

Хирургическое лечение больных опухолями надпочечников

А.О. Толкачев¹, А.Г. Мурадян^{1,2}, Н.В. Воробьев¹, А.А. Костин^{2,3}, С.В. Попов³

¹«Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, Калужская область, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Аветик Гагикович Мурадян mdmuradyan@gmail.com

Для оценки характера поражения надпочечников применяют компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, в некоторых случаях используют сцинтиграфию ¹²³I метайодбензилгуанидином.

Злокачественные опухоли надпочечников, такие как аденокортикальный рак и злокачественная феохромоцитома, имеют особо агрессивное течение, обуславливающее высокую летальность у данной категории пациентов, особенно на поздних стадиях заболевания. В связи с этим существует статистически значимая разница в выживаемости больных в зависимости от сроков выявления заболевания и начала терапии. В статье представлен анализ результатов хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников.

Ключевые слова: опухоли надпочечников, хирургическое лечение, аденокортикальный рак, злокачественная феохромоцитома

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-38-43

Surgical treatment of adrenal tumors

A.O. Tolkachev¹, A.G. Muradyan^{1,2}, N.V. Vorobyov¹, A.A. Kostin^{2,3}, S.V. Popov³

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249030, Kaluga Region, Russia;

²Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

The following methods are usually used for evaluation of adrenal lesion: computed tomography, magnetic resonance imaging, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and sometimes ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy.

Malignant adrenal tumors, such as adrenocortical carcinoma and malignant pheochromocytoma, appear to have particularly aggressive course, which leads to high mortality rate among these patients, especially in the later stages of the disease. Thus, there is a statistically significant difference in patients' survival depending on time to diagnosis and time to therapy initiation. In this article we analyze the results of surgical treatment in patients with adrenal tumors.

Key words: adrenal tumors, surgical treatment, adrenocortical carcinoma, malignant pheochromocytoma

Введение

Совершенствование и широкое внедрение современных визуализационных методов диагностики за последние несколько десятилетий привели к увеличению выявления инциденталом [1, 2]. По данным компьютерной томографии, распространенность инциденталом составляет от 0,3 до 4,4 % (в среднем 0,6 %), и этот показатель увеличивается с возрастом. В 85–90 % случаев инциденталомы являются односторонними. По данным исследования аутопсийного материала опухоли надпочечников обнаруживаются в среднем у 2 % больных (от 1,0 до 8,7 %), частота их выявления увеличивается с возрастом и ассоциирована с наличием ожирения, сахарного диабета и артериальной гипертензии [3–5]. В ткани надпочечников первичные злокаче-

ственные опухоли могут быть представлены аденокортикальным раком (АКР), исходящим из коркового слоя, и злокачественной феохромоцитомой (ЗФХЦ), образующейся из мозгового слоя. Оба вида опухолей являются крайне редкими: заболеваемость АКР составляет ≈ 0,5–2,0 случая на 1 млн населения в год, а феохромоцитомой (ФХЦ) ≈ 2–8 на 1 млн, при этом только 10–17 % из них являются злокачественными [6,7].

По данным Американской ассоциации клинических эндокринологов и эндокринных хирургов, около 80 % пациентов с инциденталомы имеют нефункционирующую аденому, 5 % – субклинический синдром Кушинга, 5 % – ФХЦ, 1 % – альдостерому, < 5 % имеют АКР и 2,5 % – метастатическое поражение надпочечника; остальная часть представлена ганглионевромами,

миелолипомами или доброкачественными кистами [2, 4].

В структуре онкологической заболеваемости в России злокачественные новообразования надпочечников не выделены в отдельную нозологическую группу в связи с тем, что относятся к орфанным заболеваниям [8].

АКР является редкой, очень агрессивной злокачественной опухолью коры надпочечника. Несмотря на то, что данные опухоли могут быть гормонально активными, более чем в половине случаев они протекают бессимптомно. Некоторые больные отмечают похудение, боли в соответствующей половине живота, повышение температуры тела, однако эти жалобы встречаются менее чем в 30 % случаев и являются неспецифическими, непосредственно связанными с массой опухоли [9].

