



Hellenic Journal of Endocrine Surgery

Το ηλεκτρονικό περιοδικό της **ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ**

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ | www.eexea.gr | info@eexea.gr | ΙΟΥΛΙΟΣ 2021 | ΤΕΥΧΟΣ 03

Απειλητικοί για τη ζωή καρκίνοι ενδοκρινών αδένων

Μυελοειδές Καρκίνωμα Θυρεοειδούς. Από τη Διάγνωση στις στοχευμένες Θεραπείες:

ΚΑΤΕΡΙΝΑ ΣΑΛΤΙΚΗ

6

Χειρουργική αντιμετώπιση μυελοειδούς καρκινώματος θυρεοειδούς αδένα

ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΒΑΜΒΑΚΙΔΗΣ
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΡΟΥΚΟΥΝΑΚΗΣ

12

Επιθετικό διαφοροποιημένο θυρεοειδικό (θυλακιοκυταρικό) καρκίνωμα

ΤΣΕΛΕΝΗ ΜΠΑΛΑΦΟΥΤΑ ΣΟΦΙΑ

17

Θηλώδη καρκινώματα με επιθετικό ιστολογικό υπότυπο. Χειρουργική αντιμετώπιση:

ΚΩΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΒΛΑΧΟΣ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΟΥΤΕΛΙΔΑΚΗΣ

24

Αναπλαστικό καρκίνωμα θυρεοειδή

ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΖΑΪΤΟΥ-ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ

31

Η Ακτινοθεραπεία στον Αναπλαστικό καρκίνο του θυρεοειδούς αδένα

ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΜΙΣΑΗΛΙΔΟΥ

36

Parathyroid Cancer; Rare but Lethal

ΙΟΑΝΝΙΣ CHRISTAKIS

37

Καρκίνος φλοιού επινεφριδίου

ΣΠΥΡΟΣ ΑΥΛΩΝΙΤΗΣ

43

Κακότητες φαιοχρωμοκύττωμα

ΧΑΡΙΔΗΜΟΣ ΜΑΡΚΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ
ΒΙΚΤΩΡΙΑ ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ.Γ.ΖΩΓΡΑΦΟΣ

53

Κακότητες νευροενδοκρινικοί όγκοι παγκρέατος

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Γ ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΑΡΑΘΑΝΑΣΗΣ
ΧΑΡΙΔΗΜΟΣ ΜΑΡΚΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ Κ.ΖΩΓΡΑΦΟΣ

58

Πρωτοπαθές λέμφωμα θυρεοειδούς αδένα

ΣΤΕΛΙΟΣ ΦΟΥΝΤΟΥΛΑΚΗΣ

66

Καρκίνος Φλοιού Επινεφριδίου

Σπύρος Αυλωνίτης, MD,MSc

**Γενικός Χειρουργός
Επιμελητής Α΄ Ζ΄ Χειρουργική Κλινική
Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων
Νοσοκομείο «ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ»**



Περίληψη

Ο φλοιοεπινεφριδιακός καρκίνος (ACC) είναι σπάνιος και πρόκειται για μία επιθετική κακοήθη νόσο που μπορεί να προκαλέσει υπερέκκριση ορμονών και κατά συνέπεια κλινικά σύνδρομα όπως είναι το σύνδρομο Cushing με ταυτόχρονη ή όχι παρουσία αρρενοποιητικού συνδρόμου, όπως επίσης και υπεραλδοστερονισμό και θηλοποιητικό σύνδρομο σπανιότερα. Μπορεί επίσης να γίνει αντιληπτός και ως μία ψηλαφητή μάζα κοιλίας ή ως ένα τυχαίωμα στα πλαίσια απεικονιστικού ελέγχου για διερεύνηση άλλης παθολογίας. Η πλήρης χειρουργική εκτομή παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας ενώ η εφαρμογή της λαπαροσκοπικής ή ανοιχτής τεχνικής για την εκτομή δυνητικά κακοήθων πρωτοπαθών όγκων επινεφριδίων και μονήρων μεταστάσεων παραμένει αμφιλεγόμενη. Λόγω της σπανιότητας της νόσου δεν έχουν γίνει μεγάλα βήματα από την διεθνή ιατρική κοινότητα όσο αφορά την θεραπεία του ACC. Παρ' όλα αυτά διαφαίνεται μία βελτίωση της πρόγνωσης της νόσου πιθανώς λόγω της χρήσης μιτοτάνης. Ελπιδοφόρα μηνύματα προέρχονται από κλινικές μελέτες μοριακά στοχευμένων θεραπειών οι οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του φλοιού των επινεφριδίων είναι μία σπάνια παθολογική οντότητα με επίπτωση, στον γενικό πληθυσμό, περίπου ένα έως δύο ανά εκατομμύριο ετησίως¹.

Εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες με αναλογία 1,5-2,5/1².

Αν και ο φλοιοεπινεφριδιακός καρκίνος (adrenocortical carcinoma ή ACC) μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε

ηλικία, παρουσιάζεται με μεγαλύτερη συχνότητα πριν από την ηλικία των πέντε ετών και στην τέταρτη έως πέμπτη δεκαετία της ζωής¹.

Συνολικά, η επιβίωση είναι κακή για το φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα (ACC). Η πενταετής επιβίωση είναι περίπου 45 έως 60% για ασθένεια πρώιμου σταδίου και 10 έως 25% για νόσο προχωρημένου σταδίου^{3,4,5,6}.

Τα αποτελέσματα μελετών που έχουν διενεργηθεί στο παρελθόν έδειξαν κακή πρόγνωση ακόμη και για ασθενείς με πρώιμο στάδιο νόσου^{7,8,9}. Ωστόσο, ορισμένες σύγχρονες σειρές δείχνουν ότι τα αποτελέσματα βελτιώνονται και ότι οι ασθενείς με αυτούς τους όγκους ζουν περισσότερο^{2,5}.

