

doi: 10.17116/onkolog20154195-99

Лечение аденокортикального рака

Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО¹, И.С. СТИЛИДИ², Б.Я. АЛЕКСЕЕВ³, Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ¹, А.О. РАЙХМАН⁴,
Н.С. КУЗНЕЦОВ¹, Н.В. ЖУКОВ^{3,5}, В.Ю. БОХЯН²

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН; ³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» (дир. — чл.-корр. РАМН А.Д. Каприн) Минздрава России, Москва; ⁴ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; ⁵ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России, Москва

Treatment for adrenocortical cancer

G.A. MELNICHENKO¹, I.S. STILIDI², B.YA. ALEKSEEV³, D.G. BELTSEVICH¹, A.O. RAIKHMAN⁴, N.S. KUZNETSOV¹,
N.V. ZHUKOV^{3,5}, V.YU. BOKHYAN²

¹Endocrinology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation; ²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; ³P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, P.A. Herzen Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; ⁵D. Rogachev Federal Research-and-Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation

Аденокортикальный рак (АКР) — редкое заболевание, для которого характерно агрессивное клиническое течение и неблагоприятный прогноз. Доля АКР в структуре онкологической заболеваемости составляет 0,04—0,2% при ежегодной заболеваемости 0,5—5,0 случаев на 100 000 населения. Редкость АКР обуславливает объективные трудности в диагностике и лечении данного заболевания из-за отсутствия адекватных проспективных исследований и достаточного опыта лечения вне специализированных учреждений, концентрирующих этих больных. Представлен обзор хирургических и консервативных методов лечения данного заболевания.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, лечение.

Adrenocortical cancer (ACC) is a rare disease characterized by an aggressive clinical course and a poor prognosis. Its proportion in the structure of cancer morbidity is 0.04—0.2% with an annual incidence of 0.5—5.0 cases per 100,000 population. The fact that ACC is rare is responsible for objective difficulties in diagnosing and treating this disease due to neither adequate prospective studies nor sufficient treatment experience outside the specialized facilities concentrating these patients. Surgical and medical treatments for this disease are reviewed.

Key words: adrenocortical cancer, treatment.

Аденокортикальный рак (АКР) — редкое заболевание, для которого характерно агрессивное клиническое течение и неблагоприятный прогноз. АКР может быть гормонально-активным, являясь причиной субклинического или манифестного синдрома Иценко—Кушинга (СИК), и/или вирильного синдрома, или может быть случайно выявленной гормонально-неактивной опухолью надпочечника.

Редкость АКР обуславливает объективные трудности из-за отсутствия проспективных, рандомизированных исследований, и достаточного опыта лечения вне специализированных учреждений. Доля АКР в структуре онкологической заболеваемости составляет 0,04—0,2% при ежегодной заболеваемости 0,5—5,0 случаев на 100 000 населения [1]. Диагностические и лечебные опции в отношении пациентов АКР требуют мультидисциплинарного подхода с участием хирургов-онкологов, химиотерапевтов, эндокринологов.

Описано несколько наследственных синдромов, компонентом которых часто является АКР, таких как синдром Ли-Фраумени, синдром Гарднера, синдром МЭН-1 [2]. При генетическом анализе ДНК опухолей надпочечников при спорадиче-

ском АКР выявлена структурная делеция в 17p и структурная перестановка 11p15, которые были облигатно связаны со злокачественной структурной опухолью [3].

Стадирование АКР

Определение распространенности опухолевого процесса крайне важно для выбора лечебной тактики. В спектр исследований при поиске метастазов необходимо включение КТ легких, КТ или МРТ головного мозга и брюшной полости, сцинтиграфии и МРТ костей. Для выявления опухолевых тромбов выполняется флебография забрюшинных сосудов.

