

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.453-006.04-08

Коломейцева А.А., Горбунова В.А., Переводчикова Н.И.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», 115478, г. Москва

*Адренокортикальный рак (АКР) – редкая и очень агрессивная злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Около 60% опухолей являются гормонопродуцирующими. Хирургическое лечение является единственным методом, позволяющим излечить больного АКР. Адъювантная терапия может быть рекомендована пациентам с высоким риском рецидива заболевания. Лечение распространенного АКР включает системную терапию в комбинации с локальными методами воздействия, такими как хирургическое лечение, радиочастотная абляция и химиоэмболизация. Для лечения распространенного АКР используются комбинации ингибитора стероидогенеза митотана с цитостатическими препаратами. Наиболее эффективной схемой химиотерапии при диссеминированном АКР является комбинация этопозида, доксорубицина и цисплатина на фоне постоянного приема митотана (схема EPD-M). Во второй линии лечения возможно использование комбинации гемцитабина и фторпиримидинов. Обнадёживающими являются результаты применения при АКР препаратов, направленно действующих на рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGF-1R) и рецептор инсулина (IR) как в монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами серин-треониновой киназы mTOR. Внедрение в клиническую практику новых эффективных препаратов позволит улучшить результаты лечения больных распространенным АКР.*

Ключевые слова: адренокортикальный рак; митотан; рецептор IGF-1.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2014; 19(6): 44–48.

## THE PROBLEM OF ADRENOCORTICAL CANCER THERAPY

Kolomeytseva A.A., Gorbunova V.A., Perevodchikova N.I.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

*Adrenocortical carcinoma (ACC) – a rare and very aggressive malignant tumor originating from the adrenal cortex. About 60% of tumors are hormone producing. Surgical treatment is the only method that can heal the sick ACC. Adjuvant therapy may be recommended for patients with a high risk of relapse. Treatment of advanced ACC includes systemic therapy in combination with local methods of exposure, such as surgery, radiofrequency ablation, and chemoembolization. For the treatment of ACC uses a combination of steroidogenesis mitotane inhibitor with cytotoxic drugs. The most effective chemotherapy regimen in metastatic ACC is a combination of etoposide, doxorubicin and cisplatin against the background of continuous use mitotane (Scheme EPD-M). In the second-line treatment is possible to use a combination of gemcitabine and fluoropyrimidines. The results from the use ACC drugs, which have direct action on the receptor of insulin-like growth factor (IGF-1R) and insulin receptor (IR) as a monotherapy and in combination with inhibitors of serine-threonine kinase mTOR. The clinical introduction of new effective drugs will improve the results of patients with ACC treatment.*

Key words: adrenocortical carcinoma; mitotane; IGF-1 receptors.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2014; 19(6): 44–48.

Адренокортикальный рак (АКР) – злокачественная опухоль, исходящая из коркового слоя надпочечника. Заболеваемость составляет 1–2 случая на 1 млн населения, смертность не превышает 0,2% случаев смерти от всех злокачественных новообразований. АКР чаще диагностируется на 4–5 десятилетия жизни, а также у детей до 5 лет. Женщины болеют в 1,5 раза чаще, чем мужчины, причем у них чаще возникают гормонопродуцирующие опухоли [1, 2].

АКР является одной из самых агрессивных солидных опухолей человека, 5-летняя выживаемость

при распространенном опухолевом процессе составляет, по данным разных авторов, 16–38% [3, 4]. Около 60% опухолей – гормонально активные и продуцируют кортизол, альдостерон, половые гормоны.

## Этиология и патогенез

Описаны несколько наследственных синдромов, известным компонентом которых является АКР (Ли-Фраумени, Беквита-Вайдемана, Гарднера, МЭН-1).

У взрослых пациентов в подавляющем большинстве случаев выявляется спорадический АКР.

Понимание молекулярных механизмов, играющих ключевую роль в патогенезе АКР, хоть и улучшилось за последние годы, но все еще не является исчерпывающим.

При АКР две генетических перестройки встречаются наиболее часто – гиперэкспрессия белка инсулиноподобного фактора роста 2-го типа (IGF-2) и ак-

Для корреспонденции: Коломейцева Алина Андреевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: almed2002@mail.ru.

