

Перспективы диагностики и лечения адренокортикального рака

Расширенный реферат статьи Creemers S.G., Hofland L.J., Korpershoek E., Franssen G.J., van Kemenade F.J., de Herder W.W., Feelders R.A. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adrenocortical carcinoma // *Endocr Relat Cancer*, 2016, Vol. 23 (1), R 43–69.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Адренокарцинома коры надпочечников является редким заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Проведение дифференциального диагноза между аденокарциномой и аденомой коры надпочечников представляет некоторые сложности. Золотым стандартом морфологической диагностики в настоящее время является шкала Weiss, состоящая из нескольких гистологических характеристик. Новые перспективные маркеры, такие как Ki67 — маркер пролиферации и окрашивания ретикулина, позволяют не только диагностировать злокачественное образование, но также служат прогностическими маркерами у пациентов с аденокарциномой коры надпочечников (АКР). В настоящее время хирургический подход является методом выбора при лечении АКР. Митотан применяется в качестве адъювантной терапии при метастатическом поражении или распространенной форме заболевания. Пациентам с прогрессирующим АКР часто назначается митотан в виде монотерапии или в комбинации с этопозидом, цисплатином и доксорубицином. В отдельных случаях показана лучевая терапия. Низкая эффективность и высокая токсичность системных методов лечения обуславливает необходимость применения маркеров, позволяющих идентифицировать пациентов с ожидаемым хорошим ответом на терапию. В связи с этой потребностью исследования АКР в настоящее время сфокусированы на определении возможных прогностических факторов, начиная от экспрессии ДНК генов репарации и заканчивая клинической картиной пациентов. На основании характеристик транскриптома выделены группы больных АКР с различным прогнозом. В результате крупных молекулярных исследований выяснено, что АКР является гетерогенным онкологическим заболеванием, с множественными аномалиями по сравнению с аденомами коры надпочечников. Тем не менее, несмотря на все усилия, предпринимаемые в доклинических и клинических исследованиях, большинство современных препаратов оказываются эффективными только у узкой категории больных, в связи с чем существует острая необходимость в разработке новых подходов в лечении АКР.

Введение

Адренокарцинома является агрессивным, но редким злокачественным заболеванием с частотой от 0,5 до 2 случаев на 1 млн человек в год [64, 87, 122, 124]. Пятилетняя выживаемость варьируется от 16 до 40 % и в значительной степени зависит от стадии аденокарцинома коры надпочечников [60, 61]. Большинство случаев аденокарциномы являются спорадическими, но также описаны наследственные синдромы, одним из компонентов которых является аденокарцинома коры надпочечников (АКР), например синдром Ли-Фраумени [23, 89, 128], синдром Беквита-Вайдемана [134, 198, 236], синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН 1) [75, 229] и синдром Линча [121, 150, 175]. В меньшей степени АКР ассоциирован с семейным аденоматозным полипозом [77], нейрофиброматозом 1 типа [228]

и синдромом Вернера [204]. Диагностика и лечение аденокарциномы в настоящее время имеет ограниченные возможности. Лучшее понимание патогенеза и выявление новых потенциальных терапевтических мишеней может привести к более индивидуализированному подходу в лечении пациентов с аденокарциномой. Кроме того, следует подчеркнуть, что пациенты с АКР должны проходить обследование и лечение в специализированных центрах, имеющих большой опыт в терапии этого редкого заболевания [132]. В этом обзоре литературы представлены современные диагностические возможности и проблемы, особый акцент сделан на терапевтических стратегиях и мишенях для лечения АКР. Также приведены перспективные направления в обследовании и лечении пациентов с аденокарциномой.

Диагностика АКР

*Методы диагностики
аденокарцинома коры надпочечников,
доступные на настоящий момент
Инструментальные
методы исследования*

У пациентов с АКР необходимо тщательное предоперационное обследование для проведения дифференциальной диагностики между карциномой и аденомой коры надпочечника [132]. Первоначальная оценка риска злокачественности преимущественно осуществляется на основании результатов КТ или МРТ с контрастированием [156]. Аденокарциномы, как правило, имеют размер более 6 см в диаметре [26, 110, 118, 191].

Другими типичными характеристиками АКР на КТ являются отсутствие четкого края, повышенная гетерогенность образования, наличие кальцификатов и инвазия в нижнюю полую вену [156, 243]. Плотность более 10 единиц

по Хаусфилду (НУ) и задержка контрастного препарата характерна для злокачественных новообразований. Petersenn S. и соавт. [167] предположили, что для более точной диагностики аденокарцином должен использоваться порог 13 НУ вместо 10 НУ. В случае отсутствия признаков малигнизации образования на КТ с/без контрастного усиления, МРТ может предоставить дополнительную информацию о характере образования [113]. Результаты описанных выше исследований являются основанием для принятия решения о необходимости проведения адреналэктомии, хотя далеко не всегда позволяя определить точный предоперационный диагноз. В случае наличия образования более 4 см, как правило, выполняется адреналэктомия [167].

В 2011 г. был опубликован систематический обзор, включивший 21 работу, посвященную значению позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ с ¹⁸FDG) в проведении дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями надпочечников [27]. Среди обследованных 1217 пациентов чувствительность в среднем составила 97 %, а специфичность — 91 %. Никаких различий не было получено между ПЭТ с ¹⁸FDG и ПЭТ/КТ с ¹⁸FDG. Предполагается, что ПЭТ с ¹⁸FDG и КТ могут взаимно дополнять друг друга при диагностике первичной опухоли и выявлении рецидивов [95, 137, 157]. При проведении ПЭТ (/КТ) с ¹⁸FDG может наблюдаться повышение захвата радиофармпрепарата в случае наличия метастазов в надпочечниках или при некоторых доброкачественных состояниях. Кроме того, ПЭТ (/КТ) с ¹⁸FDG является менее чувствительным и специфичным методом диагностики небольших образований (менее 1 см), также может отмечаться повышенное накопление ¹⁸F-FDG в контрлатеральном надпочечнике после адреналэктомии и последующем лечении митотаном [138]. Недавнее ретроспективное исследование (n = 106) показало,

Таблица. Стадирование АКР

Стадия по ENSAT	T	N	M
I	1	0	0
II	2	0	0
III	1,2 3,4	1 0,1	0
IV	1-4	0,1	1

ENSAT — European Network for the Study of Adrenal Tumors, европейская рабочая группа по изучению опухолей надпочечников.
 T1 — опухоль ≤ 5 см; T2 — опухоль > 5 см; T3 — опухоль проникает в окружающие ткани; T4 — инвазия опухоли в соседние органы или тромбоз нижней полой вены/почечной вены.
 N0 — отсутствуют метастазы в лимфатические узлы; N1 — метастазы в лимфатические узлы.
 M0 — нет отдаленных метастазов; M1 — наличие отдаленных метастазов.

то, что только у незначительного количества пациентов (около 5 %), результаты ПЭТ (/КТ) с ¹⁸FDG повлияли на тактику лечения [205]. В случае химиотерапии ПЭТ/КТ может предсказать ответ ранее, чем изменения на КТ [205].

Стадирование аденокортикального рака

Классификация по ENSAT — адаптированная система стадирования международного общества по контролю рака (Union for International Cancer Control), является наиболее современной классификацией опухолей надпочечников (таблица) [60, 145]. Asare E.A. и соавт. [4] предположили, что прогнозируемая точность ожидаемой пятилетней выживаемости у пациентов со стадией I/II АКР (по ENSAT) была бы лучше, если бы в классификации по ENSAT учитывался возраст пациента.

Лабораторное обследование

В 40–60 % АКР сопровождается гормональной активностью образования, из которых 50–80 % приходится на гиперкортицизм. Пациенты с АКР без гормональной активности могут иметь неспецифические симптомы, обусловленные локальным ростом опухоли или распространением образования в окружающие или отдаленные ткани [2, 58]. Лабораторное обследование включает в себя исследование стероидных гормонов, потенциально секретруемых опухолью. По целому ряду причин важно провести лабораторное обследование до проведения хирургического лечения [156]:

- 1) наличие гиперсекреции эстрогенов или андрогенов может служить дополнительным аргументом в пользу злокачественности образования;
- 2) в случае гиперкортицизма может быть назначена медикаментозная терапия ингибиторами стероидогенеза;
- 3) пациентам с гиперкортицизмом после операции должна быть назначена терапия глюкокортикоидами;
- 4) гормональные параметры могут быть использованы в качестве опухолевых маркеров;
- 5) исключение феохромоцитомы перед оперативным вмешательством позволит избежать дополнительного интраоперационного риска [195].

Морфологическая диагностика

В настоящее время наиболее распространена оценка опухолей надпочечников по шкале Weiss (Weiss-шкале) [1DF35, 234]. Она состоит из девяти морфологических критериев, каждому из которых присваивается один балл, и с 1989 г. при наборе трех баллов и более диагностируется аденокортикальный рак [235]. Aubert S. и соавт. [7] предложили упрощенный алгоритм с использованием наиболее достоверных критериев. Pennanen M. и соавт. [166] разработали шкалу Helsinki, состоящую из суммы:

- 3 x митотический индекс +
- 5 x наличие некрозов +
- максимальный индекс пролиферации.

Эта система балльной оценки имеет 100 % чувствительность и 99,4 % специфичность в диагностике метастатического АКР, в то время как чувствительность адаптированной Aubret S. шкалы Weiss составляет 100 % и специфичность 96,9 %. Шкала Weiss недостоверно воспроизводима и трудно применима при различных вариантах АКР и рака коры надпочечников у детей. Надежность шкалы Weiss ставится под сомнение в пограничных случаях, когда при-

существуют два критерия злокачественности из 9 и вероятность наличия АКР весьма высока [162, 213]. С целью предотвращения гипердиагностики в случае онкоцитарных опухолей при применении шкалы Weiss, была предложена валидизированная [238] альтернативная система оценки риска злокачественности новообразования [24]. АКР может быть классифицирован как миксоидный, саркоматоидный или смешанный. В связи с сохраняющимися сложностями при использовании шкалы Weiss, системы Lin-Weiss-Bisceglia и необходимости постановки конкретного диагноза при наличии метастазов, были предприняты серьезные усилия в разработке и усовершенствовании новых методов диагностики опухолей надпочечников.

Маркер пролиферации Ki67 используется в дифференциальной диагностике опухолей надпочечников. Индекс Ki67 более 5 % свидетельствует о наличии аденокортикального рака. В исследовании, проведенном у пациентов с резекцией АКР, целью которого являлась оценка прогностического значения различных гистологических, клинических и иммуногистохимических маркеров, было показано, что индекс Ki67 обладает наибольшей прогностической ценностью в отношении безрецидивной и общей выживаемости [22]. На основании этого авторы рекомендуют введение индекса Ki67 в рутинное обследование больных с АКР. Volante M. и соавт. [224] показали, что разрывы ретикулярной сети, определяемые как потеря последовательности ретикулярных волокон или базальной мембраны при гистохимическом окрашивании, присутствовали во всех случаях АКР, включенных в исследование (n = 92). При условии добавления к анализу одного из следующих трех параметров — некроза, высокой митотической активности или сосудистой инвазии — чувствительность и специфичность данного алгоритма составила 100 % в выявлении злокачественных образований надпочечников [24]. Исследование,

выполненное с целью валидации первой части алгоритма (наличие измененной структуры волокон ретикулина), в 178 случаях карцином надпочечников продемонстрировало, что специальная подготовка увеличивает воспроизводимость заключений различных исследователей до 86 % [53]. Данный алгоритм может использоваться для онкоцитарных и миксоидных подтипов опухолей надпочечников [39, 52, 161].

Перспективные методы диагностики АКР

Поскольку применение инструментальных методов обследования и гистологических критериев не всегда позволяет предсказать биологическое поведение опухоли надпочечников, исследования в настоящее время сосредоточены на разработке новых методов визуализации, а также геномных и молекулярных маркерах для проведения дифференциального диагноза между карциномами и аденомами надпочечников.

Инструментальные методы обследования

В нескольких работах изучалось значение ПЭТ с 11С-метомидатом (11С-МТО) для выявления патологии надпочечников. Метомидат связывается с высокой специфичностью и аффинностью с ферментами гена CYP11B, экспрессированным в коре надпочечников. Сравнение ПЭТ с 11С-МТО и ПЭТ с ¹⁸FDG показало, что ПЭТ с 11С-МТО информативна для проведения дифференциальной диагностики между образованиями надпочечникового и вненадпочечникового происхождения, тогда как ПЭТ с ¹⁸FDG способна определять злокачественный потенциал опухоли [151, 242]. В рамках другого исследования было продемонстрировано, что ПЭТ с 11С-МТО может выявлять надпочечниковое происхождение поражения с чувствительностью 9 % и специфичностью 96 % (n = 75) [103]. Относительно недавно применяющаяся однофотонная эмиссионная компьютерная томография с [¹²³I]йодометомидатом

([¹²³I]ЙМТО) демонстрирует высокое и специфическое накопление радиофармпрепарата в аденокортикальной ткани [98]. ЙМТО, связывающийся с 11β-гидроксилазой и с альдостеронсинтетазой, способен подтвердить надпочечниковое происхождение образования, но не характер образования (злокачественное/доброкачественное). ЙМТО также накапливается в метастазах аденокортикального рака [100, 129]. В двух исследованиях чувствительность и специфичность в выявлении поражений надпочечников составила 89 и 85% и 38 и 100% соответственно [100, 129].

Предварительные результаты позволяют предположить, что протонная МР-спектроскопия может быть эффективна в дифференциальной диагностике между феохромоцитомой, аденомой надпочечников, метастазами надпочечников и АКР. Faria J.F. и соавт. [57] обнаружили, что холин/креатининовое соотношение более 1,2 соответствует чувствительности 92 % и специфичности 96 %. Кроме того, холин/липидное соотношение более 0,38 позволяет отличить феохромоцитому и аденому надпочечников от рака и метастазов с чувствительностью 92 % и специфичностью 90 % [57].

