

Киселева Т.П., Чжен Т.Р., Торосян М.Р.

## Двусторонняя адреналэктомия в XXI веке, ее роль при гиперкортицизме? (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии и эндокринологии, г. Екатеринбург.

Kiseleva T.P., Chzhen T.R., Torosyan M.R.

### Bilateral adrenalectomy in the 21st century, its role in hypercortisolism? (review of literature)

#### Резюме

Актуальность. В последние годы значительно увеличилось число операций, проводимых на надпочечниках. Это связано также с улучшением методов диагностики различного рода патологий этих желез и увеличило цифры распространенности заболеваний надпочечников в общей популяции. Цель обзора: 1) выявление потенциальных показаний к двусторонней адреналэктомии (ДА) в условиях обновленных терапевтических алгоритмах СК; 2) сравнить эффективность и побочные эффекты различных терапевтических вариантов лечения гиперкортицизма с результатами двусторонней ДА, чтобы лучше определить показания к ней в 21 веке. Материалы и методы. Поиск литературы с поисковым термином: «двусторонняя адреналэктомия». Источник: PubMed, Medline. Результаты. Обзор 174 просмотренных публикаций, симптомы гиперкортицизма (гипертония, ожирение и депрессия) улучшились у большинства пациентов после ДА (7 исследований, 195 пациентов). Примерно 46% пациентов умерли в первый год после операции. Вывод. Изучить влияние ДА, ее своевременность в лечении пациентов.

**Ключевые слова.** Двусторонняя адреналэктомия, первичная двусторонняя макроузловая гиперплазия надпочечников (ПДМГН), гиперкортицизм.

#### Summary

Relevance. In recent years, the number of operations performed on the adrenal glands has increased significantly. This is also related to the improvement of diagnostic methods for various pathologies of adrenal diseases in the general population. Objective: 1) the identification of potential indications for bilateral adrenalectomy (BA) in the conditions of the updated therapeutic algorithms of CS; 2) to compare the efficacy and side effects of various therapeutic options for treating hypercortisolism with the results of a BA to better determine the indications for it in the 21st century. Materials and methods. Literature search with the search term: "Bilateral adrenalectomy". Source: PubMed, Medline. Results. Review of 174 viewed publications, signs of hypercortisolism (hypertension, obesity and depression) improved in most patients after BA (7 studies, 195 patients). Approximately 46% of patients died in the first year after surgery. Conclusions. To study the effect of BA, its timeliness in the treatment of patients.

**Keywords:** Bilateral adrenalectomy, primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH), hypercortisolism

#### Введение

Патогенные механизмы, лежащие в основе опухолей надпочечников, являются сложными и гетерогенными. Чаще всего это доброкачественные, односторонние, гормонально неактивные аденомы, которые обнаруживают случайно. Анализ генетических, клиническо-функциональных исследований и сравнительные эксперименты показали, что адренокортикальный опухолегенез представляет собой многостадийный процесс, возникающий в результате последовательных генетических изменений, которые приводят к прогрессированию клеток от нормальных к аденома-

тозным и, в конечном счете, злокачественным проявлениям [1]. Несмотря на многочисленные исследования, расхождения между частотой доброкачественного и злокачественного процессов значительно разнятся и образование опухолей в надпочечниках остается неясным.

#### Эпидемиология

Аденомы надпочечников встречается в среднем у 4-7% взрослого населения, с клинически явными или скрытыми признаками гиперкортицизма или синдрома Кушинга (СК). Первичная двусторонняя макроузловая

гиперплазия надпочечников (ПДМГН) поражает чаще людей в возрасте 50 – 60 лет [2, 3, 4, 5], первичная пигментированная микроузловая гиперплазия надпочечников (ППМГН) – около 18 лет [6]. ПДМГН одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин [2, 3, 5]. В одном исследовании сообщалось о повышенной частоте у мужчин [7], а в другом – GIP –зависимой ПДМГН у женщин [8]. В большинстве случаев ПДМГН встречается спорадически. Однако встречаются и семейные формы, предположительно с аутосомно-доминантным типом наследования [2, 9 – 13].

ПДМГН была впервые описана в 1964 году Kirshner et al. [14] у 40-летней женщины с длительно текущим СК. Гиперкортицизм был АКТГ-независимым, а вес резецированных надпочечников составлял 94 г. С тех пор в литературе описаны ряд случаев, и более точно охарактеризованы клинические характеристики этого заболевания.

Адренкортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль надпочечников, с частотой встречаемости 1-2 человека на 1 миллион населения в год [15]. Прогноз АКР неблагоприятный, с 5 летней выживаемостью 35% [16 – 19].

## Этиология

СК обусловлен: 1) избытком секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), приводящим к увеличению секреции кортизола в надпочечниках, вследствие аденомы гипофиза (болезнь Кушинга (БК) или эктопической секреции АКТГ)); 2) повышенной секрецией кортизола в результате одностороннего поражения надпочечников (аденомы или карциномы) или двусторонних гиперплазий: ПДГН, с недавно обнаруженной мутацией гена ARMC5 [20, 21] или ППМГН, которая часто связана с мутациями PRKAR1A [22].

## Спорные вопросы лечения СК

Терапевтические методы лечения СК, значительно расширились за последние 5 лет. Множество публикаций продемонстрировали низкую токсичность, долгосрочную эффективность и безопасность ингибиторов стероидогенеза и новые методы радиационной терапии в качестве лечения второй линии. Также подчеркивалась эффективность быстродействующих ингибиторов стероидогенеза при остром тяжелом гиперкортицизме в качестве лечения первой линии. Однако ремиссия гиперкортицизма, достигнутая терапевтическими методами по сравнению с ДА значительно ниже, а длительное применение лекарственных препаратов имеет серьезные побочные эффекты [23,24]. Согласно рекомендациям эндокринного общества ДА не является выбором в качестве первой линии лечения СК [25]. Поэтому терапевтическое лечение в настоящее время не является альтернативой адреналэктомии, но побуждает эндокринологов пересмотреть место ДА у пациентов с АКТГ-зависимой этиологией СК и ПДМГН.

Все вышеперечисленные патологии надпочечников, за исключением односторонних опухолей, демонстрируют хорошие результаты после ДА [25, 26].

## Смертность при СК

СК более, чем в 50% случаев при отсутствии лечения приводит к летальному исходу в течение 5 лет после появления симптомов [27]. Показатели смертности, у пациентов с БК, по результатам многих исследований в большинстве ниже по сравнению с пациентами с первичной патологией надпочечников, в которой она отсутствует [28, 29]. Это, вероятно, связано с более коротким воздействием избытка кортизола, поскольку адреналэктомия у этой группы пациентов является методом выбора в качестве лечения. АКТГ-зависимая стимуляция надпочечников приводит к увеличению количества стероидных гормонов, включая андрогены, тогда как при АКТГ-независимой патологии преобладает секреция кортизола. Таким образом, стероиды, отличные от кортизола, могут способствовать более высокой смертности у пациентов с АКТГ-зависимым СК. У пациентов с эктопической АКТГ-секрецией смертность выше, так как имеет злокачественное или тяжелое течение.

## Смертность после трансфеноидальной хирургии (ТСХ) и ДА

По мнению большинства авторов после ТСХ у пациентов с БК смертность выше по сравнению с общей популяцией, сопоставимой по возрасту и полу, со стандартными коэффициентами смертности от 1,7 до 4,8 [30 – 33]. Однако, в двух исследованиях, показатели начального лечения после ТСХ были высокими, а частота рецидивов была ниже 10% и существенной разницы не отмечалось [34, 35]. Самая низкая частота смертности наблюдается у пациентов с длительной ремиссией после первой ТСХ [31, 32]. Особый интерес представляет факт, что почти 50% зарегистрированных случаев смерти пациентов с СК произошли в течение первых 12 месяцев после операции. Эти результаты согласуются с результатами популяционного исследования Lindholm et al. [28], которые сообщили о высокой смертности в первый год после лечения, причину которой еще предстоит выяснить. В связи с этим возникает необходимость частого последующего контроля, уделяя особое внимание профилактике сердечно-сосудистых событий и инфекций.