Στην πλειοψηφία του ο ACC εμφανίζεται σποραδικά αλλά έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις στο πλαίσιο κληρονομικών συνδρόμων όπως είναι: Το σύνδρομο Li-Fraumeni που κληρονομείται ως αυτοσωμική κυρίαρχη διαταραχή και σχετίζεται με μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου TP53 στο χρωμόσωμα 17p. Το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann (όγκος Wilms, νευροβλάστωμα, ηπατοβλάστωμα και φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνωμα), που σχετίζεται με ανωμαλίες στο γονίδιο 11p15. Το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1 (MEN1) που σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου MEN1 στο χρωμόσωμα 11q. Ετερόπλευροι ή αμφοτερόπλευροι όγκοι των επινεφριδίων μπορούν να βρεθούν στο 20% έως 40% των ασθενών με MEN1. Όπως επίσης η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, και οι περιπτώσεις με μεταλλάξεις της Β-κατενίνης¹⁰.

Διάγνωση – Σταδιοποίηση

Σε ό,τι αφορά τη διάγνωση, αυτή ξεκινά με την κλινι-

κή υποψία, καθώς συχνά ο ACC είναι όρμονο-εκκριτικός και σε ποσοστό έως 60% μπορεί να παρουσιάσει κλινικό σύνδρομο υπερπαραγωγής ορμονών^{1,11,12}. Οι ενήλικες με ορμονοεκκριτικό φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνο συνήθως εκδηλώνουν σύνδρομο Cushing (45%) ή συνδυασμό Cushing και αρρενοποιητικού συνδρόμου, με υπερπαραγωγή τόσο γλυκοκορτικοειδών όσο και ανδρογόνων (25%)^{1,13}. Σε ένα ποσοστό μικρότερο του 10% παρουσιάζεται μόνο με αρρενοποιητικό σύνδρομο.

Τα κλινικά συμπτώματα που σχετίζονται με την περίσσεια γλυκοκορτικοειδών, όπως αύξηση βάρους, αδυναμία και αϋπνία, συνήθως αναπτύσσονται πολύ γρήγορα (σε διάστημα τριών έως έξι μηνών). Οι ασθενείς που έχουν συνυπάρχουσα υπερέκκριση ανδρογόνων των επινεφριδίων ενδέχεται να μην εμφανίσουν τις τυπικές καταβολικές επιδράσεις των υψηλών επιπέδων γλυκοκορτικοειδών όπως η ατροφία μυών και δέρματος¹³.

Θηλεοποίηση και υπεραλδοστερονισμός εμφανίζονται σε λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων¹.

Οι περισσότεροι ασθενείς με μη λειτουργικούς όγκους παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με πιεστικά φαινόμενα λόγω ανάπτυξης όγκου και συμπτώματα όπως η ανορεξία και η απώλεια βάρους ή μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματικοί, οπότε ο όγκος συχνά ανακαλύπτεται ως τυχαίωμα σε απεικονιστικό έλεγχο.

Τα παιδιά συνήθως παρουσιάζουν αρρενοποίηση (84%), ενώ το μεμονωμένο σύνδρομο Cushing εμφανίζεται σε πολύ μικρότερα ποσοστά (6%)^{14,15}.

Η διαγνωστική προσέγγιση συνεχίζεται με τον απεικονιστικό έλεγχο. Η υπολογιστική τομογραφία (CT) μπορεί συνήθως να διακρίνει ένα αδένωμα από ένα φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνο και η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι συμπληρωματική της αξονικής, όπως π.χ. για την διερεύνηση πιθανής διήθησης γειτονικών ανατομικών δομών.

Η PET-CT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποσαφηνιστεί αν μία βλάβη επινεφριδίου είναι αδένωμα ή κακοήθεια. Σε μία Ισραηλινή μελέτη με μία από τις μεγαλύτερες σειρές ασθενών (150) φάνηκε ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα αυτής της απεικονιστικής μεθόδου ήταν 100% και 98% αντίστοιχα¹⁶.

Η κυτταρολογική εξέταση από δείγμα που λαμβάνεται με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνας (FNA) δύσκολα θα διακρίνει μια καλοήγη επινεφριδιακή μάζα από ένα καρκίνωμα επινεφριδίου.

Ακόμη και όταν είναι διαθέσιμο διαγνωστικό υλικό από FNA, η διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όγκων

των επινεφριδίων μπορεί να είναι δύσκολη και θα πρέπει να γίνεται μόνο από έναν παθολογοανατόμο με εμπειρία στη χρήση των κριτηρίων Weiss¹⁷. Το μοναδικό διαγνωστικό κριτήριο του φλοιοεπινεφριδιακού καρκίνου είναι η απομακρυσμένη μετάσταση ή η παρουσία τοπικής διήθησης γειτονικών ανατομικών δομών. Ελλείψει αυτών των ευρημάτων, το ιστοπαθολογικό σύστημα Weiss είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την εκτίμηση της πιθανότητας κακοήθους συμπεριφοράς λόγω της απλότητας και της αξιοπιστίας του^{18,19}. Τα πέντε κριτήρια που χρησιμοποιούνται στο ενημερωμένο σύστημα Weiss περιλαμβάνουν: περισσότερες από 5 μιτώσεις / 50 πεδία υψηλής ισχύος, λιγότερο ή ίσο με 25% διαυγοκυτταρικά κύτταρα, άτυπες μιτώσεις, νεκρώσεις και διήθηση κάψας¹⁹.

Η κυτταρολογική εξέταση βέβαια μπορεί να διακρίνει αν μία βλάβη αφορά σε πρωτοπαθή όγκο επινεφριδίου ή μεταστατικό όγκο γι' αυτό και έχει θέση σε περιπτώσεις που υπάρχει υποψία εξωεπινεφριδιακού πρωτοπαθούς όγκου^{20,21}.

