

Комбинированное лечение местно-распространенного адренокортикального рака

Н.А. Майстренко¹, П.Н. Ромашенко¹, Р.В. Орлова², А.И. Бабич¹

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова¹, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» МО РФ; 194044г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, E-mail:*

babich@medex-group.com¹.

*Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет СПбГУ;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-ая линия Васильевского острова 8а. E-mail:*

orlova_rashida@mail.ru²

Резюме. Проанализированы результаты обследования и лечения 96 больных адренокортикальным раком, среди которых местно-распространенная форма III стадии заболевания (T1-4N1M0; T3-4N0M0 по классификации ENSAT) установлена у 51 пациента. Все больные оперированы открытыми оперативными доступами. Объем выполненных оперативных вмешательств заключался в удалении надпочечника вместе с паранефральной клетчаткой и пакетом регионарных лимфатических узлов у 28 больных АКР, удаление правого надпочечника и тромба из нижней полой вены – у 2, адреналэктомия и нефрэктомия – у 19. Большинство больных (52,2%) III стадией АКР, которым проводилось только хирургическое лечение (контрольная группа), умерли в 1 год после оперативного вмешательства от прогрессирования заболевания. У пациентов основной группы, получавших комбинированное лечение (адреналэктомия и неoadъювантная полихимиотерапия на основе препаратов платины и таксанов), пик смертности наблюдался через 2 года после операции. Однолетняя выживаемость у больных контрольной и основной групп составила 47,8% и 96,4% соответственно, 2-х летняя – 8,7% и 46,4%, 3-х летняя – 4,4% и 32,2%, 4-х летняя – 4,4% и 10,7%. Общая 5-летняя выживаемость для обеих групп составила 0%. Установлено, что комбинированное лечение больных местно-распространенными формами адренокортикального рака в объеме адреналэктомии с удалением забрюшинной клетчатки и проведением полихимиотерапии, обеспечивает увеличение длительности безрецидивного периода заболевания и общей выживаемости.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, адреналэктомия, полихимиотерапия адренокортикального рака, комбинированное лечение адренокортикального рака.

Combined treatment of locally advanced adrenocortical cancer

N.A. Maystrenko¹, P.N. Romaschenko¹, R.V. Orlova², A.I. Babich¹

Military-Medical Academy. CM. Kirova¹, FGBVOU VPO "Military Medical Academy. CM.
Kirov "

Saint Petersburg State University, St. Petersburg State University Faculty of Medicine

Resume. The results of examination and treatment of 96 patients with adrenocortical cancer have been analyzed. 51 patients was on III stage of disease (T1-4N1M0; T3-4N0M0 classification ENSAT). All patients (on III stage) were operate with open access. The surgical procedure include removing the adrenal gland with perirenal and fiber package of regional lymph nodes in 28 patients AKP, removing of the right adrenal gland and thrombus of the inferior vena cava - in 2 patients, adrenalectomy and nephrectomy - in 19. The majority of patients (52.2%) on stage III, who underwent only surgical treatment (control group), died at 1 year after surgery from disease progression. In the main group patients receiving surgical treatment and neoadjuvant chemotherapy on the basis of platinum-including agent and taxanes, the peak of mortality was observed after 2 years after surgery. One-year survival rate for patients in the control and main group comprised 47.8% and 96.4%, respectively, 2-year - 8.7% and 46.4%, 3-year - 4.4% and 32.2%, 4-year - 4.4% and 10.7%. The overall 5-year survival for both groups was 0%. It was found that the combined treatment of patients with locally advanced forms of adrenocortical cancer in the amount of adrenalectomy with the removal of retroperitoneal fat and conduct of chemotherapy, provides an increase in the duration of disease-free interval and overall survival.

Keywords: adrenocortical carcinoma, adrenalectomy, adrenocortical cancer chemotherapy, combined treatment of adrenocortical cancer.