Correspondence to: Alina Kolomeytseva – MD, PhD; e-mail: almed2002@mail.ru.

тивация Wnt/ $\beta$ -катенин-сигнального пути [5–7]. Гиперэкспрессия IGF-2, выявляемая, по данным ряда авторов, в 90% случаев АКР, приводит к активации пролиферации опухолевых клеток. Кроме того, IGF-2 участвует в механизмах ауто- и паракринной регуляции роста клеток АКР. Активация Wnt/ $\beta$ -катенин-сигнального пути встречается как при аденомах надпочечников, так и при АКР и чаще всего вызвана активирующими мутациями гена, кодирующего белок  $\beta$ -катенин (*CTNNB1*) [8].

Стероидогенный фактор (SF1) играет важную роль в развитии надпочечника. Его гиперэкспрессия часто наблюдается в опухолевых клетках и ассоциирована с плохой выживаемостью [9, 10].

Герминальные мутации гена-супрессора *TP53* встречаются у 50–80% детей с АКР, имеющих наследственный синдром Ли–Фраумени и высокую вероятность развития других злокачественных неоплазий. У взрослых более чем в 50% случаев в опухолевой ткани АКР выявляются соматические мутации с потерей гетерозиготности в локусе гена *TP53*, и в 4% – герминальные мутации гена [11, 12].

Изучение профиля экспрессии генов способствует пониманию патогенеза АКР, а также дает возможность выделить подгруппы пациентов с различным прогнозом заболевания. В одном из исследований было показано, что экспрессия генов *DLG7* и *PINK1* позволяла дифференцировать доброкачественные опухоли надпочечников от АКР, а у пациентов, в чьих опухолях определяется комбинированная экспрессия генов *BUB1B* и *PINK1*, реже возникал рецидив болезни после хирургического лечения и был статистически значимо лучше показатель общей выживаемости [13].

#### Морфология АКР

Гистоархитектоника АКР имеет сходство с нормальной тканью коры надпочечника и представляет собой трабекулярные структуры, расположенные в виде узких или широких тяжей из 10–20 клеток, разделенных тонкими стромальными прослойками с проходящими в них синусоидальными сосудами [14]. При иммуногистохимическом исследовании злокачественная опухоль коры надпочечника негативна или слабоположительна по экспрессии цитокератинов. Также АКР не экспрессирует хромогранин А, что является важным отличительным признаком от опухолей мозгового слоя надпочечника [15]. Иммуногистохимическими маркерами, помогающими отличить АКР от опухолей почек, является стероидогенный фактор-1, который практически всегда экспрессируется при АКР и отсутствует в опухолях почек, и мембранный антиген эпителиальных клеток, отсутствующий в клетках АКР и экспрессирующийся в почечно-клеточных опухолях [16].

Для оценки степени агрессивности опухоли выполняется определение пролиферативного индекса Ki-67 – уровня экспрессии белка Ki-67, локализованного в ядре и принимающего участие в регуляции деления клеток [17, 18].

#### Диагностика АКР

Дооперационная морфологическая диагностика при подозрении на первичную злокачественную опухоль надпочечника проводится редко. Пункционная биопсия целесообразна лишь при подозрении на метастатическое поражение надпочечников, где чувствительность цитологического исследования

составляет 80–86%. При других вариантах опухолей надпочечников диагностическая ценность предоперационной пункционной биопсии неудовлетворительна и связана с риском таких осложнений, как разрыв капсулы опухоли с перитонеальной диссеминацией, развитием гипертонического криза у пациентов с феохромоцитомой [19].

Диагностика гормональной активности опухоли включает в себя определение уровня кортизола, АКТГ, половых гормонов в сыворотке крови, экскреции свободного кортизола в суточной моче. Высокой информативностью обладает подавляющий тест с дексаметазоном.

#### Топическая диагностика АКР

Большую роль для оценки злокачественного потенциала опухоли надпочечника, ее плотности, размеров, связи с окружающими структурами играет трехфазное КТ-исследование.