ФХЦ являются катехоламинпродуцирующими нейроэндокринными опухолями, развивающимися из хромоаффинных клеток мозгового слоя надпочечников или ненадпочечниковых хромоаффинных клеток (параганглиомы). Частота встречаемости ФХЦ возрастает до 0,5 % у пациентов с наличием артериальной гипертензии и встречается в 4 % инциденталом. До 30 % случаев ФХЦ ассоциированы с наследственными заболеваниями: синдромом множественных эндокринных неоплазий 2-го типа, болезнью Гиппеля–Линдау, синдромом параганглиомы-ФХЦ [10, 11].

Несмотря на бессимптомный характер течения опухолей надпочечника, в некоторых случаях клинические проявления АКР могут быть обусловлены гиперсекрецией гормонов или прогрессирующим ростом опухоли и сдавлением соседних структур. Доля секреторных опухолей составляет от 25 до 70 % по данным различных авторов [2, 5]. Оценка гормональной секреции опухоли может свидетельствовать о потенциальной злокачественности ввиду того, что доброкачественные опухоли, в отличие от злокачественных, секреторируют чаще один тип гормонов [12].

В 2005 г. Европейская рабочая группа по изучению опухолей надпочечников (ENSAT) предложила алгоритм исследования гормональной активности опухолей при подозрении на наличие АКР, который описан в табл. 1 [13].

Повышение секреции кортизола в сочетании с повышенной секрецией андрогенов или без нее является характерным признаком функционирующего АКР и встречается в 85 % случаев [14]. При исследовании уровня метилированных производных катехоламинов (МПК) в целях диагностики ФХЦ чувствительность последней составляет 100 %, а специфичность – 95,5 %, при этом нижняя граница доверительного диагностического интервала значений суточной экскреции равна 714 мкг/сут для метанефрина и 1500 мкг/сут для норметанефрина [15, 16].

При размере надпочечниковых инциденталом менее 4 см и наличии доброкачественных опухолей

по данным лучевых методов диагностики показано динамическое наблюдение с исследованием гормонального статуса ежегодно. В случае увеличения диаметра опухоли на 1 см в течение наблюдения и появления гормональной активности необходимо рассмотреть вопрос о хирургическом лечении.

Таблица 1. Алгоритм исследования гормональной активности опухолей при подозрении на наличие аденокортикального рака (ENSAT, 2005 г.)

Гормональная активность	
Повышение уровня глюкокортикоидов (как минимум в 3 из 4 исследований)	<ul style="list-style-type: none"> • Тест на подавление дексаметазона (1 мг, 23:00) • Определение уровня свободного кортизола в суточной моче • Исследование базальной секреции кортизола в сыворотке • Исследование базальной секреции адренокортикотропного гормона в плазме
Исследование половых гормонов и их прекурсоров	<ul style="list-style-type: none"> • Дегидроэпиандростерон С (сыворотка) • 17-ОН-прогестерон (сыворотка) • Андростендион (сыворотка) • Тестостерон (сыворотка) • 17-бета-эстрадиол (сыворотка, только у мужчин и женщин в постменопаузе)
Повышение уровня минералокортикоидов	<ul style="list-style-type: none"> • Калий (сыворотка) • Соотношение альдостерон/ренин (только у пациентов с артериальной гипертензией и/или наличием гипокалиемии)
Исключение феохромоцитомы	<ul style="list-style-type: none"> • Исследование уровня экскреции катехоламинов или общего метанефрина в суточной моче • Мета- и норметанефрин (плазма)

В 2005 г. N. Kimura и соавт. предложили гистологические критерии злокачественности ФХЦ, включающие: гистологический тип, клеточную плотность, наличие коагуляционного некроза, сосудистой/капсульной инвазии, уровень экспрессии Ki-67 и тип продуцируемого катехоламина. Также авторы предлагают разделять опухоли на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные [17].

