

Современные аспекты в диагностике и лечении адренокортикального рака

А.В. Филимонюк, Р.В. Тедорадзе, М.Б. Шарнов, А.К. Антонов, С.В. Лунев, С.С. Четчин

Больница РАН, г. Троицк

Аденокортикальный рак (АКР) — редкое злокачественное образование, для которого до сих пор не разработаны однозначные критерии диагностики и методы лечения. В данной статье проведен анализ собственного и мирового опыта, суммированы имеющиеся стандарты. Пациентам, у которых подозревается АКР, следует проводить тщательное исследование гормонального статуса, а также широко применять различные методы визуализации. Радикальное удаление образования должно проводиться даже при наличии местнораспространенных форм заболевания, после чего в адъювантном режиме рекомендуется применение митотана; когда опухоль считается неоперабельной, к митотану следует добавить и другие химиотерапевтические препараты. В разработке находятся и несколько новых таргетных препаратов, например ингибиторы IGF-1, сунитиниб, сорафениб. Лучевая терапия является методом выбора при метастазах в кости и головной мозг.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, митотан, сунитиниб, сорафениб.

Adrenocortical cancer (ACC) is a rare malignant disease for diagnostics and treatment of which no univocal criteria have been developed yet. The given article presents world and authors' own experience; it also discusses and summarizes existing standards. If a patient is suspected of adrenocortical cancer a thorough examination of his hormonal status and various visual techniques for diagnostics should be widely applied. Radical tumor removal has to be done even in locally invasive forms; after that Mitotan is recommended in an adjuvant regime. If the tumor is considered inoperable, Mitotan should be added with other chemotherapeutic preparations. Currently, some new target preparation are being developed; for example, inhibitors IGF-1, preparations Sunitinib, Sorafenib. Radial therapy is a method of choice in case of metastases into bones and brain.

Key words: adrenocortical cancer, Mitotan, Sunitinib, Sorafenib.

Эпидемиология

Аденокортикальный рак (АКР) — редкое заболевание, встречающееся в 0,5 – 2 случаях на 1 млн, составляет 0,04 – 0,2% смертности от онкологической патологии. Но есть и исключение: в Южной Бразилии оно встречается в 10 раз чаще. Отмечается 2 пика заболеваемости: чаще всего на 5-м десятилетии жизни и у детей до 10 лет. Клинические проявления в этих возрастных группах отличаются. У 40% взрослых эндокринно-неактивное образование обнаруживают случайно или оно манифестирует болью в животе или в боку. В 60% случаев эндокринные нарушения все-таки наблюдаются: чаще всего (35%) — комбинация синдрома Кушинга и вирилизации, связанной с гиперсекрецией кортизола и андрогена надпочечниками, у 30% — слабый синдром Кушинга, в 20% — вирилизация. Феминизирующие опухоли (эстроген-продуцирующие) встречаются довольно редко — в 10%, а альдостеронсекретирующие — в 2% случаев. У детей же гормонально-активные опухоли встречаются в 90% случаев, при этом в подавляющем большинстве — альдостеронсекретирующие (изолированно — 55%, в комбинации с кортизолом — 30%). Чистый синдром Кушинга развивается в 5% случаев АКР у детей. На момент выявления образования его средний размер составляет примерно 10 см, а у 30 – 40% больных уже имеются признаки распространения заболевания.

Генетические аспекты АКР

Генетические аспекты АКР изучены достаточно хорошо. Существуют 2 синдрома, для которых характерно возникновение АКР. Синдром Li-Fraumeni, развивающийся в результате инактивации мутаций в гене опухолевой супрессии TP53, характеризуется наличием сарком мягких тканей, опухолей головного мозга и молочных желез, а также АКР. Что интересно, мутации TP53 также лежат в основе высокой частоты возникновения АКР в Южной Бразилии. Такой вывод ученых