Лапароскопическая односторонняя адреналэктомия была впервые проведена в 1992 году Michel Gagner [36, 37] и вскоре она была установлена как стандартная процедура хирургического лечения пациентов с односторонними заболеваниями надпочечников. Она широко применяется в связи со снижением заболеваемости и периоперационных осложнений по сравнению с открытым доступом. В последние годы растет интерес в отношении изучения ретроперитонеоскопического подхода адреналэктомии, который впервые был описан в середине 1990-х годов Martin Walz, Германия, [38], но многие хирурги его не используют [39]. Были разработаны различные подходы к двусторонней адреналэктомии, но оптимальный хирургический подход еще не определен.

До 2000 года двухступенчатая лапароскопическая адреналэктомия использовалась у пациентов с двусторонними поражениями надпочечников из-за проблем с

периоперационной сопутствующей патологией и / или послеоперационной надпочечниковой недостаточностью. С увеличением числа пациентов с двусторонними патологиями и развитием терапевтических методов лечения этих пациентов число синхронной двусторонней адреналэктомии (СДА) также выросло среди пациентов с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга (БК или эктопический АКТГ – синдром) или двусторонними феохромоцитомами.

Исторически сложилось, что открытая ДА в значительной степени была связана с высоким уровнем хирургических осложнений, такими как интраоперационные и послеоперационные кровотечения (22%), инфаркт миокарда (10%) и медленное заживление ран (13,5%) в дополнение к общим осложнениям. СДА имела более высокий показатель осложнений по сравнению с односторонней лапароскопической адреналэктомией [40, 41, 42]. В двух исследованиях с лапароскопической СДА, включавших 30 [43] и 68 пациентов [44] сообщили о положительных результатах и обнаружили, что процедура была безопасной и эффективной.

Несколько недавних исследований сравнили лапароскопические и ретроперитонеоскопические подходы к односторонней адреналэктомии, метаанализ не продемонстрировал каких-либо существенных преимуществ одного метода по сравнению с другим [45 – 47].

СДА является одной из самых редких операций, выполняемых во всем мире, поскольку ее показания ограничиваются небольшим числом пациентов с двусторонними феохромоцитомами и с высоким АКТГ, чаще всего после неудачной операции на гипофизе.

Исторически СДА, проведенная открытой лапаротомией, была связана с высокой заболеваемостью 40% и смертностью 5,6% [48]. Takata et al. [41] сообщили о смертности в 2,4% и 13% после лапароскопической СДА, инфекционные и тромбоемболические события составляли 41% и 18% соответственно. В обзоре Ritzel et al. [49] были проанализированы результаты 23 исследований, 739 пациентов, которым была проведена СДА, среди которых 426 открытых и 313 лапароскопических подходов. Результаты хирургического вмешательства были аналогичными, поскольку смертность в течение 1-го месяца составляла от 0% до 15% и от 0% до 8% для открытых и лапароскопических подходов соответственно. Лапароскопический подход показал более низкую заболеваемость (внутренние и начальные осложнения), потерю крови, воздействие анестезии и меньшее количество дней, проведенных в больнице, по сравнению с открытым подходом.

## Техника ДА

ДА сначала выполнялась открытой передней лапаротомией. Young H. [50] затем описал задний подход, удалив 12-е ребро. Russell et al. [51] сравнили передний и задний подходы при односторонней адреналэктомией и ДА и показали, что осложнения, вызванные люмботомией были ниже и приводили к меньшей заболеваемости, а также уменьшали сроки пребывания в больнице. Нако-

нец, Gagner M. et al. [52] описали трансперитонеальную лапароскопическую адреналэктомию, которая была с тех пор улучшена и немного модифицирована. Лапароскопический подход теперь считается золотым стандартом при ДА, поскольку приводит к уменьшению болевого синдрома после операции, уменьшению продолжительности пребывания и более быстрому восстановлению. Частота заболеваемости составляет 17-19% и смертности от 0 до 3% [53, 54]. Продолжается обсуждение использования латерального трансперитонеального (ЛТП) и ретроперитонеального подходов (РПП), в то время как достоверных различий в отношении послеоперационных осложнений не было, РПП предпочтительнее у пациентов с меньшими опухолями (<6 см) и более низким ИМТ (<35 кг / м<sup>2</sup>) [55 – 57]. Сообщалось о значительно более коротком по времени оперативном вмешательстве РПП, но в основном это было связано с тем, что две хирургические команды могли одновременно выполнять адреналэктомию. [57, 58]. Недавно была описана, базирующаяся на роботах ДА, которая не имела очевидных преимуществ и имела высокую стоимость [58].

## ДА при БК и при эктопической АКТГ-секрецией

Трудное управление широким спектром клинических проявлений от быстро развивающихся признаков гиперкортицизма у пациентов с очень высоким уровнем кортизола [59], до более скрытых с медленно-прогрессирующим началом признаков, приводит к задержке диагноза. Длительное воздействие гиперкортицизма вызывает серьезные осложнения, которые только частично устраняются после ремиссии [60, 61]. Таким образом, целью эндокринологов при эктопическом СК является раннее выявление и постановка диагноза, достижение нормальных показателей (в течение нескольких дней) уровня кортизола при остром гиперкортицизме и поддержания долгосрочного эукортицизма. Большинство исследований, как правило, не сравнивали ДА с терапевтическими вариантами лечения, особенно в условиях острого гиперкортицизма или с пациентами, длительно находящимися на лекарственных препаратах [53, 54, 62 – 66]

## ДА в остром гиперкортицизме

Острый гиперкортицизм - это опасное для жизни состояние, особенно у пациентов с психическими расстройствами, с высокими факторами риска: легочная эмболия, острый респираторный дистресс синдром из-за оппортунистических инфекций, тяжелая гипокалиемия, неконтролируемый диабет и гипертония. В этой ситуации жизненно важным является быстрое снижение уровня кортизола. В качестве альтернативного подхода рассматриваются быстродействующие лекарственные препараты до периода, пока выполнение ДА станет возможным.

В двух исследованиях сообщалось об эффективности комбинации ингибиторов стероидогенеза: кетоконазола и метрипона, которые подавляют фермент цитохром P450 и таким образом достигают быстрого контроля гиперкортицизма, тогда как максимальная эффективность

митогана достигается позже. Митоган используют в долгосрочной перспективе после отмены метирапона и кетоконазола спустя 2-3 месяца с начала их лечения. Добавление митогана не всегда обязательно, так как кетоконазол эффективен и при длительной терапии. В двух исследованиях сообщается о 24 пациентах с эктопическим СК (21 случай) и БК (3 случая) с острым тяжелым гиперкортицизмом. В первом исследовании у 14 пациентов с эктопическим СК на основе применения кетоконазола и метрипена, отмечалось снижение уровня свободного кортизола в моче (СКМ) с 40 до 3,2-кратно от верхнего предела в конце первой недели; спустя 1 месяц 10 пациентов достигли нормальных уровней СКМ [67]. Во втором исследовании, в котором принимали участие 10 пациентов уровень СКМ резко снизился через 24-48 ч у всех пациентов, а у 7 пациентов достиг нормальных показателей; метирапон и кетоконазол отменили через 3,5 месяца, контроль был достигнут только одним митоганом [68]. В обоих исследованиях переносимость препаратов была хорошей: у большинства пациентов наблюдалась кратковременная тошнота и рвота, у 6 надпочечниковая недостаточность, повышенные уровни ферментов печени, вероятно, вызваны кетоконазолом (более чем в 3 раза превышающим нормальную норму), двоим пациентам (включая человека, умершего из-за метастазов в печени) его не давали. У большинства пациентов отмечалось ухудшение гипокалиемии, которое контролировалось с помощью перорального приема калия и / или антагонистами минералокортикоидных рецепторов. В конечном итоге одна треть пациентов подверглась резекции опухоли, другая треть подвергалась ДА после того, как был достигнут контроль секреции гормонов [67, 68].