Молекулярные маркеры

Экспрессия генов. АКР и аденомы надпочечников имеют различные профили экспрессии генов, что может быть использовано для дифференциальной диагностики АКР. ИРФ-2 является наиболее известным гиперэкспрессированным геном при АКР. Кроме микроматричного анализа, избыточная экспрессия ИРФ-2 была продемонстрирована при помощи количественной ПЦР и иммуногистохимии. Тем не менее само по себе исследование уровня ИРФ-2 недостаточно для проведения дифференциального диагноза между аденомами и карциномами надпочечников. De Fraipont F. и соавт. [38] выделили два кластера генов, уровень экспрессии которых позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать

АКР и аденомы надпочечников. В целом 75 % АКР экспрессирует высокий уровень группы ИРФ-2, содержащий 8 генов, в то время как 93 % аденом экспрессируют 14 генов, представляющих группу стероидогенеза. После этого открытия несколько других исследователей также сообщили о различном уровне экспрессии генов при карциномах и аденомах надпочечников, а также более гетерогенном профиле транскрипции у пациентов с аденокарциномой надпочечника [85, 86, 194, 222]. Одновременное использование двух маркеров (ИРФ-2 и Ki67) в работе Soon P.S.H. и соавт. [196] привело к высокой точности в диагностике АКР (чувствительность составила 96 %, специфичность — 100 %). В исследовании Laurell C. и соавт. [136], куда были включены 11 случаев карциномы и 17 случаев аденомы надпочечников, отобраны четыре наиболее дифференцированно экспрессированных гена: ALDH1A1, ИРФ-2, USP4 и UFD1L. После проведения иерархического кластерного анализа экспрессии генов было выделено две группы пациентов: (1) с коротким периодом выживания (менее 9 месяцев) и (2) с длительным периодом выживания (более 67 месяцев). Результаты исследования позволили предположить, что профили экспрессии генов могут быть использованы для прогнозирования выживаемости больных [136]. Еще одним геном, представляющим интерес при опухоли надпочечников, является ген стероидогенного фактора 1 (SF1). В некоторых работах было показано, что этот ген играет роль в пролиферации клеток коры надпочечников [47]. Исследование SF1 имеет высокую прогностическую ценность и диагностическую точность для подтверждения надпочечникового происхождения опухоли [54, 185, 187].

Приведенные выше работы свидетельствуют о том, что профили экспрессии генов обеспечивают более полное представление о патогенезе АКР и основных патогенетических путях. Тем не менее на настоящий момент интерпрета-

ция этих данных по-прежнему затруднена в связи с тем, что существуют значительные различия между проведенными исследованиями. Является ли это следствием неоднородности обследованных больных или различных методов анализа данных, остается неясным.

Метилирование

Изучение aberrантного метилирования в опухолевых клетках, приводящего к изменению экспрессии генов и последующему канцерогенезу, является одним из направлений в изучении АКР [36]. На сегодняшний день исследования были направлены на изучение генов-кандидатов и анализа полногеномного метилирования. Интерес к импринтингу гена ИРФ-2 появился после диагностики случаев АКР у пациентов с синдромом Беквита-Вайдемана [236]. У этих больных наблюдается изменение экспрессии генов ИРФ-2, H19 и CDKN1C, расположенных в области 11p15 [40]. Было показано, что в спорадических случаях АКР метилирование ДНК в промоторной области H19 коррелирует с уровнем экспрессии генов H19 и ВНА-2 [74]. Метилирование TP53, как механизм инактивации гена-супрессора опухоли, отсутствует у пациентов с АКР в отличие от некоторых других видов рака [193]. Изучение статуса метилирования на уровне всего генома впервые было выполнено Rechache N.S. и соавт. [176]. Глобальное гипометилирование было обнаружено в 8 случаях первичного и 12 случаях метастатического АКР по сравнению с образцами из нормальных надпочечников (n = 19) и аденом (n = 48). Гиперметилирование и подавление активности 52 генов в образцах, полученных у пациентов с первичным АКР, позволило сделать вывод, что метилирование является потенциальным регулятором экспрессии генов при АКР [176]. Fonseca A.L. и соавт. [70] проанализировали 27 578 CpG-островков в 6 нормальных надпочечниках, 27 аденомах и 15 АКР. Двести двенадцать CpG-островков в промоторной области генов, участ-

ствующих в регулировании клеточного цикла, апоптоза и транскрипции, были значительно гиперметилированы у больных с АКР по сравнению с аденомами и образцами тканей нормальных надпочечников. Наряду с этим Barreau O. и соавт. [10] подтвердили в серии из 51 карциномы и 84 аденом, что для АКР характерно гиперметилирование в области промотора.

МикроРНК

Несколько исследований были сосредоточены на роли микроРНК, небольших некодирующих молекул РНК, принимающих участие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [148], в патогенезе и диагностике карциномы надпочечников. МикроРНК-483-5р и микроРНК-483-3р являются гиперэкспрессированными микроРНК при АКР, в то время как микроРНК-195 часто оказывается слабоэкспрессирована [33, 160, 165, 197]. Роль этих микроРНК в патогенезе АКР была установлена на основании результатов исследований других видов опухолей *in vitro* [111]. Избыточная экспрессия микроРНК-483-5р, микроРНК-503, микроРНК-1202 и микроРНК-1275 и подавление экспрессии микроРНК-195 связаны с плохим прогнозом выживаемости больных с АКР [160, 197]. Различные комбинации нескольких микроРНК (микроРНК-483-5р, микроРНК-195, микроРНК-503, микроРНК-511, микроРНК-335, микроРНК-675, микроРНК-139-3р) могут определять злокачественность опухоли надпочечников [165, 190, 197, 214]. На сегодняшний день в трех исследованиях сывороточный уровень микроРНК (из которых микроРНК-483 обладает наибольшим диагностическим потенциалом) использовался в качестве неинвазивного маркера АКР [33, 164, 203]. Наличие неинвазивного биомаркера карциномы оказало бы неоценимую помощь в наблюдении за пациентами с АКР, тем не менее результаты этих исследований требуют дальнейшего подтверждения.

Генетика

Хромосомные aberrации

Сравнительная геномная гибридизация (CGH) позволяет выявить структурные хромосомные изменения в рамках АКР. Исследования показали, что АКР представлен в основном моноклональными клетками, в то время как доброкачественные опухоли могут быть как моноклональными, так и поликлональными [21, 82]. Это предполагает наличие генетических изменений, приводящих к активации роста при АКР. Исследования адренокортикальных образований продемонстрировали смешанную картину хромосомных изменений в карциномах, в то время как в аденомах надпочечников наблюдались единичные участки с делецией и амплификацией хромосом [9, 51, 93, 127, 192, 244]. Считается, что онкогены и гены-супрессоры опухолевого роста находятся в регионах ампликации и делеции хромосом соответственно. Сравнительная геномная гибридизация позволила выделить при АКР частые делеции аллелей TP53 в области 17p13 (85 %), MEN1 в локусе 11q13 (92 %) и комплекса Карни в области 2p16 (90 %). Sidhu S. и соавт. [192] показали, что при АКР (n = 13) чаще всего обнаруживались ампликации на 5, 12, 19 и 4 хромосомах. Делеции чаще наблюдались на 1p, 17p, 22, 2q и 11q хромосомах. Порог в 4 и более изменений в одной опухоли при CGH с большой долей вероятности свидетельствовал о злокачественном характере образования коры надпочечников [192]. Stephan E.A. и соавт. [199] продемонстрировали, что некоторые изменения (ампликации в 6q, 7q и 12q хромосомах и делеции в 3, 8, 10p, 16q и 19q хромосомах) связаны со снижением общей выживаемости. Varreau O. и соавт. [9] обнаружили, частые ампликации области 9q34 в аденомах, содержащих ген стероидогенного фактора 1. Ампликации области 9q34 часто встречаются в педиатрической практике АКР [66, 117, 168]. Varreau O. и соавт. [9], используя CGH высокого разрешения, разработали диагностический инстру-

мент для выявления злокачественных новообразований надпочечников с чувствительностью 100 % и специфичностью 83 %. Этот подход был проверен в независимой когорте из 79 опухолей. Результаты данных исследований демонстрируют разнообразие и неоднородность хромосомных амплификаций и делеций при АКР. Сохраняется необходимость в уточнении практической значимости хромосомных aberrаций в диагностике карцином и дальнейшем изучении в более крупных специализированных исследованиях.

Мутации

Зависимость между мутациями в гене TP53 и адренокортикальным раком была обнаружена у пациентов с синдромом Ли-Фраумени [23], вероятнее всего, имеющих герминативные мутации в гене TP53 [147]. Другим косвенным подтверждением участия TP53 в надпочечниковом канцерогенезе является потеря хромосомного локуса 17p (см. в разделе «Хромосомные aberrации») [140]. Мутации TP53 происходят в 25–35 % sporadic случаев АКР у взрослых и, как предполагается, связаны с более короткой безрецидивной выживаемостью [140, 232]. Кроме того, распространенность мутаций TP53 также высока у детей с АКР [227].

Ген CTNNB1 (β-катенин) является вторым по частоте мутаций при адренокортикальном раке. Мутации в гене CTNNB1 приводят к активации сигнального пути WNT и являются общими для карцином и аденом надпочечников [76, 149, 212]. Примечательно, что мутации в генах TP53 и CTNNB1 являются взаимоисключающими. В 2014 г. Assie G. и соавт. выделили ZNRF3 в качестве нового гена-супрессора опухолевого роста в патогенезе АКР. Инактивация ZNRF наблюдалась в 21 % АКР. В 75 % случаев инактивация ZNRF была вызвана гомозиготной делецией, в 25 % была обусловлена миссенс и нонсенс мутациями. В данном исследовании частота мутаций ZNRF3 была даже выше,

чем частота мутаций TP53 (16 %) [6]. Кроме того, мутации в ZNRF3 и CTNNB1 оказались взаимоисключающими. Другими генами, которые довольно часто подвергаются мутациям, являются ATM (~13 %), CDKN2A (~11 %), RB1 (~4–7 %), MEN1 (~7 %), KREMEN1 (~7 %), DAXX (~6 %), TERT (~6 %), MED12 (~5 %) и JAK3 (~4 %), которые почти всегда возникают совместно с мутациями в TP53, CTNNB1 или ZNRF3 [6, 42, 120, 174]. Одновременно в четырех исследованиях был проведен скрининг АКР на наличие мутаций, секвенирование нового поколения и сравнительная геномная гибридизация. В первом исследовании в целом 19/40 АКР (47,5 %) имели по крайней мере одну молекулярную аномалию [42]. Во втором исследовании Ross J.S. и соавт. [182] было проведено геномное профилирование 29 образцов АКР и выделена, по крайней мере, одна альтерация (мутация, амплификация, делеция или процессирование) в 22 случаях (76 %). Геномные изменения в NF1 (14 %), CDKN2A (14 %), ATM (10 %), CCND2 (7 %), CDK4 (7 %) и DNMT3A (7 %) оказались наиболее часто встречающимися и в то же время потенциально наиболее клинически значимыми [182]. Третье исследование показало выраженную зависимость между группами больных с различным прогнозом, основанном на метилировании ДНК и экспрессии микроРНК [6]. Можно предположить, что сигнальный путь WNT наиболее часто подвергается изменениям при АКР [6, 120]. Тем не менее из-за отсутствия дифференциальных значений и относительной редкости генетических аномалий при адренокортикальном раке, исследование мутаций не используется в диагностике АКР, но может применяться для поиска новых потенциальных мишеней в терапии карцином надпочечников.

Метаболиты мочи

Метабомика мочи может стать альтернативным диагностическим инструментом для выявления карцином надпочечников. Суть мето-

да заключается в выделении избыточных количеств стероидов, секретируемых АКР. Этот метод достаточно информативен в качестве диагностического инструмента и в качестве опухолевого маркера в ходе последующего наблюдения больных [90]. В работе, куда было включено 102 пациента с аденомами надпочечников и 45 больных с АКР, исследование стероидов мочи позволило дифференцировать аденомы надпочечников от карцином с чувствительностью и специфичностью 90 % [3]. Kerkhofs Т.М. и соавт. [126] показали, что тетрагидро-11-дезоксикортизол при пороговом значении 2,35 ммоль/сут позволяет дифференцировать АКР (n = 27) от других патологий надпочечников (n = 125) с чувствительностью 100 % и специфичностью 99 %.

Лечение аденокарциномы надпочечника

*Современные лечебные стратегии
Хирургическое лечение*

Полная (R0) резекция карциномы надпочечника является методом выбора в лечении АКР. Тем не менее даже после полной резекции вероятность рецидива достаточно высока — 30–50 % [61, 62, 133]. Рецидивы АКР часто сопровождаются развитием метастазов [14, 110, 191, 208]. Адреналэктомию рекомендуется проводить только в специализированных центрах, выполняющих не менее 20 адреналэктомий за год [123, 180]. На основании результатов обзора литературы, проведенного Bellantone R. и соавт. [15], в качестве стандарта хирургического лечения АКР рекомендуется проводить открытую адреналэктомию с лимфодиссекцией [15]. Тем не менее у пациентов с I–II стадией АКР (ENSAT) диаметром менее 10 см может быть выполнена лапароскопическая резекция при соблюдении онкологических стандартов. У больных с IV стадией по ENSAT или пациентов с гормонально активной опухолью может быть оправданна тактика, направленная на максимальную циторедукцию. Livhits M. и соавт. [144] продемонстрировали, что да-

же у пациентов с метастазами хирургическое лечение приводило к улучшению выживаемости.

Адьювантное лечение

Митотан является синтетическим производным инсектицида дихлордифенилтрихлорэтана. Предполагается, что митотан разрушает митохондрии, активируя, таким образом, процесс апоптоза [170]. Sbiera S. и соавт. [188] выделили стресс эндоплазматического ретикулума в качестве ключевого молекулярного пути, активируемого митотаном. Митотан имеет узкий терапевтический диапазон, и его применение часто сопровождается развитием тяжелых побочных эффектов, приводящих к отмене препарата [2]. Описаны следующие побочные эффекты: желудочно-кишечные (тошнота и диарея), неврологические (заторможенность и сонливость), метаболические и эндокринные. Целевой диапазон концентрации митотана в плазме крови составляет от 14 до 20 мг/л, при этом большее значение играет тщательное мониторирование уровня митотана и постоянная коррекция дозы. В нескольких работах было показано, что у пациентов с распространенными формами АКР, достигших целевой концентрации митотана, реже наблюдались рецидивы и отмечена длительная безрецидивная выживаемость [105, 208, 210]. Kerkhofs Т.М. и соавт. [125] в ходе исследования оптимальной стратегии дозирования продемонстрировали, что 50 % (10/20) пациентов с высокой начальной дозой и 33 % (4/12) больных с низкой начальной дозой достигли оптимальной терапевтической концентрации препарата в течение трех месяцев. В группах не наблюдалось принципиальных различий по частоте и тяжести побочных эффектов. Митотан вызывает повышение активности СYP3A4 [130]. Индукция СYP3A4 происходит наряду с подавлением 11 β -гидроксилазы и подавлением фермента расщепления боковой цепи холестерина, приводя к гипокортицизму [81, 215]. Аденолитический эффект митотана

на здоровый контрлатеральный надпочечник и увеличение синтеза кортизол-связывающего глобулина на фоне лечения также играют роль в возникновении гипокортицизма [153].

