



## Analysis of adrenocortical tumours morphology as regards their structure and potential malignancy

Maciej Kajor<sup>1,2</sup>, Jacek Ziaja<sup>3</sup>, Robert Król<sup>3</sup>, Monika Ciupińska-Kajor<sup>1</sup>, Zuzanna Dobrosz<sup>1</sup>, Marek Heitzman<sup>3</sup>, Lech Cierpka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Medical University of Silesia, Katowice

<sup>2</sup>Regional Laboratory of Histopathology, Katowice

<sup>3</sup>Department of General, Vascular and Transplant Surgery, Medical University of Silesia, Katowice

### Abstract

**Introduction:** A consequence of diagnosis of adrenocortical carcinoma (ACC) is introduction of pharmacological therapy, precise monitoring of the patients and in some cases re-operation.

The aim of the study is to analyse morphology of adrenocortical tumours as regards their malignancy by use of criteria proposed by Weiss.

**Material and methods:** 110 adrenocortical tumours in 107 patients were analysed (M 27.1%, F 72.9%; age 32 to 77 years, mean 55.2 ± 9.7). Conn syndrome was diagnosed in 16 patients (14.9%), Cushing syndrome in 12 (11.2%), and virilisation in 3 (2.8%). In 76 patients (71.0%) biochemical tests did not reveal hormonal hyperactivity of the tumour.

**Results:** In routine histopathological examination ACC was diagnosed in 6 tumours (5.4%), adrenocortical adenoma (ACA) in 92 (83.6%) and adrenocortical hyperplasia in 12 (10.9%).

Nuclear grade III or IV was observed in 8 tumours (7.3%), mitotic rate > 5/50 high power fields in 6 (5.4%), atypical mitoses in 5 (4.5%), clear cells constituting < 25% of the tumour in 10 (9.1%), diffuse architecture in 8 (7.3%), necrosis in 16 (14.5%), veins infiltration in 4 (3.6%), sinusoids in-

filtration in 7 (6.3%), and tumour capsule infiltration in 5 (4.5%).

Among ACC tumours 4–9 features of malignancy were present, among ACA — 0–3 features. Statistical analysis revealed correlation between number of criteria proposed by Weiss and maximal tumour size ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The structure and cell arrangement in adrenocortical adenoma are heterogeneous. Application of criteria proposed by Weiss in histopathological examination of adrenocortical tumours can be useful in differentiating adrenocortical adenoma from carcinoma.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 2 (57): 136–142)

**Key words:** adrenal cortex, adrenocortical carcinoma, adrenocortical adenoma, adrenocortical hyperplasia



Jacek Ziaja, M.D.

Department of General, Vascular and Transplant Surgery,  
Medical University of Silesia, Katowice  
ul. Francuska 20–24, 40–027 Katowice  
tel.: 603 680 860, faks: 032 255 50 52  
e-mail: ziacek@mp.pl



## Analiza morfologii guzów kory nadnerczy pod względem ich struktury i potencjalnej złośliwości

Maciej Kajor<sup>1,2</sup>, Jacek Ziąja<sup>3</sup>, Robert Król<sup>3</sup>, Monika Ciupińska-Kajor<sup>1</sup>, Zuzanna Dobrosz<sup>1</sup>, Marek Heitzman<sup>3</sup>, Lech Cierpka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice

<sup>2</sup>Wojewódzka Pracownia Histopatologiczna, Katowice

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice

### Streszczenie

**Wstęp:** Następnym etapem rozpoznania raka kory nadnercza (ACC, *adrenocortical carcinoma*) jest włączenie leczenia farmakologicznego, długotrwałe monitorowanie chorego oraz ewentualna decyzja o reoperacji. Celem pracy jest analiza morfologii pierwotnych guzów kory nadnerczy pod względem ich złośliwości na podstawie punktowej skali zaproponowanej przez Weissa.

**Materiał i metody:** Poddano analizie 110 guzów kory nadnerczy u 107 chorych (M — 27,1%, K — 72,9%; w wieku 32–77 lat, średnia 55,2 ± 9,7). Zespół Conna rozpoznano u 16 chorych (14,9%), zespół Cushinga — u 12 (11,2%), a wirylizację — u 3 (2,8%). U 76 chorych (71,0%) w badaniach biochemicznych nie wykazano nadczynności hormonalnej guza.