Το φαιοχρωμοκύτωμα πρέπει πάντα να αποκλείεται με βιοχημικό έλεγχο πριν από την απόπειρα βιοψίας FNA (προς αποφυγή κατεχολαμινικής κρίσης)²².

Η ορμονική ταυτοποίηση του όγκου είναι απαραίτητη στην διαγνωστική διερεύνηση και παρόλο που η ανάγκη ορμονολογικής αξιολόγησης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι αμφιλεγόμενη, το Ευρωπαϊκό Δίκτυο για τη Μελέτη των Όγκων των Επινεφριδίων (ENSAT), συνιστά ακόμα και σε αυτούς τους ασθενείς, τη διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων για τον προσδιορισμό της εκκριτικής δραστηριότητας του όγκου. Πιο συγκεκριμένα προτείνεται η μέτρηση γλυκόζης αίματος νηστείας, καλίου ορού, κορτιζόλης ορού, κορτικοτροπίνης (ACTH), κορτιζόλης ούρων 24ώρου, κορτιζόλης ορού νηστείας στις 8 π.μ. μετά από λήψη 1 mg δεξαμεθαζόνης προ ύπνου, ανδρογόνων (θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη [DHEAS], ανδροστενεδιόνη, τεστοστερόνη, 17-υδροξυπρογεστερόνη) και οιστραδιόλης ορού σε άνδρες και μετεμμηνοπαισικές γυναίκες^{23,24}. Ακόμα και οι ασθενείς που παρουσιάζουν ήπια υπερκορτιζολαιμία έχουν κάποιο βαθμό καταστολής του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) και απαιτούν κάλυψη γλυκοκορτικοειδών για την πρόληψη της μετεχειρητικής ανεπάρκειας των επινεφριδίων^{24,25}.

Το ENSAT συνιστά επίσης σε όλους τους ασθενείς να αξιολογούνται τα επίπεδα μετανεφρινών στο πλάσμα ή

στα ούρα και κατεχολαμινών για αποκλεισμό φαιοχρωμοκυτώματος και σε ασθενείς με υπέρταση ή υποκαλιαιμία να διερευνώνται τα επίπεδα αλδοστερόνης και ρενίνης πλάσματος. Η ορμονική αξιολόγηση των ασθενών με νεόπλασμα επινεφριδίων μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό της επινεφριδιακής προέλευσης του όγκου και να παρέχει επίσης δείκτες που μπορεί να είναι χρήσιμοι κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης για την εκτίμηση της παρουσίας υπολειπόμενου όγκου ή υποτροπής όγκου μετά από επέμβαση²⁴.

Για τη σταδιοποίηση της νόσου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι πιο συχνές θέσεις απομακρυσμένων μεταστάσεων του ACC είναι το ήπαρ, οι πνεύμονες, οι λεμφαδένες και τα οστά^{1,4}. Για το λόγο αυτό η CT θώρακος και κοιλίας καθώς και το σπινθηρογράφημα οστών συμπεριλαμβάνονται συνήθως στην σταδιοποίηση της νόσου.

Δεν είναι ακόμη σαφές αν η PET-CT είναι αρκετά αξιόπιστη για να αντικαταστήσει όλες τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους, ως μια μέθοδος σταδιοποίησης σε ασθενείς με υποψία ACC²⁶.

Ενώ η PET-CT είναι πιο ευαίσθητη από την CT ή το σπινθηρογράφημα οστών για την ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων, ενδέχεται να μην ανιχνεύσει μι-

κρές βλάβες²⁷.

Λόγω των προαναφερθέντων η PET-CT θεωρείται συμπληρωματικός έλεγχος της CT κατά την σταδιοποίηση αλλά και παρακολούθηση ασθενών με καρκίνωμα των επινεφριδίων και χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στις τακτικές αξιολογήσεις (follow up). Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος της και ο χρόνος εφαρμογής της παραμένουν να καθοριστούν καλύτερα στο μέλλον²³.

Μια πληθώρα συστημάτων σταδιοποίησης έχει χρησιμοποιηθεί για τον καρκίνο των επινεφριδίων. Η μεταβλητότητα στην ταξινόμηση σε μεμονωμένες μελέτες περιπλέκει τη σύγκριση των αναφερόμενων αποτελεσμάτων.

Το σύστημα σταδιοποίησης για το ACC βρίσκεται σε συνεχή εξέλιξη. Έτσι, στην όγδοη έκδοση του συστήματος TNM, το στάδιο IV έχει πλέον εναρμονιστεί με το προτεινόμενο της ENSAT, δεδομένης της ανώτερης προγνωστικής αξίας του, σε ό,τι αφορά τις απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Συγκεκριμένα, το όγδοο σύστημα σταδιοποίησης TNM, από τη συνδυασμένη αμερικανική μεικτή επιτροπή για τον καρκίνο (AJCC) / Union for International Cancer Control (UICC), αναθεωρήθηκε το 2017 και εφαρμόστηκε τον Ιανουάριο του 2018²⁸ (πίνακας 1).

Πίνακας 1	
Adrenal cortical carcinoma TNM staging AJCC UICC 8th edition	
Primary tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ≤ 5 cm in greatest dimension, no extra-adrenal invasion
T2	Tumor ≤ 5 cm no extra-adrenal invasion
T3	Tumor of any size with local invasion but not invading adjacent organs
T4	Tumor of any size that invades adjacent organs (kidney, diaphragm, pancreas, spleen, or liver) or large blood vessels (renal vein or vena cava)
Regional lymph nodes (N)	
T category	T criteria
NX	Regional lymph nodes be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in regional lymph node(s)
Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Prognostic stage groups			
When T is.....	And N is.....	And M is.....	Then the stage group is.....
T1	NO	MO	I
T2	NO	MO	II
T1	N1	MO	III
T2	N1	MO	III
T3	Any N	MO	III
T4	Any N	MO	III
Any T	Any N	M1	IV

Η σταδίου IV νόσος, τώρα, σε αντίθεση με την προηγούμενη ταξινόμηση AJCC / UICC του 2004 αφορά σε ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις, ενώ οι ασθενείς που παρουσιάζουν τοπική διήθηση (T3 ή T4), χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις, ταξινομούνται στο στάδιο III.