основан на том, что больные данного региона, не связанные кровным родством, являются носителями характерной мутации R337H в гене TP53. АКР является компонентом и синдрома Beckwith–Wiedemann, при котором первоначально возникают дефекты развития, такие как макроглоссия, дефекты передней брюшной стенки (грыжа пупочного канатика), гемигипертрофия, а также специфические злокачественные опухоли, например опухоль Вильмса, гепатобластома, АКР. На генетическом уровне данный синдром связан с изменениями в 11p15, участке ДНК, кодирующем гены IGF-2, H19, CDKN1C (p57^{kip2}). Кроме того, существует предположение, что АКР может быть связан с опухолями желудочно-кишечного тракта при синдроме аденоматозного полипоза (синдром Гарднера), вызванного мутацией гена опухолевой супрессии APC. В нескольких исследованиях Gicquel и соавт. изучили опухоли надпочечников на наличие альтераций в участках 17p (содержащем ген TP53) или в 11p15 (с IGF-2/CDKN1C) и связали молекулярные данные с различиями между злокачественными и доброкачественными опухолями. Они обнаружили, что потеря p17 и структурная перестройка 11p15 (чаще всего приводящая к чрезмерной экспрессии IGF-II) были связаны со злокачественностью.

В исходном отчете Kjellman и соавт. показали, что количество хромосомных нарушений связано не только с размером очага, но и со злокачественностью процесса. Более поздние исследования опухолей взрослых и детей подтвердили, что хромосомные нарушения встречаются довольно часто при АКР и подобные нарушения не связаны с определенным местом в геноме, за исключением потери 17p (локус TP53).

Клинические аспекты

У большинства пациентов (60%) первыми проявлениями АКР становятся симптомы, возникающие при чрезмерном выбросе стероидных гормонов надпочеч-

ников. Чаще всего наблюдается быстропрогрессирующий синдром Кушинга с вирилизацией или без таковой. Андрогенсекретирующие образования женщин характеризуются гирсутизмом, облысением по мужскому типу, олигоменореей. Эстрогенпродуцирующие АКР встречаются довольно редко (у 5–10% мужчин, страдающих АКР), но если все же возникают, то их симптомы очень специфичны. Данные образования приводят к развитию гинекомастии и атрофии яичек. Редкие альдостеронпродуцирующие АКР характеризуются тяжелой гипертензией и гипокалиемией, со средними значениями калия $2,3 \pm 0,06$ ммоль/л. Тщательный анализ гормонального статуса больного позволяет в 80% случаев выявить чрезмерную секрецию стероидных гормонов надпочечников, что подтверждает надпочечниковую природу опухоли, а также служит важным маркером для проведения динамического наблюдения. При этом в клинической картине преобладают симптомы дискомфорта в брюшной полости (тошнота, рвота, ощущение переполнения желудка), также может возникать боль в спине, связанная с наличием опухолевой массы. В немецком регистре АКР ($n=489$) средний размер образований надпочечников на момент обнаружения составляет $11,6 \pm 4,7$ см (от 3 до 40 см). По данным Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина ($n=145$), у 72% пациентов опухоли имели размеры от 10 до 20 см в диаметре. В последнее время все чаще обнаруживаются опухоли до 6 см в диаметре. Логично, что на ранних стадиях АКР маленькие, а радикальное удаление подобных опухолей благоприятно для больных. Таким образом, обнаружение небольших образований надпочечников (до 5 см) является основной задачей диагностических служб. Для того чтобы избежать ошибок и не перепутать АКР с доброкачественными образованиями, необходимо тщательное динамическое наблюдение с четким контролем роста опухоли через 3–12 мес (зависит от размеров образования и его рентгенологических характеристик). Такие неспецифические симптомы, как лихорадка, похудание и снижение аппетита у пациентов с АКР, встречаются довольно редко. На самом деле, больные могут жить с большими образованиями без каких-либо клинических проявлений, только если они гормонально-неактивны.

Диагностика

В 2006 г. группа европейских ученых, занимающихся АКР (ENSAT), создала стандарты обследования больных, у которых подозревается рак коры надпочечников.