В настоящее время мифепристон является единственным антагонистом глюкокортикоидных рецепторов. Эффективность мифепристона была подтверждена в проспективном исследовании, проведенном у 50 пациентов с СК (в основном БК), при этом была исключена тяжелая острая форма гиперкортицизма [69]. Мифепристон хорошо переносится, но трудно контролируется: блокада глюкокортикоидных рецепторов вызывает увеличение АКГГ и только затем кортизола, что делает наблюдение невозможным для выявления недостаточной или чрезмерной дозировки препарата. Частым побочным эффектом является тяжелая гипокалиемия и гипертензия из-за способности связывания кортизола с рецепторами минералокортикоидов. У пациентов с тяжелым гиперкортицизмом, гипокалиемией и гипертензией титрация мифепристона очень сложна [70, 71].

Этомидат - производный имидазола, эффективно ингибирует стероидогенез в течении 12-24 ч. На сегодняшний день нет ни одного исследования, подтверждающего его эффективность в качестве лечения тяжелого гиперкортицизма, тем не менее он используется в отделении интенсивной терапии для наблюдения за пациентами с надпочечниковой недостаточностью. Сообщалось об использовании этomidата у 12 пациентов с тяжелым гиперкортицизмом, которые не могли принимать его перорально. Вводимая доза составляла 0,04-0,05 мг / кг в

час. Следует отметить, что тяжелый гиперкортицизм у иммобилизованных пациентов увеличивает риск тромбозов эмболических событий, в связи с чем необходимо использовать в профилактических целях гепарин [72].

### ДА в хроническом гиперкортицизме

Пациентам с БК показана ТСХ, что приводит к медленной ремиссии в 50-80%. Тем не менее, до 25% пациентов при длительном наблюдении имеют рецидив. Лучевая и радиохирургия показали антисекреторную эффективность в 50-80% случаев.

ДА показана 1) при лечении пациентов с неконтролируемым течением в случае частичной эффективности терапевтических методов (с лучевой терапией или без нее) или плохого их соблюдения; 2) при лечении контролируемых пациентов, что является спорным. Хотя медикаментозная терапия может поддерживать долгосрочный эукортицизм без значительных побочных эффектов у некоторых пациентов, часть специалистов все же в конечном итоге рекомендуют ДА, поскольку отмена этих препаратов приведет к появлению признаков заболевания [59, 73].

Большинство исследований для оценки антисекреторной эффективности СК использовали СКМ. Petersenn et al. сообщили, что во время 24-часового измерения СКМ у пациента с БК наблюдалась большая изменчивость ~ 50%. Последующее повторное четырехкратное измерение СКМ у того же пациента в процессе лечения не уменьшало его первоначальные показатели. Этот вопрос должен быть рассмотрен в проспективных исследованиях в принятии решения вопроса касательно выбора между терапевтическими методами и ДА [74].

### Эффективность и рецидив после ДА

ДА приводит к быстрой ремиссии сразу же после операции, но подразумевает необходимость почти в 100% случаев применения глюко- и минералокортикоидной заместительной терапии. Необходимо добиться нормальных показателей кортизола в течение первого года наблюдения [75]. В зависимости от периода воздействия избытка кортизола, у части пациентов остаются гипертензия, диабет, остеопения и психические расстройства [76, 77]. Другие исследования показали, что большинство пациентов были довольны результатами ДА и их качество жизни значительно улучшилось [77].

В некоторых случаях после ДА отмечается рецидив. Одни авторы считают, что существует разница между оставшейся частью надпочечников, не имеющей клинического значения (20-30%) и рецидивом гиперкортицизма (1-3%) [76, 78, 79]. Определение наличия оставшейся функционирующей ткани надпочечников также противоречиво: одни авторы используют уровень кортизола в плазме > 50 нмоль / л после снижения или отмены стероидов, другие используют метод низко дозированной терапии глюкокортикоидами [80], третьи рекомендуют использовать скintiграфию NP53 для подтверждения наличия оставшейся ткани надпочечников [79]. Чаще это происходит из-за сложных технических условий, таких

как внутриоперационное кровотечение или плохая визуализация [80]. Chalmers et al. [80] сообщили о рецидиве гиперкортицизма после ДА у двух пациентов с синдромом Нельсона.

### **Специфические осложнения ДА**

Риск синдрома Нельсона

Потенциальное увеличение объема оставшейся части аденомы гипофиза после ДА требует последующее измерение АКТГ и МРТ гипофиза, частота которого по-прежнему дискутабельна. Также существуют риски рецидивов для пациентов [81]. В среднем общая заболеваемость составляет 0-47% (медиана 21%). Широкий диапазон изменчивости, вероятно, объясняется различными определениями синдрома Нельсона [82].

### **Исход пациентов с недостаточностью надпочечников**

Основной проблемой после ДА является необходимость в оптимальной заместительной терапии и восстановление нормального суточного ритма кортизола. В литературе хорошо описаны влияние высокой или недостаточной дозы гидрокортизона [83]. Было показано, что пациенты с надпочечниковой недостаточностью находятся в группе высокого риска развития криза надпочечников, даже если они получают обучение в управлении за своим состоянием: Nahner et al. [84] сообщили о риске 8,3 криза надпочечников и о риске 0,5 смертельных случаев, связанных с кризом надпочечников, на 100 пациентов в год у 423 пациентов, получивших образование в экспертном центре, а в обзоре Ritzel et al. было показано 9,3 кризов надпочечников на 100 пациентов в год [53]. Однако общий результат остается хорошим, при относительно низкой смертности.

### **Сравнение с долгосрочным лечением медикаментозной терапией. БК**

Так как большинство опубликованных исследований по медикаментозной терапии были ориентированы на краткосрочной эффективности, трудно оценить риск и долгосрочные побочные эффекты. Это особенно характерно для аналога соматостатина - пасиреотида, который продемонстрировал в 25% антисекреторную эффективность в международном многоцентровом исследовании после 12 месяцев наблюдения [85, 86]. Долгосрочные данные также отсутствуют для мифепристона и каберголина [86, 87].

В самом крупном исследовании до настоящего времени, был использован митотан, который вводили 76 пациентам либо в качестве первой линии (число пациентов = 49), либо в качестве второй линии (после неудачной операции, число пациентов = 27). Приблизительно три четверти (76%) пациентов были под контролем во время лечения и последующего наблюдения, некоторые пациенты наблюдались в течение 60-120 месяцев. 5 пациентов рецидивировали при лечении митотаном, когда доза была снижена из-за побочных эффектов. Авторы отметили, что у 28% пациентов отмечались серьезные побочные

эффекты, приводящие к отмене препарата, в том числе у 10 из них, которые уже были в состоянии ремиссии во время «вхождения» побочных эффектов. Митотан вызывает надпочечниковую недостаточность, поэтому следует помнить о том, можно ли достичь ремиссии после отмены препарата: 71% пациентов имели рецидив гиперкортицизма, несмотря на то, что у большинства из них была надпочечниковая недостаточность после отмены препарата [88]. Следует отметить, что более трети пациентам была проведена ДА в течение последующего наблюдения.