Θεραπεία

Σε ό,τι αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση του ACC, όπως αυτή προκύπτει από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ενδοκρινολογίας σε συνεργασία με το ENSAT, η χειρουργική αντιμετώπιση με πλήρη εκτομή είναι η μόνη δυνητικά θεραπευτική προσέγγιση για το ACC σταδίου I έως III^{24,29}.

Αυτό σημαίνει ότι για δυνητικά εξαιρεσίμους όγκους που διηθούν γειτονικές ανατομικές δομές, η χειρουργική επέμβαση πρέπει συχνά να είναι εκτεταμένη, με en bloc εκτομή εμπλεκόμενων οργάνων όπως νεφρό, ήπαρ, σπλήνα, πάγκρεας, στομάχι και παχύ έντερο³⁰, ενώ φαίνεται πως και η διήθηση της κάτω κήλης φλέβας ή η παρουσία θρόμβου δεν αποτελεί αντένδειξη στη χειρουργική επέμβαση³¹.

Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει στην αναγκαιότητα της λεμφαδεκτομής και την έκτασή της, αφού το ACC εξαπλώνεται συχνά μέσω της λεμφικής οδού. Επομένως οι ύποπτοι, για διήθηση, λεμφαδένες πρέπει να αφαιρούνται κατά την διενέργεια της επινεφριδεκτομής.

Ωστόσο, το όφελος της προληπτικής λεμφαδεκτομής (τοπικο-περιοχικοί λεμφαδένες) δεν έχει ακόμη αποδειχθεί, καθώς φαίνεται ότι η μεταστατική διήθηση λεμφαδένων μπορεί να είναι πιο εκτεταμένη από ό,τι πιστεύεται. Σε μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη βασισμένη στην βάση δεδομένων της ENSAT αναφέρονται οι ακόλουθες θέσεις λεμφαδενικής υποτροπής, μετά από εκτομή με τοπικο-περιοχικό λεμφαδενικό καθαρισμό.

Όσο αφορά στο ACC αριστερού επινεφριδίου παρατη-

ρήθηκαν λεμφαδενικές υποτροπές στην πύλη του αριστερού νεφρού, στο περινεφρικό λίπος άνωθεν της πύλης του αριστερού νεφρού, πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια, παρα-αορτικά, περιαορτικά-κάτω κήλη φλέβα και στο περινεφρικό λίπος κάτωθεν της πύλης του αριστερού νεφρού. Όσο αφορά στο ACC δεξιού επινεφριδίου παρατηρήθηκαν λεμφαδενικές υποτροπές στο περιφερικό λίπος άνωθεν της πύλης του δεξιού νεφρού, πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια, μεταξύ αορτής και κάτω κήλης φλέβας, στην περιοχή της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας, παρά την κάτω κήλη φλέβα και αριστεροί παρα-αορτικοί λεμφαδένες³². Επομένως η έκταση της λεμφαδενικής εκτομής μένει να προσδιοριστεί από προσεχείς μελέτες.

Πριν προχωρήσουν σε χειρουργική εκτομή, όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε πλήρη ορμονική εκτίμηση για να προσδιοριστεί η εκκριτική δραστηριότητα του όγκου^{22,23}.

Μεγάλη συζήτηση γίνεται για τις περιπτώσεις μη εξαιρεσίμων όγκων. Ακόμα κι αν ο όγκος δεν μπορεί να αφαιρεθεί εντελώς, πολλοί υποστηρίζουν τη μέγιστη δυνατή ογκομείωση ως μέσο βελτίωσης της επιβίωσης^{8,33}, αν και άλλοι διαφωνούν ως προς το όφελος αυτής της στρατηγικής^{34,35}. Δεν επαρκούν τα δεδομένα για την υιοθέτηση αυτής της πρακτικής, και η λήψη αποφάσεων πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη την υποκείμενη βιολογία του όγκου^{24,36}. Για ασθενείς με προχωρημένου σταδίου λειτουργικούς όγκους, η ογκομείωση μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της υπερέκκρισης των ορμονών και να αυξήσει την αποτελεσματικότητα των περαιτέρω θεραπειών^{29,37}. Συνολικά, ωστόσο, οι ασθενείς με μη εξαιρεσίμη νόσο έχουν κακή πρόγνωση, με επιβίωση που φτάνει έως τους δέκα μήνες, γι' αυτό και η παρηγορητική θεραπεία είναι συχνά η καλύτερη προσέγγιση^{9,38}.

Έχει ήδη γίνει φανερό, από τα όσα ειπώθηκαν έως τώρα, ότι η χειρουργική αντιμετώπιση του ACC πρέπει να

γίνεται σε εξειδικευμένο κέντρο, από ομάδα χειρουργών με εμπειρία στην χειρουργική των ενδοκρινών αδένων. Ένας ακόμα λόγος που το επιβάλλει είναι η σημασία της αποφυγής κατακερματισμού του όγκου και ατελούς εκτομής, η οποία σχετίζεται με κακή πρόγνωση^{24,36}.

Ο ρόλος, τέλος, της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο, μένει να προσδιοριστεί μέσα από μελέτες που είναι σε εξέλιξη. Μια αναδρομική μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο μπορεί να επωφεληθούν από τη προεγχειρητική χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη³⁹. Ωστόσο, εξακολουθούν να λείπουν οριστικά στοιχεία και οι θεραπευτικές αποφάσεις πρέπει να εξατομικεύονται.

Η θέση της λαπαροσκοπικής τεχνικής στον φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνο.