Однако в случае АКР серьезное влияние на тактику может оказать степень гормональной активности опухоли. Так, если при гормонально-неактивной опухоли оперативное лечение распространенных форм АКР не имеет известных преимуществ, то при гормонально-активной опухоли, сопровождающейся тяжелыми соматическими проявлениями гиперкортицизма, может быть оправдана тактика, направленная на максимальную циторедукцию.

Алексеев Борис Яковлевич — д-р мед. наук, проф., зам. директора по науке; 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: mniio@mail.ru

© Коллектив авторов, 2015

80% взрослых больных на момент выявления имеют размер опухоли не менее 10 см, у 30–40% пациентов предоперационно выявляются метастазы [2, 4]. Вероятность наличия отдаленных метастазов при опухолях более 10 см, по данным послеоперационного наблюдения, составляет более 80%.

Стадирование АКР может осуществляться по системе TNM (Т — tumor (опухоль), N — node (лимфатические узлы), M — metastasis (метастазирование)) в соответствии с классификацией AJCC (American Joint Commission on Cancer)/UICC (International Union Against Cancer). Клинически более адаптированной и современной представляется классификация по ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) — европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников [6, 7] (см. таблицу).

Хирургическое лечение АКР

Единственным возможным вариантом полного излечения при АКР в настоящее время является полное хирургическое удаление опухоли сразу после ее обнаружения. Срочность оперативного вмешательства обусловлена быстрым увеличением размеров опухоли и высокой вероятностью метастазирования. Если на момент обнаружения опухоли метастазы не выявляются, то эффект операции очевиден, так как она нацелена на полное излечение.

Среди наиболее частых причин, затрудняющих хирургическое лечение АКР, можно отметить компрессию нижней полой вены, инфильтрацию стенки нижней полой вены опухолью (клинически выраженного синдрома нижней полой вены, как правило, не отмечается в связи с постепенной адаптацией к венозной гипертензии системы кавапортакаважных анастомозов). Дополнительными диагностическими методами являются восходящая каваграфия, доплерографическое исследование кровотока в крупных венозных сосудах. Исходом операции может стать перевязка нижней полой вены или ее протезирование. Кроме этого, может быть инвазия опухоли в печень, печеночно-двенадцатиперстную связку, поджелудочную железу, почки (местно-распространенная опухоль надпочечников). В этих случаях возможны расширение объема операции до резекции печени, необходимости наружного или внутреннего желчеотведения, резекции поджелудочной железы, спленэктомии, нефрэктомии или резекции верхнего полюса почки. Высокая вероятность эмболических осложнений является основной причиной интраоперационной и ранней послеоперационной смертности у больных АКР. Эмболия может быть обусловлена несколькими факторами или их сочетанием: наличием гиперкортицизма/гиперандрогении, способствующих исходной гиперкоагуляции, массивной интраоперационной кровопотерей с одномоментным переливанием больших объемов компонентов крови, наличием опухолевых тромбов, отсутствием предоперационных профилактических мероприятий, снижающих риск тромбоза.

Среди профилактических мероприятий следует рассматривать гепарино-профилактику, установку венозных тромбозоулавливающих зондов. Последнее может быть затруднено из-за опухолевой компрессии нижней полой вены.

Нарушение капсулы опухоли практически в 100% наблюдений приводит к местным рецидивам АКР. Прецизионность манипуляций при удалении опухоли является чуть ли не основной задачей хирурга, так как местная опухолевая диссеминация практически сводит на нет все усилия в отношении выполнения R0-резекции [8–10].

Преимущества превентивной лимфаденэктомии при АКР продемонстрированы в исследовании J. Reibetanz и соавт. [11], где на достаточно большой выборке пациентов доказано статисти-

чески значимое улучшение безрецидивной выживаемости и АКР-ассоциированной смертности у больных после R0-резекций. В качестве дополнительного довода приводится факт, что в группе с лимфаденэктомией средний размер опухоли был достоверно больше и мультивисцеральная резекция выполнялась чаще, однако, несмотря на это, достигнуты лучшие результаты. В исследовании S. Gaijoux и соавт. [12] указывается, что вовлеченность лимфатических узлов в опухолевый процесс у больных АКР, неранжированных по стадиям, составляет 20%, что является показанием к более широкому выполнению лимфаденэктомии.