Исследование гормонального статуса

Полноценное исследование гормонального статуса пациента перед оперативным вмешательством необходимо по нескольким причинам: 1) оценка стероидного профиля необходима для установления надпочечниковой природы образования; 2) стероидный профиль может дать важную характеристику образования. Например, сочетанная гиперсекреция андрогенов и кортизола, секреция предшественников стероидных гормонов или эстрадиола у мужчин указывает на достаточно большую вероятность наличия АКР; 3) если до оперативного вмешательства не была диагностирована самостоятельная секреция кортизола, возникновение надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде может угрожать жизни больного; 4) повышенный уровень

определенных гормонов может быть маркером, используемым для дальнейшего динамического наблюдения. При проведении тщательного исследования лишь очень небольшая часть АКР может считаться гормонально-неактивной. По данным предварительно проведенного анализа стероидного профиля мочи можно сказать, что у 95% пациентов АКР автономно секретирует стероидные гормоны или их предшественники.

Визуализация

Для проведения дифференциальной диагностики образований надпочечников эффективность КТ и МРТ примерно одинаковая. Большинство АКР негетерогенны по своей структуре, края их неровные, а введенный внутривенно контрастный препарат распределяется неравномерно. При запущенной стадии отмечаются локальная инвазия или продолженный рост в нижнюю полую вену (НПВ), а также метастатические поражения лимфоузлов или других органов (печени и легких). Одинаково эффективным является применение МРТ с усилением гадолинием и техникой «chemical shift». Опять же, важным признаком, учитываемым при дифференциальной диагностике, является наличие жировых включений. Для АКР характерна плотность, сходная с плотностью тканей печени на T1-изображениях, а также промежуточная и повышенная плотность на T2-сериях. Отмечается отчетливое усиление после введения гадолиниума, а его выведение происходит довольно медленно. Основываясь на этих характеристиках, можно сказать, что чувствительность МРТ для проведения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований составляет 81–89%, а специфичность — 92–99%. МРТ может использоваться при планировании объема оперативного вмешательства, так как при МРТ отчетливо видна инвазия в НПВ и соседние органы. При наличии признаков инвазии опухоли в магистральные сосуды необходимо применение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с 4-фазным контрастированием, которое дает четкую сосудистую архитектуру и является существенным подспорьем такому инвазивному методу исследования, как ангиография. Изображения сосудов, полученные с помощью компьютерного моделирования, можно перевести в трехмерные изображения. Данное исследование позволяет грамотно и рационально планировать оперативное лечение, особенно когда возникает необходимость в резекции соседних органов и магистральных сосудов. В настоящее время для описания подозрительных новообразований надпочечников применяется протонно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -2-деокси-D-глюкозой (FDG-PET), что особенно эффективно в сочетании с КТ. Активное накопление FDG связано с усиленным метаболизмом глюкозы в опухолевых клетках, что характерно именно для злокачественных образований. В настоящее время достаточно многообещающим считается метод, включающий в себя использование метомидата в качестве усилителя радиосигнала. Метомидат избирательно связывается с 11 β -гидроксилазой и альдостеронсинтазой надпочечников. Таким образом, накопление данного вещества опухолью указывает на надпочечниковую природу образования. Данный метод может использоваться как при проведении ПЭТ с ^{11}C -метомидатом, так и для SPECT — одиночной фотонной эмиссионной КТ (single

photon emission computed tomography). Полноценная визуализация важна не только для описания первичного очага, но и для стадирования заболевания.

Нет однозначного мнения авторов в отношении целесообразности применения тонкоигольной биопсии для верификации диагноза. При грамотной оценке гормонального профиля пациента, а также при профессиональном описании КТ-, МРТ-снимков и при использовании ПЭТ ценность биопсии крайне сомнительна. Для верификации диагноза биопсию можно проводить при наличии нерезектабельного образования, если планируется лекарственная терапия.