Введение. Лечение больных аденокортикальным раком (АКР) на сегодняшний день остаётся одним из сложных разделов эндокринной хирургии и онкологии. АКР чаще развивается у лиц наиболее трудоспособного возраста (на 4-5 декаде жизни), при этом более чем в 60% случаев его первичной диагностики определяются местно-распространенные и метастатические формы заболевания (III и IV стадии по классификации ENSAT) [15,16]. Сложности своевременной диагностики АКР на ранних стадиях заболевания объясняются отсутствием специфических клинических проявлений заболевания, характерных лабораторных маркеров, трудностями интерпретации результатов лучевых методов топической диагностики, а так же морфологической верификации удаленной опухоли [8,11,18]. Общий прогноз у больных АКР неблагоприятен. Без проведения лечения пациенты местно-распространенными и метастатическими формами АКР погибают через 14 и 6 месяцев соответственно [9,18,23]. После хирургического лечения АКР I-III стадии общая 5-ти летняя выживаемость варьирует между 37% и 48%, а IV стадии – 0% [8,11,15,18,20]. В настоящее время отсутствует единый подход в лечении пациентов данной категории. Единственным потенциально радикальным методом лечения можно считать хирургическое удаление опухоли. При этом наиболее высокие показатели общей 5 летней выживаемости до 80% наблюдаются после адреналэктомии по поводу АКР у пациентов на I и II стадиях заболевания [17,26].

Несмотря на более чем 50-летнюю историю применения химиотерапевтических (ПХТ) препаратов для лечения злокачественных новообразований надпочечников основные вопросы химиотерапии АКР остаются нерешенными в связи с редкой встречаемостью заболевания, немногочисленностью групп пациентов, у которых была проведена химиотерапия, отсутствием многоцентровых, рандомизированных исследований, многообразием химиотерапевтических препаратов и их малой эффективностью. Считается, что основной причиной неэффективности и отказа от проведения стандартной ПХТ является множественная лекарственная устойчивость, которая развивается в результате экспрессии продуктов MDR1 гена (multi drug resistance). При этом доказано, что в клетках АКР наблюдается высокая экспрессия продукта MDR1 гена (multi drug resistance) — Р-гликопротеина, что обуславливает неэффективность применения стандартных схем цитостатической терапии у больных АКР. Поэтому до настоящего времени в литературе не утвердилось общепризнанной схемы, а так же показаний для проведения ПХТ лечения больных АКР [22]. Не решенными остаются

вопросы, касающиеся целесообразности проведения химиотерапии у больных после адреналэктомии по поводу АКР I и II стадии [10,13,21].

На сегодняшний день представляется необходимым формирование показаний к применению и обоснование лечебных схем ПХТ у больных АКР на поздних стадиях (III-IV по WHO и III по ENSAT) заболевания [12, 28].

Все это определяет актуальность вопросов, связанных с диагностикой и лечением данного заболевания на современном этапе развития медицины.

Представляется целесообразным определение предикторов неблагоприятного прогноза развития заболевания на основании оценки биологического потенциала опухоли с применением морфологических и иммуногистохимических методик, а так же длительности безрецидивного периода заболевания (БРП) у больных, получающих комбинированное лечение на поздних стадиях заболевания.

Цель исследования – оптимизировать тактику комбинированного лечения больных местно-распространенными формами адренокортикального рака.

Материалы и методы. Изучены результаты обследования и лечения 96 больных АКР, находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии им. С.П.Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере в период с 1964 по 2012 год.

Критериями включения больных в исследование явились: согласие больного; возраст старше 18 лет; морфологически верифицированный адренокортикальный рак; распространенность онкологического процесса соответствующая III стадии заболевания по классификации ENSAT - без отдаленных метастазов (T1-4N1M0; T3-4N0M0) [15,16]; выполненное оперативное вмешательство с использованием открытых хирургических доступов.

Применение данных критериев позволило включить в исследование 51 пациента с местно-распространенными формами АКР, которые были разделены на 2 группы. Контрольную группу (n=23) составили больные АКР, которым осуществляли только хирургическое лечение. В основную группу (n=28) включены пациенты, которым выполняли комбинированное лечение: адреналэктомию в сочетании с ПХТ в послеоперационном периоде на основе платиносодержащих препаратов (таксан + цисплатин – у 23 пациентов; доксорубин + цисплатин – у 5). У 11 больных с повышенной секрецией кортикостероидов после операции (резекция R1) в качестве ингибитора стероидогенеза применяли митотан. Количество циклов ПХТ варьировало от

2 до 6. Первый цикл ПХТ проводили в раннем послеоперационном периоде (медиана проведения – в течение 14 дней). Во время проведения ПХТ оценивали частоту развития диспепсических расстройств, изменения в показателях клинического анализа крови. В отдаленном периоде изучали показатель общей выживаемости.