В случае радикальной резекции АКР препаратом выбора в качестве адьювантной терапии является митотан [64, 208, 210]. Адьювантное лечение необходимо проводить у всех пациентов, имеющих высокий риск рецидива, так как послеоперационная пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет лишь 30 % [2]. Тем не менее все исследования, оценивающие эффективность митотана в качестве адьювантной терапии, имели ретроспективный дизайн. С целью продемонстрировать эффективность митотана в рамках доказательной медицины организовано многоцентровое исследование III фазы, куда набираются пациенты с АКР с низким или средним риском развития рецидива (исследование ADIUVO). В случае местнораспространенных или метастатических форм АКР около 25–30 % больных отвечают на терапию митотаном. Комбинация митотана с химиотерапией у пациентов с распространенной формой АКР была изучена в рандомизированном исследовании, где было продемонстрировано, что больные, получавшие митотан с этопозидом, доксорубицином и цисплатином (EDP), имели большую медиану выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими стрептозотоцином и митотаном (5,0 против 2,1 месяца) [63]. На основании результатов этого исследования сделан вывод, что терапия митотаном с EDP предпочтительнее терапии митотаном с этопозидом. Тем не менее медиана общей выживаемости в группе митотана и EDP составила только 14,8 месяца, что подчеркивает ограниченные возможности цитотоксических препаратов.

Послеоперационная лучевая терапия

Ранее считалось, что АКР устойчив к лучевой терапии, и исследования демонстрировали неудов-

летворительные или противоречивые результаты лучевой терапии после операции [55, 169]. Совсем недавно в нескольких исследованиях, куда в общей сложности было включено 45 больных, эффективность адъювантной лучевой терапии оказалась эффективной у 56–100 % пациентов [59, 97, 104, 106, 183]. Тем не менее не наблюдалось увеличения безрецидивной или общей выживаемости ни в одном из исследований. Результаты исследований *in vitro* позволили предположить, что комбинация лучевой терапии с митотаном ингибирует рост клеток АКР [31].

Лучевая терапия может быть рекомендована в следующих случаях:

- 1) когда после операции видны микроскопические остатки опухоли;
- 2) когда у больного есть противопоказания к операции (в данном случае лучевая терапия в комбинации с митотаном);
- 3) для оказания паллиативной помощи.

В трех наиболее недавних исследованиях ($n = 8$, $n = 12$, $n = 22$) ответ на паллиативную лучевую терапию варьировался от 77 до 100 % [104, 106, 169].

Лечение избыточной гормональной активности

У 40–60 % больных с АКР основные жалобы обусловлены гормональной активностью карциномы [2, 58]. Лечение избыточной гормональной секреции является обязательным, так как помимо улучшения качества жизни и нивелирования общей симптоматики в некоторых случаях удается увеличить выживаемость. Терапия митотаном может привести к подавлению гормональной активности (см. раздел «Адъювантная терапия»). Также могут быть использованы ингибиторы надпочечникового стероидогенеза (кетоканазол или метирапон, в комбинации или каждый сам по себе [34]), реже назначаются аминоглютетимид или этомидат [35]. Мифепристон, антагонист глюкокортикоидных рецепторов, является еще одним методом лечения

гиперкортицизма [68]. Тем не менее в настоящее время не существует критериев оценки эффективности терапии мифепристона.

Спиринолактон применяется у женщин с андрогенпродуцирующими опухолями надпочечников или у пациентов с избыточной секрецией минералокортикоидов [109]. Мониторинг уровня глюкокортикоидов необходим во всех случаях, учитывая риск развития надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде.

Будущие направления в лечении АКР

Как обсуждалось ранее, основные усилия были направлены на изучение различных геномных подходов, включая сравнительную геномную гибридизацию, экспрессию генов, поногеномное метилирование и секвенирование всего генома, в поиске ключевой мутации и измененных сигнальных путей при АКР. Так как АКР является гетерогенным заболеванием с множественными генетическими поломками, затрагивающими различные сигнальные пути, выделено несколько терапевтических целей, которые более подробно описаны в следующих разделах.

Сигнальный путь ИРФ-мTOR

Семейные формы АКР позволили выделить гиперэкспрессию ИРФ-2 при АКР. Тем не менее в течение длительного времени роль ИРФ-2 в прогрессировании АКР считалась спорной, а следовательно, и его значимость в качестве терапевтической мишени. Guillaud-Bataille M. и соавт. [94] подтвердили активное участие ИРФ-2 в росте опухолевых клеток АКР при нокаутировании гена ИРФ-2. Патологическая активация рецептора 1 инсулиноподобного фактора роста (IGFR1) также наблюдалась при АКР [233]. Основываясь на этих выводах, многообещающих результатах исследований *in vitro* и доклинических исследований, большие надежды возлагались на ИРФ-2 как на возможную перспективную мишень в лечении карцином надпочечников [8]. Линситиниб (ИОО-906)

был первым блокатором IGFR1, который достиг III стадии клинических исследований, тем не менее на фоне терапии линситинибом не наблюдалось увеличения общей выживаемости по сравнению с плацебо [65]. Одним из объяснений может служить тот факт, что на фоне терапии возникала компенсаторная активация других путей опухолевого роста.

Роль мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR), подавляющего секрецию ИРФ-2, изучалась в нескольких исследованиях, и в результате было показано, что mTOR может стать потенциальной терапевтической мишенью у больных с АКР [43]. Doghman M. и соавт. [50] впервые сообщили об участии микроРНК в регуляции сигнального пути mTOR при опухолях коры надпочечников у детей. Эверолимус, воздействующий на сигнальный путь mTOR, приводил к уменьшению роста опухолевых клеток *in vitro* и в ксенотрансплантатах мыши [50]. Доклинические исследования подтверждают гипотезу, что ингибиторы mTOR могут активировать фосфорилирование протеинкиназы в опухолевой ткани [102, 142, 158, 230]. Для решения проблемы активации рецептора сигнального пути тирозинкиназы Doghman M., Lalli E. [46] предложили использовать двойной ингибитор PI3K/mTOR (NVP-BEZ235), выраженно блокирующий пролиферацию клеток АКР. NVP-BEZ235 предотвращает компенсаторную активацию протеинкиназы, при этом индуцируя фосфорилирование ERK. Ингибитор ERK FR180204 в сочетании с NVP-BEZ235 синергично ингибируют пролиферацию клеток АКР [46]. С другой стороны, ИРФ могут активировать механизм ускользания от ингибиторов mTOR путем стимуляции протеинкиназы или сигнального пути ERK [41]. Данный факт демонстрирует потенциальную обоснованность применения комбинации антагонистов IGF1R с ингибиторами mTOR. De Martino M.C. и соавт. продемонстрировали эффективность ингибитора mTOR сиролимуса на базальные и стимулированные ИРФ-2 клетки АКР *in vitro*. Сиролимус

ингибировал базальный, а также стимулированный ИРФ-2 размер колоний клеток АКР [41]. В клиническом исследовании II фазы комбинация *sixutumumab* (циксумаба), полностью человеческого моноклонального антитела ИРФ-1, связывающегося с IGF1R, и темси-ролимуса, ингибитора mTOR, хорошо переносилась и приводила к длительной (6–21 месяцев) стабилизации заболевания у 42 % из 26 пациентов с метастатическим АКР [155].

Сигнальный путь WNT

Активация сигнального пути WNT/ β -катенина играет важную роль в спорадических случаях опухолей надпочечников (см. раздел «Молекулярные маркеры»). Наиболее хорошо изученным ингибитором сигнального пути WNT является CWP232291, который оценивался в I фазе исследования при рефрактерном остром миелоидном лейкозе (NCT01398462). CWP232291 может способствовать деградации β -катенина. Gaujoux S. и соавт. продемонстрировали, что выключение β -катенина вызывало уменьшение клеточной пролиферации, изменения в клеточном цикле и усиление апоптоза в клетках аденокарциномы надпочечников *in vitro* [78]. Клинические исследования с ингибиторами сигнального пути WNT при АКР не проводились.

Ангиогенез

Ангиогенез является неотъемлемой особенностью канцерогенеза. В опухолевой ткани АКР продемонстрировано повышение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), так же как и его рецептора (VEGFR) [38, 202, 241]. При других типах рака были достигнуты обнадеживающие результаты при лечении ингибиторами VEGF. Несколько исследований было проведено с ингибиторами VEGFR у пациентов с АКР. Три исследования II фазы оценивали сорафениб в сочетании с паклитакселом, сунитинибом и акситинибом [17, 131, 159]. У сорафениба противоопухолевый эффект отсутствовал, в то время как на фоне назначения сунитиниба и акситиниба наблюдался частич-

ный ответ у 14 и 62 % пациентов соответственно. Митоган-индуцированное увеличение активности СУР3А4 может ограничить терапевтическую эффективность ингибиторов тирозинкиназы за счет повышенного метаболизма препарата [217].

Как упоминалось ранее, существуют данные, что монотерапия ингибиторами тирозинкиназы приводит к компенсаторной гиперактивации других сигнальных путей, что объясняет отсутствие эффекта у многих пациентов [200]. В двух клеточных линиях АКР Lin C.I. и соавт. [141] подтвердили активацию тирозинкиназы на фоне лечения сунитинибом, при этом в наибольшей степени была активирована ERK. В соответствии с этим выводом авторы обнаружили дополнительный антипролиферативный эффект при добавлении к сунитинибу ингибитора ERK PD98059.

Другие ингибиторы тирозинкиназ

Современное лечение в основном сконцентрировано на ингибировании киназ, участвующих в трансдукции сигнала (не только сигнальных путей ИРФ и VEGF). В том числе интерес к себе привлек EGFR, а именно трансформирующий фактор роста альфа (transforming growthfactor α — TGF α), связывающийся с семьей рецепторов EGF и в большом количестве экспрессирующийся при АКР [186]. В двух исследованиях, оценивающих клиническую значимость данного подхода в лечении АКР, не было получено подтверждений эффективности препаратов [172, 184]. Во время использования иматиниба, ингибитора рецептора фактора роста тромбоцитарного происхождения (PDGFR), прогрессирование заболевания наблюдалось у 4 из 4 пациентов с АКР [91].

Метомидат

Как уже упоминалось в разделе «Диагностика АКР», [¹²³I]ЙМТО очень активно накапливается в некоторых опухолях коры надпочечников [98]. Таким образом, пациенты с высоким поглощением [¹²³I]ЙМТО могут оказаться хорошо восприимчивы к радионуклид-

ной терапии [99]. Из 11 пациентов, получавших до 20Бк [¹²³I]ЙМТО, у 6 больных наблюдалась стабилизация заболевания или частичный ответ на протяжении нескольких месяцев [99].

Химиотерапия

Гемцитабин в исследованиях *in vitro* продемонстрировал цитотоксичность в отношении клеток АКР. Эффективность в комбинации с митоганом зависела от чувствительности к митогану клеточной линии АКР [79]. Вероятнее всего, ген RRM1 определяет чувствительность к гемцитабину независимо от митогана [79].

Множественная лекарственная устойчивость / Р-гликопротеин

Экспрессия гена множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1), кодирующего Р-гликопротеин, обнаружена в тканях здоровых надпочечников и при АКР [69]. Резистентность АКР к химиотерапии связана с наличием Р-гликопротеина, который активно удаляет цитотоксический препарат из клеток [69]. В исследованиях *in vitro* показано, что митоган даже в низких концентрациях влияет на ген MDR1, приводя к реверсии резистентности к химиотерапии [12, 72]. Тем не менее отсутствие эффективности комбинации митогана с различными цитотоксическими препаратами показывает, что резистентность к химиотерапии при АКР также опосредована другими механизмами. Дальнейшие исследования должны оценить эффективность ингибиторов MDR1 при АКР.

Другие потенциальные терапевтические цели

Экспрессию стероидогенного фактора-1 (SF-1) предлагалось использовать в качестве диагностического инструмента (см. раздел «Экспрессия генов»). В экспериментах с трансгенными мышами Doghman M. и соавт. оценили эффект обратных агонистов SF-1 на клетки линии H295R, экспрессирующие SF-1, и клетки линии SW13, не экспрессирующие SF-1 (SF-1 отрицательные) [49]. В зависимости от

класса ингибитора, алкилоксицефонола или изоквинолинона, ингибирующее действие наблюдалось в обеих линиях SF-1 положительных и отрицательных или только в SF-1 положительных клетках линии H295R соответственно.

Van Koetsveld P.M. и соавт. [218] в исследованиях *in vitro* продемонстрировали ингибирующее действие интерферона-бета на клеточные линии АКР и клетки культуры АКР человека. Чувствительность клеток АКР к митотану увеличивалась при одновременном введении интерферона-бета [218].

Тремя другими препаратами, применявшимися в доклинических моделях АКР, являлись тиазолидиндионы, ингибиторы белков теплового шока 90 (HSP90) и децитабин, ингибитор метилтрансферазы ДНК [20, 32, 108, 202]. Все три препарата продемонстрировали способность к ингибированию пролиферации клеток АКР и другие антиканцерогенные эффекты.

Jain M. и соавт. [116] исследовали потенциал воздействия на топоизомеразу-2-альфа (TOP2A) — гена, постоянно гиперэкспрессирующегося при АКР. При выключении TOP2A в клеточных линиях АКР было показано, что TOP2A участвует в клеточной инвазии. Jain M. и соавт. [116] продемонстрировали гиперэкспрессию TOP2A при АКР и показали эффективность нескольких ингибиторов TOP2A в отношении пролиферации и размера опухоли в исследованиях *in vitro*, наиболее перспективным соединением оказался акларубицин. Акларубицин уже одобрен как препарат второй линии в лечении острого миелолейкоза.

При АКР по сравнению с аденомами надпочечников и здоровыми надпочечниками наблюдается гиперэкспрессия альфа-2-рецептора интерлейкина-13 (IL13Ra2) [115]. В связи с этим было проведено клиническое исследование I фазы с системным интерлейкин-13-псевдомонадным экзотоксином у пациентов с метастатическим АКР [143]. У одного из пяти пациентов достигнута стабилизация заболевания на протяжении 5,5 месяца.

Прогностические маркеры

Клиническая картина у больных с АКР, а также биологическое поведение АКР может быть очень разнообразно. В настоящее время исследования сосредоточены на выделении популяции пациентов, у которых определенные методы лечения могут оказаться эффективными и увеличить выживаемость. Существует острая необходимость в маркерах для улучшения стратификации прогноза у пациентов с АКР. Выявление пациентов с ожидаемым хорошим ответом на терапию позволит избежать назначения заведомо неэффективного лечения, нежелательных побочных эффектов и, кроме того, сократит расходы. На сегодняшний день выделено несколько потенциальных факторов, удовлетворяющих поставленным целям.