Гистологическое исследование

Из-за отсутствия четких морфологических критериев в некоторых случаях поставить диагноз АКР достаточно сложно. По большому счету, проведение дифференциального диагноза между карциномами и аденомами основывается на морфологических критериях. Для описания злокачественных образований предложено несколько характерологических шкал. Чаще всего используется система Weiss, включающая в себя 9 морфологических признаков: 3 параметра, описывающих структуру опухоли (характеристика цитоплазмы, диффузное расположение клеток, наличие некротических изменений), 3 цитологических критерия (проявления атипичности, наличие атипичных фигур митоза, митотический индекс) и 3 параметра, характеризующих инвазию опухоли (инвазия вен, синусов и прорастание капсулы). Важную информацию дает и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Экспрессия Ki-67 помогает как в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей, так и в определении дальнейшего прогноза. По данным разных авторов, у АКР и аденом различия могут колебаться в пределах 1,5 и 4%. В исследовании, включающем в себя 17 больных, безрецидивная выживаемость была небольшой у больных с индексом Ki-67, равным 7%. По данным немецкого регистра АКР, высокая экспрессия Ki67 практически всегда ассоциирована с плохим прогнозом. Для подтверждения надпочечниковой природы образования могут использоваться Мелан А, D11, ингибин а и SF-1. Кроме того, АКР чаще всего негативны по хромогранину А, цитокератинам и S100. В последнее время для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями используются новые маркеры: потеря гетерозиготности (LOH) по 17p13, гиперэкспрессия инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF-2), циклин-Е, матриксная металлопротеиназа-2 (mmp-2), активность теломеразы, топоизомераза IIa и N-кадгерин. Однако ни один из этих маркеров до сих пор не вошел в широкую практику. Для них также не была доказана высокая эффективность. Таким образом, ИГХ-маркеры все еще не могут заменить шкалу Weiss.

Стадирование АКР

UICC и ВОЗ впервые опубликовали систему стадирования в 2004 г. (см. таблицу). Однако, по данным последних исследований, данная система, основанная на классификации Macfarlane в модификации Sullivan, не обладает прогностической значимостью, так как выживаемость при II и III стадиях отличается незначительно. Кроме того, было показано, что у пациентов с IV стади-

Система стадирования АКР

Стадия	UACC/WHO 2004	ENSAT 2008
I	T1N0M0	T1N0M0
II	T2N0M0	T2N0M0
III	T1N1M0, T2-3N0M0,	T1-2N1M0, T3-4N0-1M0
IV	T1-4N0-1M1, T3N1M0, T4N0-1M0	T1-4N0-1M1

T1 - размеры опухоли – до 5 см, T2 – размеры опухоли – более 5 см, T3 – любой размер опухоли с местной инвазией в окружающие ткани, T4 – любой размер опухоли с прорастанием в окружающие органы, печень, почки, поджелудочную железу, нижнюю полую вену (ENSAT: + опухолевый тромб нижней полой/почечной вены).

N0 – регионарные лимфатические узлы не увеличены; N1 – имеются метастазы в лимфатические узлы.

M0 – нет отдаленных метастазов; M1 – есть отдаленные метастазы.

ей при наличии отдаленных метастазов прогноз значительно хуже, чем при их отсутствии. Именно поэтому ENSAT предложила новую TNM-классификацию (см. таблицу). В ней III стадия заболевания характеризуется опухолевой инфильтрацией окружающих тканей или опухолевым тромбозом нижней полой/почечной вены, или наличием метастатического поражения лимфоузлов, тогда как IV стадия ставится при обнаружении отдаленных метастазов. Классификация ENSAT очень помогает в определении прогноза пациентов с АКР.