В контрольную и основную группы были включены пациенты сопоставимые по основным показателям – клиническим проявлениям, выраженности гормональной активности и размерам опухоли. Достоверных различий по данным показателям в обеих группах пациентов не было. Средний возраст больных АКР, которым выполняли только хирургическое лечение составил $41,5 \pm 4,3$ лет, комбинированное лечение – $45,5 \pm 3,4$. Среди пациентов в обеих группах преобладали женщины (65%). Лабораторная диагностика была традиционной для данного контингента пациентов и включала оценку гормонального статуса, предшественников стероидных гормонов и метаболитов катехоламинов [1–3,17,19]. Топическая диагностика заключалась в использовании различных современных неинвазивных (ультразвукового исследования, компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии совмещенной с компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографии) и миниинвазивных (трепан-биопсия) методов исследования, получивших широкое применение и описание их выполнения в современной литературе [4,5,7,17].

Удаленные опухоли надпочечников подвергнуты морфологическому изучению. При гистологической оценке опухолей руководствовались системой, предложенной L.M. Weis (1984) [29]. Иммуногистохимические (ИГХ) методики изучения препаратов использовали у 28 больных, у которых проводилось ПХТ лечение. Обязательным исследованием при ИГХ были следующие показатели, характеризующие биологический потенциал опухоли: индекс Ki-67; количество митозов в 1 поле зрения; наличие участков некрозов в опухоли.

Статистическая обработка данных осуществлялась на IBM-совместимом персональном компьютере серии CPU INTEL Celeron 2300 с помощью программы STATISTICA for Windows. Применялись методы статистического описания переменных, корреляционного, регрессионного, дисперсионного и дискриминантного анализа. Достоверность различий переменных в выборках оценивали по Т-критериям Стьюдента и Фишера (достоверным считали различие при $p < 0,05$ и $f < 0,05$). Для обозначения размеров и числовых значений общепринятых физических величин использовали единицы СИ. Для каждого диагностического метода рассчитывали чувствительность – способность метода устанавливать наличие изменений, когда они есть.

Результаты и их обсуждение. Клинические проявления АКР разной степени выраженности наблюдали у всех больных. Основными жалобами у 92% больных были боли в животе или поясничной области на стороне поражения, выраженная картина синдрома эндогенного гиперкортизолизма отмечена у 76% больных. Все больные предъявляли жалобы на общую слабость, выраженное снижение работоспособности.

Изменения в клиническом анализе крови отмечены у 37% больных АКР в виде различной степени выраженности анемии и увеличения показателя СОЭ. В биохимическом анализе крови значимых отклонений от нормы не наблюдали. При оценке гормонального статуса у всех больных выявлено повышение кортизола крови до 1142 ± 26 нмоль/л, уровня дегидроэпиандростерон-сульфата в крови до 1203 ± 45 мкг/дл. Так же у всех больных был повышен уровень экскреции 17-КС и 17-ОКС в суточной моче до $112,3 \pm 15$ мкмоль/сутки и 17-КС до $68,8 \pm 10,7$ мкмоль/сут соответственно.

У 32 больных опухоль располагалась в правом надпочечнике, у 19 – в левом. Средний диаметр опухолей по данным СКТ составил $11 \pm 2,7$ см. Плотность опухолей при нативной СКТ была в среднем $47,8 \pm 4,3$ ед. Ну и повышалась на 1 минуте после внутривенного введения контрастного вещества до $84,3 \pm 3,7$ ед. Ну.

При выполнении адреналэктомии у пациентов придавали выбору рационального оперативного доступа, обеспечивающего: 1) полное удаление АКР «en-block» с оставшейся частью надпочечника, окружающей жировой тканью и пакетом регионарных лимфатических узлов; 2) проведение всех манипуляций без повреждения капсулы опухоли; 3) возможность выполнения комбинированных органных резекций при выявлении инвазии опухоли в прилегающие органы.