**Wyniki:** W rutynowym badaniu histopatologicznym u 6 chorych (5,4%) rozpoznano ACC, u 92 (83,6%) — gruczolaka kory nadnercza (ACA, *adrenocortical adenoma*), a u 12 (10,9%) — rozrost kory nadnercza.

Atypię jądrową III lub IV stopnia stwierdzono w 8 guzach (7,3%), odsetek mitoz powyżej 5/50 HPF (*high power field*) — w 6 (5,4%), atypowe mitozy — w 5 (4,5%), odsetek komórek o jasnej cytoplazmie poniżej 25% — w 10 (9,1%), rozlany charakter zmiany — w 8 (7,3%), ogniska martwicy

— w 16 (14,5%), naciekanie żył — w 4 (3,6%), naciekanie zatok — w 7 (6,3%), naciekanie torebki — w 5 (4,5%).

W guzach ACC stwierdzono 4–9 opisywanych cech złośliwości, zaś w ACA — 0–3 cechy. W analizie statystycznej wykazano znamiennej korelację między liczbą punktów w skali Weissa a największą wielkością guza w badaniach obrazowych ( $p < 0,05$ ).

**Wnioski:** Struktura i układ komórek w obrębie łagodnych guzów kory nadnerczy są heterogenne. Analiza morfologii guzów kory nadnercza w skali Weissa może stanowić podstawę do rozpoznania ich złośliwości.

(*Endokryinol Pol* 2006; 2 (57): 136–142)

**Słowa kluczowe:** kora nadnercza, rak kory nadnercza, gruczolak kory nadnercza, rozrost kory nadnercza



dr med. Jacek Ziąja  
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej  
i Transplantacyjnej Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice  
ul. Francuska 20–24, 40–027 Katowice  
tel.: 603 680 860, faks: 032 255 50 52  
e-mail: ziacek@mp.pl

### Wstęp

Chorego z guzem nadnercza kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego po stwierdzeniu nadczynności hormonalnej guza lub w wypadku podejrzenia procesu złośliwego [1, 2].

Celem badania histopatologicznego usuniętej zmiany jest określenie, czy jest ona pierwotna czy wtórna, z jakiej części nadnercza pochodzi, a przede wszystkim czy guz jest łagodny, czy złośliwy.

Rozpoznanie pierwotnej zmiany złośliwej w zakresie kory nadnercza stanowi podstawę do włączenia leczenia farmakologicznego, długotrwałego monitorowania chorego oraz ewentualnej decyzji o reoperacji [3, 4]. Ze względu na brak ostrych kryteriów złośliwości guza kory nadnerczy podejmowano próby określenia jego

złośliwości na podstawie ekspresji niektórych cech guza i komórek go tworzących [5–7].

Celem niniejszej pracy jest analiza morfologii pierwotnych guzów kory nadnerczy pod względem ich pochodzenia oraz złośliwości w oparciu o punktową skalę zaproponowaną przez Weissa [7, 8].

### Materiał i metody

Poddano analizie 110 guzów kory nadnerczy usuniętych chirurgicznie w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w latach 2000–2005 i ocenionych histopatologicznie w Katedrze i Zakładzie Pato-

morfologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach oraz Wojewódzkiej Pracowni Histopatologicznej w Katowicach.

Spośród 107 chorych z powodu guza kory nadnerczy adrenalektomii poddano 29 mężczyzn (27,1%) i 78 kobiet (72,9%). Pacjenci w momencie zabiegu byli w wieku 32–77 lat (średnio  $55,2 \pm 9,7$  roku).

Na podstawie objawów klinicznych lub badań biochemicznych u 16 chorych (14,9%) można było rozpoznać zespół Conna, u 12 chorych (11,2%) — zespół Cushinga, a u 3 chorych (2,8%) — hiperandrogenizm.

U 76 chorych (71,0%) w badaniach biochemicznych nie wykazano nadczynności hormonalnej guza. Chorych tych kwalifikowano do adrenalektomii na podstawie podejrzenia guza chromochłonnego lub procesu złośliwego (wielkość guza powyżej 3–4 cm, jego powiększanie się w badaniach obrazowych lub wcześniej usunięty nowotwór). U niektórych chorych przypadkowo wykrytego guza nadnercza usunięto podczas laparotomii wykonywanej z innej przyczyny.