При небольших размерах опухоли или неоднозначных данных КТ-исследования выполняется ПЭТ. ПЭТ/КТ с применением  $^{18}$ ФДГ позволяет определить распространенность, размеры, плотность и метаболическую активность образования.

Для исключения опухолевого тромбоза почечной вены и нижней полой вены, связи опухоли с окружающими сосудами проводится прямая ангиография.

#### Терапия локализованного АКР

Хирургическое лечение остается основным и единственным методом, позволяющим излечить больного АКР. Оперативное лечение показано больным I–III стадиями. Циторедуктивная операция показана пациентам с нерезектабельной опухолью и отдаленными метастазами с целью клинического улучшения с возможным последующим проведением лекарственного лечения.

После выполнения радикальной резекции по поводу АКР адьювантная терапия может быть рекомендована пациентам с высоким риском рецидива заболевания: при размерах первичной опухоли 8 см и более, микроскопической инвазии в сосуды, капсулу опухоли и/или при индексе пролиферативной активности Ki-67 более 10% [20].

В качестве адьювантной терапии может рассматриваться митотан, лучевая терапия на ложе удаленной опухоли, цитотоксические препараты и их комбинации. Все доступные данные о применении вышеперечисленных методов лечения являются ретроспективными, но наиболее доказательными являются результаты крупного итало-германского анализа использования митотана в послеоперационном периоде. У пациентов, получающих митотан адьювантно, показатели безрецидивной и общей выживаемости были статистически значимо лучше, чем у пациентов в двух контрольных группах (42 мес против 10 и 25 мес, и 110 мес против 52 и 67 мес соответственно) [21].

Тем не менее остается дискуссионным вопрос о целесообразности назначения митотана в качестве адьювантной терапии всем без исключения больным. Особенно этот вопрос актуален для пациентов с низким риском рецидива заболевания, после R0-резекции и Ki-67 менее 10%. Ожидаются результаты международного рандомизированного исследования, изучающего эффективность митотана в адьювантном режиме у больных АКР, оперированных радикально (протокол ADJUVO).

Адьювантная лучевая терапия может быть рекомендована при высоком риске локального рецидива, например при R1-резекции. В настоящее время в двух из трех небольших ретроспективных исследований продемонстрировано снижение частоты местных рецидивов после облучения ложа удаленной опухоли без улучшения отдаленных результатов лечения [22–24].

Эффективность адьювантной цитотоксической терапии была изучена в одном небольшом исследовании, в котором было показано увеличение безрецидивной выживаемости в группе пациентов, получающих комбинацию стрептозотоцина с митотаном, по сравнению с пациентами, которым было проведено только хирургическое лечение. Однако данное исследование не позволяет оценить пользу каждого из препаратов [25]. Эффективность других цитостатических препаратов в качестве адьювантной химиотерапии при АКР не изучалась.

### Терапия распространенного АКР

Прогноз при рецидивном или метастатическом АКР, как правило, неблагоприятный. Заболевание имеет тенденцию к быстрому прогрессированию. Медиана общей выживаемости на фоне лечения у этих больных не превышает 12 мес. Следует отметить, что у небольшого числа пациентов с распространенным АКР отмечается индолентное течение болезни. Такие факторы, как время с момента установления диагноза, гормональная активность опухоли, наличие метастазов в печени или костях, количество метастатических очагов и пораженных органов, большое число митозов и наличие атипичных митозов в первичной опухоли, влияют на выживаемость больных АКР [26–28].

Лечение распространенного АКР включает системную терапию в комбинации с локальными методами воздействия, такими как хирургическое лечение, радиочастотная абляция (РЧА) и химиоэмболизация.

При локорегиональном рецидиве опухоли или одиночных метастазах повторная резекция (R0) является предпочтительным и наиболее эффективным методом лечения [29].

В тех случаях, когда не удается выполнить повторное хирургическое вмешательство, возможно проведение чрескожной РЧА, которая обеспечивает локальный контроль при единичных метастатических очагах [30].

Химиоэмболизация может применяться в дополнение к системной терапии у пациентов с метастазами АКР в печень, особенно при множественном поражении. Ее применение оправдано, если печень является единственным метастатически измененным органом или в том случае, когда после проведенной системной терапии отмечается увеличение бывших ранее и появление новых метастазов в печени при отсутствии роста метастазов в других пораженных органах [31].