Все больные оперированы открытыми оперативными доступами (торакофренотомия ($n=33$) при правосторонней локализации опухоли выполнена у 15 пациентов, при левосторонней – у 18; торакофренолапаротомия ($n=2$) осуществлена при правосторонней локализации опухоли; лапаротомия ($n=16$) при локализации опухоли в правом надпочечнике выполнена у 15 пациентов, в левом – у 1 пациента).

Объем выполненных оперативных вмешательств заключался в удалении надпочечника вместе с паранефральной клетчаткой и пакетом регионарных лимфатических узлов – у 28 больных АКР, удалении правого надпочечника и тромба из нижней полой вены – у 2, адреналэктомии и нефрэктомии – у 19. Удалить опухоль полностью единым блоком не удалось у 2 больных, которым выполнено циторедуктивное оперативное вмешательство.

Наиболее частым интраоперационным осложнением, которое наблюдали у 6 больных было кровотечение в зоне оперативного вмешательства: из нижней полой вены (НПВ) у 2 пациентов, ложа удаленного надпочечника – у 2, из селезенки – у 2. Во всех случаях с кровотечением удалось справиться путем ушивания дефекта НПВ, прошиванием и перевязкой кровоточащих сосудов при кровотечении из ложа надпочечника, спленэктомией при повреждении селезенки. Объем кровопотери при этом не превышал 700 мл. Летальных исходов не было. Из послеоперационных осложнений преобладали легочные осложнения: нижнедолевая пневмония на стороне оперативного вмешательства развилась у 8 пациентов, реактивный плеврит – у 7. На фоне консервативного лечения у всех пациентов легочные осложнения разрешились. Количество осложнений в интра- и послеоперационного периода было сопоставимо у больных обеих групп.

Пациенты основной группы во время проведения ПХТ переносили лечение удовлетворительно. Оснований в отказе от проведения ПХТ ввиду ее токсичности не было. После проведения первого сеанса ПХТ на 3-5-е сутки больные отмечали жалобы на диспептические расстройства: тошноту у 15 (51,7%) пациентов; рвоту – у 5 (17,8%); снижение аппетита и расстройства стула – у 12 (42,9%). В конце лечения пациенты предъявляли жалобы на общую слабость, иногда головокружение. В каждом случае эти жалобы удавалось купировать приемом противорвотных средств, инфузионной терапией, приемом обезболивающих и успокоительных средств. Высокую частоту диспептических расстройств объясняли применением цисплатина, являющегося высокотоксичным, в том числе высокоэметогенным препаратом, что согласуется с данными других авторов [14]. После проведения первого курса ПХТ лейкопению, тромбоцитопению 3-4 степени не отмечали. После проведения второго курса ПХТ лейкопения 3-й степени была у 3 (10,7%) больных, тромбоцитопения – у 1 (3,6%). Лейкопению и тромбоцитопению 4-й степени не наблюдали. После проведения третьего курса ПХТ лейкопения 3-й степени была у 6 (21,4%) больных, тромбоцитопения – у 5 (18,0%). Нарастание токсического эффекта объясняли накоплением в организме продуктов метаболизма препаратов, взаимопотенцирующих токсический эффект.

Прием митотана так же довольно хорошо переносился пациентами, несмотря на то, что они получали его не изолированно, а вместе с другими химиопрепаратами. Тошноту и головокружение периодически отмечали 4 из 11 больных, однако, данные жалобы купировались приемом противорвотных средств и не потребовали отмены препарата.

Следовательно, общая переносимость комбинированного лечения была удовлетворительная, а частота токсических осложнений 3-й и 4-й степени не была выше, чем при лечении злокачественных новообразований других локализаций.

Изучение отдаленных результатов для прогнозирования исходов заболевания осуществлено у всех пациентов контрольной и основной групп. В различные сроки после операции умерли все больные. На диаграмме 1 представлены сведения о длительности жизни пациентов исследуемых групп.



Диаграмма 1. Длительность общей выживаемости у больных местно-распространенными формами адренокортикального рака.