Η λαπαροσκοπική τεχνική έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την ανοιχτή τεχνική για την αντιμετώπιση της καλοήθους παθολογίας των επινεφριδίων και η λαπαροσκοπική αφαίρεση ακόμη και μεγάλων όγκων των επινεφριδίων μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια από έμπειρους χειρουργούς⁴⁰.

Ωστόσο, ο ρόλος της λαπαροσκοπικής εκτομής στο ACC είναι αμφιλεγόμενος και η ανοιχτή τεχνική παραμένει η τυπική προσέγγιση σε αρκετά κέντρα κυρίως της Αμερικής, ενώ οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν λαπαροσκοπική εκτομή από έμπειρο χειρουργό, για ύποπτους όγκους μικρότερους των 6 cm επί απουσίας τοπικής διήθησης⁴¹.

Αρκετές αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει συχνότερες ή εμφανιζόμενες σε μικρότερο χρονικό διάστημα υποτροπές και μικρότερα ποσοστά επιβίωσης με την εφαρμογή της λαπαροσκοπικής τεχνικής⁴²⁻⁴⁴. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει συγκρίσιμα αποτελέσματα μεταξύ λαπαροσκοπικής και ανοιχτής επινεφριδιοεκτομής, ιδιαίτερα για όγκους μεγέθους έως 10 cm σε εξειδικευμένα, πάντα, κέντρα⁴⁵⁻⁵⁰. Παρόλα αυτά, αυτή δεν είναι μια ευρέως αποδεκτή προσέγγιση, και πολλά κέντρα, κυρίως στην Αμερική, προτείνουν ανοιχτή εκτομή για γνωστό ή ύποπτο καρκίνωμα, ανεξάρτητα από το μέγεθος^{42,51,52}.

Ωστόσο υπάρχουν διαθέσιμες και συμπληρωματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση του ACC.

Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ενδοκρινολογίας για τον ACC προτείνουν τη χρήση επικουρικής μιτοτάνης για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής^{53,54}.

Σε μία μεγάλη αναδρομική ανάλυση με ασθενείς στα-

δίου I έως III η χρήση μιτοτάνης ακόμα και σε χαμηλές δόσεις οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση υποτροπής της νόσου και αύξηση του συνολικού χρόνου επιβίωσης⁵⁵.

Στο μέλλον, οι μοριακοί δείκτες θα μπορούσαν να βοηθήσουν στον καλύτερο προσδιορισμό του ατομικού κινδύνου υποτροπής και να εξατομικεύσουν τις αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία^{56,57}.

Δεν είναι γνωστό εάν η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία μόνη της ή σε συνδυασμό με μιτοτάνη είναι πιο αποτελεσματική από την επικουρική μιτοτάνη μόνο. Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα υψηλής ποιότητας για την υποστήριξη αυτής της πρακτικής, ένα σχήμα με βάση τη σισπλατίνη φαίνεται ότι μπορεί να έχει αποτελέσματα σε συνδυασμό με μιτοτάνη σε ασθενείς που πιστεύεται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για πρώιμη υποτροπή²⁵.

Νέο ρόλο φαίνεται να αποκτά και η επικουρική ακτινοθεραπεία. Στο παρελθόν, ο ACC θεωρήθηκε ότι ήταν σχετικά ακτινοανθεκτικός όγκος. Ωστόσο, με βάση τα νεότερα δεδομένα, πιθανώς να μην ισχύει για τις σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας⁵⁸. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ενδοκρινολογίας δεν προτείνεται η συστηματική εφαρμογή ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με νόσο σταδίου I έως II και εκτομή R0. Ωστόσο, προτείνεται να εξεταστεί η πιθανότητα εφαρμογής ακτινοβολίας συμπληρωματικά της θεραπείας με μιτοτάνη, σε ασθενείς με εκτομή R1 ή Rx ή στο στάδιο III²⁴.

Ενώ δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι μπορεί να ωφεληθούν ορισμένοι ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για τοπική υποτροπή⁵⁸⁻⁶¹.

Απαιτούνται μεγαλύτερες, προοπτικές, τυχαίοποιημένες μελέτες για τον καλύτερο προσδιορισμό του ρόλου της συμπληρωματικής μετεγχειρητικής ακτινοβολίας, ιδίως για να επιβεβαιωθεί εάν η μείωση του ποσοστού τοπικής υποτροπής παρέχει οποιοδήποτε συνολικό όφελος επιβίωσης.

Υποτροπιάζων και μεταστατικός φλοιοεπινεφριδιακός καρκίνος.

Δύσκολες είναι οι επιλογές και οι αποφάσεις σε περιπτώσεις υποτροπής ή μεταστατικά εκτεταμένου φλοιοεπινεφριδιακού καρκίνου.

Για ασθενείς με μονήρη τοπική υποτροπή του ACC,

χειρουργικά εξαιρέσιμη, η πλήρης χειρουργική εκτομή, ακολουθούμενη από θεραπεία με μιτοτάνη, είναι μια δόκιμη προσέγγιση.

Όπου είναι εφικτή, πρέπει να πραγματοποιείται επιθετική πλήρης εκτομή με σκοπό την επίτευξη αρνητικών χειρουργικών ορίων^{55,62,63}.

Η χειρουργική εκτομή μπορεί επίσης να εξεταστεί σε σπάνιες περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν σύγχρονες περιορισμένες έκτασης και δυνητικά εξαιρέσιμες ηπατικές ή πνευμονικές μεταστάσεις⁶⁴. Ενδείκνυται επίσης η εκτομή της τοπικής υποτροπής για ασθενείς στους οποίους η χειρουργική επέμβαση δύναται να αφαιρέσει το μεγαλύτερο μέρος του όγκου ή να μειώσει μια σοβαρή υπερκορτιζολαιμία που διαφορετικά είναι δύσκολο να ελεγχθεί με φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, η μετεγχειρητική ανάρρωση μπορεί να είναι αργή, καθυστερώντας τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας³⁷. Έτσι, αυτή η προσέγγιση πρέπει να περιορίζεται σε επιλεγμένους ασθενείς με ανεξέλεγκτη συμπτωματική έκκριση ορμονών ή που βρίσκονται σε άμεσο κίνδυνο από διήθηση ή συμπίεση γειτονικών οργάνων.