Для оценки злокачественного потенциала аденокортикальных опухолей в настоящее время используют 2 системы. Согласно системе, предложенной L.M. Weiss и соавт., оцениваются 9 микроскопических критериев, каждому из которых присваивается 1 балл (табл. 2). При сумме баллов 3 и более по шкале Weiss выставляется диагноз АКР. S. Aubert и соавт. предлагают статистически модифицированную шкалу Weiss, в которую включены только самые надежные критерии, полученные путем анализа 49 случаев АКР. По системе H. van Slooten оцениваются 7 микроскопических параметров, каждый из которых имеет свое дискриминационное значение (табл. 3). Гистологический индекс > 8 констатирует высокий злокачественный потенциал опухоли [18–20]. Известны работы, направленные на сравнение этих систем, однако существенных преимуществ у каждого из них не найдено. При этом оба критерия

Таблица 2. Оценка опухолей надпочечника по системе L. M. Weiss и модифицированной шкале

Показатель	Система Weiss	Модифицированная система Weiss
Степень ядерной атипии (III и IV)	✓	—
Митотический индекс > 5 (> 50 при большом увеличении)	✓	✓ × 2
Атипические митозы	✓	✓
25 % или более светлых клеток	✓	✓ × 2
Диффузная архитектура более 1/3 опухоли	✓	—
Наличие некрозов	✓	✓
Венозная инвазия	✓	—
Синусоидальная инвазия	✓	—
Инвазия капсулы	✓	✓

Таблица 3. Оценка опухолей надпочечника по системе H. van Slooten

Гистологический критерий	Дискриминационное значение
Рессивные изменения (некроз, кровоизлияние, фиброз, кальцификация)	5,7
Потеря нормальной структуры	1,6
Ядерная атипия	2,1
Гиперхромия ядер	2,6
Нарушение структуры ядрышек	4,1
Митотическая активность (≥ 2 в 10 полях зрения при большом увеличении)	9,0
Капсулярная и/или сосудистая инвазия	3,3

Таблица 4. Большие и малые критерии дифференциальной диагностики опухолей надпочечника

Большие критерии		Малые критерии
<ul style="list-style-type: none"> > 5 митозов в 50 полях зрения при большом увеличении ($\times 400$) Атипичные митозы Венозная инвазия 		<ul style="list-style-type: none"> Большой размер опухоли (> 100 мм или > 200 г) Сливающиеся некрозы Капсулярная инвазия Синусоидальная инвазия
Наличие одного из больших критериев	Злокачественный характер	Адренокортикальный рак
Наличие одного из малых критериев	Пограничный характер	Опухоли надпочечников с неопределенным злокачественным потенциалом
Отсутствие больших и малых критериев	Доброкачественный характер	Онкоцитома

доказали свою эффективность в оценке АКР и аденом, также они непосредственно связаны с выживаемостью при метастатическом АКР [21].

При некоторых морфологических формах невозможно однозначно судить о характере опухоли. В этом случае на помощь приходит альтернативная система, базирующаяся на оценке основных (больших) и второстепенных (малых) критериев (табл. 4).

Единственным методом радикального лечения злокачественных опухолей надпочечников является хирургический.

Цель работы — анализ результатов хирургического лечения больных опухолями надпочечников.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 55 пациентов с первичными опухолевыми образованиями надпочечников, которым в период с 1999 по 2014 г. в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена проведено хирургическое лечение.

После опроса и физикального обследования пациентам проводили лабораторные и инструментальные исследования, включающие компьютерную томографию с внутривенным контрастированием (с обязательной оценкой процента вымывания контрастного вещества в отсроченную фазу), магнитно-резонансную томографию, а в некоторых случаях — позитронно-эмиссионную томографию с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой с пограничным значением $\text{SUV}_{\text{max}} = 4$. Также в последние годы проводили исследование гормонального профиля (тест на подавление дексаметазона (1 мг, 23:00), определение уровня свободного кортизола и МПК в суточной моче). После исключения ФХЦ по данным гормонального исследования при технической возможности пациентам выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию или биопсию под ультразвуковым контролем с последующим цитологическим или морфологическим исследованием соответственно.

Лапароскопическую адреналэктомию выполняли при отсутствии распространения опухолевого процесса за пределы надпочечника. В остальных случаях проводили открытую адреналэктомию, в том числе с забрюшинной лимфаденэктомией, тромбэктомией из нижней полой вены при наличии опухолевого тромба и с резекцией соседних органов при наличии инвазии в них опухоли. В послеоперационном периоде в случае появления симптомов надпочечниковой недостаточности больные получали заместительную терапию гормонами надпочечников.

Опухоли, представленные АКР, оценивали по шкале Weiss, заключение о злокачественности ФХЦ выносили в случае появления отдаленных метастазов при динамическом наблюдении.