Лечение

Всем пациентам с I–II стадией заболевания и большинству с III стадией должно проводиться полноценное удаление опухоли. При наличии образований, распространяющихся на окружающие ткани и врастающих в соседние органы, следует проводить одномоментную резекцию почки, печени, селезенки, поджелудочной железы (ПЖ), желудка, кишки, НПВ. Удаление должно производиться единым блоком с первичным очагом. Наличие опухолевых тромбов в НПВ или в почечной вене не является противопоказанием к выполнению радикального оперативного вмешательства, однако требует применения искусственного кровообращения. В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина М.И. Давыдовым разработана и внедрена методика удаления опухолевых тромбов из НПВ при раке почки ($n=280$) без использования искусственного кровообращения. Мы с успехом используем данную методику при удалении опухолевых тромбов при АКР ($n=7$). При выборе операционного доступа большинство авторов отдают предпочтение трансабдоминальному, позволяющим безопасно работать в аортокавальной зоне, выполнять адекватную лимфодиссекцию и удалять опухоли больших размеров. Забрюшинные и поясничные доступы имеют лишь исторический интерес. Довольно спорной является проблема использования лапароскопических вмешательств в лечении АКР. С тех пор как в 1992 г. была впервые проведена данная операция, она стала методом выбора при доброкачественных образованиях надпочечников диаметром меньше 6 см. В настоящее время принято считать, что открытая адреналэктомия при наличии АКР показана при инвазии соседних органов, наличии увеличенных лимфоузлов или при опухолях больше 10–

12 см в диаметре. Cobb и соавт. провели обзор имеющейся литературы и привели данные о 25 больных, которым проводилось лапароскопическое оперативное вмешательство по поводу АКР. У 40% больных возникли рецидивы заболевания или интраоперационная диссеминация. Gonzalez и соавт. также отметили высокий процент рецидивов лапароскопически удаленных АКР. Поэтому лапароскопические адrenaлэктомии при АКР должны проводиться только в адекватно организованных проспективных научных исследованиях.

Если вмешательство было выполнено не радикально, а проведение повторных операций не показано, необходимо использование дополнительных методов лечения. Однако даже после выполнения условно радикальных вмешательств риск возникновения рецидива остается достаточно высоким, в пределах 60–80%, что в свою очередь также обосновывает необходимость проведения адьювантной терапии большинству пациентов. В ретроспективном исследовании, проведенном Terzolo и соавт., отмечается значительное увеличение общей и безрецидивной выживаемости больных при использовании митотана в адьювантном режиме. Кроме того, в некоторых ситуациях предлагается использовать воздействие лучевой терапии на ложе удаленной опухоли при наличии факторов риска возникновения рецидивов. Лучевая терапия может быть полезна больным с местнораспространенным процессом (III стадия), а также при подозрении на потенциально агрессивное течение заболевания (например, если Ki-67 больше 20%). При этом лучевую терапию следует начинать не позднее 3 мес после операции. Рекомендуется использовать метод стандартного фракционирования, РОД 1,8–2 Гр 1 раз в день, 5 дней в неделю в течение 5–6 нед. При этом СОД должен быть не меньше 40 Гр, а лучше всего 50–60 Гр.

При возникновении рецидива АКР в первую очередь необходимо думать о возможности его оперативного удаления. Операцию следует выполнять, если есть возможность полноценно убрать очаг, а также если после первоначальной операции прошло больше 4 мес. После операции необходима адьювантная терапия. При отсутствии отдаленных метастазов рекомендуется проводить облучение ложа удаленного рецидива. Если рецидив возник, несмотря на адьювантное применение митотана, к нему можно добавить другие противоопухолевые препараты (например, стрептозотоцин). Прогноз у таких больных напрямую зависит от времени возникновения рецидива. При его развитии через 24 мес и позднее после оперативного удаления первичного очага он значительно лучше. Если очаг расценивается как неоперабельный, пациенту следует проводить лечение по той же методике, что и при метастатическом поражении. При наличии доказанных метастатических очагов заболевание должно рассматриваться как системное, и, следовательно, лечиться соответственно. Однако, если есть возможность радикально удалить первичный и метастатические очаги (одномоментно или в два этапа), это необходимо сделать, после чего провести адьювантную терапию митотаном. Альтернативным вариантом лечения вторичного поражения печени при наличии очагов до 5 см является радиочастотная абляция, но всегда необходимо взвешивать все плюсы и минусы данной процедуры. С нашей точки зрения, выполнение циторедуктивных операций не оправдано,