В одном исследовании сообщалось о долгосрочном применении кетоконазола. Из 200 пациентов с БК 51 получали его как минимум 24 месяца (в среднем 108 месяцев). 64% пациентов были хорошо контролируемы, у 7% - последующее снижение эффективности препарата. После 24 месяцев лечения никаких побочных эффектов не отмечалось. Следует отметить, что 4,4% пациентам была выполнена ДА, несмотря на устойчивую антисекреторную эффективность [89].

Недавно было опубликовано крупнейшее британское многоцентровое исследование по использованию метирапона на основе 115 пациентов с БК. Используя средние показатели уровня кортизола в сыворотке <12 мкг / дл (331 нмоль / л) в качестве основных критериев, 55% пациентов достигли как целевых уровней, так и клинического улучшения. В группе из 38 пациентов, получавших долгосрочное лечение (в среднем 18 месяцев), 77% были хорошо контролируемы. У всех пациентов уровни СКМ были контролируемы, у 37 пациентов уменьшались с 7,2 до 2,5 раз. Таким образом, несмотря на клиническое улучшение, полная нормализация секреции кортизола может быть неполной. Метирапон, как правило, хорошо переносится, такие побочные эффекты как гипокалиемия, гипертония и гирсутизм были не частыми, наиболее частые побочные эффекты: желудочно-кишечные расстройства - 23% и гипoadrenalizm - 7% [90].

Основное преимущество медикаментозных препаратов по сравнению с ДА заключается в том, что они не вызывают постоянной надпочечниковой недостаточности. Кроме того, ДА может быть выполнена в случае последующей снижающей эффективности препаратов. Отсутствие должного соблюдения приема лекарственных препаратов, финансовые ограничения при долгосрочном применении ингибиторов стероидогенеза и очень высокие циклические АКТГ с секрецией кортизола также могут быть показаниями для ДА.

### **Эктопический СК**

Данных о долгосрочной эффективности медицинской терапии у пациентов с эктопическим СК практически отсутствуют в связи с тем, что существует необходимость быстро выполнять ДА. Эктопический СК включает в себя агрессивные, низко дифференцированные опухоли (например, мелкоклеточный рак легких) и хорошо дифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды). Основной проблемой в первом случае является трудность выполнения полного хирургического

удаления, малая и трудно обнаруживаемая с помощью классических методов визуализации с низкой скоростью прогрессирования во втором. Обычные методы визуализации, такие как КТ и МРТ, могут быть ложно отрицательными, 12-19% эктопического СК остается скрытым [91]. Полезность сцинтиграфии с [111 In] пентетротридом для локализации эктопического СК была неоднозначной [92, 93]. Помимо КТ и МРТ, для локализации эктопического СК использовалась сцинтиграфия с соматостатином [94, 95]. В систематическом обзоре сообщалось о 79,1% опухолей, не обнаруженных обычной радиологией. ПЭТ / КТ идеально подходит для поиска локализации эктопического СК [96, 97].

Charma и Nieman (2012г) сообщили о частичной / полной эффективности ингибиторов стероидогенеза у 4 пациентов, получавших только кетоконазол или митотан и / или метопирон в течение 15-60 месяцев. У одного пациента ремиссия наступила спустя 6 лет после лечения, но после рецидива ему была предложена ДА. У оставшихся 3 ремиссия наступила через 24-60 месяцев после отмены препаратов. Isidori et al. [98] в большом исследовании, основанном на 40 пациентах, сообщили, что 28 пациентов успешно контролировались метопироном с кетоконазолом и / или митотаном, в течение от 4 недель до 96 месяцев без каких-либо неблагоприятных эффектов. Также в некоторых случаях было достижение быстрой антисекреторной эффективности октреотидом и / или каберголином до операции, однако долгосрочных данных нет. Эти препараты нельзя рассматривать как лечение первой линии, но они могут быть использованы, когда другие не эффективны в случае агрессивной опухоли с метастазами или, когда необходимо парентеральное введение (для октреотида) [99].

Прогресс в методах визуализации с целью обнаружения источника секреции АКТГ может сократить время до хирургического вмешательства.

## Сравнение с новыми методами лучевой терапии

Новые методы излучения (радиохирургия гамма-ножей или фракционированная стереотаксическая лучевая терапия) позволили улучшить эффективность и снизить побочные эффекты по сравнению с обычной лучевой терапией. Антисекреторная эффективность была зарегистрирована в 40-60% случаев. По сравнению с обычной лучевой терапией время ремиссии короче и составляет 2-4 года. Пациенту требуется эффективная медицинская терапия в течение этого периода времени. Рецидив отмечался в 20% случаев, через 3-5 лет после ремиссии. Профиль безопасности значительно улучшился, и только у 20% пациентов наблюдается недостаточность гипофиза после 10 лет наблюдения [100, 101].

Существует ли необходимость в эуортицизме у пациентов, которым назначена ДА?

Какими должны быть показатели гормонального профиля у пациентов перед хирургическим вмешательством все еще остается спорным. На сегодняшний день однозначно неизвестно получают ли пациенты с эуорти-

цизмом до и во время операции лучший результат после ДА. До настоящего времени в литературе описано единственное специализированное исследование, основанное на использовании кетоконазола и / или метопирона перед ТСХ: 52 пациента были оценены ретроспективно после среднего периода наблюдения в 4 месяца на ингибиторах стероидогенеза. Приблизительно половина (51%) были клинически и биологически контролируемы во время операции. Общая частота рецидивов была одинаковой в каждой группе. Авторы сообщили, что гипертония была более устойчивой у пациентов, не получающих предоперационную лекарственную терапию до 108 месяцев после операции. Они также предположили, что дооперационная подготовка может снизить скорость тромбоэмболических событий, однако количество таковых было очень низким [102]. Тромбоэмболические события: из 1162 пациентов, описанных в литературе по гиперкортицизму, наблюдались у 7,2%, 33% из которых произошли в течение года после операции (Coelho et al. 2015 год). Таким образом, рекомендуется адекватная тромбопрофилактика [25]. Преимущество предварительной подготовки поставило под сомнение тот факт, что группа пациентов с частично контролируемой гиперсекрецией (снижение СКМ, но не до нормального уровня) с дооперационным приемом препаратов имела худший клинический результат, чем пациенты, не получавшие лечение [102]. Ritzel et al. [53] проанализировали показатели заболеваемости и смертности у пациентов, после ДА: в 22 исследованиях, основанных на 556 пациентах без предварительной подготовки, уровень заболеваемости составлял 19%, а коэффициент смертности составлял <1%, что было примерно сопоставимо с результатами 6 исследований, в которых сообщалось о результатах лечения 249 пациентов с 21% заболеваемости и 2% смертности.

Подводя итог, логично предположить необходимость достижения эуортицизма перед ДА, однако нет достоверных данных в пользу лучшего постхирургического исхода.

## ДА при ПДМГН

ДА является методом выбора у пациентов с ПДМГН и явным СК. Секрция кортизола при ПДМГН обычно незначительна, что привело к использованию односторонней адреналэктомии. Односторонняя адреналэктомия оценивалась у небольшой группы пациентов [103 – 106]. Было показано, что у 15 пациентов с ПДМГН, получивших одностороннюю адреналэктомию, резекция более крупной железы привела к 3-месячной постхирургической ремиссии гиперкортицизма в 100% случаев и с низким риском рецидива через 7-9 лет (число случаев = 2). Вопрос о том какую железу удалять по-прежнему остается спорным. Debillon et al. [106] рекомендуют удалять большую железу на КТ, которая в более чем 50% случаев также больше поглощает холестерин при надпочечниковой сцинтиграфии. Преимущество надпочечниковой сцинтиграфии заключается в том, что поглощение обычно коррелирует с объемом железы и более сильное поглощение не обязательно соответствует повышенной

секреторной активности. Также существует риск недостаточности надпочечников после односторонней адреналэктомии при ПДМГН: Debillon et al. [106] сообщили о 40% случаев после операции, не смотря на то, что половина пациентов были здоровы.