При отсутствии явных признаков инвазии в паренхиму или ворота почки, необходимости в «превентивной» нефрэктомии (нефрэдrenalэктомии), для повышения радикальности резекции, нет. Достаточна резекция жировой капсулы почки с отступлением от краев опухоли на 2–3 см.

Дискуссия о преимуществах и недостатках эндоскопического доступа не утихает, поиск правильного решения осложняется отсутствием многочисленных по составу больных исследований, отсутствием правильной рандомизации, сильным влиянием на результат опыта конкретного хирурга и стадии заболевания. Два европейских исследования показали отсутствие различий при сравнении доступов в безрецидивной и общей выживаемости, однако группа больных была ограничена III стадией или опухолью не более 10 см, без признаков инвазии в окружающие структуры. Частота послеоперационных осложнений также достоверно не различалась, однако в группе эндоскопических операций длительность госпитализации была меньше [13–15].

Американские исследователи показали в двух работах значительно худшие результаты для эндоскопического доступа [16–18], однако критерии включения были менее жесткими, чем в европейских исследованиях, были анализированы осложнения и при большом размере опухоли. Показано, что частота нерадикальных резекций, рецидива в ложе опухоли и диссеминации по брюшине была выше при лапароскопических операциях, безрецидивная выживаемость достоверно была хуже, в том числе у больных при II стадии заболевания.

Основная проблема лапароскопической адреналэктомии — высокая частота диссеминации опухоли по брюшине после операции, вследствие интраоперационного повреждения капсулы опухоли, что также отмечено европейскими исследователями [19]. Часть экспертов придерживается мнения, что при размере опухоли более 5 см и/или подозрении на ее злокачественность по результатам предоперационного обследования, вероятность диссеминации опухоли при нарушении капсулы значительно выше, чем при открытым вмешательстве.

В связи с неоднородностью дизайна исследований, отсутствием отбора больных при начальных стадиях заболевания для эндоскопического вмешательства в американских исследованиях сложно сделать однозначное заключение о применении эндоскопического метода при распространенных формах АКР.

Частота прогрессирования АКР после хирургического лечения в течение 5 лет достигает 80–85%. Единственным методом, обеспечивающим длительное выживание при рецидивах или метастазах, остается повторная R0-резекция. Ее возможности следует рассматривать у каждого больного с учетом распространенности процесса, особенностей предыдущего хирургического лечения, биологических особенностей опухоли, таких как степень злокачественности и темп роста.

В онкологическом центре Sloan-Kettering, США, повторные резекции выполнены у 47 больных с местным рецидивом или от-

Классификация по ENSAT

ENSAT	TNM	Определение
I	(I) T1N0M0	Размер <5 см
II	(II) T2N0M0	Размер >5 см
III	(III) T1–2N1M0	Метастазы в лимфатических узлах, опухолевая инфильтрация в соседние органы и почку и/или тромбоз нижней полой вены
	(III–IV) T3–4N0–1M0	
IV	T1–4N0–1M1	Отдаленные метастазы

даленными метастазами АКР [20]. В 62 случаях операция была радикальной, в 21 — паллиативной. Среди радикальных операций 43 (69%) выполнены по поводу отдаленных метастазов, 14 (23%) — по поводу местного рецидива, 5 (8%) — по поводу рецидива и метастазов. Все операции по поводу местного рецидива были комбинированные, с резекцией пораженных смежных органов; среди локализаций отдаленных метастазов самыми частыми были печень (28), легкие (17), брюшина (8). Медиана общей выживаемости больных, подвергшихся повторной радикальной резекции, составила 74 мес, 5-летняя выживаемость — 57%; у больных после паллиативной повторной резекции — 16 мес и 0% соответственно, различия были статистически значимы. Прогноз больных, оперированных по поводу местного рецидива или отдаленных метастазов, не отличался.