Исследования транскриптома были сосредоточены не только на дифференциальной диагностике аденом и карцином надпочечников, но также на понимании патофизиологии и выявлении прогностических маркеров у пациентов с АКР. В результате было выделено две группы больных: группа C1A и группа C1B. В группе C1B наблюдалась значительно лучшая пятилетняя выживаемость (20 % против 91 %) [5, 45, 86, 136]. Giordano T.J. и соавт. [86] показали, что у пациентов с опухолями высокого гистологического класса наблюдалась меньшая пятилетняя выживаемость. Ragazzon V. и соавт. [173] показали, что мутации в генах TP53 и CTNBN1 наблюдаются исключительно в группах АКР с плохим прогнозом. Assie G. и соавт. [6] сообщили, что метилирование ДНК и микроРНК различалось в группах C1A и C1B. Большое число мутаций также коррелирует с худшей пятилетней выживаемостью, более высокими баллами по шкале Weiss и поздней стадией по классификации ENSAT. Barreau O. и соавт. [10] провели корреляционный анализ между уровнем метилирования ДНК и исходом у пациентов с АКР. Независимый анализ профилей метилирования ДНК позволил выделить две груп-

пы карцином, одну с более высоким уровнем метилирования по сравнению с аденомами коры надпочечников, которая была обозначена как группа фенотипа CIMP (CpG island methylation phenotype). Фенотип CIMP наблюдается также при других формах рака, в том числе при колоректальном раке [216]. Группа фенотипа CIMP была разделена на две подгруппы в зависимости от уровня метилирования (фенотип CIMP с высоким и низким уровнем метилирования) [10]. Гиперметилирование было связано с плохой выживаемостью. В ходе экспериментальных работ было выявлено, что не все группы с плохим прогнозом имели фенотип CIMP. Данный факт позволяет предположить, что уровень метилирования является менее значимым прогностическим фактором по сравнению с экспрессией генов.

В двух работах (включивших в общей сложности 274 пациента) было показано, что наличие гиперкортицизма существенно снизило общую выживаемость больных [1, 16]. В исследовании Abiven G. и соавт. [1] выживаемость пациентов с гиперкортицизмом увеличилась на фоне лечения митотаном в послеоперационном периоде. Аналогичные результаты были получены Bertherat J. и соавт. [19]. Berguti A. у 524 больных с АКР выявил связь между избыточной секрецией кортизола и общей выживаемостью независимо от использования митотана [18].

В нескольких работах продемонстрировано, что наличие CYP2W1 потенциально обуславливает благоприятный ответ на митотан [181]. Экспрессия гена большой субъединицы рибонуклеиновой редуктазы-1 (RRM1) связана с более короткой безрецидивной и общей выживаемостью [225]. Таким образом, пациенты с низкой экспрессией RRM1, получившие адъювантную терапию митотаном, имели значительно большую безрецидивную выживаемость по сравнению с больными, у которых была выбрана наблюдательная тактика. У пациентов с высокой экспрессией RRM1 подобные результаты не наблюдались. Ronchi

С.Л. и соавт. [178] исследовали экспрессию гена ERCC1 в качестве предиктора эффективности химиотерапии с препаратами платины у больных с АКР. Высокий уровень экспрессии ERCC1 связан с худшей общей выживаемостью среди пациентов, получавших химиотерапию на основе платины.

Заключение

За последние годы достигнуты успехи в диагностике и лечении АКР. Тем не менее АКР остается заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Большие молекулярные исследования значительно расширили понимание в области патогенеза, эпигенетических, хромосомных, транскриптомных и молекулярных aberrаций при раке коры надпочечников. В ходе этих исследований найдены разные молекулярные фенотипы доброкачественных и злокачественных опухолей коры надпочечников. Были внедрены новые визуализирующие методы, специфические иммуногистохимические маркеры (например, Ki-67 и окрашивание ретикулина) для диагностики АКР.

Из молекулярных исследований стало очевидно, что АКР является гетерогенным онкологическим заболеванием, с множественными аномалиями (отклонениями) по сравнению с аденомами коры надпочечников. Исследования, посвященные поиску прогностических маркеров АКР, позволили выделить группы больных с различным прогнозом выживаемости. Несмотря на то что некоторые исследования *in vitro* и результаты доклинических исследований являются достаточно перспективными, эффективность существующей терапии АКР в клинической практике остается неудовлетворительной. Одна из причин заключается в том, что патогенез АКР представлен многоуровневыми нарушениями и часто приводит к агрессивным формам рака, делая монотерапию малоэффективной. Еще одним следствием неоднородности АКР является тот факт, что большинство методов лечения эффективны только в определенной группе больных АКР. Исследования должны сфокусиро-

ваться на выявлении пациентов с хорошим ответом на адъювантную терапию. В рамках этих исследований может быть изучена эффективность новых препаратов или уже известных соединений для лечения АКР. При планировании будущих клинических исследований важно применять продуманные комбинации препаратов, с учетом эффектов различных компонентов терапии на клеточные процессы, фармакокинетику и фармакодинамику, а также побочные эффекты и взаимодействия между соединениями.

Литература

1. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, Dousset B, Bertagna X & Bertherat J 2006 Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 2650–2655. (doi:10.1210/jc.2005-2730)
2. Allolio B & Fassnacht M 2006 Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 2027–2037. (doi:10.1210/jc.2005-2639)
3. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libe R, Hughes BA, Schneider P, Smith DJ, Stiekema H, Krone N et al. 2011 Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96 3775–3784. (doi:10.1210/jc.2011-1565)
4. Asare EA, Wang TS, Winchester DP, Mallin K, Kebebew E & Sturgeon C 2014 A novel staging system for adrenocortical carcinoma better predicts survival in patients with stage I/II disease // *Surgery* 156 1378–1385 discussion 1385–1376. (doi:10.1016/j.surg.2014.08.018)
5. Assie G, Guillaud-Bataille M, Ragazzon B, Bertagna X, Bertherat J & Clauser E 2010 The pathophysiology, diagnosis and prognosis of adrenocortical tumors revisited by transcriptome analyses. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 21 325–334 // (doi:10.1016/j.tem.2009.12.009)
6. Assie G, Letouze E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscip W, Barreau O, Omeiri H, Rodriguez S, Perlemoine K, Rene-Corail F et al. 2014 Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma // *Nature Genetics* 46 607–612. (doi:10.1038/ng.2953)
7. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, Wemeau JL, Lecomte-Houcke M & Leteurtre E 2002 Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors // *American Journal of Surgical Pathology* 26 1612–1619. (doi:10.1097/0000478-200212000-00009)
8. Barlaskar FM, Spalding AC, Heaton JH, Kuick R, Kim AC, Thomas DG, Giordano TJ, Ben-Josef E & Hammer GD 2009 Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 204–212. (doi:10.1210/jc.2008-1456)

9. Barreau O, de Reynies A, Wilmot-Roussel H, Guillaud-Bataille M, Auzan C, Rene-Corail F, Tissier F, Dousset B, Bertagna X, Bertherat J et al. 2012 Clinical and pathophysiological implications of chromosomal alterations in adrenocortical tumors: an integrated genomic approach // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 E301–E311. (doi:10.1210/jc.2011-1588)
10. Barreau O, Assie G, Wilmot-Roussel H, Ragazzon B, Baudry C, Perlemoine K, Rene-Corail F, Bertagna X, Dousset B, Hamzaoui N et al. 2013 Identification of a CpG island methylator phenotype in adrenocortical carcinomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 E174–E184. (doi:10.1210/jc.2012-2993)
11. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Daniele O & Boscaro M 1997 Adrenocortical carcinoma: experience in 45 patients // *Oncology* 54 490–496.
12. Bates SE, Shieh CY, Mickley LA, Dichek HL, Gazdar A, Loriaux DL & Fojo AT 1991 Mitotane enhances cytotoxicity of chemotherapy in cell lines expressing a multidrug resistance gene (mdr-1/P-glycoprotein) which is also expressed by adrenocortical carcinomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 73 18–29. (doi:10.1210/jcem-73-1-18)
13. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplanche A, Vassal G & Schlumberger M 2001 Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (α ,p³D-DE) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma // *Cancer* 92 1385–1392.
14. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Lombardi CP, Crucitti P, Crucitti F, Favia G, Borrelli D, Boffi L, Capusotti L et al. 1997 Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma // *Surgery* 122 1212–1218. (doi:10.1016/S0039-6060(97) 90229-4)
15. Bellantone R, Lombardi CP & Raffaelli M 2015 What is the appropriate role of minimally invasive vs. open surgery for small adrenocortical cancers? // *Current Opinion in Oncology* 27 44–49. (doi:10.1097/CCO.000000000000144)
16. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Della Casa S, Gross DJ, Carnaghi C, Casali P, Porpiglia F, Mantero F et al. 2005 Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial // *Endocrine-Related Cancer* 12 657–666. (doi:10.1677/erc.1.01025)
17. Berruti A, Sperone P, Ferrero A, Germano A, Ardito A, Priola AM, De Francia S, Volante M, Daffara F, Generali D et al. 2012 Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma // *European Journal of Endocrinology* 166 451–458. (doi:10.1530/EJE-11-0918)
18. Berruti A, Fassnacht M, Haak H, Else T, Baudin E, Sperone P, Kroiss M, Kerkhofs T, Williams AR, Ardito A et al. 2014 Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical carcinoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 204–212. (doi:10.1210/jc.2008-1456)

- cer // *European Urology* 65 832–838. (doi:10.1016/j.eururo.2013.11.006)
19. Bertherat J, Coste J & Bertagna X 2007 Adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma // *New England Journal of Medicine* 357 1256–1257 author reply 1259. (doi:10.1056/NEJMc076267)
20. Betz MJ, Shapiro I, Fassnacht M, Hahner S, Reincke M, Beuschlein F & German and Austrian Adrenal Network 2005 Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists suppress adrenocortical tumor cell proliferation and induce differentiation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 3886–3896. (doi:10.1210/jc.2004-1267)
21. Beuschlein F, Reincke M, Karl M, Travis WD, Jaursch-Hancke C, Abdelhamid S, Chrousos GP & Allolio B 1994 Clonal composition of human adrenocortical neoplasms // *Cancer Research* 54 4927–4932.
22. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Dafara F, Libe R, Ardito A, Al Ghuzlan A, Quinkler M et al. 2015 Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100 841–849. (doi:10.1210/jc.2014-3182)
23. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, Eden OB & Varley JM 2001 Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations // *Oncogene* 20 4621–4628. (doi:10.1038/sj.onc.1204621)
24. Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, Ben-DorD, Sandbank J, Pasquini G, Lau SK & Weiss LM 2004 Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature // *International Journal of Surgical Pathology* 12 231–243. (doi:10.1177/106689690401200304)
25. Bodie B, Novick AC, Pontes JE, Straffon RA, Montie JE, Babiak T, Sheeler L & Schumacher P 1989 The Cleveland Clinic experience with adrenocortical carcinoma // *Journal of Urology* 141 257–260.
26. Boland GW, Blake MA, Hahn PF & Mayo-Smith WW 2008 Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization // *Radiology* 249 756–775. (doi:10.1148/radiol.2493070976)
27. Boland GWL, Dwamena BA, Sangwaiya MJ, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF, Scott JA & Kalra MK 2011 Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance // *Radiology* 259 117–126. (doi:10.1148/radiol.111100569)
28. Butler C, Butler WM & Rizvi AA 2010 Sustained remission with the kinase inhibitor sorafenib in stage IV metastatic adrenocortical carcinoma // *Endocrine Practice* 16 441–445.
29. Caramuta S, Lee L, Ozata DM, Akcakaya P, Xie H, Hoog A, Zedenius J, Backdahl M, Larsson C & Lui WO 2013 Clinical and functional impact of TARBP2 over-expression in adrenocortical carcinoma // *Endocrine-Related Cancer* 20 551–564. (doi:10.1530/ERC-13-0098)
30. Cattoretti G, Becker MHG, Key G, Duchrow M, Schluter C, Galle J & Gerdes J 1992 Monoclonal-antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (Mib-1 and Mib-3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections // *Journal of Pathology* 168 357–363. (doi:10.1002/path.1711680404)
31. Cerquetti L, Bucci B, Marchese R, Misiti S, De Paula U, Miceli R, Muleti A, Amendola D, Piergrossi P, Brunetti E et al. 2008 Mitotane increases the radiotherapy inhibitory effect and induces G(2)-arrest in combined treatment on both H295R and SW13 adrenocortical cell line // *Endocrine-Related Cancer* 15 623–634. (doi:10.1677/erc.1.1315)
32. Cerquetti L, Sampaoli C, Amendola D, Bucci B, Masuelli L, Marchese R, Misiti S, De Venanzi A, Poggi M, Toscano V et al. 2011 Rosiglitazone induces autophagy in H295R and cell cycle deregulation in SW13 adrenocortical cancer cells // *Experimental Cell Research* 317 1397–1410. (doi:10.1016/j.yexcr.2011.02.014)
33. Chabre O, Libe R, Assie G, Barreau O, Bertherat J, Bertagna X, Feige JJ & Cherradi N 2013 Serum miR-483-5p and miR-195 are predictive of recurrence risk in adrenocortical cancer patients // *Endocrine-Related Cancer* 20 579–594. (doi:10.1530/ERC-13-0051)
34. Corcuff JB, Young J, Masquefa-Giraud P, Chanson P, Baudin E & Tabarin A 2015 Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole // *European Journal of Endocrinology* 172 473–481. (doi:10.1530/EJE-14-0913)
35. Creemers SG, Hofland LJ, Lamberts SW & Feelders RA 2015 Cushing's syndrome: an update on current pharmacotherapy and future directions // *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 16 1829–1844. (doi:10.1517/14656566.2015.1061995)
36. Das PM & Singal R 2004 DNA methylation and cancer // *Journal of Clinical Oncology* 22 4632–4642. (doi:10.1200/JCO.2004.07.151)
37. Decker RA, Elson P, Hogan TF, Citrin DL, Westring DW, Banerjee TK, Gilchrist KW & Horton J 1991 Eastern Cooperative Oncology Group study 1879: mitotane and adriamycin in patients with advanced adrenocortical carcinoma // *Surgery* 110 1006–1013.
38. de Fraipont F, El Atifi M, Cherradi N, Le Moigne G, Defaye G, Houlgatte R, Bertherat J, Bertagna X, Plouin PF, Baudin E et al. 2005 Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using complementary deoxyribonucleic acid microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 1819–1829. (doi:10.1210/jc.2004-1075)
39. de Krijger RR & Papatomas TG 2012 Adrenocortical neoplasia: evolving concepts in tumorigenesis with an emphasis on adrenal cortical carcinoma variants // *Virchows Archiv* 460 9–18. (doi:10.1007/s00428-011-1166-y)
40. Demars J, Le Bouc Y, El-Osta A & Gicquel C 2011 Epigenetic and genetic mechanisms of abnormal 11p15 genomic imprinting in Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes // *Current Medicinal Chemistry* 18 1740–1750. (doi:10.2174/092986711795496764)
41. De Martino MC, van Koetsveld PM, Feelders RA, Srijmooij D, Waaijers M, Lamberts SW, de Herder WW, Colao A, Pivonello R & Hofland LJ 2012 The role of mTOR inhibitors in the inhibition of growth and cortisol secretion in human adrenocortical carcinoma cells // *Endocrine-Related Cancer* 19 351–364. (doi:10.1530/ERC-11-0270)
42. De Martino MC, Al Ghuzlan A, Aubert S, Assie G, Scoazec JY, Leboulleux S, Do Cao C, Libe R, Nozieres C, LombesMet et al. 2013 Molecular screening for a personalized treatment approach in advanced adrenocortical cancer // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 4080–4088. (doi:10.1210/jc.2013-2165)
43. De Martino MC, Feelders RA, de Herder WW, van Koetsveld PM, Dogan F, Janssen JA, Waaijers AM, Pivonello C, Lamberts SW, Colao A et al. 2014 Characterization of the mTOR pathway in human normal adrenal and adrenocortical tumors // *Endocrine-Related Cancer* 21 601–613. (doi:10.1530/ERC-13-0112)
44. Demeure MJ, Coan KE, Grant CS, Komorowski RA, Stephan E, Sinari S, Mount D & Bussey KJ 2013 PTTG1 overexpression in adrenocortical cancer is associated with poor survival and represents a potential therapeutic target // *Surgery* 154 1405–1416. (doi:10.1016/j.surg.2013.06.058)
45. de Reynies A, Assie G, Rickman DS, Tissier F, Groussin L, Rene-Corral F, Dousset B, Bertagna X, Clauser E & Bertherat J 2009 Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival // *Journal of Clinical Oncology* 27 1108–1115. (doi:10.1200/JCO.2008.18.5678)
46. Doghman M & Lalli E 2012 Efficacy of the novel dual PI3-kinase/mTOR inhibitor NVP-BEZ235 in a preclinical model of adrenocortical carcinoma // *Molecular and Cellular Endocrinology* 364 101–104. (doi:10.1016/j.mce.2012.08.014)
47. Doghman M, Karpova T, Rodrigues GA, Arhatte M, De Moura J, Cavalli LR, Virolle V, Barbry P, Zambetti GP, Figueiredo BC et al. 2007 Increased steroidogenic factor-1 dosage triggers adrenocortical cell proliferation and cancer // *Molecular Endocrinology* 21 2968–2987. (doi:10.1210/me.2007-0120)
48. Doghman M, Cazareth J & Lalli E 2008 The T cell factor/beta-catenin antagonist PKF115-584 inhibits proliferation of adrenocortical carcinoma cells // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 3222–3225. (doi:10.1210/jc.2008-0247)
49. Doghman M, Cazareth J, Douguet D, Madoux F, Hodder P & Lalli E 2009 Inhibition of adrenocortical carcinoma cell proliferation by steroidogenic factor-1 inverse agonists // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 2178–2183. (doi:10.1210/jc.2008-2163)
50. Doghman M, Madoux F, Hodder P & Lalli E 2010 Identification and characterization of steroidogenic factor-1 inverse agonists // *Methods in Enzymology* 485 3–23. (doi:10.1016/B978-0-12-381296-4.00001-4)
51. Dohna M, Reincke M, Mincheva A, Allolio B, Solinas-Toldo S & Lichter P 2000 Adrenocortical carcinoma is characterized by a high frequency of chromosomal gains and high-level amplifications // *Genes Chromosomes and Cancer* 28 145–152. (doi:10.1002/(SICI)1098-2264(200006)28:2<145::AID-GCC303.0.CO;2-7)