Показатели длительности безрецидивного периода (БРП) заболевания и общей выживаемости (ОВ) для больных обеих групп представлены в таблице 1:

Таблица 1

Длительность безрецидивного периода и общей выживаемости
у больных АКР в исследуемых группах

Показатели жизни отдаленного периода	Контрольная группа (n=23)	Исследуемая группа (n=28)
Безрецидивный период, мес	7,6±2,7*	14,9±5,5*
Общая выживаемость, мес	14,2±3,6**	29,7±4,4**

*и**значения статистически значимые ($p<0,05$)

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных получавших ПХТ в послеоперационном периоде отмечены лучшие отдаленные результаты лечения. Различия в длительности БРП и ОВ оказались статистически значимыми ($p<0,05$), и в 2 раза выше в группе больных получавших ПХТ.

Большинство больных (52,2%) III стадией АКР, у которых проводилось только оперативное лечение умерли в 1 год после оперативного вмешательства. У больных получавших комбинированное лечение пик смертности наблюдался через 2 года после операции. Однолетняя выживаемость у больных контрольной и основной групп составила 47,8% и 96,4% соответственно, 2-х летняя – 8,7% и 46,4%, 3-х летняя – 4,4% и 32,2%, 4-х летняя – 4,4% и 10,7%. Общая 5-летняя выживаемость для обеих групп составила 0%.

Нами обращено внимание на тот факт, что более половины пациентов, которым проводилось хирургическое и комбинированное лечение умерли в первые 24 месяца после оперативного лечения. Проведенные нами клинико-морфологические сопоставления позволили объяснить такие результаты высоким биологическим потенциалом злокачественности АКР у данных пациентов. Считается, что высоким потенциалом злокачественности обладает АКР с индексом Ki-67 более 10%, и количеством митозов более 10 в поле зрения [15,24]. При наличии АКР с такими показателями большинство авторов рекомендует применять наиболее агрессивные варианты ПХТ [17,25,27]. Для поиска объективных критериев оценки биологического потенциала злокачественности нами проведено сопоставление показателя ОВ со значениями индекса Ki-67, количеством митозов в поле зрения. Установлено, что низкая выживаемость (менее 16 месяцев) наблюдалась у больных, опухоли НП у которых имели значения Ki-67 более 75% в сочетании с наличием некрозов в ткани опухоли и количестве митозов более 30 в поле зрения (индекс корреляции – 0,85). Отмечено, что в группе больных с наименьшей выживаемостью наблюдалась гиперпродукция кортизола в послеоперационном периоде. Для пациентов с наибольшей длительностью общей выживаемости в послеоперационном периоде на фоне проведения ПХТ были характерны сочетание значений индекса Ki-67 менее 75% с числом митозов в поле зрения менее 10. Корреляции с наличием участков некроза в опухоли не отмечено (индекс корреляции – 0,125). Кроме того, у всех пациентов с относительно высокой выживаемостью в послеоперационном периоде отсутствовала повышенная секреция кортизола. Полученные нами данные относительно биологического потенциала опухоли отличаются от сведений некоторых современных исследователей, что

говорит о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса. Оценка отдаленных результатов позволила установить, что важным показателем потенциала злокачественности АКР является длительность БРП. По нашим наблюдениям данный показатель является независимым предиктором благоприятного течения заболевания и высокой ожидаемой продолжительности жизни при его значениях 12 и более месяцев. Нами обращено внимание, что оценивать биологический потенциал АКР только на основании какого-то одного критерия или по результатам полученных с применением одной методики некорректно. Так у 1 больного АКР при Ki-67 равном 65%, наличии участков некроза в опухоли и количестве митозов более 20 в поле зрения и длительностью БРП 9 месяцев было отмечено максимальное значение ОВ – 56 месяцев. Это свидетельствует о гетерогенности АКР и необходимости дальнейшего поиска прогностических маркеров агрессивности течения злокачественного процесса.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения у больных местно-распространенными формами АКР ПХТ и детальном морфологическом исследовании удаленных опухолей с применением разных методик, а также обследовании пациентов после проведения первичного оперативного лечения с регулярностью через каждые 6 месяцев, что позволит составить верное представление о прогнозе течения заболевания, выявить ранний рецидив опухоли, выбрать оптимальный вариант лечения. Достоверно лучшие отдаленные результаты комбинированного лечения больных АКР позволяют думать о целесообразности изучения вопроса применения адъювантной ПХТ у больных АКР на всех стадиях опухолевого процесса, а не только при поздних стадиях заболевания.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у всех больных на III стадии заболевания АКР, необходимо проводить ПХТ лечение. При этом о высоком риске раннего рецидива и неблагоприятного течения заболевания свидетельствует значение Ki-67 более 75% в сочетании с наличием некрозов в ткани опухоли и количестве митозов более 30 в поле зрения. Для больных находящихся на поздних стадиях заболевания длительность БРП 12 и более месяцев является независимым предиктором благоприятного течения заболевания и высокой ожидаемой продолжительности жизни. Длительность БРП менее 9 месяцев у больных на IV стадии заболевания является предиктором неблагоприятного прогноза и низкой ожидаемой продолжительности жизни.