Diagnostykę obrazową oparto na USG, tomografii komputerowej, arteriografii i rezonansie magnetycznym. U 104 chorych (97,2%) zmiany były zlokalizowane jednostronnie, u 3 (2,8%) — obustronnie. Średni największy wymiar guza ustalony na podstawie badań obrazowych wynosił  $38,2 \pm 18,0$  mm (10–117 mm). Adrenalektomię jednostronną wykonano u 104 chorych, a jednoczasową adrenalektomię obustronną — u 3.

Histopatologicznie guzy diagnozowano z preparatów utrzalonych w 10-procentowej formalinie i zatopionych w bloczkach parafinowych, skrawanych na grubość 2–4  $\mu$ m, barwionych rutynowo H-E. Różnicowanie z guzami chromochłonnymi i zmianami przerzutowymi oparto na reakcji PAS i barwieniu trichromem Massona oraz barwieniach immunohistochemicznych: chromograniną A (DAKO N1535), białkiem S-100 (DAKO N1519), NSE (DAKO N1557), wimentyną (DAKO N1521), synaptofizyną (DAKO N1566) — wszystkie w firmowych rozcieńczeniach — oraz cytokeratyną (DAKO M0821 1:50).

Oceniając stopień złośliwości pierwotnych zmian kory nadnerczy, uwzględniano zaproponowane przez Weissa następujące cechy morfologiczne: atypię jądrową III lub IV stopnia, odsetek mitoz powyżej 5/50 HPF, obecność atypowych mitoz, odsetek komórek o jasnej cytoplazmie poniżej 25%, rozlany charakter zmiany, ogniska martwicy, naciekanie żył, naciekanie torebki i naciekanie zatok [7]. Za każdą z wymienionych cech guzowi przyporządkowano 1 punkt. Liczba punktów większa lub równa 4 wskazywała na obecność zmiany złośliwej.

Analizę statystyczną przeprowadzono na podstawie programu STATISTICA® firmy StatSoft. Wyniki przedstawiono jako wartości średnie  $\pm$  odchylenie standar-

dowe. Ze względu na nieparametryczny rozkład zmiennych badanie korelacyjne przeprowadzono na podstawie testu Spearmana. Za wartość znamioną statystycznie uznano  $p$  poniżej 0,05.

## Wyniki

W rutynowych badaniach histopatologicznych obejmujących 110 guzów nadnerczy w 6 przypadkach (5,4%) rozpoznano raka kory nadnercza, w 92 (83,6%) — gruczolaka kory nadnercza i w 12 (10,9%) — rozrost kory nadnercza (u 1 chorego stwierdzono gruczolaka obustronnego, u 1 — obustronny rozrost i u 1 — jednostronnego gruczolaka z rozrostem po stronie przeciwnej). U 1 chorego z rakiem kory nadnerczy występowały objawy hiperaldosteronizmu, u 1 — hiperkortyzolemii; pozostałe nowotwory złośliwe nie przejawiały wzmożonej czynności hormonalnej. Zależność rozpoznania klinicznego z obrazem morfologicznym zmian łagodnych przedstawiono w tabeli I.

Analizując guzy pod względem ich potencjalnej złośliwości, atypię jądrową III lub IV stopnia stwierdzono w 8 guzach (7,3%; ryc. 1), odsetek mitoz powyżej 5/50 HPF w 6 (5,4%; ryc. 2), atypowe mitozy w 5 (4,5%; ryc. 2), odsetek komórek o jasnej cytoplazmie poniżej 25% w 10 (9,1%), rozlany charakter zmiany w 8 (7,3%), ogniska martwicy w 16 (14,5%), naciekanie żył w 4 (3,6%; ryc. 3) i naciekanie zatok w 7 (6,3%), naciekanie torebki w 5 (4,5%; ryc. 4). Zależność między rozpoznaniem histopatologicznym a liczbą uzyskanych punktów w skali Weissa przedstawiono w tabeli II.

Na podstawie wykonanej analizy statystycznej wykazano znamioną korelację między liczbą punktów w skali Weissa a największą wielkością guza w badaniach obrazowych ( $p < 0,05$ ; ryc. 5).