52. Duregon E, Volante M, Cappia S, Cuccurullo A, Bisceglia M, Wong DD, Spagnolo DV, Szpak-Ulczo S, Bolito E, Daffara F et al. 2011 Oncocytic adrenocortical tumors: diagnostic algorithm and mitochondrial DNA profile in 27 cases // *American Journal of Surgical Pathology* 35 1882–1893. (doi:10.1097/PAS.0b013e31822da401)
53. Duregon E, Fassina A, Volante M, Nesi G, Santi R, Gatti G, Cappellesso R, Dalino Ciarabella P, Ventura L, Gambacorta M et al. 2013a The reticulin algorithm for adrenocortical tumor diagnosis: a multicentric validation study on 245 unpublished cases // *American Journal of Surgical Pathology* 37 1433–1440. (doi:10.1097/PAS.0b013e31828d387b)
54. Duregon E, Volante M, Giorcelli J, Terzolo M, Lalli E & Papotti M 2013b Diagnostic and prognostic role of steroidogenic factor 1 in adrenocortical carcinoma: a validation study focusing on clinical and pathologic correlates // *Human Pathology* 44 822–828. (doi:10.1016/j.humpath.2012.07.025)
55. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, Jolly S, Miller BS, Giordano TJ & Hammer GD 2014 Adrenocortical carcinoma // *Endocrine Reviews* 35 282–326. (doi:10.1210/er.2013-1029)
56. Erickson LA, Jin L, Sebo TJ, Lohse C, Pankratz VS, Kendrick ML, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS & Lloyd RV 2001 Pathologic features and expression of insulin-like growth factor-2 in adrenocortical neoplasms // *Endocrine Pathology* 12 429–435.
57. Faria JF, Goldman SM, Szejnfeld J, Melo H, Kater C, Kenney P, Huayllas MP, Demarchi G, Francisco VV, Andreoni C et al. 2007 Adrenal masses: characterization with in vivo proton MR spectroscopy-initial experience // *Radiology* 245 788–797. (doi:10.1148/radiol.2453061854)
58. Fassnacht M & Allolio B 2009 Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Practice & Research // Clinical Endocrinology & Metabolism* 23 273–289. (doi:10.1016/j.beem.2008.10.008)
59. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M & Allolio B 2006 Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 4501–4504. (doi:10.1210/jc.2006-1007)
60. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Wiltenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B et al. 2009 Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification // *Cancer* 115 243–250. (doi:10.1002/cncr.24030)
61. Fassnacht M, Johanssen S, Fenske W, Weismann D, Agha A, Beuschlein F, Fuhrer D, Jurowich C, Quinkler M, Petersenn S et al. 2010 Improved survival in patients with stage II adrenocortical carcinoma followed up prospectively by specialized centers // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95 4925–4932. (doi:10.1210/jc.2010-0803)
62. Fassnacht M, Libe R, Kroiss M & Allolio B 2011 Adrenocortical carcinoma: a clinician's update // *Nature Reviews. Endocrinology* 7 323–335. (doi:10.1038/nrendo.2010.235)
63. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, Welin S, Schade-Brittinger C, Lacroix A, Jarzab B et al. 2012 Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma // *New England Journal of Medicine* 366 2189–2197. (doi:10.1056/NEJMoA1200966)
64. Fassnacht M, Kroiss M & Allolio B 2013 Update in adrenocortical carcinoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 4551–4564. (doi:10.1210/jc.2013-3020)
65. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure MJ, Gilbert J, Haak H, Kroiss M, Quinn DI, Hesselstine E, Ronchi CL et al. 2015 Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study // *Lancet Oncology* 16 426–435. (doi:10.1016/S1470-2045(15)70081-1)
66. Figueiredo BC, Stratakis CA, Sandrini R, DeLacerda L, Pianovsky MAD, Giatakis C, Young HM & Haddad BR 1999 Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors of childhood // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84 1116–1121. (doi:10.1210/jcem.84.3.5526)
67. Figueiredo BC, Ribeiro RC, Zambetti G, Haddad B, Pianovsky MD, Pereira RM, DeLacerda L & Sandrini R 2000 Amplification of 9q34 in childhood adrenocortical tumors: a specific feature unrelated to ethnic origin or living conditions // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 33 1217–1224. (doi:10.1590/S0100-879X200001000012)
68. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Scheingart DE, Gross C & Investigators SS 2012 Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 2039–2049. (doi:10.1210/jc.2011-3350)
69. Flynn SD, Murren JR, Kirby WM, Honig J, Kan L & Kinder BK 1992 P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma. *Surgery* 112 981–986.
70. Fonseca AL, Kugelberg J, Starker LF, Scholl U, Choi M, Hellman P, Akerstrom G, Westin G, Lifton RP, Bjorklund P et al. 2012 Comprehensive DNA methylation analysis of benign and malignant adrenocortical tumors // *Genes Chromosomes and Cancer* 51 949–960. (doi:10.1002/gcc.21978)
71. Fraenkel M, Gueorguiev M, Barak D, Salmon A, Grossman AB & Gross DJ 2013 Everolimus therapy for progressive adrenocortical cancer // *Endocrine* 44 187–192.
72. Gagliano T, Gentilin E, Benfni K, Di Pasquale C, Tassinari M, Falletta S, Feo C, Tagliati F, Uberti ED & Zatelli MC 2014 Mitotane enhances doxorubicin cytotoxic activity by inhibiting P-gp in human adrenocortical carcinoma cells // *Endocrine* 47 943–951. (doi:10.1007/s12020-014-0374-z)
73. Gangadhar TC, Cohen EE, Wu K, Janisch L, Geary D, Kocherginsky M, House LK, Ramirez J, Undevia SD, Maitland ML et al. 2011 Two drug interaction studies of sirolimus in combination with sorafenib or sunitinib in patients with advanced malignancies // *Clinical Cancer Research* 17 1956–1963.
74. Gao ZH, Suppola S, Liu J, Heikkila P, Janne J & Voutilainen R 2002 Association of H19 promoter methylation with the expression of H19 and IGF-II genes in adrenocortical tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 1170–1176. (doi:10.1210/jcem.87.3.8331)
75. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, Young J, Delemer B, Du Boulay H, Verger MF et al. 2012 Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database // *European Journal of Endocrinology* 166 269–279. (doi:10.1530/EJE-11-0679)
76. Gaujoux S, Tissier F, Groussin L, Libe R, Ragazzon B, Launay P, Audebourg A, Dousset B, Bertagna X & Bertherat J 2008 Wnt/beta-catenin and 30,5 O-cyclic adenosine 50-monophosphate/protein kinase a signaling pathways alterations and somatic beta-catenin gene mutations in the progression of adrenocortical tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 4135–4140. (doi:10.1210/jc.2008-0631)
77. Gaujoux S, Pinson S, Gimenez-Roqueplo AP, Amar L, Ragazzon B, Launay P, Meatchi T, Libe R, Bertagna X, Audebourg A et al. 2010 Inactivation of the APC gene is constant in adrenocortical tumors from patients with familial adenomatous polyposis but not frequent in sporadic adrenocortical cancers // *Clinical Cancer Research* 16 5133–5141. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1497)
78. Gaujoux S, Hantel C, Launay P, Bonnet S, Perlemonne K, Lefevre L, Guillaud-Bataille M, Beuschlein F, Tissier F, Bertherat J et al. 2013 Silencing mutated beta-catenin inhibits cell proliferation and stimulates apoptosis in the adrenocortical cancer cell line H295R // *PLoS ONE* 8 e55743. (doi:10.1371/journal.pone.0055743)
79. Germano A, Rapa I, Volante M, Lo Buono N, Carturan S, Berruti A, Terzolo M & Papotti M 2014 Cytotoxic activity of gemcitabine, alone or in combination with mitotane, in adrenocortical carcinoma cell lines // *Molecular and Cellular Endocrinology* 382 1–7. (doi:10.1016/j.mce.2013. 08.023)
80. Germano A, Rapa I, Volante M, De Francia S, Migliore C, Berruti A, Papotti M & Terzolo M 2015 RRM1 modulates mitotane activity in adrenal cancer cells interfering with its metabolism // *Molecular and Cellular Endocrinology* 401 105–110. (doi:10.1016/j.mce.2014.11.027)
81. Ghataora L, Chakraborti I, Aylwin SJ, Schulte KM, Dworakowska D, Coskeran P & Taylor NF 2012 Effects of mitotane treatment on human steroid metabolism: implications for patient management // *Endocrine Connections* 1 37–47. (doi:10.1530/EC-12-0028)
82. Gicquel C, Leblond-Francillard M, Bertagna X, Louvel A, Chapis Y, Luton JP, Girard F & Le Bouc Y 1994 Clonal analysis of human adrenocortical carcinomas and secreting adenomas // *Clinical Endocrinology* 40 465–477. (doi:10.1111/j.1365-2265.1994.tb02483.x)