Большое значение в терапии больных распространенным АКР имеют ингибиторы стероидогенеза. Единственным препаратом, одобренным для лечения АКР, является митотан (орто-пара-DDD, Лизодрен®, хлодитан). В США митотан используется в качестве основного средства химиотерапии АКР с 1970 г., в Европе – с 2004 г. В России препарат не зарегистрирован. Митотан проявляет аденолитиче-

скую активность, специфично действуя на пучковую и частично сетчатую зону, и приводит к клеточной дегенерации коры надпочечника. Наряду с противоопухолевым воздействием митотан снижает интенсивность надпочечникового стероидогенеза, повреждая внутриклеточные ферменты, участвующие в синтезе стероидов [32]. При распространенных формах АКР эффективность монотерапии митотаном составляет от 13 до 31%.

К ингибиторам стероидогенеза также относят метирапон, аминоглутетимид и противогрибковый антибиотик кетоконазол.

Наиболее часто для лечения распространенного АКР используются комбинации митотана с цитостатическими препаратами. Наиболее эффективной схемой химиотерапии при диссеминированном АКР является комбинация этопозид, доксорубин и цисплатин на фоне постоянного приема митотана (схема EPD-M) согласно рандомизированному исследованию FIRM-ACT. При сравнении частоты ответа на терапию EPD-M в сравнении со схемой стрептозотоцин + 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 выживаемости без прогрессирования (5 против 2,1 мес,  $p < 0,001$ ), однако статистически значимых различий в общей выживаемости достигнуто не было (14,8 против 12 мес,  $p < 0,07$ ) [33].

Результаты 2-й линии терапии распространенного АКР скромные и, в целом, неудовлетворительные. В одном итальянском мультицентровом исследовании изучалась комбинация гемцитабина и фторпиримидинов во 2-й линии лечения больных АКР, прогрессирующих на монотерапии митотаном или комбинации митотана с цитостатическими препаратами. Фторпиримидины (5-фторурацил или капецитабин), назначались в метронном режиме. Лечение проводилось на фоне продолжающегося приема митотана. Объективный эффект составил 7%, контроль заболевания – 46,3%, медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составила 5,3 и 9,8 мес соответственно [34].

В настоящее время при распространенных формах АКР активно изучаются таргетные препараты (антиангиогенные препараты, ингибиторы тирозинкиназ) как в монотерапии, так и в комбинации с цитостатическими препаратами. Однако полученные результаты нельзя назвать удовлетворительными.

Более обнадеживающими являются результаты применения при АКР препаратов, направленно действующих на рецепторы инсулиноподобного фактора роста – фигитумумаба – моноклонального антитела к рецептору IGF-1R, и двойного ингибитора тирозинкиназ IGF-1R и рецептора инсулина (IR) – OSI-906. В процессе изучения препарата OSI-906 (I фаза клинических испытаний) в общее число больных (61 человек) вошли 11 больных аденокарциномой печени. У 1 больного отмечено уменьшение первичной опухоли и легочных метастазов на 73% (без признаков прогрессирования более 64 нед), у 4 больных отмечена стабилизация на срок более 12 нед, 5 больных продолжают лечение. По заключению авторов, OSI-906, принимаемый перорально в суточной дозе до 600 мг, достаточно хорошо переносится и, по предварительным данным, обладает противоопухолевой активностью при АКР [35].

Ожидаются результаты проспективного мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования GALACCTIC, изучающего эффективность препарата OSI-906 во 2–3-й линии лечения распространенного АКР [36].

Интересными представляются результаты изучения ингибиторов mTOR при распространенном АКР. Серин-треониновая киназа mTOR принимает участие в передаче внутриклеточных сигналов к ядру клетки от рецептора IGF-1R. Попытка применения эверолимуся в качестве монотерапии у 4 больных не увенчалась успехом. У всех пациентов было отмечено прогрессирование заболевания на фоне лечения [37]. Недавно доложены результаты исследования I фазы, в котором изучалась комбинация ингибитора mTOR темсиролимуся и моноклонального антитела к IGF-1R циксутумумаба у пациентов с распространенным АКР после неэффективности предшествующей терапии. Стабилизация заболевания более 6 мес была отмечена у 11 (42%) из 26 пациентов, получавших лечение [38].