## Dyskusja

W analizowanym materiale odsetek pierwotnych zmian złośliwych pochodzących z kory nadnerczy był nieznacznie niższy od ogólnopolskich danych zebranych przez Wajdę i wsp. (10%) [9]. Nadczynność hormonalną stwierdzono jedynie u 2 spośród 6 chorych z rozpoznaniem rakiem nadnercza. Spośród analizowanych przez Kasperlik-Załuską i wsp. [10] 72 chorych z rakiem nadnerczy u ponad 36% występowały objawy zespołu Cushinga. Na uwagę zasługuje chory z objawami hiperaldosteronizmu, który należy do rzadkości, jeśli chodzi o raka nadnercza [11, 12].

W przeprowadzonej analizie morfologii zmian łagodnych u chorych zarówno z zespołami Conna, jak i Cushinga wykazano obecność wysokiego odsetka komórek przypominających strukturę i układem warstwę kłębkowatą (ryc. 6). Według Lacka, w gruczolakach kory

Tabela I

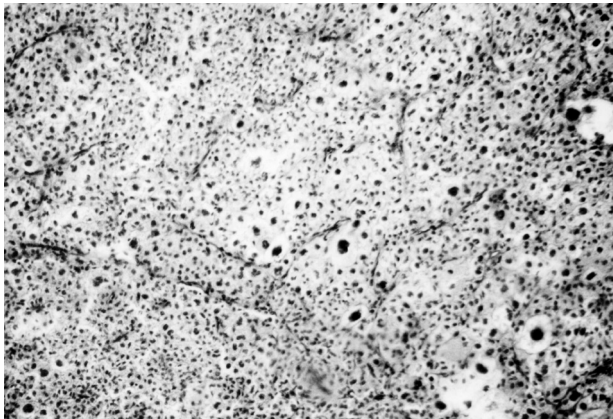
Zależność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym a obrazem morfologicznym zmian łagodnych

Table I

Relationship between clinical diagnosis and result of pathological examination of benign lesions

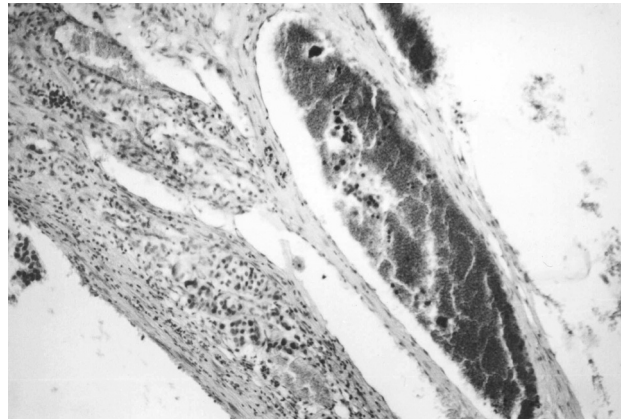
Zespół objawów	Dominujący układ i budowa komórek			
	Warstwa kłębkowata	Warstwa pasmowata	Warstwa siatkowata	Struktura mieszana
Hiperaldosteronizm (n = 15)	12* ** (80,0%) gruczolaków		1 (6,7%) gruczolak	2 (13,4%) gruczolaki
	1** (6,7%) rozrost			
Hiperkortyzolemia (n = 11)	4 (36,4%) gruczolaki	3 (27,3%) gruczolaki	2 (18,2%) gruczolaki	2 (18,2%) gruczolaki
Hiperandrogenizm (n = 3)			1 (33,3%) rozrost	1 (33,3%) gruczolak
			1 (33,3%) rozrost	
Brak cech nadczynności (n = 72)	36 (50,0%) gruczolaków	4 (5,5%) gruczolaki	8 (11,1%) gruczolaków	16 (22,2%) gruczolaków
			8*** (11,1%) rozrostów	

\*w tym 1 chory z obustronnym gruczolakiem kory nadnerczy; \*\*w tym 1 chory z jednostronnym gruczolakiem kory nadnerczy i rozrostem po stronie przeciwnej; \*\*\*w tym 1 chory z obustronnym rozrostem kory nadnerczy