83. Gicquel C, RaffinSanson ML, Gaston V, Bertagna X, Plouin PF, Schlumberger M, Louvel A, Luton JP & LeBouc Y 1997 Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 2559–2565.
84. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E, Bertherat J, Chapuis Y, Duclos JM, Schlumberger M et al. 2001 Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors // *Cancer Research* 61 6762–6767.
85. Giordano TJ, Thomas DG, Kuick R, Lizyness M, Misksek DE, Smith AL, Sanders D, Aljundi RT, Gauger PG, Thompson NW et al. 2003 Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis // *American Journal of Pathology* 162 521–531. (doi:10.1016/S0002-9440(10)63846-1)
86. Giordano TJ, Kuick R, Else T, Gauger PG, Vinco M, Bauersfeld J, Sanders D, Thomas DG, Doherty G & Hammer G 2009 Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling // *Clinical Cancer Research* 15 668–676. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1067)
87. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B & Ladenson PW 2009 Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 1853–1878. (doi:10.1210/jc.2008-2291)
88. Gonzalez RJ, Tamm EP, Ng C, Phan AT, Vassilopoulou-Sellin R, Perrier ND, Evans DB & Lee JE 2007 Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma // *Surgery* 142 867–874.
89. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu DQ, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, Han JH, Lowstuter K, Longmate J, Sommer SS et al. 2009 Beyond Li-Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations // *Journal of Clinical Oncology* 27 1250–1256. (doi:10.1200/JCO.2008.16.6959)
90. Grondal S, Eriksson B, Hagenas L, Werner S & Curstedt T 1990 Steroid profile in urine – a useful tool in the diagnosis and follow-up of adrenocortical carcinoma // *Acta Endocrinologica* 122 656–663. (doi:10.1530/acta.0.1220656)
91. Gross DJ, Munter G, Bitan M, Siegal T, Gabizon A, Weitzen R, Merimsky O, Ackerstein A, Salmon A, Sella A et al. 2006 The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R // *Endocrine-Related Cancer* 13 535–540. (doi:10.1677/erc.1.01124)
92. Grubbs EG, Callender GG, Xing Y, Perrier ND, Evans DB, Phan AT & Lee JE 2010 Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane // *Annals of Surgical Oncology* 17 263–270.
93. Gruschwitz T, Breza J, Wunderlich H & Junker K 2010 Improvement of histopathological classification of adrenal gland tumors by genetic differentiation // *World Journal of Urology* 28 329–334. (doi:10.1007/s00345-010-0541-7)
94. Guillaud-Bataille M, Ragazzon B, de Reynies A, Chevalier C, Francillard I, Barreau O, Steunou V, Guillemot J, Tissier F, Rizk-Rabin M et al. 2014 IGF2 promotes growth of adrenocortical carcinoma cells, but its overexpression does not modify phenotypic and molecular features of adrenocortical carcinoma // *PLoS ONE* 9 e103744. (doi:10.1371/journal.pone.0103744)
95. Gust L, Taieb D, Beliard A, Barlier A, Morange I, de Micco C, Henry JF & Sebag F 2012 Preoperative 18F-FDG uptake is strongly correlated with malignancy, Weiss score, and molecular markers of aggressiveness in adrenal cortical tumors // *World Journal of Surgery* 36 1406–1410. (doi:10.1007/s00268-011-1374-2)
96. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ & Krans HM 1994 Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients // *British Journal of Cancer* 69 947–951.
97. Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG, Phan A, Waguespack SG, Ayala-Ramirez M, Jimenez C et al. 2013 A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 192–197. (doi:10.1210/jc.2012-2367)
98. Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, Reiners C, Fasnacht M, Haenscheid H, Beuschlein F, Zink M, Lang K, Allolio B et al. 2008 [I-123]iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 2358–2365. (doi:10.1210/jc.2008-0050)
99. Hahner S, Kreissl MC, Fasnacht M, Haenscheid H, Knoedler P, Lang K, Buck AK, Reiners C, Allolio B & Schirbel A 2012 [131I]iodometomidate for targeted radionuclide therapy of advanced adrenocortical carcinoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 914–922. (doi:10.1210/jc.2011-2765)
100. Hahner S, Kreissl MC, Fasnacht M, Haenscheid H, Bock S, Verburg FA, Knoedler P, Lang K, Reiners C, Buck AK et al. 2013 Functional characterization of adrenal lesions using [123I]IMTO-SPECT/CT // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 1508–1518. (doi:10.1210/jc.2012-3045)
101. Haluska P, Worden F, Olmos D, Yin DH, Scheingart D, Batzel GN, Paccagnella ML, de Bono JS, Gualberto A & Hammer GD 2010 Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the anti-IGF-1R monoclonal antibody figitumumab in patients with refractory adrenocortical carcinoma // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 65 765–773.
102. Hay N & Sonenberg N 2004 Upstream and downstream of mTOR // *Genes Development* 18 1926–1945. (doi:10.1101/gad.1212704)
103. Hennings J, Lindhe O, Bergstrom M, Langstrom B, Sundin A & Hellman P 2006 [11C]metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 1410–1414. (doi:10.1210/jc.2005-2273)
104. Hermesen IGC, Groenen YE, Dercksen MW, Theuvs J & Haak HR 2010 Response to radiation therapy in adrenocortical carcinoma // *Journal of Endocrinological Investigation* 33 712–714. (doi:10.1007/BF03346675)
105. Hermesen IG, Fasnacht M, Terzolo M, Houterman S, den Hartigh J, Lebouilleux S, Daffara F, Berruti A, Chadarevian R, SchlumbergerMet al. 2011 Plasma Concentrations of o,p' DDD, o,p' DDA, and o,p' DDE as Predictors of Tumor Response to Mitotane in Adrenocortical Carcinoma: Results of a Retrospective ENS@T Multicenter Study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96 1844–1851. (doi:10.1210/jc.2010-2676)
106. Ho J, Turkbey B, Ederly M, Alimchandani M, Quezada M, Camphausen K, Fojo T & Kaushal A 2013 Role of radiotherapy in adrenocortical carcinoma // *Cancer Journal* 19 288–294. (doi:10.1097/PPO.0b013e31829e3221)
107. Hong DS, Sebtli SM, Newman RA, Blaskovich MA, Ye L, Gagel RF, Moulder S, Wheler JJ, Naing A, Tanir NM et al. 2009 Phase I trial of a combination of the multikinase inhibitor sorafenib and the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in advanced malignancies // *Clinical Cancer Research* 15 7061–7068.
108. Huang J, Sun C, Zhang T, Pan L, Wang S, He Q & Li D 2014 Potent antitumor activity of HSP90 inhibitor AUY922 in adrenocortical carcinoma // *Tumour Biology* 35 8193–8199. (doi:10.1007/s13277-014-2063-1)
109. Hunter MH & Carek PJ 2003 Evaluation and treatment of women with hirsutism // *American Family Physician* 67 2565–2572.
110. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, Cougard P, Henry JF & Proye C 2001 Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group // *World Journal of Surgery* 25 891–897. (doi:10.1007/s00268-001-0047-y)
111. Igaz P, Igaz I, Nagy Z, Nyiro G, Szabo PM, Falus A, Patocs A & Racz K 2015 MicroRNAs in adrenal tumors: relevance for pathogenesis, diagnosis, and therapy // *Cellular and Molecular Life Sciences* 72 417–428. (doi:10.1007/s00018-014-1752-7)
112. Ino K, Sasano H, Yabuki N, Oki Y, Kikuchi A, Yoshimi T & Nagura H 1997 DNA topoisomerase II alpha and Ki-67 in human adrenocortical neoplasms: a possible marker of differentiation between adenomas and carcinomas // *Modern Pathology* 10 901–907.
113. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB & Pacak K 2007 The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods // *Endocrine-Related Cancer* 14 587–599. (doi:10.1677/ERC-07-0045)
114. Ip JC, Pang TC, Glover AR, Soon P, Zhao JT, Clarke S, Robinson BG, Gill AJ & Sidhu SB 2015 Immunohistochemical validation of overexpressed genes identified by global expression microarrays in adrenocortical carcinoma reveals potential predictive and prognostic biomarkers // *Oncologist* 20 247–256. (doi:10.1634/theoncologist.2014-0392)
115. Jain M, Zhang LS, He M, Patterson EE, Nilubol N, Fojo AT, Joshi B, Puri R & Kebebew E 2012 Interleukin-

- 13 receptor Alpha2 Is a novel therapeutic target for human adrenocortical carcinoma // *Cancer* 118 5698–5708. (doi:10.1002/cncr.27629)
116. Jain M, Zhang LS, He M, Zhang YQ, Shen M & Kebebew E 2013 TOP2A is overexpressed and is a therapeutic target for adrenocortical carcinoma // *Endocrine-Related Cancer* 20 361–370. (doi:10.1530/ERC-12-0403)
117. James LA, Kelsey AM, Birch JM & Varley JM 1999 Highly consistent genetic alterations in childhood adrenocortical tumours detected by comparative genomic hybridization // *British Journal of Cancer* 81 300–304. (doi:10.1038/sj.bjc.6990691)
118. Johnson PT, Horton KM & Fishman EK 2009 Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls // *Radiographics* 29 1333–1351. (doi:10.1148/rg.295095027)
119. Jones RL, Kim ES, Nava-Parada P, Alam S, Johnson FM, Stephens AW, Simantov R, Poondru S, Gedrich R, Lippman SM et al. 2015 Phase I study of intermittent oral dosing of the insulin-like growth factor-1 and insulin receptors inhibitor OSI-906 in patients with advanced solid tumors // *Clinical Cancer Research* 21 693–700.
120. Juhlin CC, Goh G, Healy JM, Fonseca AL, Scholl UI, Stenman A, Kunstman JW, Brown TC, Overton JD, Mane SM et al. 2015 Wholeexome sequencing characterizes the landscape of somatic mutations and copy number alterations in adrenocortical carcinoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100 E493–E502. (doi:10.1210/jc.2014-3282)
121. Karamurzin Y, Zeng ZS, Stadler ZK, Zhang LY, Ouansafi I, Al-Ahmadie HA, Sempoux C, Saltz LB, Soslow RA, O'Reilly EM et al. 2012 Unusual DNA mismatch repair-deficient tumors in Lynch syndrome: a report of new cases and review of the literature // *Human Pathology* 43 1677–1687. (doi:10.1016/j.humpath.2011.12.012)
122. Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH & McMillan A 2006 Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: Have we made progress? // *World Journal of Surgery* 30 872–878. (doi:10.1007/s00268-005-0329-x)
123. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Bonjer HJ, van Dijkum EJ, Vriens MR, De Vries J, Van Eijck CH, Bonsing BA, Van de Poll-Franse LV, Haak HR et al. 2013a Surgery for adrenocortical carcinoma in The Netherlands: analysis of the national cancer registry data // *European Journal of Endocrinology* 169 83–89. (doi:10.1530/EJE-13-0142)
124. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, Van de Poll-Franse LV & Haak HR 2013b Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993 // *European Journal of Cancer* 49 2579–2586. (doi:10.1016/j.ejca.2013.02.034)
125. Kerkhofs TM, Baudin E, Terzolo M, Allolio B, Chadarevian R, Mueller HH, Skogseid B, Lebouilleux S, Manto F, Haak HR & Fassnacht M 2013c Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 4759–4767. (doi:10.1210/jc.2013-2281)
126. Kerkhofs TM, Kerstens MN, Kema IP, Willems TP & Haak HR 2015 Diagnostic value of urinary steroid profiling in the evaluation of adrenal tumors // *Hormones & Cancer* 6 168–175. (doi:10.1007/s12672-015-0224-3)
127. Kjellman M, Kallioniemi OP, Karhu R, Hoog A, Farnedo LO, Auer G, Larsson C & Backdahl M 1996 Genetic aberrations in adrenocortical tumors detected using comparative genomic hybridization correlate with tumor size and malignancy // *Cancer Research* 56 4219–4223.
128. Kleihues P, Schauble B, zur Hausen A, Esteve J & Ohgaki H 1997 Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families // *American Journal of Pathology* 150 1–13.
129. Kreissl MC, Schirbel A, Fassnacht M, Haenscheid H, Verburg FA, Bock S, Saeger W, Knodler P, Reiners C, Buck AK et al. 2013 [(1)(2)(3)I] Iodometomidate imaging in adrenocortical carcinoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 2755–2764. (doi:10.1210/jc.2012-3261)
130. Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, Allolio B & Fassnacht M 2011 Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma // *Clinical Endocrinology* 75 585–591. (doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04214.x)
131. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, van Erp NP, Lankheet N, Pollinger A, Laubner K, Strasburger CJ, Hahner S, Muller HH et al. 2012 Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 3495–3503. (doi:10.1210/jc.2012-1419)
132. Lacroix A 2010 Approach to the patient with adrenocortical carcinoma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95 4812–4822. (doi:10.1210/jc.2010-0990)
133. Lafemina J & Brennan MF 2012 Adrenocortical carcinoma: past, present, and future // *Journal of Surgical Oncology* 106 586–594. (doi:10.1002/jso.23112)
134. Lapunzina P 2005 Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review // *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics* 137C 53–71. (doi:10.1002/ajmg.c.30064)
135. Lau SK & Weiss LM 2009 The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms 25 years later // *Human Pathology* 40 757–768. (doi:10.1016/j.humpath.2009.03.010)
136. Laurell C, Velazquez-Fernandez D, Lindsten K, Juhlin C, Enberg U, Geli J, Hoog A, Kjellman M, Lundberg J, Hamberger B et al. 2009 Transcriptional profiling enables molecular classification of adrenocortical tumours // *European Journal of Endocrinology* 161 141–152. (doi:10.1530/EJE-09-0068)
137. Lebouilleux S, Dromain C, Bonniaud G, Auperin A, Caillo B, Lumbroso J, Sigal R, Baudin E & Schlumberger M 2006 Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 920–925. (doi:10.1210/jc.2005-1540)
138. Lebouilleux S, Deandreis D, Escourrou C, Al Ghuzlan A, Bidault F, Auperin A, Travagli JP, Lumbroso J, Schlumberger M & Baudin E 2011 Fluorodeoxyglucose uptake in the remaining adrenal glands during the follow-up of patients with adrenocortical carcinoma: do not consider it as malignancy // *European Journal of Endocrinology* 164 89–94. (doi:10.1530/EJE-10-0666)
139. Lerario AM, Worden FP, Ramm CA, Hesseltine EA, Stadler WM, Else T, Shah MH, Agamah E, Rao K & Hammer GD 2014 The combination of insulinlike growth factor receptor 1 (IGF1R) antibody cixutumumab and mitotane as a first-line therapy for patients with recurrent/metastatic adrenocortical carcinoma: a multi-institutional NCI-sponsored trial // *Hormones & Cancer* 5 232–239. (doi:10.1007/s12672-014-0182-1)
140. Libe R, Groussin L, Tissier F, Elie C, Rene-Corail F, Fratticci A, Jullian E, Beck-Peccoz P, Bertagna X, Gicquel C et al. 2007 Somatic TP53 mutations are relatively rare among adrenocortical cancers with the frequent 17p13 loss of heterozygosity // *Clinical Cancer Research* 13 844–850. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2085)
141. Lin CI, Whang EE, Moalem J & Ruan DT 2012 Strategic combination therapy overcomes tyrosine kinase coactivation in adrenocortical carcinoma // *Surgery* 152 1045–1050. (doi:10.1016/j.surg.2012.08.035)
142. Liu P, Cheng H, Roberts TM & Zhao JJ 2009 Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer // *Nature Reviews. Drug Discovery* 8 627–644. (doi:10.1038/nrd2926)
143. Liu-Chittenden Y, Jain M, Kumar P, Patel D, Auforth R, Neychev V, Sadowski S, Gara SK, Joshi BH, Cottle-Delise C et al. 2015 Phase I trial of systemic intravenous infusion of interleukin-13-Pseudomonas exotoxin in patients with metastatic adrenocortical carcinoma // *Cancer Medicine* 4 1060–1068. (doi:10.1002/cam4.449)
144. Livhits M, Li N, Yeh MW & Harari A 2014 Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease // *Surgery* 156 1531–1541. (doi:10.1016/j.surg.2014.08.047)
145. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Jeldres C, Alasker A, Isbarn H, Budaus L, Shariat SF, Guazzoni G, Montorsi F et al. 2010 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 // *European Journal of Cancer* 46 713–719. (doi:10.1016/j.ejca.2009.12.007)
146. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guillaume B, Bertagna X, Laudat MH, Louvel A, Chapuis Y, Blondeau P et al. 1990 Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy // *New England Journal of Medicine* 322 1195–1201.
147. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA et al. 1990 Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms // *Science* 250 1233–1238. (doi:10.1126/science.1978757)