Таким образом, лечение распространенного АКР в настоящее время является одной из трудных и далеких от решения задач в современной онкологии. Низкая эффективность системной терапии распространенных стадий заболевания диктует необходимость поиска молекулярных мишеней в опухоли и изучения новых противоопухолевых препаратов, действующих на эти мишени. Отсутствие регистрации митотана в Российской Федерации, как одного из ключевых препаратов для лечения больных АКР представляет дополнительные сложности для российских онкологов в борьбе с этим тяжелым заболеванием. Слаженное взаимодействие целого ряда специалистов – диагностов, хирургов, химиотерапевтов, эндокринологов, внедрение в клиническую практику новых эффективных препаратов позволит улучшить результаты лечения больных распространенным АКР.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Dackiw A.P., Lee J.E., Gagel R.F., Evans D.B. Adrenal cortical carcinoma. *World J. Surg.* 2001; 25: 914–26.
- Wajchenberg B.L., Albergaria Pereira M.A., Medonca B.B., Latorico A.C., Campos C.P., Alves V.A. et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer.* 2000; 88: 711–36.
- Fassnacht M., Libe R., Kroiss M., Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 7: 323–35.
- Kirschner L.S. Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 14–21.
- Gicquel C., Bertagna X., Schneid H., Francillard-Leblond M., Luton J.P., Girard F., Le Bouc Y. Rearrangements at the 11p15 locus and overexpression of insulin-like growth factor-II gene in sporadic adrenocortical tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 1444–53.
- Barlaskar F.M., Spalding A.C., Heaton J.H., Kuick R., Kim A.C., Thomas D.G. et al. Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 204–12.
- Tissier F., Cavard C., Groussin L., Perlemoine K., Fumey G., Hagnere A.M. et al. Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res.* 2005; 65: 7622–7.
- Bonnet S., Gaujoux S., Launay P., Baudry C., Chokri I., Ragazon B. et al. Wnt/beta-catenin pathway activation in adrenocortical adenomas is frequently due to somatic CTNNB1-activating mutations, which are associated with larger and nonsecreting tumors: a study in cortisol-secreting and nonsecreting tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: E419–26.
- Lalli E. Adrenocortical development and cancer: focus on SF-1. *J. Mol. Endocrinol.* 2010; 44: 301–7.
- Duregon E., Volante M., Giorcelli J., Terzolo M., Lalli E., Papotti M. Diagnostic and prognostic role of steroidogenic factor 1 in adrenocortical carcinoma: a validation study focusing on clinical and pathologic correlates. *Hum. Pathol.* 2013; 44: 822–8.
- Herrmann L.J., Heinze B., Fassnacht M., Willenberg H.S., Quinkler M., Reisch N. et al. TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: E476–85.
- Raymond V.M., Else T., Everett J.N., Long J.M., Gruber S.B., Hammer G.D. Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: E119–25.
- De Reyniès A., Assi G., Rickman D.S., Tissier F., Groussin L., René-Corail F. et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(7): 1108–15.
- DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology, and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.* Lyon: IARC Press; 2004.
- Komminoth P., Roth J., Schroder S., Saremaslani P., Heitz P. Overlapping expression of immunohistochemical markers and synaptophysin mRNA in pheochromocytomas and adrenocortical carcinomas. Implications for the differential diagnosis of adrenal gland tumors. *Lab. Invest.* 1995; 72: 424–31.
- Enriquez M.L., Lal P., Ziober A., Wang L., Tomaszewski J.E., Bing Z. The use of immunohistochemical expression of SF-1 and EMA in distinguishing adrenocortical tumors from renal neoplasms. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2012; 20: 141–5.
- Nakazumi H., Sasano H., Iino K., Ohashi Y., Orikasa S. Expression of cell cycle inhibitor p27 and Ki-67 in human adrenocortical neoplasms. *Mod. Pathol.* 1998; 11: 1165–70.
- Aubert S., Wacrenier A., Leroy X., Devos P., Carnaille B., Proye C. et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26(12): 1612–9.
- Welch T.J., Sheedy P.F. II, Stephens D.H., Johnson C.M., Swensen S.J. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology.* 1994; 193: 341–4.
- Glover A.R., Ip J.C.Y. et al. Current management options for recurrent adrenocortical carcinoma. *OncoTargets Ther.* 2013; 6: 635–43.
- Terzolo M., Angeli A., Fassnacht M., Daffara F., Tauchmanova L., Conton P.A. et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2372–80.
- Fassnacht M., Hahner S., Polat B., Koschker A.C., Kenn W., Flentje M., Allolio B. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4501–4.
- Sabolch A., Feng M., Griffith K., Hammer G., Doherty G., Ben-Josef E. Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 80: 1477–84.
- Habra M.A., Ejaz S., Feng L., Das P., Deniz F., Grubbs E.G. et al. A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: 192–7.
- Khan T.S., Imam H., Juhlin C., Skogseid B., Grondal S., Tibblin S. et al. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann. Oncol.: Offic. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2000; 11: 1281–7.