Η επιθετική εκτομή μιας τοπικής υποτροπής ή μονήρους μετάστασης μπορεί να παρατείνει την επιβίωση σε ορισμένους ασθενείς^{36,63-66} και τουλάχιστον μερικές αναφορές επιβεβαιώνουν, αν και είναι νωρίς για οριστικά συμπεράσματα, ότι τα ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης μπορεί να είναι υψηλότερα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή^{64,67}.

Άλλες επιλογές στην αντιμετώπιση των δύσκολων αυτών περιπτώσεων είναι η ακτινοβολία, η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, η εξάκνωση με ραδιοσυχνότητες (RFA), η φαρμακευτική αγωγή και η ανοσοθεραπεία.

Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν την θέση της ακτινοβολίας ως παρηγορητική θεραπεία για μη εξαιρέσιμους τοπικά προχωρημένους όγκους που προκαλούν τοπικά συμπτώματα ή για απομακρισμένες μεταστάσεις που προκαλούν συμπτώματα^{36,58,68}.

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική μπορεί να είναι ευεργετική για ασθενείς που είναι σε καλή γενική κατάσταση και με περιορισμένες μεταστάσεις στον εγκέφαλο, τον πνεύμονα ή το ήπαρ.

Η διαδερμική RFA μπορεί να παρέχει βραχυπρόθεσμο τοπικό έλεγχο ενός μη εξαιρέσιμου πρωτοπαθούς όγκου, ιδιαίτερα για εκείνους με διάμετρο <5 cm^{36,69,70}. Ο μακροπρόθεσμος αντίκτυπος στην επιβίωση είναι άγνωστος, ενώ η RFA έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία

μικρών ηπατικών μεταστάσεων^{71,72}.

Η αρχική θεραπεία με μιτοτάνη μπορεί να ενδείκνυται για ασθενείς που έχουν ιστολογικά αποδεδειγμένο ACC στους οποίους η χειρουργική εκτομή δεν είναι πλήρης, δεν είναι εφικτή ή αντενδείκνυται. Όμως, η διαθέσιμη βιβλιογραφία για τη μονοθεραπεία με μιτοτάνη είναι περιορισμένη και τα αποτελέσματα δεν επαρκούν για εξαγωγή συμπερασμάτων. Τα όποια οφέλη της θεραπείας είναι γενικά βραχύβια και δεν παρατηρείται σταθερή παράταση επιβίωσης^{8,37,38}.

Το κύριο όφελος της μιτοτάνης για ασθενείς με μη εξαιρέσιμη νόσο είναι συνήθως η μείωση των συμπτωμάτων υπερκορτιζολαιμίας. Ενώ υπάρχουν μεμονομένες αναφορές για μείωση στην υπερβολική παραγωγή ορμονών σε έως και 75% των ασθενών και μείωση του μεγέθους του όγκου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων, η θεραπεία με μιτοτάνη από μόνη της συνήθως δεν επαρκεί για τη σημαντική μείωση των επιπέδων κορτιζόλης ή στην μακροχρόνια μείωση ανάπτυξης του όγκου^{73,74}.

Για ασθενείς με ενεργή νόσο και ορατές βλάβες, η μιτοτάνη συνήθως συνεχίζεται δια βίου ή έως την εξέλιξη της νόσου.

Είναι γενικά αποδεκτό, αν και δεν έχει ακόμη αποδειχθεί από κάποια μελέτη, ότι η χημειοθεραπεία συν μιτοτάνη παράγει καλύτερα αποτελέσματα από ό, τι μόνο η μιτοτάνη. Ως εκ τούτου, σε περιπτώσεις εκτεταμένης, ταχέως εξελισσόμενης νόσου, η μιτοτάνη χορηγείται σχεδόν πάντα σε συνδυασμό με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Η μιτοτάνη αυξάνει την κυτταροτοξική δράση άλλων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων σε ανθρώπινα κύτταρα επινεφριδιακού καρκίνου *in vitro*, πιθανώς ενεργώντας ως ανταγωνιστής της πρωτεΐνης αντοχής σε πολλαπλά φάρμακα (MDR), η οποία βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε φλοιοεπινεφριδιακούς καρκίνους^{75,76}. Αυτά τα δεδομένα παρέχουν μια λογική για συνδυαστική θεραπεία.

Μερικές προοπτικές μελέτες έχουν διερευνήσει συνδυασμούς που περιέχουν μιτοτάνη. Αν και δεν έχει αποδειχθεί βελτίωση στην συνολική επιβίωση από κανένα σχήμα χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνο, μερικά από τα πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα ήταν με το συνδυασμό ετοποσίδη-δοξορουβικίνη-σιςπλατίνη (EDP) και μιτοτάνης⁷⁷.

Αρκετές νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι υπό μελέτη όσο αφορά στον ACC, πολλές εκ των οποίων ανήκουν στις μοριακά στοχευμένες θεραπείες. Αυτές όμως

οι θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν αξιολογηθεί μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών και συχνά αφορούν σε περιπτώσεις προχωρημένου σταδίου που έχουν χορηγηθεί τυπικά θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Τέλος, σε ό,τι αφορά στην ανοσοθεραπεία, είναι πλέον γνωστό ότι ο προσδέτης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PDL-1) εκφράζεται σε ορισμένους ACC, γεγονός που οδηγεί σε ενδιαφέρον για τη χρήση ανοσοθεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να προσδιοριστούν προγνωστικοί δείκτες της ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία⁷⁸.