По данным французской ассоциации эндокринных хирургов [21], повторные операции выполнены у 22 больных. Пятилетняя выживаемость с момента установки диагноза составила 27%, с момента повторной операции — 16% (при радикальной повторной резекции — 28%).

R. Bellantone и соавт. в 1997 г. анализировали данные итальянского регистра по АКР, включающего 188 больных [22]. Средняя продолжительность жизни больных оперированных повторно по поводу рецидива, составила 15,9 мес против 3,9 мес у больных, получавших только консервативное лечение, 3-летняя выживаемость составила 23 и 0% соответственно.

В Туринском университете [23] ретроспективно анализировали сравнительный опыт лечения рецидивов АКР: группа А — 22 больных оперированы, 17 — в объеме удаления рецидива, 5 — удаление отдаленного метастаза (средний балл Weiss — 6, среднее время до прогрессирования — 22 мес, средний Ki-67 — 18%). Группа В — 17 больных получили химиотерапию по схеме доксорубин, этопозид, цисплатин и митотан (средний балл Weiss — 7, среднее время до прогрессирования — 9,5 мес, средний Ki-67 — 28%). В группе А у 5 (22%) больных рецидива не наблюдалось, у 17 возник рецидив в среднем через 23 мес, 8 больных повторно оперированы; средняя общая выживаемость составила 86 мес. В группе В 88% больных за время наблюдения умерли от прогрессирования; средняя общая выживаемость составила 33,5 мес — достоверно меньше.

Тем не менее во всех приведенных исследованиях нельзя исключить неравнозначность распределения больных, так как повторно не оперировали пациентов с большим распространением процесса или с заведомо плохим прогнозом. Индивидуализация показаний к повторной операции является нерешенной задачей и требует дальнейших исследований с учетом также биологических особенностей опухоли.

Химиотерапия АКР

В 2004 г. по решению ЕМА (European Medicine Agency) в качестве базового препарата для лечения АКР предложен 1-(2-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтан, (о, п'-DDD, митотан, лизодрен, хлодитан). В настоящее время это единственный безальтернативный по эффективности препарат, специфично действующий на пучковую, частично сетчатую зону, и приводящий к клеточной дегенерации коры надпочечника, при этом, не затрагивая клубочковую зону. Наряду с противоопухолевым воздействием митотан повреждает внутриклеточные ферменты, участвующие в синтезе стероидов, снижая интенсивность надпочечникового стероидогенеза [24, 25].

Препарат используется в качестве основного средства химиотерапии АКР с 1970 г. (рекомендован FDA — Agency of Food and Drug Administration USA), выпускается в таблетках по 0,5 г под названием лизодрен — компания «HRA Pharma» (Франция) и митотан — компания «Bristol Meyer Squibb» (США). На настоящий момент препарат в России не зарегистрирован, однако в течение почти 20 лет (до 1989 г.) в бывшем СССР успешно применялся производимый на Украине хлодитан. Регистрация препарата затруднена, с одной стороны, в связи с редкостью заболевания, с другой — бюрократическими препятствиями, особенно с инициацией процедуры регистрации лекарственных средств в РФ. В качестве орфанного заболевания АКР зарегистрирован в РФ быть не может, так как регистр больных АКР в онкологической службе РФ отсутствует. В существующей отчетности АКР фигурирует среди злокачественных новообразований забрюшинного пространства.

В связи с высокой частотой (до 85%) рецидивирования АКР после адекватного хирургического лечения (R0-резекция) определение эффективности митотана в качестве адъювантной терапии стало приоритетной задачей. Исследования, проводимые до 2006 г., отличались отсутствием рандомизации и ретроспективным характером, что привело к достаточно противоречивым выводам. Если адъювантная терапия проводилась при размере первичной опухоли более 10 см, то при сравнении с контрольными группами пациентов, не получавших препарат, и с меньшим размером опухоли, получены парадоксальные результаты, свидетельствующие о лучших лечебных показателях в контрольных группах пациентов, не получавших митотан [26, 27].