Для систематизации осложнений в послеоперационном периоде использовали классификацию Clavien—

Dindo. После выписки пациенты наблюдались согласно утвержденным стандартам обследования онкологических больных.

Статистические данные оценивали с помощью программного пакета Statistica 12 (Dell Statistica, США). Для расчета общей выживаемости (ОВ) использовали метод Каплана–Майера. Регрессионный анализ многомерных конкурентных рисков применяли для выявления факторов, связанных с безрецидивной выживаемостью.

Результаты

Мы наблюдали 12 (21,8 %) мужчин и 43 (78,2 %) женщины в возрасте от 17 до 75 лет (медиана 50 ± 13 лет). Поражение левого надпочечника отмечено у 35 (63,6 %) больных, правого – у 20 (36,4 %). Левый надпочечник был поражен АКР у 15, а правый – у 10 больных, ЗФХЦ – в 3 и 1 случаях соответственно. Солитарные опухолевые узлы были выявлены у 54 пациентов, у 1 пациентки с АКР наблюдали 3 опухолевых узла.

С учетом относительно недавнего начала оценки гормональной активности опухолей надпочечников только 10 пациентам (АКР – 6, ЗФХЦ – 3, аденома коры – 1) выполнено данное исследование. Уровень кортизола (в 8:00 утра) у больных АКР составил $662,8 \pm 342,2$ (260–1117) нмоль/л, уровни МПК у больных ФХЦ: метанефрин – 346 ± 1217 (150–2704) мкг/сут, норметанефрин – 879 ± 242 (708–1050) мкг/сут. Среди 6 пациентов в группе АКР повышение уровня кортизола выше референсных значений выявлено у 3, в группе ФХЦ повышение уровня МПК зарегистрировано у 4 больных. У 4 (16,7 %) пациентов с АКР наблюдались проявления повышенной продукции гормонов коры надпочечников в виде синдрома Иценко–Кушинга и гирсутизма.

Предоперационная тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем выполнялась в 6 (11 %) случаях, толстоигольная – в 4 (7,4 %). При цитологическом исследовании диагноз подтвержден у 5 (83 %) пациентов из 6, однако при морфологическом исследовании ни в одном случае не удалось подтвердить диагноз.

Средний диаметр опухолевых образований по данным планового морфологического исследования составил 85 ± 54 (11–200) мм, при АКР – 98 ± 59 (11–200) мм, ЗФХЦ – 85 ± 7 (80–90) мм.

Из 55 адреналэктомий 18 (32,7 %) выполнены лапароскопическим доступом, 36 (65,5 %) – открытым, 1 (1,8 %) – видеоассистированным. Среди них забрюшинная лимфаденэктомия с ипсилатеральной стороны проведена в 14 (25,5 %), комбинированные операции с резекцией соседних органов – в 7 (12,7 %), тромбэктомия с резекцией нижней полой вены – в 3 (5,5 %) случаях.

Медиана времени операции составила 100 ± 73 мин, при открытых хирургических вмешательствах – 183 ± 55 мин, при лапароскопических – 60 ± 30 мин. Объем кровопотери – 300 ± 1136 мл.

По данным планового морфологического исследования у 24 (43,6 %) пациентов опухоли имели доброкачественный характер, у остальных 31 (56,4 %) – злокачественный. Распределение больных в зависимости от морфологической структуры опухоли представлено в табл. 5.

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от этиологии опухоли

Этиология опухоли	Вид опухоли	Число пациентов	
		n	%
Опухоли коркового слоя (коры)	Аденома	9	16,4
	Кортикостерома	2	3,7
	Адренокортикальный рак	25	45,4
Опухоли мозгового слоя	Феохромоцитома	9	16,4
	Злокачественная феохромоцитома	4	7,3
Другие опухоли	Миелолипома	3	5,4
	Лимфангиома	1	1,8
	Гемангиоэндотелиома	1	1,8
	Гематома	1	1,8

Распределение больных АКР по стадии заболевания: I – у 2 (8 %), II – у 11 (44 %), III – у 8 (32 %), IV – у 4 (16 %). Медиана баллов при микроскопической оценке по шкале Weiss составила $8,0 \pm 1,7$ (4–9): при I стадии заболевания – $6,0 \pm 1,4$ (5–7), при II – $6,0 \pm 1,8$ (4–8), при III – $8,0 \pm 1,0$ (6–8), при IV – $9,0 \pm 0,6$ (8–9).