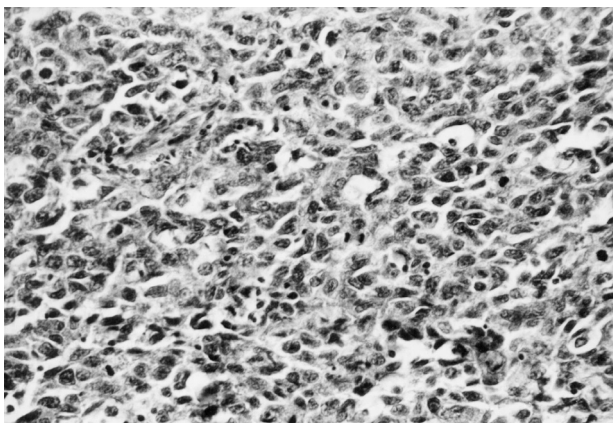
**Rycina 1.** Rak kory nadnerczy — atypia jądrowa IV stopnia, zmniejszenie liczby komórek o jasnej cytoplazmie. H-E, powiększenie 130 x

**Figure 1.** Adrenocortical carcinoma — grade IV nuclear atypia, decrease of number of cells with clear cytoplasm. H-E, enl. 130 x



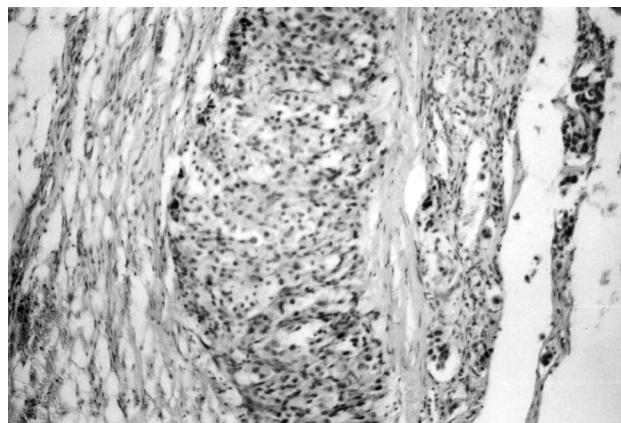
**Rycina 3.** Rak kory nadnerczy — komórki nowotworowe w świetle naczynia krwionośnego. H-E, powiększenie 130 x

**Figure 3.** Adrenocortical carcinoma — neoplastic cells within blood vessel. H-E, enl. 130 x



**Rycina 2.** Rak kory nadnerczy — liczne nieprawidłowe mitozy. H-E, powiększenie 280 x

**Figure 2.** Adrenocortical carcinoma — numerous atypical mitoses. H-E, enl. 280 x



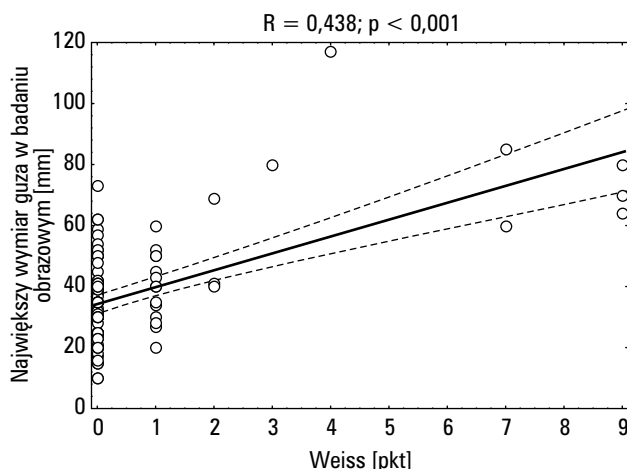
**Rycina 4.** Rak kory nadnerczy — naciek nowotworowy w torebce nadnercza. H-E, powiększenie 280 x

**Figure 4.** Adrenocortical carcinoma — neoplastic infiltration in adrenal capsule. H-E, enl. 280 x

**Tabela II**  
Zależność między rozpoznaniem histopatologicznym a liczbą uzyskanych punktów w skali Weissa

**Table II**  
The relationship between result of pathological examination and number of scored points according to Weiss