В Руководстве по эндокринному обществу [25], ДА предпочтительнее у взрослых пациентов с ППНАД: риск рецидива после односторонней адреналэктомии намного выше и происходит намного раньше, поскольку обычно наблюдается повышенная активность общей надпочечниковой железы [107].

Малочисленность опубликованных данных затрудняет определение результатов пациентов, которые подверглись односторонней адреналэктомии при ПДМГН с субклиническим СК. У этих пациентов в конечном итоге возникает рецидив, что требует контралатеральной адреналэктомии. В среднем это занимает от 3 до 10 лет после операции. Таким образом, эти пациенты требуют тщательного наблюдения. С другой стороны, у этих пациентов в течении 3-10 лет нет риска надпочечниковой недостаточности, и это убедительные доказательства в пользу использования односторонней адреналэктомии в качестве лечения первой линии при ПДМГН. Односторонняя адреналэктомия более эффективна, когда возникает асимметричное вовлечение надпочечников. ДА показана пациентам с ППНАД или другими формами двусторонней микронодулярной гиперплазии.

## После операции

Ремиссия симптомов и сопутствующих заболеваний сохраняется более чем у двух третей пациентов. Однако ряд симптомов СК сохраняются, несмотря на нормализацию уровня кортизола, и только у 10% пациентов наблюдается полная ремиссия всех симптомов [108].

Хроническая усталость и психические расстройства наблюдаются задолго до устранения избыточной секреции кортизола [108 – 111]. Пациенты с БК после ТСХ [112 – 114] и пациенты с аденомой, продуцирующей кортизол после односторонней адреналэктомии [115, 116], имели снижение качества жизни и стойкое повышение сердечно-сосудистого риска. Ухудшение состояния, вероятно, связано с длительностью воздействия избытка кортизола. Не смотря на то, что показатели смертности, качества жизни (КЖ), усталость значительно улучшились после ДА, однако они по-прежнему остаются низкими по сравнению с общей популяцией [108 – 110, 117].

У больных с надпочечниковой недостаточностью - болезнь Аддисона, частота надпочечникового криза колеблется от 3 до 6 событий на 100 пациенто-лет [118 - 119] и, как оказалось, она ниже, чем у пациентов после ДА (9,3 на 100 пациентов). Ряд исследований показали, что низкий уровень грамотности пациентов касательно своего состояния может стать фактором риска развития надпочечникового криза [119, 120].

Диагностика синдрома Нельсона (СН) изменилась с появлением МРТ [121, 122]. Риск СН у детей выше, чем у взрослых после ДА [123]. Уровень АКТГ является основным показателем, на который ориентируются перед

введением глюкокортикоидов в первый год после адреналэктомии [121, 124 – 127]. Ряд исследований показали, что пред- и/или послеоперационное облучение гипофиза снижает частоту развития СН [126, 128, 129], однако другие существенной разницы не обнаружили [30, 131].

Частота гипертензии коррелировала с женским полом, меньшим количеством антигипертензивных препаратов в предоперационном периоде и более низким ИМТ. Эффективность лечения артериальной гипертензии составляет в среднем 30%. Пациенты при этом не нуждаются в лекарственных препаратах, снижающих кровяное давление для поддержания его на уровне  $\leq 120 / 80$  мм рт.ст. [132, 133]. Другие исследования отмечают более высокие показатели эффективности лечения до максимального нормального артериального давления 160/95 мм рт.ст. [134 – 136].

Пациенты с ИМТ  $\leq 25$ , среди которых 45% женщин и 21% мужчин полностью излечиваются от гипертонии, либо женщинам требуется значительно меньшее количество гипотензивных препаратов. Принимая во внимание влияние ожирения на сосудистую ригидность, чувствительность сосудов к прессорным веществам и секрецию альдостерона [137], можно предположить, что именно это, а не женский пол является прогностическим фактором для лечения гипертензии [138, 139]. Также существует разница в активности ренин-ангиотензиновой системы среди людей различного веса. Прием менее двух антигипертензивных препаратов является еще одним прогностически благоприятным фактором гипертонии после операции [138, 140].

## Выводы

Место ДА в XXI веке является спорным.

1) Двусторонняя лапароскопическая адреналэктомия является эффективным окончательным лечением гиперкортицизма, когда хирургическое удаление источника избыточного АКТГ невозможно.

2) В настоящее время хорошие результаты медикаментозной терапии могут изменить варианты лечения в алгоритмах гиперкортицизма.

3) понимание генетических механизмов, участвующих в ПДМГН, таких как мутации ARMC5, поможет исследователям понять естественную историю подобных нарушений, что даст возможность относительно раннего выявления и методов лечения избытка кортизола. ■

*Киселева Т.П., ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России ; Торосян Маргарита Рафаеловна, Заочный аспирант кафедры факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ; Чжен Татьяна Романовна, Заочный аспирант кафедры факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ; Автор, ответственный за переписку - Чжен Татьяна Романовна, 620102 город Екатеринбург, улица Репина 3, E.mail: doctortr@mail.ru, тел: 8 (912) 267 68 47*

## Литература:

1. Drougat L, Omeiri H, Lefèvre L. Novel Insights into the Genetics and Pathophysiology of Adrenocortical Tumors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6: 96. DOI: 10.3389/fendo.2015.00096
2. Lieberman SA, Eccleshall TR, Feldman D: ACTH-independent massive bilateral adrenal disease (AIMBAD): A subtype of Cushing's syndrome with major diagnostic and therapeutic implications. *Eur J Endocrinol* 1994;131:67–73. DOI: 10.1530/eje.0.1310067 · Source: PubMed
3. Stratakis CA, Kirschner LS: Clinical and genetic analysis of primary bilateral adrenal diseases (micro- and macronodular disease) leading to Cushing syndrome. *Horm Metab Res* 1998;30:456–463. DOI: 10.1055/s-2007-978914
4. Swain JM, Grant CS, Schlinkert RT, Thompson GB, van Heerden JA, Lloyd RV, Young WF: Corticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: A clinicopathologic correlation. *Arch Surg* 1998;133:541–545. doi:10.1001/archsurg.133.5.541
5. Malchoff CD, MacGillivray D, Malchoff DM: Adrenocorticotropin hormone-independent adrenal hyperplasia. *Endocrinologist* 1996;6:79–85.
6. Zeiger MA, Nieman LK, Cutler GB, Chrousos GP, Doppman JL, Travis WD, Norton JA: Primary bilateral adrenocortical causes of Cushing's syndrome. *Surgery* 1991;110:1106–1115.
7. Aiba M, Hirayama A, Iri H, Ito Y, Fujimoto Y, Mabuchi G, Murai M, Tazaki H, Maruyama H, Saruta T: Adrenocorticotropin hormone-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia as a distinct subtype of Cushing's syndrome. *Enzyme histochemical and ultrastructural study of four cases with a review of the literature*. *Am J Clin Pathol* 1991;96:334–340. <https://doi.org/10.1093/ajcp/96.3.334>
8. Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P: Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001;22:75–110. DOI:10.1210/edrv.22.1.0420
9. Minami S, Sugihara H, Sato J, Tatsukuchi A, Sugisaki Y, Sasano H, Wakabayashi I: ACTH independent Cushing's syndrome occurring in siblings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:483–488. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.682504.x>
10. Nies C, Bartsch DK, Ehlenz K, Wild A, Langer P, Fleischhacker S, Rothmund M: Familial ACTH-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia clinically affecting only female family members. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:277–283. DOI: 10.1055/s-2002-34590
11. Findlay JC, Sheeler LR, Engeland WC, Aron DC: Familial adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:189–191. DOI: 10.1210/jcem.76.1.8380604
12. Imohl M, Koditz R, Stachon A, Muller KM, Nicolas V, Pfeilschifter J, Krieg M: Catecholamine-dependent hereditary Cushing's syndrome – Follow-up after unilateral adrenalectomy (in German). *Med Klin (Munich)* 2002;97:747–753.
13. Lee S, Jun S, Hong SW, Kim DJ, Rhee Y, Lim SK: Familial adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: Ectopic expression of vasopressin V1b, V2 receptors in the adrenal gland (abstract). 86th Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, 2004, p 566.
14. Kirschner MA, Powell RD Jr, Lipsitt MB: Cushing's syndrome: Nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:947–955. DOI: 10.1210/jcem-24-10-947
15. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* (2014) 35:282–326. Doi:10.1210/er.2013-1029 [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
16. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, 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) 91:2650–5 <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2730> [PubMed][Cross Ref]
17. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* (2006) 91:2027–37 <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2639> [PubMed] [Cross Ref]
18. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* (2007) 14:13–28. Doi: 10.1677/erc.1.01130 [PubMed] [Cross Ref]
19. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* (1990) 322:1195–201. Doi: 10.1056/NEJM199004263221705 [PubMed] [Cross Ref]
20. Assie G, et al. 2013 ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine* 369 2105–2114. doi:10.1056/NEJMoa1304603. CrossRef. MedlineWeb of Science. Google Scholar.
21. Louisset E, et al. 2013 Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *New England Journal of Medicine* 369 2115–2125. doi:10.1056/NEJMoa1215245. CrossRefMedlineWeb of ScienceGoogle Scholar.
22. Bertherat J. 2006 Carney complex (CNC). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 1 21. doi:10.1186/1750-1172-