26. Malandrino P, Al Ghuzlan A, Castaing M, Young J, Caillou B, Travagli J.-P. et al. Prognostic markers of survival after combined mitotane- and platinum-based chemotherapy in metastatic adrenocortical carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer*. 2010; 17(3): 797–807.
27. Assie G., Antoni G., Tissier F., Caillou B., Abiven G., Gicquel C. et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(1): 148–54.
28. 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. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(7): 2650–5.
29. Bellantone R., Ferrante A., Boscherini M., Lombardi C.P., Crucitti P., Crucitti F. 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.
30. Wood B.J., Abraham J., Hvizda J.L., Alexander H.R., Fojo T. et al. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. *Cancer*. 2003; 97(3): 554–60.
31. Cazejust J., De Bae're T., Auperin A., Deschamps F., Hechelhammer L., Abdel-Rehim M. et al. Transcatheter arterial chemoembolization for liver metastases in patients with adrenocortical carcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2010; 21: 1527–32.
32. Hahner S., Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr. Opin. Invest. Drugs*. 2005; 6: 386–94.
33. Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B., FIRM-ACT Study Group et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(23): 2189–97.
34. Sperone P., Ferrero A., Daffara F., Priola A., Zaggia B., Volante M. et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr. Relat. Cancer*. 2010; 17(2): 445–53.
35. Carden C.P., Kim E.S., Jones R.L. et al. Phase I study of intermittent dosing of OSI-906, a dual tyrosine kinase inhibitor of insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) and insulin receptor (IR) in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (Suppl. 15): Abstr. 2530.
36. A study of OSI-906 in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma (GALACCTIC). In: *Clinical Trials.gov [website on the Internet]*. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2009 [updated 2012]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00924989>. NLM identifier NCT00924989. Accessed January 10, 2013.
37. Fraenkel M., Gueorguiev M., Barak D., Salmon A., Grossman A.B., Gross D.J. Everolimus therapy for progressive adrenocortical cancer. *Endocrine*. 2013; 44: 187–92.
38. Naing A., Lorusso P., Fu S., Hong D.S., Anderson P., Benjamin R.S. et al. Insulin growth factor receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. *Br. J. Cancer*. 2013; 108: 826–30.

Потупила 13.08.14  
Received 13.08.14

#### УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписаться на «**Российский онкологический журнал**» можно во всех отделениях связи. Индивидуальные подписчики могут подписаться на журнал и получать его непосредственно в ОАО «Издательство "Медицина"» без наценок за доставку. Доставка через издательство осуществляется в пределах России. Телефон для справок: 8(495) 678-65-62

#### ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ НА ЖУРНАЛ

в каталоге «Роспечать»:

**72159** — для индивидуальных подписчиков

**72160** — для предприятий и организаций

в каталоге «Пресса России»:

**41415** — для индивидуальных подписчиков

**41431** — для предприятий и организаций

**Подписка через интернет:** [www.akc.ru](http://www.akc.ru), [www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)

**Электронная подписка:** [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)