В мультицентровом исследовании немецко-итальянского регистра больных АКР [87] анализированы результаты лечения 177 больных и продемонстрировано увеличение безрецидивного периода при проведении адъювантной терапии — 42 мес против 10 и 25 мес в двух контрольных группах. При резектабельных опухолях (R0-резекции) в качестве адъювантной терапии очевидное преимущество митотана при достижении в крови целевого диапазона концентрации (>14 мг/л) продемонстрировано в многоцентровом европейском исследовании ADJUVO [28]. При отсутствии проведения адъювантной терапии после адекватной резекции в течение 5 лет рецидив не развился только у 30% пациентов [29]. При R0-резекции через 35 нед с момента операции у 50% больных, не получавших эффективную адъювантную терапию, отмечался местный рецидив или метастазы, в то время как при эффективной концентрации митотана в крови на этом сроке прогрессия болезни была отмечена только у 32% пациентов (исследование ADJUVO). Исследование продолжается в отношении пациентов с индексом Ki-67 <10.

При мультицентровом анализе эффективности митотана у 246 больных с распространенными формами АКР (IV стадия ENSAT) в 26% наблюдений отмечен объективный ответ в соответствии с критериями RECIST (11 больных — полный ответ, 52 — частичный ответ) [24]. Если рассмотреть отдельные публикации вне мультицентровых исследований, то на достаточно больших выборках (75 пациентов с распространенным АКР) описана опухолевая регрессия более чем у 60% больных в том случае, когда была достигнута терапевтическая концентрация митотана (более 14 мг/л) [30]. Следует отметить, что в большинстве исследований по эффективности митотана при распространенных формах АКР отмечаются следующие общие тенденции и выводы:

- случаи полного излечения имеют место, но являются крайней редкостью;
- частичный или полный опухолевый ответ в подавляющем большинстве отмечается у пациентов с достижением терапевтической концентрации митотана в крови [31—34];
- независимо от достижения целевой терапевтической концентрации отмечается увеличение общей выживаемости, более длительной при целевых значениях митотана в крови [35—42];
- на фоне приема митотана в большинстве наблюдений удается контролировать проявления гиперкортицизма [9];
- достижение целевой концентрации митотана в крови не всегда зависит от принимаемой дозы препарата, в большей степени зависит от кумуляции дозы, связанной с длительным периодом полужизни препарата, что доказывает необходимость тщательного мониторинга уровня митотана в крови и постоянной коррекции дозы [33, 34];
- митотан имеет узкий терапевтический диапазон дозирования, ограниченный, с одной стороны, необходимостью быстрого достижения терапевтической концентрации препарата более 14 мг/л, с другой — переносимостью препарата. В целевых концентрациях частота побочных эффектов составляет не менее 80% наблюдений (минимум 1 побочный эффект), интенсивность и амплитуда нежелательных клинических проявлений нарастает с проявлениями кумуляции дозы, проявления исчезают с отменой препарата [9];

— уменьшение уровня глюкокортикоидов в крови связано не только с адренолитической активностью митотана, но и с его индукцией печеночного клиренса стероидов [43], в связи с чем необходимо минимум двукратное увеличение стандартной дозы заместительной терапии надпочечниковой недостаточности. Недостаточная доза заместительной терапии снижает переносимость митотана и утяжеляет его побочные эффекты.

Таким образом, митотан показал значительную эффективность в отношении безрецидивной выживаемости после R0-резекций и улучшение показателя общей выживаемости при распространенных формах АКР.