- 1-21. CrossRef. Medline. Google Scholar.
23. Feelders R.A., Hofland L.J. Medical treatment of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:425–438. DOI: 10.1210/jc.2012-3126 Google Scholar. CrossRef. PubMed
  24. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med.*2012;366:914–924. DOI: 10.1056/NEJMoa1105743 Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  25. Nieman LK, et al. 2015 Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100 2807–2831. doi:10.1210/jc.2015-1818. CrossRef. Medline. Google Scholar.
  26. Lacroix A, et al. 2015 Cushing's syndrome. *Lancet* 386 913–927. doi:10.1016/S0140-6736(14)61375-1. CrossRef. Medline. Google Scholar.
  27. Plotz C.M, Knowlton A.I, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med.* 1952;13:597–614. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(52\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90027-2) Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  28. Lindholm J, Juul S, Jørgensen J.O, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:117–123. DOI:10.1210/jcem.86.1.7093 Google Scholar. PubMed.
  29. Bolland M.J, Holdaway I.M, Berkeley J.E, et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75:436–442. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04124.x Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  30. Etxabe J, Vazquez J.A. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40:479–484. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x> Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  31. Dekkers O.M, Biermasz N.R, Pereira A.M, et al. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:976–981. DOI: 10.1210/jc.2006-2112 Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  32. Clayton R.N, Raskauskienė D, Reulen R.C, Jones P.W. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:632–642. DOI:10.1210/jc.2010-1942 Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  33. Gravens D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt C.H, Jørgensen J.O. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012;23:278–282. DOI:10.1016/j.ejim.2011.10.013 Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  34. Hammer G.D, Tyrrell J.B, Lamborn K.R, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6348–6357. DOI:10.1210/jc.2003-032180 Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  35. Swearingen B, Biller B.M, Barker F.G 2nd et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med.* 1999;130:821–824. DOI: 10.7326/0003-4819-130-10-199905180-00015 Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  36. Walz MK, Peitgen K, Hoermann R et al. Posterior retroperitoneoscopy as a new minimally invasive approach for adrenalectomy: results of 30 adrenalectomies in 27 patients. *World J Surg* 1996; 769–774. DOI: 10.1007/s002689900117 [PubMed]
  37. Yadav K, Bakshi G, Prakash G et al. Simultaneous bilateral laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia (MEN) syndrome: case report with review literature. *Int J Surg Case Rep* 2014; : 487–490. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.03.007 [PMC free article] [PubMed]
  38. Constantinides VA, Christakis I, Touska P et al. Systematic review and meta-analysis of retroperitoneoscopic versus laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 2012; : 1,639–1,648. DOI: 10.1002/bjs.8921
  39. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; : 205–213. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae [PMC free article] [PubMed]
  40. O'Riordan DS, Farley DR, Young WF et al. Long term out-come of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery.* 1994 Dec;116(6):1088-93; discussion 1093-4.
  41. Takata MC, Kebebew E, Clark OH et al. Laparoscopic bilateral adrenalectomy: results for 30 consecutive cases. *Surg Endosc* 2008; : 202–207. DOI: 10.1007/s00464-007-9478-3 [PubMed]
  42. Chow JT, Thompson GB, Grant CS et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo clinic experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Apr;68(4):513-9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03082.x
  43. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery.* 2006 Dec;140(6):943-8; discussion 948-50. DOI:10.1016/j.surg.2006.07.039 [PubMed]
  44. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C et al. Endoscopic adrenalectomy: is there an optimal operative approach? Results of a single-center case-control study. *Surgery.* 2008 Dec;144(6):1008-14; discussion 1014-5. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.025. [PubMed]
  45. Miccoli P, Materazzi G, Brauckhoff M et al. No outcome differences between a laparoscopic and retroperitoneoscopic approach in synchronous bilateral adrenal surgery. *World J Surg.* 2011 Dec;35(12):2698-702. doi: 10.1007/s00268-011-1294-1. [PubMed]
  46. Raffaelli M, Brunaud L, De Crea C et al. Synchronous bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: laparoscopic versus posterior retroperitoneoscopic versus robotic approach. *World J Surg* 2014; 709–715.