148. Malumbres M 2013 miRNAs and cancer: an epigenetics view // *Molecular Aspects of Medicine* 34 863–874. (doi:10.1016/j.mam.2012.06.005)
149. Masi G, Lavezzo E, Iacobone M, Favia G, Palu G & Barzon L 2009 Investigation of BRAF and CTNNB1 activating mutations in adrenocortical tumors // *Journal of Endocrinological Investigation* 32 597–600. (doi:10.1007/BF03346515)
150. Medina-Arana V, Delgado L, Gonzalez L, Bravo A, Diaz H, Salido E, Riverol D, Gonzalez-Aguilera JJ & Fernandez-Peralta AM 2011 Adrenocortical carcinoma, an unusual extracolonic tumor associated with Lynch II syndrome // *Familial Cancer* 10 265–271. (doi:10.1007/s10689-010-9416-8)
151. Minn H, Salonen A, Friberg J, Roivainen A, Viljanen T, Langsjo J, Salmi J, Valimaki M, Nagren K & Nuutila P 2004 Imaging of adrenal incidentalomas with PET using C-11-metomidate and F-18-FDG // *Journal of Nuclear Medicine* 45 972–979.
152. Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Suzuki T, Abe T, Tanemoto M, Abe M, Uruno A, Ishidoya S, Arai Y et al. 2008 Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 Labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas // *Endocrine Journal* 55 49–55. (doi:10.1507/endocrj.K07-079)
153. Nader N, Raverot G, Emptoz-Bonneton A, Dechaud H, Bonnay M, Baudin E & Pugeat M 2006 Mitotane has an estrogenic effect on sex hormonebinding globulin and corticosteroid-binding globulin in humans // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 2165–2170. (doi:10.1210/jc.2005-2157)
154. Naing A, Kurzrock R, Burger A, Gupta S, Lei X, Busaidy N, Hong D, Chen HX, Doyle LA, Heilbrun LK et al. 2011 Phase I trial of cixutumumab combined with temsirolimus in patients with advanced cancer // *Clinical Cancer Research* 17 6052–6060. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2979)
155. Naing A, LoRusso P, Fu S, Hong D, Chen HX, Doyle LA, Phan AT, HabrMA & Kurzrock R 2013 Insulin growth factor receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with metastatic adrenocortical carcinoma // *British Journal of Cancer* 108 826–830. (doi:10.1038/bjc.2013.46)
156. Nieman LK 2010 Approach to the patient with an adrenal incidentaloma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95 4106–4113. (doi:10.1210/jc.2010-0457)
157. Nunes ML, Rault A, Teynie J, Valli N, Guyot M, Gaye D, Belleannee G & Tabarin A 2010 18F-FDG PET for the identification of adrenocortical carcinomas among indeterminate adrenal tumors at computed tomography scanning // *World Journal of Surgery* 34 1506–1510. (doi:10.1007/s00268-010-0576-3)
158. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, Solit D, Mills GB, Smith D, Lane H, Hofmann F, Hicklin DJ, Ludwig DL et al. 2006 mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt // *Cancer Research* 66 1500–1508. (doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-2925)
159. O'Sullivan C, Edgerly M, Velarde M, Wilkerson J, Venkatesan AM, Pittaluga S, Yang SX, Nguyen D, Balasubramaniam S & Fojo T 2014 The VEGF inhibitor Axitinib has limited effectiveness as a therapy for adrenocortical cancer // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 1291–1297. (doi:10.1210/jc.2013-2298)
160. Ozata DM, Caramuta S, Velazquez-Fernandez D, Akcakaya P, XieH, Hoog A, Zedenius J, Backdahl M, Larsson C & Lui WO 2011 The role of microRNA deregulation in the pathogenesis of adrenocortical carcinoma // *Endocrine-Related Cancer* 18 643–655. (doi:10.1530/ERC-11-0082)
161. Papotti M, Volante M, Duregon E, Delsedime L, Terzolo M, Berruti A & Rosai J 2010 Adrenocortical tumors with myxoid features: a distinct morphologic and phenotypic variant exhibiting malignant behavior // *American Journal of Surgical Pathology* 34 973–983. (doi:10.1097/PAS.0b013e3181e2b726)
162. Papotti M, Duregon E, Volante M & McNicol AM 2014 Pathology of the adrenal cortex: a reappraisal of the past 25 years focusing on adrenal cortical tumors // *Endocrine Pathology* 25 35–48. (doi:10.1007/s12022-013-9291-6)
163. Parviainen H, Schrade A, Kiiveri S, Prunskaitė-Hyryräinen R, Haglund C, Vainio S, Wilson DB, Arola J & Heikinheimo M 2013 Expression of Wnt and TGF-beta pathway components and key adrenal transcription factors in adrenocortical tumors: association to carcinoma aggressiveness // *Pathology, Research and Practice* 209 503–509. (doi:10.1016/j.prp.2013.06.002)
164. Patel D, Boufraqueh M, Jain M, Zhang L, He M, Gesuwan K, Gulati N, Nilubol N, Fojo T & Kebebew E 2013 miR-34a and miR-483-5p are candidate serum biomarkers for adrenocortical tumors // *Surgery* 154 1224–1228; discussion 1229. (doi:10.1016/j.surg.2013.06.022)
165. Patterson EE, Holloway AK, Weng J, Fojo T & Kebebew E 2011 MicroRNA profiling of adrenocortical tumors reveals miR-483 as a marker of malignancy // *Cancer* 117 1630–1639. (doi:10.1002/cncr.25724)
166. Pennanen M, Heiskanen I, Sane T, Remes S, Mustonen H, Haglund C & Arola J 2015 Helsinki score – a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas // *Human Pathology* 46 404–410. (doi:10.1016/j.humpath.2014.11.015)
167. Petersenn S, Richter PA, Broemel T, Ritter CO, Deutschbein T, Beil FU, Allolio B, Fassnacht M & German ACCSG 2015 Computed tomography criteria for discrimination of adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: analysis of the German ACC registry // *European Journal of Endocrinology* 172 415–422. (doi:10.1530/EJE-14-0916)
168. Pianovski MA, Cavalli LR, Figueiredo BC, Santos SC, Doghman M, Ribeiro RC, Oliveira AG, Michalkiewicz E, Rodrigues GA, Zambetti G et al. 2006 SF-1 overexpression in childhood adrenocortical tumours // *European Journal of Cancer* 42 1040–1043. (doi:10.1016/j.ejca.2006.01.022)
169. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johansen S, Kenn W, Hahner S, Allolio B & Flentje M 2009 Radiotherapy in adrenocortical carcinoma // *Cancer* 115 2816–2823. (doi:10.1002/cncr.24331)
170. Poli G, Guasti D, Rapizzi E, Fucci R, Canu L, Bandini A, Cini N, Bani D, Mannelli M & Luconi M 2013 Morphofunctional effects of mitotane on mitochondria in human adrenocortical cancer cells // *Endocrine-Related Cancer* 20 537–550. (doi:10.1530/ERC-13-0150)
171. Pommier RF & Brennan MF 1992 An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma // *Surgery* 112 963–970; discussion 970–961.
172. Quinkler M, Hahner S, Wortmann S, Johansen S, Adam P, Ritter C, Strasburger C, Allolio B & Fassnacht M 2008 Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 2057–2062. (doi:10.1210/jc.2007-2564)
173. Ragazzon B, Libe R, Gaujoux S, Assie G, Fratticci A, Launay P, Clauser E, Bertagna X, Tissier F, de Reynies A et al. 2010 Transcriptome analysis reveals that p53 and beta-catenin alterations occur in a group of aggressive adrenocortical cancers // *Cancer Research* 70 8276–8281. (doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2014)
174. Ragazzon B, Libe R, Assie G, Tissier F, Barreau O, Houdayer C, Perlemoine K, Audebourg A, Clauser E, Renecorail F et al. 2014 Mass-array screening of frequent mutations in cancers reveals RB1 alterations in aggressive adrenocortical carcinomas // *European Journal of Endocrinology* 170 385–391. (doi:10.1530/EJE-13-0778)
175. Raymond JM, Everett JN & Furtado LV 2013 Adrenocortical carcinoma is a lynch syndrome-associated cancer // *Journal of Clinical Oncology* 31 3012–3018. (doi:10.1200/JCO.2012.48.0988)
176. Rechache NS, Wang Y, Stevenson HS, Killian JK, Edelman DC, Merino M, Zhang L, Nilubol N, Stratakis CA, Meltzer PS et al. 2012 DNA methylation profiling identifies global methylation differences and markers of adrenocortical tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 E1004–E1013. (doi:10.1210/jc.2011-3298)
177. Reincke M, Karl M, Travis WH, Mastorakos G, Allolio B, Linehan HM & Chrousos GP 1994 p53 mutations in human adrenocortical neoplasms: immunohistochemical and molecular studies // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 78 790–794. (doi:10.1210/jcem.78.3.8126158)
178. Ronchi CL, Sbierra S, Kraus L, Wortmann S, Johansen S, Adam P, Willenberg HS, Hahner S, Allolio B & Fassnacht M 2009 Expression of excision repair cross complementing group 1 and prognosis in adrenocortical carcinoma patients treated with platinum-based chemotherapy // *Endocrine-Related Cancer* 16 907–918. (doi:10.1677/ERC-08-0224)
179. Ronchi CL, Sbierra S, Leich E, Henzel K, Rosenwald A, Allolio B & Fassnacht M 2013 Single nucleotide polymorphism array profiling of adrenocortical tumors: evidence for an adenoma carcinoma sequence? // *PLoS ONE* 8 e73959. (doi:10.1371/journal.pone.0073959)
180. Ronchi CL, Kroiss M, Sbierra S, Deutschbein T & Fassnacht M 2014a EJE PRIZE 2014 Current and evolv-