В течение длительного времени считалось, что АКР является стойким к стандартной цитостатической химиотерапии. На молекулярном уровне при АКР выявляется высокий уровень Р-гликопротеина (в некоторых источниках — MDR-1 multidrug resistance), с которым связывают резистентность опухоли к химиотерапевтическому воздействию. Этот белок функционирует, как АТФ-зависимая лекарственная помпа, транспортирующая из клетки гидрофобные цитостатические препараты. Нормальная ткань коры надпочечника производит большое количество Р-гликопротеина, и эта секреция сохраняется в большинстве АКР [44–46]. Хотя наличие Р-гликопротеина является вероятной и существенной причиной мультилекарственной резистентности в АКР, также есть Р-гликопротеин-независимые механизмы мультилекарственной резистентности, которые могут объяснять неэффективность не только гидрофобных, но и гидрофильных лекарственных средств типа цисплатина [47, 48].

Наиболее успешным сочетанием препаратов полихимиотерапии признан «итальянский» протокол: в качестве составляющих используются этопозид, доксорубин и цисплатин на фоне постоянного приема митотана (схема EPD-M). Исследование FIRM-ACT (FIRM-ACT ClinicalTrials.gov number, NCT00094497.), на данный момент завершенное, включало 304 пациента с распространенным вариантом АКР. При сравнении частоты ответа на терапию EPD-M по сравнению со схемой стрептозотозин + митотан (S+M) показана достоверно более высокая частота ответа на EPD-M: 23,2% против 9,2% на S+M ($p < 0,001$) и большее время стабилизации заболевания (5 мес против 2 мес), но не показало значимых различий в общей выживаемости (14,8 мес против 12,0 мес) [49].

К настоящему времени получены результаты ряда исследований о возможности применения таргетной терапии при рас-

пространенных формах АКР [50]. Современные классы препаратов таргетной линии в общем продемонстрировали неудовлетворительные результаты.

Успех будущих исследований связан с пониманием молекулярно-генетических основ распространенных форм АКР.

Дистанционная лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия является методом выбора для паллиативной терапии при метастазах АКР в костях и центральной нервной системе (30–40 Гр). Длительное время АКР считался радионечувствительной опухолью. В настоящее время исследуются возможности конформной лучевой терапии с 3D планировкой как при нерезектабельных формах заболевания, так и в качестве дополнительного метода местного воздействия после нерадикального хирургического лечения.

Заключение

Редкость АКР обуславливает объективные трудности в его диагностике и лечении из-за отсутствия адекватных проспективных исследований и достаточного опыта лечения вне специализированных учреждений, концентрирующих этих больных. Однако за рубежом в течение последних 30–40 лет проведены достаточно большие как проспективные, так и ретроспективные исследования, часть из которых включают в себя до 500 пациентов.

Диагностические и лечебные опции в отношении пациентов АКР требуют мульти-дисциплинарного подхода, с участием хирургов-онкологов, химиотерапевтов, эндокринологов. Прогноз в основном зависит от стадии заболевания. Общая, неранжированная по стадиям, 5-летняя выживаемость колеблется от 16 до 38%. Медиана общей выживаемости при IV стадии менее 12 мес [51–55]. При распространенных формах заболевания (более 40% больных на момент диагностики) значительное отрицательное влияние на сроки выживания оказывает синдром гиперкортицизма.