- DOI: 10.1007/s00268-013-2326-9 [PubMed]
47. Ramacciato G, Nigri GR, Petruccianni N et al. Minimally invasive adrenalectomy: a multicenter comparison of transperitoneal and retroperitoneal approaches. *Am Surg* 2011; : 409–416. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679547>
  48. Gumbs AA, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Best Pract Res Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;20(3):483-99. DOI: 10.1016/j.beem.2006.07.010 [PubMed]
  49. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A et al. Clinical review: outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct;98(10):3939-48. doi: 10.1210/jc.2013-1470. Epub 2013 Aug 16. [PubMed]
  50. Young H. (1936) Technique for simultaneous exposure and operation on adrenals. *Surgery* 63 119. Google Scholar
  51. Russell CF, et al. 1982 Adrenalectomy: anterior or posterior approach? *American Journal of Surgery* 144322–324. doi:10.1016/0002-9610(82)90010-1. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar
  52. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. 1992 Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine* 327 1033. doi:10.1056/NEJM199210013271417. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar
  53. Ritzel K, Reincke M. et al. 2013 Clinical Review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 983939–3948. doi:10.1210/jc.2013-1470. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar
  54. Reincke M, et al. A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2015; 173 M23–M32. doi:10.1530/EJE-15-0265. Abstract/FREE Full Text.
  55. Sharma R, et al. Laparoscopic management of adrenal lesions larger than 5 cm in diameter. *Urology Journal* 2009;6(4): 254–259. Medline Google Scholar
  56. Miccoli P, et al. No outcome differences between a laparoscopic and retroperitoneoscopic approach in synchronous bilateral adrenal surgery. *World Journal of Surgery.* 2011;35 2698–2702. doi:10.1007/s00268-011-1294-1. CrossRef Medline Google Scholar
  57. Lan BY, et al. Factors affecting the surgical approach and timing of bilateral adrenalectomy. *Surgical Endoscopy* 2015; 29 1741–1745. doi:10.1007/s00464-014-3891-1. CrossRef Medline Google Scholar
  58. Raffaelli M, et al. Synchronous bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: laparoscopic versus posterior retroperitoneoscopic versus robotic approach. *World Journal of Surgery* 2014; 38 709–715. doi:10.1007/s00268-013-2326-9. CrossRef Medline Google Scholar
  59. Nieman LK, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015;100 2807–2831. doi:10.1210/jc.2015-1818. CrossRef Medline Google Scholar.
  60. Ntali G, et al. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *European Journal of Endocrinology* 2013; 169 715–723. doi:10.1530/EJE-13-0569. Abstract/FREE Full Text.
  61. Andela CD, et al. Mechanisms in Endocrinology: Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *European Journal of Endocrinology* 2015;173 R1–14. doi:10.1530/EJE-14-1101. Abstract/FREE Full Text.
  62. Bertagna X & Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013;98 1307–1318. doi:10.1210/jc.2012-3200. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
  63. Osswald A, et al. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology* 2014;171209–215. doi:10.1530/EJE-14-0214. Abstract/FREE Full Text.
  64. Katznelson LBilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Pituitary.* 2015; 18 269–273. doi:10.1007/s11102-014-0633-2. CrossRef Medline Google Scholar.
  65. Neychev V, et al. Long-term outcome of bilateral laparoscopic adrenalectomy measured by disease-specific questionnaire in a unique group of patients with Cushing's syndrome. *Annals of Surgical Oncology* 2015;22 (Suppl 3) 699–706. doi:10.1245/s10434-015-4605-1. CrossRef Medline Google Scholar.
  66. Wong A, Eloy J.A, Liu J.K.. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of refractory Cushing's disease. *Neurosurgical* 2015; Focus 38 E9. doi:10.3171/2014.10.FOCUS14684. Google Scholar.
  67. Corcuff JB, et al. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. *European Journal of Endocrinology* 2015;172 473–481. doi:10.1530/EJE-14-0913. Abstract/FREE Full Text.
  68. Kamenicky P, et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96 2796–2804. doi:10.1210/jc.2011-0536. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
  69. Fleseriu M, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97 2039–2049. doi:10.1210/jc.2011-3350. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
  70. Castinetti F, et al. Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160 1003–1010. doi:10.1530/EJE-09-0098. Abstract/FREE Full Text.

71. Castinetti F, Brue T & Conte-Devolx B. *The use of the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone in Cushing's syndrome. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 2012; 19 295–299. doi:10.1097/MED.0b013e32835430bf. CrossRef Google Scholar.
72. Preda VA, et al. *Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. European Journal of Endocrinology* 2012; 167 137–143. doi:10.1530/EJE-12-0274. Abstract/FREE Full Text.
73. Pivonello R, et al. *The treatment of Cushing's disease. Endocrine Reviews*. 2015; 36 385–486. doi:10.1210/er.2013-1048. CrossRef Medline Google Scholar.
74. Petersenn S, et al. *High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. Clinical Endocrinology* 2014;80 261–269. doi:10.1111/cen.12259. CrossRef Medline Google Scholar.
75. Sippel RS, et al. *Waiting for change: symptom resolution after adrenalectomy for Cushing's syndrome. Surgery* 2008;144 1054–1060; discussion 1060–1051. doi:10.1016/j.surg.2008.08.024. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
76. Chow JT, et al. *Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience. Clinical Endocrinology* 2008;68 513–519. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03082.x. CrossRef Medline Google Scholar.
77. Osswald A, et al. *Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. European Journal of Endocrinology* 2014;171209–215. doi:10.1530/EJE-14-0214. Abstract/FREE Full Text.
78. Nagesser SK, et al. *Long-term results of total adrenalectomy for Cushing's disease. World Journal of Surgery* 2000;24 108–113. doi:10.1007/s002689910020. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
79. Kemink L, et al. *Residual adrenocortical function after bilateral adrenalectomy for pituitary-dependent Cushing's syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992;75 1211–1214. DOI: 10.1210/jcem.75.5.1331164 CrossRef Medline Web of Science Google Scholar
80. Chalmers RA, Mashiter K, Joplin G.F. *Residual adrenocortical function after bilateral "total" adrenalectomy for Cushing's disease. Lancet* 1981; 2 1196–1199. doi:10.1016/S0140-6736(81)91438-0. Medline Google Scholar.
81. Assie G, et al. *Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92148–154. doi:10.1210/jc.2006-0706. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
82. Azad TD, et al. *Nelson syndrome: update on therapeutic approaches. World Neurosurgery* 2015;83 1135–1140. doi:10.1016/j.wneu.2015.01.038. CrossRef Medline Google Scholar.
83. Husebye ES, et al. *Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. Journal of Internal Medicine* 2014;275 104–115. doi:10.1111/joim.12162. CrossRef Medline Google Scholar.
84. Hahner S, et al. *High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015;100 407–416. doi:10.1210/jc.2014-3191. CrossRef Medline Google Scholar.
85. Colao A, et al. *A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. New England Journal of Medicine* 2012;366 914–924. doi:10.1056/NEJMoa1105743. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
86. Pivonello R, et al. *Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study. Clinical Endocrinology* 2014;81 408–417. doi:10.1111/cen.12431. CrossRef Medline Google Scholar.
87. Petrossians P, Thonnard A.S, Beckers A. *Medical treatment in Cushing's syndrome: dopamine agonists and cabergoline. Neuroendocrinology* 2010;92 (Suppl 1)116–119. doi:10.1159/000317716. CrossRef Medline Google Scholar.
88. Baudry C, et al. *Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. European Journal of Endocrinology* 2012;167 473–481. doi:10.1530/EJE-12-0358. Abstract/FREE Full Text.
89. Castinetti F, et al. *Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014;99 1623–1630. doi:10.1210/jc.2013-3628. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
90. Daniel E, et al. *Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's Syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015;100 4146–4154. doi:10.1210/jc.2015-2616. CrossRef Medline Google Scholar.
91. Alexandraki KI & Grossman A.B. *The ectopic ACTH syndrome. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2010;11 117–126. doi:10.1007/s1154-010-9139-z. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
92. Tabarin A, et al. *Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in patients with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84 1193–1202. doi:10.1210/jcem.84.4.5583. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
93. Torpy DJ, et al. *Lack of utility of (111)In-pentetreotide scintigraphy in localizing ectopic ACTH producing tumors: follow-up of 18 patients. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84 1186–1192. doi:10.1210/jcem.84.4.5576. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
94. de Herder WW, et al. *Somatostatin receptor scintigraphy: its value in tumor localization in patients with Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin or corticotropin-releasing hormone*