Забрюшинная лимфаденэктомия выполнена 14 (25,5 %) пациентам. При этом число удаленных лимфатических узлов по данным планового морфологического исследования составило $3,5 \pm 6,7$ (3–20), в 2 (14,3 %) случаях выявлено вторичное поражение.

В послеоперационном периоде у 10 больных наблюдались осложнения II (нижнедолевая пневмония, надпочечниковая недостаточность) и IIIa (тромбоз вен нижних конечностей с развитием тромбоемболии легочной артерии, гидроторакс) степеней согласно классификации Clavien–Dindo, которые были успешно купированы. Заместительную терапию глюкокортикоидами проводили у 6 (86 %) и гормонами коры надпочечников у 1 (14 %) пациента.

Прогрессирование опухолевого процесса после проведенных хирургических вмешательств наблюдали у 14 (56 %) больных АКР в сроки от 1 до 143 мес и у 4 (100 %)

пациентов с ЗФХЦ (что и позволило диагностировать их злокачественный потенциал) в виде местного рецидива и/или метастазирования (регионарного и отдаленного). При комплексном обследовании у 5 больных выявлен рецидив в ложе удаленного надпочечника, у 7 — отдаленное метастазирование (в контралатеральный надпочечник — у 3, в легкое — у 1, в лимфатические узлы средостения — у 1, в лимфатические узлы шеи — у 1, в большой сальник — у 1). У 1 пациентки после 30 мес наблюдения был выявлен АКР контралатерального надпочечника.

Отдаленные результаты удалось проследить у 84 % больных в группе АКР. Время наблюдения за больными варьирует от 2 до 167 мес с медианой 64,5 (22–111) мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и 5-летние ОВ и опухолевоспецифическая выживаемость (ОСВ) составили: при I стадии — 93 мес и 67 ± 13 %, при II — 30 мес и 75 ± 21 %, при III — 18 мес и 67 ± 27 %, при IV — 10 мес и 25 ± 21 %.

Время наблюдения за больными ЗФХЦ варьирует от 12 до 102 мес с медианой 60 (18–102) мес. Медиана ВБП составила 26 (15–38) мес, 5-летние ОСВ и ОВ — 33 ± 27 %.

При проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу не выявлено достоверных прогностических факторов, влияющих на ВБП и ОВ, что, вероятнее всего, связано с малой выборкой пациентов.

В период наблюдения умерли 8 (32 %) пациентов с АКР, после окончания лечения по причине прогрессирования основного заболевания в группе ЗФХЦ скончался 1 (25 %) пациент.

Обсуждение

Несмотря на интенсивное развитие лапароскопической хирургии, до сих пор остается спорным вопрос лапароскопической адреналэктомии, так как отсутствуют какие-либо предоперационные тесты, позволяющие однозначно говорить о злокачественной или доброкачественной природе опухоли или о местно-распространенном процессе, что может поставить под сомнение радикальность данного вмешательства. Для соблюдения онкологического радикализма необходимо удаление опухоли без повреждения капсулы вместе с околонадпочечниковой клетчаткой. Размер опухолевых образований от 12 до 14 см в большинстве случаев

является предельно максимальным для выполнения лапароскопических операций [22]. При наличии местно-распространенного процесса или инвазии в нижнюю полую вену с образованием в ней опухолевого тромба рекомендовано открытое хирургическое вмешательство. При хирургическом лечении АКР в исследованиях В.С. Миллер и соавт. и А.В. Соорег и соавт. предпочтение отдается открытой хирургии, так как данный вид доступа увеличивает безрецидивную выживаемость в группе открытых оперативных вмешательств по сравнению с лапароскопической хирургией [23, 24].

При наличии данных за поражение забрюшинных лимфатических узлов традиционно выполняют лимфаденэктомию. Однако при ретроспективном анализе историй 1525 больных, среди которых 8 % пациентов выполнялась лимфаденэктомия, последняя не продемонстрировала достоверного увеличения ОСВ, при этом не оценивалась безрецидивная выживаемость и ОВ [25].