так как после подобных травматичных вмешательств восстановление проходит достаточно долго, что приводит к задержке проведения необходимого системного лечения. Исключением могут считаться больные с тяжелыми проявлениями синдрома Кушинга, когда циторедукция гормонально-активного образования может способствовать купированию проявлений заболевания. При неоперабельности опухоли на первый план выходит лекарственная терапия митотаном. Однако, если заболевание течет агрессивно (например, при быстром росте опухоли, Ki-67 больше 20%), а также при возникновении прогрессирования, несмотря на проводимое лечение данным препаратом, большинство авторов рекомендуют добавлять к лечению другие цитостатики. У нелеченых пациентов чаще всего начинают терапию с быстрого увеличения доз митотана, а через 4 нед после начала, в соответствии с концентрацией митотана в крови, решается вопрос о возможности добавления к терапии дополнительных цитостатиков. Если оказывается, что митотан усваивается достаточно хорошо (концентрация его в крови больше 8 мг/л), препарат продолжает применяться в монорежиме. Если же его меньше 4 мг/дл, необходимая концентрация (14 мг/дл) может быть достигнута минимум за 4 мес, поэтому к митотану необходимо добавить другие препараты. Наилучшие результаты были продемонстрированы A. Berruti и соавт. [4] при совместном применении митотана с эпозидом, доксорубицином и цисплатином. По критериям ВОЗ, из 72 больных ответ на терапию наблюдался у 49%, причем у 5 пациентов отмечался полный регресс опухоли. При использовании комбинации митотана и стрептозотоцина ответ наблюдался в 36% случаев. На момент написания данной статьи проводится исследование 3-й фазы по изучению данных схем. Ориентировочно, результаты будут опубликованы уже 2012 г. Учитывая тот факт, что АКР синтезируют большое количество IGF-2, который работает посредством рецептора IGF-1, блокада данного рецептора может считаться довольно интересным вариантом таргетного воздействия. Уже начаты первые исследования, однако результаты пока не опубликованы. Кроме того, перспективным считается и применение ингибиторов тирозинкиназы. Опять же данные до сих пор ограничены. До сих пор продолжается изучение эффективности сунитиниба в качестве монотерапии при опухолях, резистентных к платиносодержащим режимам. Кроме того, Alfredo Berruti с европейскими коллегами проводит исследование комбинации сорафиниба (400 мг b.i.d. per os) с метрономным паклитакселом (60 мг/м² в неделю внутривенно). Хотя пока нет значительных успехов в применении таргетных препаратов, прорыв ожидается уже в следующем десятилетии.

В настоящее время уже можно с уверенностью сказать, что АКР не является радиорезистентной опухолью. Таким образом, при наличии клинически значимых метастатических очагов лучевую терапию можно применять и с паллиативной целью, что в первую очередь касается вторичного поражения костей. Кроме того, она может использоваться при наличии нерезектабельных очагов в брюшной полости, сопровождающихся болевым синдромом, обструкцией тонкой кишки и магистральных сосудов, а также, довольно редко, при метастатическом поражении головного мозга.

Прогноз

В целом при АКР прогноз считается не слишком хорошим, что обосновывает продолжение поиска новых подходов к лечению. По данным разных авторов, общая выживаемость больных составляет от 16 до 44%. Суммируя данные разных авторов и собственный опыт, мы получили следующие цифры: 5-летняя выживаемость составила 47% (41–52%), а 10-летняя — 41% (34–46%). Разумеется, это напрямую зависит от стадии заболевания. Так, при I стадии 5-летняя выживаемость составляет 84%, при II стадии — 63%, при III стадии — 51% и 15% при IV (при использовании классификации ENSAT). Другие факторы прогноза выделить достаточно сложно. Общее состояние, возраст и пол практически не имеют никакого значения. Большие размеры образования (диаметр больше 12 см) чаще всего ассоциируются с плохим прогнозом, даже при полном удалении опухоли. Кроме того, высокий митотический индекс, наличие очагов некроза, атипичных фигур митоза, высокий уровень Ki-67 и мутации в TP53 чаще встречаются при распространенном процессе и характеризуют плохой прогноз. Мы считаем, что лишь Ki-67 может считаться важным иммуногистохимическим прогностическим фактором.