Разработка стандарта химиотерапии и развитие новых подходов к химиотерапии (воздействие на опухолевый ангиогенез, появление низкомолекулярных ингибиторов ферментов, иммунные и генетические методы влияния на опухолевый рост) может способствовать улучшению результатов лечения данного заболевания.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Berruti E, Baudin, Gelderblom H., Haak H.R., Porphiglia F., Fassnacht M., Pentheroudakis G. Adrenal cancer: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (Suppl. 7): vii131–8.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine tumor. Version 1.2014.
- 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; 12: 667.
- Dackiw A.P., Lee J.E., Gagel R.F., Evans D.B. Adrenal cortical carcinoma. *World J. Surg.* 2001; 25: 914–26.
- Ng L., Libertino J.M. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J. Urol.* 2003; 169: 5–11.
- Miller B.S., Gauger P.G., Hammer G.D. et al. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbecks Arch. Surg.* 2010; 395: 955.
- Fassnacht M., Johansson S., Quinkler M. et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009; 115: 243.
- Wängberg B., Khorram-Manesh A., Jansson S. et al. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010; 17: 265.
- Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2027.
- Филимонюк А.В., Харченко Н.В., Леонов Б.И., Смирнова Е.А., Антонов А.К., Смелкова Н.И. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных аденокортикальным раком. *Вестник новых медицинских технологий.* 2013; 1. (Электронный ресурс).
- Reibetanz J., Jurowich C., Erdogan I. et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann. Surg.* 2012; 255: 363.
- Gaujoux S., Brennan M.F. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery.* 2012; 152 (1): 123–32.
- Porphiglia F., Miller B.S., Manfredi M. et al. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma. *Horm. Cancer.* 2011; 2: 372.
- Brix D., Allolio B., Fenske W. et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur. Urol.* 2010; 58: 609.
- Donatini G., Caiazzo R., Do Cao Ch. et al. Long-Term Survival After Adrenalectomy for Stage I/II Adrenocortical Carcinoma (ACC): A