В случае выполнения операции в радикальном объеме (*in sano*) при АКР и при индексе пролиферативной активности Ki-67 > 10 % возможно проведение адъювантной лекарственной терапии препаратом митотан. Также в случае метастатического АКР пациенты с быстро прогрессирующим заболеванием должны получать лекарственную терапию по схеме EPD-M (этопозид, цисплатин, доксорубин и митотан), при медленном течении возможна монотерапия митотаном или ее комбинирование с местными циторедуктивными или радиологическими воздействиями [20].

Заключение

Лечение АКР и ЗФХЦ в настоящее время является одной из трудных и актуальных задач онкологии. С учетом того, что наиболее эффективным методом их лечения является хирургический, основной задачей является выявление и оперативное удаление данных опухолей на более ранних стадиях заболевания, что позволяет улучшить результаты безрецидивной выживаемости и ОВ. По нашему мнению, целесообразным является расширение показаний к объемам хирургического лечения при первично выявленных генерализованных формах с наличием солитарных метастазов, а также активная хирургическая тактика при прогрессировании опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Young W.F. Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *New Engl J Med* 2007;356:601–10.
2. Kassi E., Kaltsas G., Zografos G.N., Chrousos G. Current issues in the diagnosis and management of adrenocortical carcinomas. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5:451–66.
3. Barzon L., Sonino N., Fallo F. et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003;149:273–85.
4. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460–84.

5. Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25:309–40.
6. Fassnacht M., Libé R., Kroiss M. et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(6):323–35. DOI: 10.1038/nrendo.2010.235.
7. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H. et al. International symposium on pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(2):92–102.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М., 2016. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2014. Moscow, 2016. 250 p. (In Russ.)].
9. Icard P., Chapuis Y., Andreassian B. et al. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgeons. *Surgery* 1992;112:972.
10. Berruti A., Baudin E., Gelderblom H. et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):viii131–8.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Литтерра, 2015. 412 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G. A., Fadeev V.V. Endocrinology. Moscow: Litterra, 2015. 412 p. (In Russ.)].
12. Markou A., Tsigou K., Papadogias D. et al. A unique case of a benign adrenocortical tumor with triple secretion of cortisol, androgens, and aldosterone: development of multiple sclerosis after surgical removal of the tumor. *Hormones (Athens)* 2005;4:226–30.
13. Lughezzani G., Sun M., Perrotte P. et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer* 2010;46(4):713–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.12.007.
14. Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2027–37.
15. Кузнецов Н.С., Гончаров Н.П., Кацция Г.В. и др. Повышение уровня метилированных производных катехоламинов — патогномичный лабораторный признак феохромоцитомы. *Проблемы эндокринологии* 2007;(1):33–6. [Kuznetsov N.S., Goncharov N.P., Katsia G.V. et al. Increase in the level of methylated derivatives of the catecholamines is pathognomonic laboratory sign of pheochromocytoma. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2007;(1):33–6. (In Russ.)].
16. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению адренокортикального рака. *Проблемы эндокринологии* 2014;(2):51–67. [Mel'nichenko G. A., Stilidi I.S., Alekseev B.Ya. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of adrenocortical cancer. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2014;(2):51–67. (In Russ.)].
17. Kimura N., Watanabe T., Noshiro T. et al. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol* 2005; Spring16(1):23–32.
18. Weiss L.M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984;8:163–9.
19. van Slooten H., Schaberg A., Smeenk D., Moolenaar A.J. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer* 1985;55:766–73.
20. Aubert S., Wacrenier A., Leroy X. et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1612–9.
21. Van't Sant H.P., Bouvy N.D., Kazemier G. et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology* 2007;51(2):239–45.
22. Zografos G.N., Kothonidis K., Ageli C. et al. Laparoscopic resection of large adrenal ganglioneuroma. *JLS* 2007;11:487–92.
23. 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(6):1150–7. DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.024.
24. Cooper A.B., Habra M.A., Grubbs E.G. et al. Does laparoscopic adrenalectomy jeopardize oncologic outcomes for patients with adrenocortical carcinoma? *Surg Endosc* 2013;27(11):4026–32. DOI: 10.1007/s00464-013-3034-0.
25. Zeiger M., Thompson G., Duh Q.-Y. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas. *Endocr Pract* 2009; 15(Suppl 1):1–20.