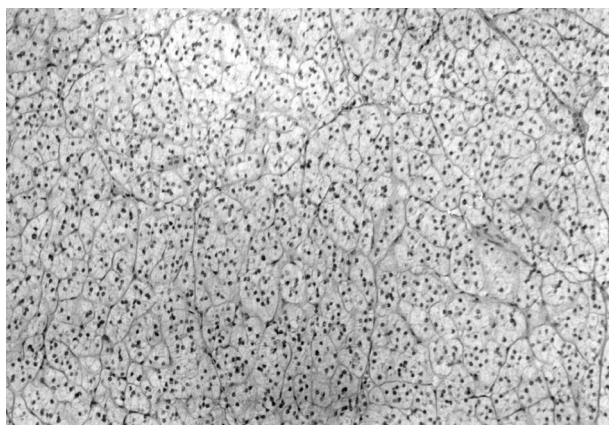
Liczba uzyskanych punktów w skali Weissa	Liczba guzów		
	Rak (n = 6)	Gruczolak (n = 92)	Rozrost (n = 12)
0	0	75	11
1	0	13	1
2	0	3	0
3	0	1	0
4	1	0	0
5	0	0	0
6	0	0	0
7	2	0	0
8	0	0	0
9	3	0	0



**Rycina 5.** Zależność między liczbą punktów w skali Weissa a maksymalnym wymiarem guza w badaniach obrazowych

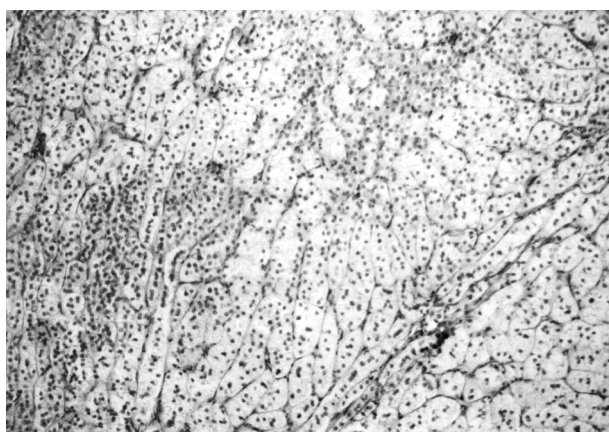
**Figure 5.** Relationship between number of points scored in Weiss scale and maximal tumour size in diagnostic imaging

nadnercza w obydwu grupach chorych dominują duże, blade, bogate w lipidy komórki podobne do komórek warstwy pasmowatej (ryc. 7) [13]. W zespole Conna obserwuje się ponadto mniejsze, bogate w lipidy komórki „hybrydowe”, posiadające cechy pośrednie między komórkami warstw kłębkowatej a pasmowatej oraz komórki przypominające warstwę kłębkowatą i siatkowatą [13, 14]. Dane te potwierdzają tezę, że struktura komórkowa guzów kory nadnerczy tylko w pewnym stopniu przypomina warstwę, z której guz się wywodzi. Według Lacka nie ma jednoznacznych cech histo-



**Rycina 6.** Gruczolak kory nadnerczy — przewaga komórek o układzie warstwy kłębkowatej. H-E, powiększenie 130 x

**Figure 6.** Adrenocortical adenoma — predominance of zona glomerulosa like cells arrangement. H-E, enl. 130 x



**Rycina 7.** Gruczolak kory nadnerczy — przewaga komórek o układzie warstwy pasmowatej. H-E, powiększenie 130 x

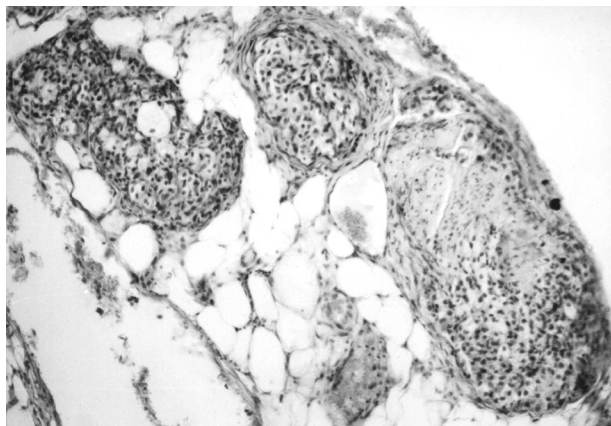
**Figure 7.** Adrenocortical adenoma — predominance of zona fasciculata like cells arrangement. H-E, enl. 130 x