Γεγονός παραμένει, βέβαια, ότι, στη συντριπτική πλειοψηφία ασθενών με μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα ACC, δεν υπάρχει θεραπευτική προσέγγιση με ορίζοντα ίασης. Τα συμπτώματα της υπερέκκρισης στεροειδών από τους κακοήθεις αυτούς όγκους συνήθως μπορούν να ελεγχθούν με φαρμακευτική αγωγή.

Η λειτουργία των επινεφριδίων πρέπει να παρακολουθείται στενά σε ασθενείς με ACC, καθώς μπορεί να εμφανίσουν είτε επινεφριδιακή ανεπάρκεια είτε υπερβολική έκκριση κορτιζόλης. Σε ασθενείς με υπερκορτιζολαιμία (είτε υπό μιτοτάνη είτε άνευ αυτής), συχνά απαιτείται προσθήκη ενός πιο ειδικού αναστολέα των επινεφριδίων. Ο έλεγχος της υπερκορτιζολαιμίας είναι σημαντικός καθώς οι ασθενείς μπορούν να πεθάνουν πρόωρα από λοιμώξεις που σχετίζονται με ανοσοκαταστολή που προκαλούνται από την υπερκορτιζολαιμία και τη χημειοθεραπεία παρά από την ίδια τη νόσο.

Παρόλο που δεν έχουν δημοσιευτεί μεγάλες σειρές για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων αναστολέων στεροειδών ορμονών, η μετυραπόνη θεωρείται ως το πρώτο φάρμακο επιλογής σε ασθενείς με ACC και υπερκορτιζολαιμία, ενώ η κετοконаζόλη, αποτελεσματική στην καλοήγη επινεφριδιακή νόσο, σπά-

να μπορεί να ελέγξει την υπερκορτιζολαιμία σε ασθενείς με φλοιοεπινεφριδιακό καρκίνο.

Η ανεπάρκεια των επινεφριδίων αντιμετωπίζεται όπως και στις περιπτώσεις απο καλοήγη νόσο χρησιμοποιώντας ορμονική αντικατάσταση κυρίως με υδροκορτιζόνη. Η ανεπάρκεια αλδοστερόνης αντικαθίσταται με προσθήκη φλουοροκορτιζόνης.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μεταστατική νόσος είναι θανατηφόρα εντός ενός έτους, αν και υπάρχουν σπάνιες περιπτώσεις που ανταποκρίνονται μακροχρόνια στη χημειοθεραπεία με ή χωρίς μιτοτάνη^{24,79,80,81}.

Συμπέρασμα

Ο φλοιοεπινεφριδιακός καρκίνος (ACC) είναι σπάνιος και πρόκειται για μία επιθετική κακοήγη νεοπλασία.

Λόγω της σπανιότητας της νόσου δεν έχουν γίνει μεγάλα βήματα από την διεθνή ιατρική κοινότητα όσο αφορά στην θεραπεία του. Παρ' όλα αυτά, διαφαίνεται μία βελτίωση της πρόγνωσης της νόσου πιθανώς λόγω της χρήσης μιτοτάνης, ενώ ελπιδοφόρα είναι τα μηνύματα από κλινικές μελέτες μοριακά στοχευμένων θεραπειών οι οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη. Ταυτόχρονα, δοκιμάζονται θεραπείες κλασσικές, όπως η ακτινοθεραπεία, υπό νέο φως και με υποσχόμενα αποτελέσματα.

Σταθερή, και με τα νεότερα δεδομένα, παραμένει η άποψη ότι η πλήρης χειρουργική εκτομή του όγκου ή των μονήρων μεταστάσεων, είναι η μοναδική θεραπευτική προσέγγιση με σκοπό την ίαση.

Κι ενώ παραμένει αμφιλεγόμενη η επιλογή ανοιχτής ή λαπαροσκοπικής τεχνικής, φαίνεται να κερδίζει έδαφος η άποψη πως η εφαρμογή της λαπαροσκοπικής τεχνικής επιτρέπεται μόνο όταν μπορεί να πετύχει πλήρη εκτομή του όγκου με διατήρηση ακέραιας της κάψας του όγκου.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003; 169:5.
2. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1195.
3. Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2650.
4. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 2008; 113:3130.
5. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:719.
6. Paton BL, Novitsky YW, Zerey M, et al. Outcomes of adrenal cortical carcinoma in the United States. *Surgery* 2006; 140:914.
7. Bertagna C, Orth DN. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). *Am J Med* 1981; 71:855.
8. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1195.
9. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003; 169:5.
10. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5367.
11. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2027.
12. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001; 25:891.
13. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000; 88:711.
14. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22:838.
15. Stewart JN, Flageole H, Kavan P. A surgical approach to adrenocortical tumors in children: the mainstay of treatment. *J Pediatr Surg* 2004; 39:759.
16. Metser U, Miller E, Lerman H, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med* 2006; 47:32.
17. Medeiros LJ, Weiss LM. New developments in the pathologic diagnosis of adrenal cortical neoplasms. A review. *Am J Clin Pathol* 1992; 97:73.
18. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:202.
19. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1612.
20. Jhala NC, Jhala D, Eloubeidi MA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: analysis of 24 patients. *Cancer* 2004; 102:308.
21. Kocijancic K, Kocijancic I, Guna F. Role of sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of adrenal masses in patients with lung cancer. *J Clin Ultrasound* 2004; 32:12.
22. C. Aggeli, A.M. Nixon, C. Parianos, G. Vlitsis, L. Papanastasiou, A. Markou, T. Kounadi, G. Piaditis, G.N. Zografos. Surgery for pheochromocytoma: A 20-year experience of a single institution. *Hormones* 2017, 16(4):388-395
23. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:273.
24. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2018.
25. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4551.
26. Becherer A, Vierhapper H, Pötzi C, et al. FDG-PET in adrenocortical carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16:289.
27. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, et al. Use of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2665.
28. Phan AT, Grogan RH, Rohren E, Perrier ND. Adrenal Cortical Carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.911.
29. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Man-