- Retrospective Comparative Cohort Study of Laparoscopic Versus Open Approach. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21: 284–91.
16. McCauley L.R., Nguyen M.M. Laparoscopic radical adrenalectomy for cancer: long-term outcomes. *Curr. Opin. Urol.* 2008; 18: 134.
 17. Gonzalez R.J., Shapiro S., Sarlis N., Vassilopoulou-Sellin R., Perrier N.D., Evans D.B., Lee J.E. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery.* 2005; 138 (6): 1078.
 18. Miller B.S., Gauger P.G., Hammer G.D., Doherty G.M. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. *Surgery.* 2012; 152: 1150–7.
 19. Leboulleux S., Deandreis D., Ghuzlan A.A., Auperin A., Goere D., Dromain C. et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162: 1147–53.
 20. Schulick R.D., Brennan M.F. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 1999; 6 (8): 719–26.
 21. Icard P., Chapuis Y., Andreassian B., Bernard A., Proye C. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. *Surgery.* 1992; 112 (6): 972–9.
 22. Bellantone R., Ferrante A., Boscherini M. et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery.* 1997, 122: 1212–8.
 23. Porpiglia F., Fiori C., Scarpa R.M., Daffara F., De Francia S., Zaggia B. et al. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma: results of a retrospective study. *Eur. Urol.* 2009; 8 (4, Suppl): 305.
 24. Hahner S., Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr. Opin. Invest. Drugs.* 2005; 6: 386–94.
 25. Schteingart D.E. Conventional and novel strategies in the treatment of adrenocortical cancer. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000; 33: 1197–200.
 26. Dickstein G. Is there a role of low dose of mitotane as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1488–9.
 27. Vassilopoulou-Sellin R., Guinee V.F., Klein M.J., Taylor S.H., Hess K.R., Schultz P.N., Samaan N.A. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. *Cancer.* 1993; 71: 3119–23.
 28. Clinical trials gov. identifier NCT00777244, start 2008, update 2013.
 29. Fassnacht M., Libé R., Kroiss M., Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 7: 323.
 30. Lubitz J.A., Freeman L., Okun R. Mitotane use in inoperable adrenocortical carcinoma. *JAMA.* 1973; 223: 1109–12.
 31. van Slooten H., Moolenaar A.J., van Seters A.P., Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1984; 20: 47–5.
 32. Haak H.R., Hermans J., van de Velde C.J., Lentjes E.G., Goslings B.M., Fleuren G.J., Krans H.M. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br. J. Cancer.* 1994; 69: 947–51.
 33. Baudin E., Pellegriti G., Bonnay M., Penfornis A., Ianche A., Vassal G., Schlumberger M. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenyldichloroethane (o,p'-DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer.* 2001; 92: 1385–2.
 34. Heilmann P., Wagner P., Nawroth P.P., Ziegler R. Therapy of the adrenocortical carcinoma with Lysodren (o,p'-DDD). Therapeutic management by monitoring o,p'-DDD blood levels. *Med. Klin.* 2001; 96: 371–7.
 35. Becker D., Schumacher O.P. o,p'-DDD therapy in invasive adrenocortical carcinoma. *Ann. Intern. Med.* 1975; 82: 677–9.
 36. Boven E., Vermorken J.B., van Slooten H., Pinedo H.M. Complete response of metastasized adrenal cortical carcinoma with o,p'-DDD. Case report and literature review. *Cancer.* 1984; 53: 26–9.
 37. Krzysnik C., Petric G., Jereb B. Complete response of metastatic adrenal cortical carcinoma to o,p'-DDD in a child. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1988; 5: 65–9.
 38. Lim M.C., Tan Y.O., Chong P.Y., Cheah J.S. Treatment of adrenal cortical carcinoma with mitotane: out-come and complications. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 1990; 19 (4): 540–4.
 39. Decker R.A., Kuehner M.E. Adrenocortical carcinoma. *Am. Surg.* 1991; 57: 502–13.
 40. Remond S., Bardet S., Charbonnel B. Complete and lasting remission of a metastatic malignant adrenocortical carcinoma under treatment with OP- DDD alone. *Presse. Med.* 1992; 21: 865.
 41. Ilias I., Alevizaki M., Philippou G., Anastasiou E., Souvatoglou A. Sustained remission of metastatic adrenal carcinoma during long-term administration of low-dose mitotane. *J. Endocrinol. Invest.* 2001; 24: 532–5.
 42. Allolio B., Hahner S., Weismann D., Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2004; 60: 273–87.
 43. Hague R.V., May W., Cullen D.R. Hepatic microsomal enzyme induction and adrenal crisis due to o,p'-DDD therapy for metastatic adrenocortical carcinoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1989; 31: 51–7.
 44. Cordon-Cardo C., O'Brien J.P., Boccia J., Casals D., Bertino J.R., Melamed M.R. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J. Histochem. Cytochem.* 1990; 38: 1277–87.
 45. Flynn S.D., Murren J.R., Kirby W.M., Honig J., Kan L., Kinder B.K. P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma. *Surgery.* 1992; 112: 981–6.
 46. Goldstein L.J., Galski H., Fojo A., Willingham M., Lai S.L., Gazdar A. et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989; 81: 116–24.
 47. Fridborg H., Larsson R., Juhlin C., Rastad J., Akerstrom G., Backlin K., Nygren P. P-glycoprotein expression and activity of resistance modifying agents in primary cultures of human renal and adrenocortical carcinoma cells. *Anticancer Res.* 1994; 14: 1009–16.
 48. Haak H.R., van Seters A.P., Moolenaar A.J., Fleuren G.J. Expression of P-glycoprotein in relation to clinical manifestation, treatment and prognosis of adrenocortical cancer. *Eur. J. Cancer.* 1993; 29A: 1036–8.
 49. Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B. et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. FIRM-ACT Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (23): 2189.
 50. Fassnacht M., Kroiss M., Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (12): 4551–64.
 51. Icard P., Goudet P., Charpenay C. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons Study Group. *World J. Surg.* 2001; 25: 891–7.
 52. Crucitti F., Bellantone R., Ferrante A., Boscherini M., Crucitti P. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. *Surgery.* 1996; 119: 161–70.
 53. Pommier R.F., Brennan M.F. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery.* 1992; 112: 963–70; discussion, 970–1.
 54. Soreide J.A., Brabrand K., Thoresen S.O. Adrenal cortical carcinoma in Norway, 1970–1984. *World J. Surg.* 1992; 16: 663–7; discussion, 668.
 55. Vassilopoulou-Sellin R., Schultz P.N. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer.* 2001; 92: 1113–21.

Поступила 30.09.2014