logicznych, na podstawie których można określić towarzyszący guzowi zespół objawów bez danych klinicznych i laboratoryjnych [13]. W utkaniu guzów hormonalnie nieczynnych dominował również układ przypominający warstwę kłębkowatą. Raczy i wsp. [14] w guzach nieczynnych hormonalnie obserwowali komórki zbliżone strukturą do komórek wszystkich warstw kory nadnerczy oraz komórki o cechach przejściowych. Struktura komórkowa badanych przez nich guzów nie różniła się od zmian produkujących aldosteron [14]. Ponadto w analizowanym materiale aż 12 zmian zlokalizowanych w obrębie nadnerczy (10,9%), które uznano w badaniach obrazowych jako guzy, okazało się rozrostem kory nadnerczy.

O ile określenie struktury i układu komórek w obrębie guza kory nadnerczy jest jedynie uzupełnieniem rozpoznania klinicznego, o tyle odróżnienie zmian łagodnych od złośliwych stanowi kluczowy element

rokwonicy. Zdaniem wielu autorów, trudno jest jednoznacznie odróżnić wspomniane zmiany [5–7, 15]. Spośród skal punktowych stosowanych do oceny zmian patologicznych w obrębie nadnerczy najbardziej powszechna jest skala zaproponowana przez Weissa [7, 8]. W analizie morfologii badanych guzów w zmianach uznanych wcześniej za złośliwe potwierdzono obecność licznych cech złośliwości proponowanych przez Weissa.

Na szczególną uwagę zasługują dwa guzy o wartościach granicznych. U 32-letniej chorej, u której rozpoznano pierwotnie raka kory nadnercza, stwierdzono 4 cechy zaliczające guza do zmian złośliwych: atypię jądrową IV stopnia, ilość mitoz w granicach 6–10/50 HPF, rozlany charakter zmiany i odsetek komórek o jasnej cytoplazmie nieprzekraczający 25%. W pierwotnej wersji proponowanej skali Weiss przyjął 4 punkty jako punkt odcięcia dla zmian złośliwych i tą wartość przyjmują również inni autorzy [7, 16]. W późniejszej pracy, ze względu na istnienie klinicznie złośliwych guzów spełniających jedynie 3 kryteria, twórca skali obniżył wartość typową dla zmian złośliwych do 3 punktów [8]. W tej sytuacji za zmianę złośliwą należałoby uznać dużego gruczolaka (80 × 60 × 40 mm), którego usunięto choremu w wieku 77 lat. W gruczolaku tym stwierdzono rozlany charakter zmiany, inwazję zatok i ogniska martwicy. Przeciwno złośliwości zmiany przemawia fakt, że obserwowana martwica może wynikać z upośledzonego ukrwienia tak dużego guza, a podczas 2-letniej obserwacji chory żyje bez klinicznych cech wznowy nowotworu. W przypadku tego typu zmian jedynie dzięki długotrwałej obserwacji będzie można odpowiedzieć na pytanie, czy mamy do czynienia z nietypowym gruczolakiem czy też z wysoko zróżnicowanym rakiem [4]. W analizie czynników ryzyka złośliwości w guzach nadnerczy Hough i wsp. [5] pozostawiają lukę między zmianami łagodnymi i złośliwymi. Harrison i wsp. [17] uważają, że do cech patologicznych, które mają znaczenie prognostyczne, obok wymiaru guza powyżej 120 mm należą ogniska martwicy, krwawienia do guza i współczynnik mitoz powyżej 5/50 HPF. Stojadinovic i wsp. [18] sądzą natomiast, że czynnikami prognostycznymi, obok współczynnika mitotycznego powyżej 5/50 HPF i martwicy, są takie cechy, jak: nietypowe mitozy, inwazja torebki i naczyń żylnych oraz naciekanie sąsiednich narządów. Spośród 6 omawianych przez autorów artykułu guzów złośliwych maksymalny wymiar żadnego nie przekroczył 120 mm; ilość mitoz powyżej 5/50 HPF stwierdzono w 6 przypadkach, nietypowe mitozy — w 5, ogniska martwicy — w 4, inwazję torebki — w 4, inwazję naczyń — w 4 (nie oceniano obecności krwawienia i naciekania sąsiednich struktur). Dwóch z tych chorych zmarło w krótkim okresie po operacji z powodu rozsiewu nowotworowego (2 i 6 miesięcy; ryc. 8), u 2 wystąpiła wznowa miejsco-