Таким образом, комбинированное лечение больных местно-распространенными формами адренокортикального рака в объеме адреналэктомии с удалением забрюшинной

клетчатки и проведением полихимиотерапии на основе препаратов платины и таксанов, обеспечивает увеличение длительности безрецидивного периода заболевания и общей выживаемости.

Список литературы:

1. Бритвин Т.А. Диагностика и лечение аденокортикального рака: пособие для врачей / Т. А. Бритвин – М.: Моники, 2008. – 23 с.
2. Великанова Л. Диагностическое значение ВЭЖХ кортикостероидов при различных патологиях системы гипофиз – кора надпочечников / Л. Великанова, Л. Карцова, Е. Бессонова, О. Шафигулина, ЗР Серебрякова, ИП Милютина // Клиническая лабораторная диагностика – 2001. – № 10. – С. 34 – 35.
3. Леонард Д. Эндокринология М.: Медицина, 1986. – 167 – 186 с.
4. Майстренко Я.А. Опухоли надпочечников / под ред. В.С. Савельев, А.И. Кириенко. М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. – 864 с.
5. Мельниченко Г.А. Проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению аденокортикального рака / Г. А. Мельниченко, И. С. Стилиди, В. А. Горбунова, Б. Я. Алексеев, Д. Г. Бельцевич, А. О. Райхман, Н. С. Кузнецов, Н. В. Жуков, В. Ю. Бохан // Эндокринная хирургия – 2014. – № 1. – С.4 – 26.
6. Филимонюк А. В. Анатомо-топографические обоснования выбора хирургического доступа к надпочечникам при аденокортикальном раке / А. В. Филимонюк, Н. В. Харченко, Б. И. Леонов, А. А. Каниболоцкий, А. К. Антонов, А. М. Потемкин // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание – 2013. – № 1. – С. 69.
7. Цыб А. Тонкоигольная биопсия под ультразвуковым наведением в диагностике опухолей органов малого таза / А. Цыб, Г. Нестайко, Г. Гришин // Мед. радиология – 1993. – Т. 38 – № 4. – С.43 – 46.
8. Abiven G. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. / G. Abiven, J. Coste, L. Groussin, P. Anract, F. Tissier, P. Legmann, B. Dousset, X. Bertagna, J. Bertherat // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Т. 91 – № 7. – P. 2650–2655.
9. Ayala-Ramirez M. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. / M. Ayala-Ramirez, S. Jasim, L. Feng, S. Ejaz, F. Deniz, N. Busaidy, S. G. Waguespack, A. Naing, K. Sircar, C. G. Wood, L. Pagliaro, C. Jimenez, R. Vassilopoulou-Sellin, M. A. Habra // Eur. J. Endocrinol. – 2013. – Т. 169 – № 6. – P. 891 – 899.
10. Berruti A. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. / A. Berruti, M. Terzolo, P. Sperone, A. Pia, S. Della Casa, D. J. Gross, C. Carnaghi, P. Casali, F. Porpiglia, F. Mantero, G. Reimondo, A. Angeli, L. Dogliotti // Endocr. Relat. Cancer – 2005. – Т. 12 – № 3. – P. 657 – 666.
11. Bilimoria K.Y. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. / K. Y. Bilimoria, W. T. Shen, D. Elaraj, D. J. Bentrem, D. J. Winchester, E. Kebebew, C. Sturgeon // Cancer – 2008. – Т. 113 – № 11. – P.3130 –3136.