- secretion. *American Journal of Medicine* 1994;96 305–312. doi:10.1016/0002-9343(94)90059-0. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
95. Phipponneau M, et al. Somatostatin analogs for the localization and preoperative treatment of an adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoid tumor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1994 Jan;78(1):20-4. DOI: 10.1210/jcem.78.1.7904613 CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
96. Rufini V, Calcagni M.L & Baum R.P. Imaging of neuroendocrine tumors. *Seminars in Nuclear Medicine* 2006; 36 228–247. doi:10.1053/j.semnuclmed.2006.03.007. CrossRef Medline Google Scholar.
97. Santhanam P, et al. PET imaging in ectopic Cushing syndrome: a systematic review. *Endocrine* 2015; 50 297–305. doi:10.1007/s12020-015-0689-4. CrossRef Medline Google Scholar.
98. Isidori AM, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91 371–377. doi:10.1210/jc.2005-1542. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
99. de Bruin C, et al. Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's Syndrome. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2009; 10 91–102. doi:10.1007/s11154-008-9082-4. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
100. Minniti G, Gilbert DC & Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2009;10 135–144. doi:10.1007/s11154-008-9106-0. CrossRef Medline Web of Science Google Scholar.
101. Castinetti F, et al. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nature Reviews. Endocrinology* 2010;6 214–223. doi:10.1038/nrendo.2010.4. CrossRef Medline Google Scholar.
102. Valassi E, et al. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 2012;77 735–742. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04424.x. CrossRef Medline Google Scholar.
103. Xu Y, et al. The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias. *World Journal of Surgery* 2013;37 1626–1632. doi:10.1007/s00268-013-2059-9. CrossRef Medline Google Scholar.
104. Albiger NM, et al. An analysis of different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a single-centre experience. *Clinical Endocrinology* 2015; 82 808–815. doi:10.1111/cen.12763. CrossRef Medline Google Scholar.
105. Li J & Yang CH. Diagnosis and treatment of adrenocorticotrophic hormone-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: a report of 23 cases in a single center. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2015; 9(2):507–512. doi: 10.3892/etm.2014.2115 Google Scholar.
106. Debillon E, et al. Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 100 4417–4424. doi:10.1210/jc.2015-2662. CrossRef Medline Google Scholar.
107. Vezzosi D, et al. Hormonal, radiological, NP-59 scintigraphy and pathological correlations in patients with Cushing's syndrome due to Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015;100 4332–4338. doi:10.1210/jc.2015-2174. CrossRef Medline Google Scholar.
108. O'Riordain D.S, Farley D.R, Young W.F Jr, Grant C.S, van Heerden J.A. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery*. 1994;116:1088–1093; discussion 1093–1094. Google Scholar. PubMed.
109. Hawn M.T, Cook D, Deveney C, Sheppard B.C. Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery*. 2002;132:1064–1068; discussion 1068–1069. Google Scholar. CrossRef. PubMed.
110. Smith P.W, Turza K.C, Carter C.O, Vance M.L, Laws E.R, Hanks J.B. Bilateral adrenalectomy for refractory Cushing disease: a safe and definitive therapy. *J Am Coll Surg*. 2009 Jun;208(6):1059-64. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.02.054. Google Scholar. CrossRef. PubMed.
111. Chow J.T, Thompson G.B, Grant C.S, Farley D.R, Richards M.L, Young W.F Jr. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Apr;68(4):513–519. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.03082.x Google Scholar. CrossRef. PubMed.
112. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Aug;84(8):2664–2672. DOI:10.1210/jcem.84.8.5896 Google Scholar. PubMed.
113. Dekkers O.M, Biermasz N.R, Pereira A.M, et al. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):976–981. DOI: 10.1210/jc.2006-2112 Google Scholar. CrossRef. PubMed.
114. Webb S.M, Badia X, Barahona M.J, et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol*. 2008 May;158(5):623–630. doi: 10.1530/EJE-07-0762. Google Scholar. CrossRef. PubMed.
115. Barahona M.J, Resmini E, Viladés D, et al. Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of

- Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):1093–1099. doi: 10.1210/jc.2012-3547. Google Scholar. CrossRef. PubMed
116. Barahona M.J, Sucunza N, Resmini E, et al. Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3365–3371. DOI:10.1210/jc.2009-0766 Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  117. Thompson S.K, Hayman A.V, Ludlam W.H, Deveney C.W, Loriaux D.L, Sheppard B.C. Improved quality of life after bilateral laparoscopic adrenalectomy for Cushing's disease: a 10-year experience. *Ann Surg.* 2007 May;245(5):790–794. DOI:10.1097/01.sla.0000251578.03883.2f Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  118. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003;361:1881–1893. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13492-7 Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  119. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol.* 2010 Mar;162(3):597–602. doi: 10.1530/EJE-09-0884. Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  120. Flemming T.G, Kristensen L.O. Quality of self-care in patients on replacement therapy with hydrocortisone. *J Intern Med.* 1999 Nov;246(5):497–501. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00538.x> Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  121. Assié G, Bahurel H, Coste J, et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):172–179. DOI:10.1210/jc.2006-1328 Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  122. Pereira M.A, Halpern A, Salgado L.R, et al. A study of patients with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Oct;49(4):533–539. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1998.00578.x Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  123. Thomas C.G Jr, Smith A.T, Benson M, Griffith J. Nelson's syndrome after Cushing's disease in childhood: a continuing problem. *Surgery.* 1984 Dec;96(6):1067–1077. Google Scholar. PubMed.
  124. McCance D.R, Russell C.F, Kennedy T.L, Hadden D.R, Kennedy L, Atkinson A.B. Bilateral adrenalectomy: low mortality and morbidity in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 Sep;39(3):315–321. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02371.x> Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  125. Barnett A.H, Livesey J.H, Friday K, Donald R.A, Espiner E.A. Comparison of preoperative and postoperative ACTH concentrations after bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983 Mar;18(3):301–305. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1983.tb03215.x> Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  126. Gil-Cárdenas A, Córdón C.C, Gamino R, et al. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from an initial series of 100 patients. *Surg Endosc.* 2008 Apr;22(4):991–994. DOI:10.1007/s00464-007-9556-6 Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  127. Kemink L, Pieters G, Hermus A, Smals A, Kloppenborg P. Patient's age is a simple predictive factor for the development of Nelson's syndrome after total adrenalectomy for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Sep;79(3):887–889. DOI:10.1210/jcem.79.3.8077377 Google Scholar. PubMed.
  128. Jenkins P.J, Trainer P.J, Plowman P.N, et al. The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jan;80(1):165–171. DOI:10.1210/jcem.80.1.7829606 Google Scholar. PubMed.
  129. Mauermann W.J, Sheehan J.P, Chernavsky D.R, Laws E.R, Steiner L, Vance M.L. Gamma knife surgery for adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary adenomas after bilateral adrenalectomy. *J Neurosurg.* 2007 Jun;106(6):988–993. DOI:10.3171/jns.2007.106.6.988 Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  130. Moore T.J, Dluhy R.G, Williams G.H, Cain J.P. Nelson's syndrome: frequency, prognosis, and effect of prior pituitary irradiation. *Ann Intern Med.* 1976 Dec;85(6):731–734. Google Scholar. CrossRef. PubMed.
  131. Sonino N, Zielesny M, Fava G.A, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jul;81(7):2647–2652. DOI:10.1210/jcem.81.7.8675592 Google Scholar. PubMed.
  132. Lumachi F, Ermani M, Basso SM, et al. Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. *Am Surg.* 2005 Oct;71(10):864–869. [PubMed]
  133. Leteavernier E, Peyrard S, Amar L, et al. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J Hypertens.* 2008 Sep;26(9):1816–1823. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283060f0c [PubMed]
  134. Young WF, Jr, Klee GG. Primary Aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 1988 Jun;17(2):367–399. [PubMed]
  135. Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg.* 1996 Jun;131(6):646–50. doi:10.1001/archsurg.1996.01430180072015. [PubMed]
  136. Obara T, Ito Y, Okamoto T, et al. Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery.* 1992 Dec;112(6):987–993. [PubMed]
  137. Calhoun DA. Aldosteronism and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1039–1045. doi: 10.2215/CJN.01060306 [PubMed]
  138. Zarnegar R, Young WF, Jr, Lee J, et al. The aldosteronoma resolution score: predicting complete

- resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. Ann Surg. 2008 Mar;247(3):511–518. doi: 10.1097/SLA.0b013e318165c075. [PubMed]*
139. National high Blood Pressure Education Program. *Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2003.*
140. Sawka AM, Young WF, Jr, Thompson GB, et al. *Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. Ann Int Med. 2001 Aug;135(4):258–261. DOI: 10.7326/0003-4819-135-4-200108210-00010 [PubMed]*