- ing treatment options in adrenocortical carcinoma: where do we stand and where do we want to go? // *European Journal of Endocrinology* 171 R1–R11. (doi:10.1530/EJE-14-0273)
181. Ronchi CL, Sbiere S, Volante M, Steinhauer S, Scott-Wild V, Altieri B, Kroiss M, Bala M, Papotti M, Deutschbein T et al. 2014b CYP2W1 is highly expressed in adrenal glands and is positively associated with the response to mitotane in adrenocortical carcinoma // *PLoS ONE* 9 e105855. (doi:10.1371/journal.pone.0105855)
 182. Ross JS, Wang K, Rand JV, Gay L, Presta MJ, Sheehan CE, Ali SM, Elvin JA, Labrecque E, Hiemstra C et al. 2014 Next-generation sequencing of adrenocortical carcinoma reveals new routes to targeted therapies // *Journal of Clinical Pathology* 67 968–973. (doi:10.1136/jclinpath-2014-202514)
 183. Sabolch A, Feng M, Griffith K, Hammer G, Doherty G & Ben-Josef E 2011 Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 80 1477–1484. (doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.030)
 184. Samnotra V, Vassilopoulou-Sellin R, Fojo AT, Oh WK, LaRocca RV, Ernstoff MS, Memoli VA, Cole BF, Quinn DI, Simmons PA et al. 2007 A phase II trial of gefitinib monotherapy in patients with unresectable adrenocortical carcinoma (ACC) // *Journal of Clinical Oncology* 25 (18 Suppl) 15527. (available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/short/25/18_suppl/15527)
 185. Sangoi AR, Fujiwara M, West RB, Montgomery KD, Bonventre JV, Higgins JP, Rouse RV, Gokden N & McKenney JK 2011 Immunohistochemical distinction of primary adrenal cortical lesions from metastatic clear cell renal cell carcinoma: a study of 248 cases // *American Journal of Surgical Pathology* 35 678–686. (doi:10.1097/PAS.0b013e3182152629)
 186. Sasano H, Suzuki T, Shizawa S, Kato K & Nagura H 1994 Transforming growth factor alpha, epidermal growth factor, and epidermal growth factor receptor expression in normal and diseased human adrenal cortex by immunohistochemistry and in situ hybridization // *Modern Pathology* 7 741–746.
 187. Sbiere S, Schmulz S, Assie G, Voelker HU, Kraus L, Beyer M, Ragazzon B, Beuschlein F, Willenberg HS, Hahner S et al. 2010 High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95 E161–E171. (doi:10.1210/jc.2010-0653)
 188. Sbiere S, Leich E, Liebisch G, Sbiere I, Schirbel A, Wiemer L, Matysik S, Eckhardt C, Gardill F, Gehl A et al. 2015 Mitotane inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells // *Endocrinology* 156 3895–3908. (doi:10.1210/en.2015-1367)
 189. Schmitt A, Saremaslani P, Schmid S, Rousson V, Montani M, Schmid DM, Heitz PU, Komminoth P & Perren A 2006 IGFII and MIB1 immunohistochemistry is helpful for the differentiation of benign from malignant adrenocortical tumours // *Histopathology* 49 298–307.
 190. Schmitz KJ, Helwig J, Bertram S, Sheu SY, Suttorp AC, Seggewiss J, Willscher E, Walz MK, Worm K & Schmid KW 2011 Differential expression of microRNA-675, microRNA-139-3p and microRNA-335 in benign and malignant adrenocortical tumours // *Journal of Clinical Pathology* 64 529–535. (doi:10.1136/jcp.2010.085621)
 191. Schulick RD & Brennan MF 1999 Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma // *Annals of Surgical Oncology* 6 719–726. (doi:10.1007/s10434-999-0719-7)
 192. Sidhu S, Marsh DJ, Theodosopoulos G, Philips J, Bambach CP, Campbell P, Magarey CJ, Russell CF, Schulte KM, Roher HD et al. 2002 Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 3467–3474. (doi:10.1210/jcem.87.7.8697)
 193. Sidhu S, Martin E, Gicquel C, Melki J, Clark SJ, Campbell P, Magarey CJ, Schulte KM, Roher HD, Delbridge L et al. 2005 Mutation and methylation analysis of TP53 in adrenal carcinogenesis // *European Journal of Surgical Oncology* 31 549–554. (doi:10.1016/j.ejso.2005.01.013)
 194. Slater EP, Diehl SM, Langer P, Samans B, Ramaswamy A, Zielke A & Bartsch DK 2006 Analysis by cDNA microarrays of gene expression patterns of human adrenocortical tumors // *European Journal of Endocrinology* 154 587–598. (doi:10.1530/eje.1.02116)
 195. Song G, Joe BN, Yeh BM, Meng MV, Westphalen AC & Coakley FV 2011 Risk of catecholamine crisis in patients undergoing resection of unsuspected pheochromocytoma // *International Brazilian Journal of Urology* 37 35–40; discussion 40–31. (doi:10.1590/S1677-55382011000100005)
 196. Soon PSH, Gil AJ, Benn DE, Clarkson A, Robinson BG, McDonald KL & Sidhu SB 2009a Microarray gene expression and immunohistochemistry analyses of adrenocortical tumors identify IGF2 and Ki-67 as useful in differentiating carcinomas from adenomas // *Endocrine-Related Cancer* 16 573–583. (doi:10.1677/ERC-08-0237)
 197. Soon PSH, Tacon LJ, Gill AJ, Bambach CP, Sywak MS, Campbell PR, Yeh MW, Wong SG, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG et al. 2009b miR-195 and miR-483-5p Identified as Predictors of Poor Prognosis in Adrenocortical Cancer // *Clinical Cancer Research* 15 7684–7692. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-1587)
 198. Steenman M, Westerveld A & Mammens M 2000 Genetics of Beckwith-Wiedemann syndrome-associated tumors: common genetic pathways // *Genes Chromosomes and Cancer* 28 1–13. (doi:10.1002/(SICI)1098-2264(200005)28:1::AID-GCC103.0.CO;2-)
 199. Stephan EA, Chung TH, Grant CS, Kim S, Von Hoff DD, Trent JM & Demeure MJ 2008 Adrenocortical carcinoma survival rates correlated to genomic copy number variants // *Molecular Cancer Therapeutics* 7 425–431. (doi:10.1158/1535-7163.MCT-07-0267)
 200. Stommel JM, Kimmelman AC, Ying H, Nabioullin R, Ponugoti AH, Wiedemeyer R, Stegh AH, Bradner JE, Ligon KL, Brennan C et al. 2007 Coactivation of receptor tyrosine kinases affects the response of tumor cells to targeted therapies // *Science* 318 287–290. (doi:10.1126/science.1142946)
 201. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY & Kebebew E 2006 Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: How much does tumor size predict the likelihood of malignancy? // *Journal of the American College of Surgeons* 202 423–430. (doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.005)
 202. Suh I, Weng J, Fernandez-Ranvier G, Shen WT, Duh QY, Clark OH & Kebebew E 2010 Antineoplastic effects of decitabine, an inhibitor of DNA promoter methylation, in adrenocortical carcinoma cells // *Archives of Surgery* 145 226–232. (doi:10.1001/archsurg.2009.292)
 203. Szabo DR, Luconi M, Szabo PM, Toth M, Szucs N, Horanyi J, Nagy Z, Mannelli M, Patocs A, Racz K et al. 2014 Analysis of circulating microRNAs in adrenocortical tumors // *Laboratory Investigation* 94 331–339. (doi:10.1038/labinvest.2013.148)
 204. Takazawa R, Ajima J, Yamauchi A & Goto M 2004 Unusual double primary neoplasia: Adrenocortical and ureteral carcinomas in Werner syndrome // *Urologia Internationalis* 72 168–170. (doi:10.1159/000075974)
 205. Takeuchi S, Balachandran A, Habra MA, Phan AT, Bassett RL Jr, Macapinlac HA & Chuang HH 2014 Impact of (1)(8)F-FDG PET/CT on the management of adrenocortical carcinoma: analysis of 106 patients // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41 2066–2073. (doi:10.1007/s00259-014-2834-3)
 206. Terzolo M, Boccuzzi A, Bovio S, Cappia S, De Giuli P, Ali A, Paccotti P, Porpiglia F, Fontana D & Angeli A 2001 Immunohistochemical assessment of Ki-67 in the differential diagnosis of adrenocortical tumors // *Urology* 57 176–182.
 207. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E et al. 2007 Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma // *New England Journal of Medicine* 356 2372–2380.
 208. Terzolo M & Berruti A 2008 Adjunctive treatment of adrenocortical carcinoma // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 15 221–226. (doi:10.1097/MED.0b013e3282dfdf4c0)
 209. Terzolo M, Ardito A, Zaggia B, Laino F, Germano A, De Francia S, Daffara F & Berruti A 2012 Management of adjuvant mitotane therapy following resection of adrenal cancer // *Endocrine* 42 521–525. (doi:10.1007/s12020-012-9719-7)
 210. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Lebouleux S, Daffara F, Perotti P, Feelders RA, deVries JH, Zaggia B et al. 2013 Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection // *European Journal of Endocrinology* 169 263–270. (doi:10.1530/EJE-13-0242)
 211. Tissier F, Louvel A, Grabar S, Hagnere AM, Bertherat J, Vacher-Lavenu MC, Dousset B, Chapuis Y, Bertagna X & Gicquel C 2004 Cyclin E correlates with malignancy and adverse prognosis in adrenocortical tumors // *European Journal of Endocrinology* 150 809–817. (doi:10.1530/eje.0.1500809)
 212. Tissier F, Cavard C, Groussin L, Perlemino K, Fumey G, Hagnere AM, Rene-Corail F, Jullian E, Gicquel C, Bertagna X et al. 2005 Mutations of beta-catenin in

- adrenocortical tumors: Activation of the wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors // *Cancer Research* 65 7622–7627. (doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-0593)
213. Tissier F, Aubert S, Leteurtre E, Al Ghuzlan A, Patey M, Decaussin M, Doucet L, Gobet F, Hoang C, Mazerolles C et al. 2012 Adrenocortical Tumors: Improving the Practice of the Weiss System Through Virtual Microscopy A National Program of the French Network INCa-COMETE // *American Journal of Surgical Pathology* 36 1194–1201. (doi:10.1097/PAS.0b013e31825a6308)
214. Tombol Z, Szabo PM, Molnar V, Wiener Z, Tolgyesi G, Horanyi J, Riesz P, Reismann P, Patocs A, Liko I et al. 2009 Integrative molecular bioinformatics study of human adrenocortical tumors: microRNA, tissue-specific target prediction, and pathway analysis // *Endocrine-Related Cancer* 16 895–906. (doi:10.1677/ERC-09-0096)
215. Touitou Y, Bogdan A & Luton JP 1978 Changes in corticosteroid synthesis of the human adrenal cortex in vitro, induced by treatment with α, β -DDD for Cushing's syndrome: evidence for the sites of action of the drug // *Journal of Steroid Biochemistry* 9 1217–1224. (doi:10.1016/0022-4731(78)90015-8)
216. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB & Issa JP 1999 CpG island methylator phenotype in colorectal cancer // *PNAS* 96 8681–8686. (doi:10.1073/pnas.96.15.8681)
217. van Erp NP, Guchelaar HJ, Ploeger BA, Romijn JA, den Hartigh J & Gelderblom H 2011 Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity // *European Journal of Endocrinology* 164 621–626. (doi:10.1530/EJE-10-0956)
218. van Koetsveld PM, Vitale G, Feelders RA, Waaijers M, Sprij-Mooij DM, de Krijger RR, Speel EJM, Hofland J, Lamberts SWJ, de Herder WW et al. 2013 Interferon-beta is a potent inhibitor of cell growth and cortisol production in vitro and sensitizes human adrenocortical carcinoma cells to mitotane // *Endocrine-Related Cancer* 20 443–454. (doi:10.1530/ERC-12-0217)
219. Vargas MP, Vargas HI, Kleiner DE & Merino MJ 1997 Adrenocortical neoplasms: role of prognostic markers MIB-1, P53, and RB // *American Journal of Surgical Pathology* 21 556–562.
220. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, James LA, Margison GP, Forster G, Evans DG, Harris M, Kelsey AM & Birch JM 1999 Are there lowpenetrance TP53 Alleles? Evidence from childhood adrenocortical tumors // *American Journal of Human Genetics* 65 995–1006. (doi:10.1086/302575)
221. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, Taylor SH, Hess KR, Schultz PN & Samaan NA 1993 Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer // *Cancer* 71 3119–3123.
222. Velazquez-Fernandez D, Laurell C, Geli J, Hoog A, Odeberg J, Kjellman M, Lundeberg J, Hamberger B, Nilsson P & Backdahl M 2005 Expression profiling of adrenocortical neoplasms suggests a molecular signature of malignancy // *Surgery* 138 1087–1094. (doi:10.1016/j.surg.2005.09.031)
223. Venkatesh S, Hickey RC, Sellin RV, Fernandez JF & Samaan NA 1989 Adrenal cortical carcinoma // *Cancer* 64 765–769.
224. Volante M, Bollito E, Sperone P, Tavaglione V, Daffara F, Porpiglia F, Terzolo M, Berruti A & Papotti M 2009 Clinicopathological study of a series of 92 adrenocortical carcinomas: from a proposal of simplified diagnostic algorithm to prognostic stratification // *Histopathology* 55 535–543. (doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03423.x)
225. Volante M, Terzolo M, Fassnacht M, Rapa I, Germano A, Sbiera S, Daffara F, Sperone P, Scagliotti G, Alوليو B et al. 2012 Ribonucleotide Reductase Large Subunit (RRM1) Gene Expression May Predict Efficacy of Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Cancer // *Clinical Cancer Research* 18 3452–3461. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2692)
226. Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Alوليو B & Reincke M 2001 Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? // *European Journal of Endocrinology* 145 335–341.
227. Wagner J, Portwine C, Rabin K, Leclerc JM, Narod SA & Malkin D 1994 High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer // *Journal of National Cancer Institute* 86 1707–1710. (doi:10.1093/jnci/86.22.1707)
228. Wagner AS, Fleitz JM & Kleinschmidt-DeMasters BK 2005 Pediatric adrenal cortical carcinoma: brain metastases and relationship to NF-1, case reports and review of the literature // *Journal of Neuro-Oncology* 75 127–133. (doi:10.1007/s11060-005-0376-z)
229. Waldmann J, Bartsch DK, Kann PH, Fendrich V, Rothmund M & Langer P 2007 Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1: results of 7 years prospective screening // *Langenbeck's Archives of Surgery* 392 437–443. (doi:10.1007/s00423-006-0124-7)
230. Wan X, Harkavy B, Shen N, Grohar P & Helman LJ 2007 Rapamycin induces feedback activation of Akt signaling through an IGF-1R-dependent mechanism // *Oncogene* 26 1932–1940. (doi:10.1038/sj.onc.1209990)
231. Wang C, Sun Y, Wu H, Zhao D & Chen J 2014 Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers // *Histopathology* 64 567–576.
232. Wasserman JD, Zambetti GP & Malkin D 2012 Towards an understanding of the role of p53 in adrenocortical carcinogenesis // *Molecular and Cellular Endocrinology* 351 101–110. (doi:10.1016/j.mce.2011.09.010)
233. Weber MM, Auernhammer CJ, Kiess W & Engelhardt D 1997 Insulin-like growth factor receptors in normal and tumorous adult human adrenocortical glands // *European Journal of Endocrinology* 136 296–303. (doi:10.1530/eje.0.1360296)
234. Weiss LM 1984 Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors // *American Journal of Surgical Pathology* 8 163–169. (doi:10.1097/0000478-198403000-00001)
235. Weiss LM, Medeiros LJ & Vickery AL Jr 1989 Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma // *American Journal of Surgical Pathology* 13 202–206. (doi:10.1097/0000478-198903000-00004)
236. Wiedemann HR 1983 Tumors and Hemihypertrophy Associated with Wiedemann-Beckwith Syndrome // *European Journal of Pediatrics* 141 129. (doi:10.1007/BF00496807)
237. Williamson SK, Lew D, Miller GJ, Balcerzak SP, Baker LH & Crawford ED 2000 Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a Southwest Oncology Group Study // *Cancer* 88 1159–1165.
238. Wong DD, Spagnolo DV, Bisceglia M, Havlat M, McCallum D & Platten MA 2011 Oncocytic adrenocortical neoplasms – a clinicopathologic study of 13 new cases emphasizing the importance of their recognition // *Human Pathology* 42 489–499. (doi:10.1016/j.humpath.2010.08.010)
239. Wortmann S, Quinkler M, Ritter C, Kroiss M, Johansen S, Hahner S, Alوليو B & Fassnacht M 2010 Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma // *European Journal of Endocrinology* 162 349–356. (doi:10.1530/EJE-09-0804)
240. Xu YZ, Zhu Y, Shen ZJ, Sheng JY, He HC, Ma G, Qi YC, Zhao JP, Wu YX, Rui WB et al. 2011 Significance of heparanase-1 and vascular endothelial growth factor in adrenocortical carcinoma angiogenesis: potential for therapy // *Endocrine* 40 445–451. (doi:10.1007/s12020-011-9502-1)
241. Zachariewa S, Atanassova I, Orbetzova M, Nachev E, Kalinov K, Kirilov G, Shigarminova R, Ivanova R & Dashev G 2004 Circulating vascular endothelial growth factor and active renin concentrations and prostaglandin E2 urinary excretion in patients with adrenal tumours // *European Journal of Endocrinology* 150 345–349. (doi:10.1530/eje.0.1500345)
242. Zetting G, Mitterhauser M, Wadsak W, Becherer A, Pirich C, Vierhapper H, Niederle B, Dudczak R & Kletter K 2004 Positron emission tomography imaging of adrenal masses: F-18-fluorodeoxyglucose and the 11 betahydroxylase tracer C-11-metomidate // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 31 1224–1230. (doi:10.1007/s00259-004-1575-0)
243. Zhang HM, Perrier ND, Grubbs EG, Sircar K, Ye ZX, Lee JE & Ng CS 2012 CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies // *Clinical Radiology* 67 38–46. (doi:10.1016/j.crad.2011.03.023)
244. Zhao JM, Speel EJM, Muletta-Feurer S, Rutimann K, Saremaslani P, Roth J, Heitz PU & Komminoth P 1999 Analysis of genomic alterations in sporadic adrenocortical lesions – Gain of chromosome 17 is an early event in adrenocortical tumorigenesis // *American Journal of Pathology* 155 1039–1045. (doi:10.1016/S0002-9440(10)65205-4)
245. Zhao J, Roth J, Bode-Lesniewska B, Pfaltz M, Heitz PU & Komminoth P 2002 Combined comparative genomic hybridization and genomic microarray for detection of gene amplifications in pulmonary artery intimal sarcomas and adrenocortical tumors // *Genes Chromosomes and Cancer* 34 48–57. (doi:10.1002/gcc.10035)