12. Costa R. Chemotherapy for advanced adrenal cancer: improvement from a molecular approach? / R. Costa, R. Wesolowski, D. Raghavan // *BJU Int.* – 2011. – Т. 108 – № 10. – P. 1546 – 1554.
13. Dean M. Tumour stem cells and drug resistance. / M. Dean, T. Fojo, S. Bates // *Nat. Rev. Cancer* – 2005. – Т. 5 – № 4. – P. 275 – 284.
14. Durivage H.J. Prevention and Management of Toxicities Associated With Antineoplastic Drugs / H. J. Durivage, N. L. Burnham // *J. Pharm. Pract.* – 1991. – Т. 4 – № 1. – P. 27 – 48.
15. Fassnacht M. Clinical management of adrenocortical carcinoma. / M. Fassnacht, B. Allolio // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Т. 23 – № 2. – P. 273 – 289.
16. Fassnacht M. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. / M. Fassnacht, S. Johanssen, M. Quinkler, P. Bucskey, H. S. Willenberg, F. Beuschlein, M. Terzolo, H. Mueller, S. Hahner, B. Allolio // *Cancer* – 2009. – Т. 115 – № 2. – P. 243 – 250.
17. Fassnacht M. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. / M. Fassnacht, R. Libé, M. Kroiss, B. Allolio // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – Т. 7 – № 6. – P. 323 – 335.
18. Icard P. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. / P. Icard, P. Goudet, C. Charpenay, B. Andreassian, B. Carnaille, Y. Chapuis, P. Cougard, J. F. Henry, C. Proye // *World J. Surg.* – 2001. – Т. 25 – № 7. – P. 891 – 897.
19. Ito Y. Efficacy of single-voided urine metanephrine and normetanephrine assay for diagnosing pheochromocytoma. / Y. Ito, T. Obara, T. Okamoto, M. Kanbe, R. Tanaka, M. Iihara, J. Okamoto, K. Yamazaki, K. Jibiki // *World J. Surg.* – 1998. – Т. 22 – № 7. – P. 684 – 688.
20. Keskin S. Adrenocortical carcinoma: clinicopathological features, prognostic factors and outcome. / S. Keskin, F. Taş, S. Vatansever // *Urol. Int.* – 2013. – Т. 90 – № 4. – P. 435 – 438.
21. Khan T.S. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. / T. S. Khan, H. Imam, C. Juhlin, B. Skogseid, S. Gröndal, S. Tibblin, E. Wilander, K. Oberg, B. Eriksson // *Ann. Oncol.* – 2000. – Т. 11 – № 10. – P. 1281 – 1287.
22. Ling V. Multidrug resistance. / V. Ling, J. Gerlach, N. Kartner // *Breast Cancer Res. Treat.* – 1984. – Т. 4 – № 2. – P. 89 – 94.
23. Macfarlane D. Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. / D. Macfarlane // *Ann R Coll Surg Engl* – 1958. – Т. 23 – № 3. – P. 155 – 166.
24. Morimoto R. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. / R. Morimoto, F. Satoh, O. Murakami, T. Suzuki, T. Abe, M. Tanemoto, M. Abe, A. Uruno, S. Ishidoya, Y. Arai, K. Takahashi, H. Sasano, S. Ito // *Endocr. J.* – 2008. – Т. 55 – № 1. – P. 49 – 55.
25. Ng L. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. / L. Ng, J. M. Libertino // *J. Urol.* – 2003. – Т. 169 – № 1. – P. 5 – 11.
26. Porpiglia F. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. / F. Porpiglia, C. Fiori, F. Daffara, B. Zaggia, E. Bollito, M. Volante, A. Berruti, M. Terzolo // *Eur. Urol.* – 2010. – Т. 57 – № 5. – P. 873 – 878.
27. Roman S. Adrenocortical carcinoma. / S. Roman // *Curr. Opin. Oncol.* – 2006. – Т. 18 – № 1. – P. 36 – 42.
28. Schteingart D.E. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. / D. E. Schteingart, G. M. Doherty, P. G. Gauger, T. J.

- Giordano, G. D. Hammer, M. Korobkin, F. P. Worden // *Endocr. Relat. Cancer* – 2005. – Т. 12 – № 3. – P. 667 – 680.
29. Weiss L.M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. / L. M. Weiss // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1984. – Т. 8 – № 3. – P. 163 – 169.