Литература

1. Abiven G., Coste J., Groussin L. et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2006. — Vol. 91. — P. 2650–2655.
2. Almeida M.Q., Fragoso M.C., Lotfi C.F. et al. Expression of IGF-II and its receptor in pediatric and adult adrenocortical tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2008. Sep; 93 (9). — P. 3524–3531.
3. Assie G., Antoni G., Tissier F. et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* — 2007. — Vol. 92. — P. 148–154.
4. Berruti A., Terzolo M., Sperone P. et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer*. — 2005. — Vol. 12. — P. 657–666.
5. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *Journal of Endocrinological Investigation*. — 2006. — Vol. 29. — P. 298–302.
6. Fassnacht M., Johanssen S., Quinkler M. et al. Limited prognostic value of the 2004 UICC staging classification for adrenocortical carcinoma - proposal for a revised TNM classification. *Cancer*. — 2009, Jan 15. — Vol. 115 (2). — P. 243–250.
7. Han S.J., Kim T.S., Jeon S.W. et al. Analysis of adrenal masses by 18F-FDG positron emission tomography scanning. *International Journal of Clinical Practice*. — 2007. — Vol. 61. — P. 802–809.
8. Ilias I., Sahdev A., Reznek R.H. et al. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer*. — 2007. — Vol. 14. — P. 587–599.
9. Kebebew E., Reiff E., Duh Q.Y. et al. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World Journal of Surgery*. — 2006. — Vol. 30. — P. 872–878.
10. Kirschner L.S. Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2006. — Vol. 91. — P. 14–21.
11. Libe R., Fratticci A. & Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer*. — 2007. — Vol. 14. — P. 13–28.
12. Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine Reviews*. — 2004. — Vol. 25. — P. 309–340.
13. Morimoto R., Satoh F., Murakami O. et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocrine Journal*. — 2008. — Vol. 55. — P. 49–55.
14. Park B.K., Kim C.K., Kim B. et al. Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses. *Radiology*. — 2007. — Vol. 243. — P. 760–765.
15. Samntra V., Vassilopoulou-Sellin R & Fojo AT. A phase II trial of gefitinib monotherapy in patients with unresectable adrenocortical carcinoma (ACC). *Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*. — 2007 [abstract no 15527].
16. Sasano H., Suzuki T. & Moriya T. Recent advances in histopathology and immunohistochemistry of adrenocortical carcinoma. *Endocrine Pathology*. — 2006. — Vol. 17. — P. 345–354.
17. Schlamp A., Hallfeldt K., Mueller-Lisse U. et al. Recurrent adrenocortical carcinoma after laparoscopic resection. *Nature Clinical Practice, Endocrinology & Metabolism*. — 2007. — Vol. 3. — P. 191–195. quiz 1 p following 195.
18. Scheingart D.E., Doherty G.M., Gauger P.G. et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. — 2005. — Vol. 12. — P. 667–680.
19. Song J.H., Chaudhry F.S. & Mayo-Smith W.W. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR American Journal of Roentgenology*. — 2008. — Vol. 190. — P. 1163–1168.
20. Terzolo M., Angeli A., Fassnacht M. et al. Adjuvant mitotane treatment in patients with adrenocortical carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. — 2007. — Vol. 356. — P. 372–380.
21. Quinkler M., Hahner S., Wortmann S. et al. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2008. — Vol. 93. — P. 2057–2062.