- agement of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:273.
30. Wängberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S, et al. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:265.
 31. Harrison LE, Gaudin PB, Brennan MF. Pathologic features of prognostic significance for adrenocortical carcinoma after curative resection. *Arch Surg* 1999; 134:181.
 32. Reibetanz J, Rinn B, Kunz AS, et al. Patterns of Lymph Node Recurrence in Adrenocortical Carcinoma: Possible Implications for Primary Surgical Treatment. *Ann Surg Oncol* 2019; 26:531.
 33. Gröndal S, Cedermark B, Eriksson B, et al. Adrenocortical carcinoma. A retrospective study of a rare tumor with a poor prognosis. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16:500.
 34. Hogan TF, Gilchrist KW, Westring DW, Citrin DL. A clinical and pathological study of adrenocortical carcinoma: therapeutic implications. *Cancer* 1980; 45:2880.
 35. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000; 88:711.
 36. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:667.
 37. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, et al. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. *Surgery* 1996; 119:161.
 38. MACFARLANE DA. Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl* 1958; 23:155.
 39. Bednarski BK, Habra MA, Phan A, et al. Borderline resectable adrenal cortical carcinoma: a potential role for preoperative chemotherapy. *World J Surg* 2014; 38:1318.
 40. Zografos GN, Farfaras A, Vasiliadis G, Pappa T, Aggeli C, Vassilatou E, Kaltsas G, Piaditis G, *JLS*. 2010 Jul-Sep;14(3):364-8. Laparoscopic resection of large adrenal tumors.
 41. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175:G1.
 42. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, et al. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 2010; 34:1380.
 43. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C, et al. Applicability of laparoscopic adrenalectomy in a prospective study in 150 consecutive patients. *Arch Surg* 2004; 139:46.
 44. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery* 2005; 138:1078.
 45. Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60:1055.
 46. Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol* 2010; 58:609.
 47. McCauley LR, Nguyen MM. Laparoscopic radical adrenalectomy for cancer: long-term outcomes. *Curr Opin Urol* 2008; 18:134.
 48. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol* 2010; 57:873.
 49. Sgourakis G, Lanitis S, Kouloura A, et al. Laparoscopic versus Open Adrenalectomy for Stage I/II Adrenocortical Carcinoma: Meta-Analysis of Outcomes. *J Invest Surg* 2015; 28:145.
 50. Zografos G.N, Vasiliadis G, Farfaras A, Aggeli C, Digalakis M. Laparoscopic surgery for malignant adrenal tumors. *JLS* (2009)13:196-202
 51. Porpiglia F, Miller BS, Manfredi M, et al. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer* 2011; 2:372
 52. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* 2014; 35:282.
 53. Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, et al. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395:955.
 54. Giordano TJ. The argument for mitotic rate-based grading for the prognostication of adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:471.
 55. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2372.
 56. de Reyniès A, Assié G, Rickman DS, et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27:1108.
 57. Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell* 2016; 29:723.
 58. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009; 115:2816.
 59. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recur-

- rence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4501.
60. Sabolch A, Else T, Griffith KA, et al. Adjuvant radiation therapy improves local control after surgical resection in patients with localized adrenocortical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:252.
 61. Viani GA, Viana BS. Adjuvant radiotherapy after surgical resection for adrenocortical carcinoma: A systematic review of observational studies and meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2019; 15:S20.
 62. Kopf D, Goretzki PE, Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127:143.
 63. Meyer A, Niemann U, Behrend M. Experience with the surgical treatment of adrenal cortical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:444.
 64. Dy BM, Strajina V, Cayo AK, et al. Surgical resection of synchronously metastatic adrenocortical cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:146.
 65. Kemp CD, Ripley RT, Mathur A, et al. Pulmonary resection for metastatic adrenocortical carcinoma: the National Cancer Institute experience. *Ann Thorac Surg* 2011; 92:1195.
 66. Gaujoux S, Al-Ahmadie H, Allen PJ, et al. Resection of adrenocortical carcinoma liver metastasis: is it justified? *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2643.
 67. Datrice NM, Langan RC, Ripley RT, et al. Operative management for recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol* 2012; 105:709.
 68. Sabolch A, Feng M, Griffith K, et al. Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:1477.
 69. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, et al. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. *Cancer* 2003; 97:554.
 70. Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Adrenal neoplasms: CT-guided radiofrequency ablation--preliminary results. *Radiology* 2004; 231:225.
 71. Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Adrenal neoplasms: CT-guided radiofrequency ablation--preliminary results. *Radiology* 2004; 231:225.
 72. Veltri A, Basile D, Calandri M, et al. Oligometastatic adrenocortical carcinoma: the role of image-guided thermal ablation. *Eur Radiol* 2020; 30:6958.
 73. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. *Cancer* 1993; 71:3119.
 74. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2001; 92:1385.
 75. Flynn SD, Murren JR, Kirby WM, et al. P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1992; 112:981.
 76. Haak HR, van Seters AP, Moolenaar AJ, Fleuren GJ. Expression of P-glycoprotein in relation to clinical manifestation, treatment and prognosis of adrenocortical cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A:1036.
 77. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366:2189.
 78. Raj N, Zheng Y, Kelly V, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Oncol* 2020; 38:71.
 79. De Len DD, Lange BJ, Walterhouse D, Moshang T. Long-term (15 years) outcome in an infant with metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4452.
 80. Fujii Y, Kageyama Y, Kawakami S, et al. Successful long-term disease-free survival following multimodal treatments in a patient with a repeatedly recurrent refractory adrenal cortical carcinoma. *Int J Urol* 2003; 10:445.
 81. Sperone P, Berruti A, Gorzegno G, et al. Long-term disease free survival in a patient with metastatic adrenocortical carcinoma after complete pathological response to chemotherapy plus mitotane. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:560.