**Rycina 8.** Rak kory nadnerczy — liczne ogniska nowotworowe w tkance tłuszczowej wokół nadnercza. H–E, powiększenie 130 x  
**Figure 8.** Adrenocortical carcinoma — numerous neoplastic nests in fat tissue around adrenal gland. H–E, enl. 130 x

wa (po 3 i 5 miesiącach), a 2 pozostałych żyje i jest leczonych mitotanem (czas obserwacji 5 i 32 miesiące). Spośród 101 chorych ze zmianami łagodnymi 5 zmarło: 3 z powodów niezwiązanych z guzem nadnercza i 2 z powodów nieznanymi. W obserwacji odległej (6 do 68 miesięcy) pozostaje 94 chorych, z dwoma brakuje kontaktu.

Ponadto na uwagę zasługuje wysoka korelacja między ilością punktów uzyskanych przez poszczególne guzy w skali Weissa a największym wymiarem guza ustalonym na podstawie przedoperacyjnych badań obrazowych, która potwierdza wartość wielkości guza jako istotnego czynnika w kwalifikowaniu chorych do leczenia chirurgicznego [19].

## Wnioski

1. Struktura i układ komórek w obrębie łagodnych guzów kory nadnerczy są heterogenne.
2. Analiza morfologii guzów kory nadnercza w skali Weissa może stanowić podstawę do rozpoznania ich złośliwości.

## Piśmiennictwo

1. Bastounis AE, Karayiannakis AJ, Anapliotou MLG i wsp. Incidentalomas of the adrenal gland: diagnostic and therapeutic implications. *Am Surg* 1997; 63: 356–360.
2. Kasperlik-Zaluska AA, Rosłonowska E, Słowińska-Szrednicka J i wsp. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 29–37.
3. Kasperlik-Zaluska A, Migdalska B, Zgliczyński S i wsp. Adrenocortical Carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 2597–2591.
4. Kendrick M, Lloyd R, Erickson L i wsp. Adrenocortical Carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136: 543–549.

5. Hough A, Hollfield J, Page D i wsp. Prognostic Factors in Adrenal Cortical Tumors. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 390–399.
6. Van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D i wsp. Morphologic Characteristics of Benign and Malignant Adrenocortical Tumors. *Cancer* 1985; 55: 766–773.
7. Weiss L. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 163–169.
8. Weiss L, Medeiros L, Vickery A. Pathologic Features of Prognostic Significance in Adrenocortical Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 202–206.
9. Wajda Z, Kwiecińska B, Stefaniak T. Wyniki chirurgicznego leczenia guzów nadnerczy w 11 ośrodkach chirurgicznych w Polsce w latach 1980–2002 opracowane na podstawie ankiety. W: Gruca Z (red.). *Pamiętnik 61 Zjazdu Towarzystwa Chirurgów Polskich, Gdańsk* 2003; 39–41.
10. Kasperlik-Zaluska A, Migdalska B, Makowska A: Incidentally Found Adrenocortical Carcinoma. A study of 21 Patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1721–1724.
11. Scheingart DE. Adrenal Cancer. W: De Groot LJ. (red.). *Endocrinology* 2001, t. 2: 1767–1771.
12. Edwards CRW. Primary Mineralocorticoid Excess Syndromes. W: De Groot LJ, (red.). *Endocrinology* 2001, t. 3: 1820–1844.
13. Lack E: Pathology of the Adrenal Cortex. W: Lechago J, Gould V (red.). *Bloodworth's Endocrine Pathology*. Williams and Wilkins 1997: 355–415.
14. Racz K, Pinet F, Marton T i wsp. Expression of Steroidogenic Enzyme Messenger Ribonucleic Acids and Corticosteroid Production in Aldosterone-producing and "Nonfunctioning" Adrenal Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 677–682.
15. Stojadinovic A, Brennan M, Hoos A i wsp. Adrenocortical adenoma and carcinoma: Histopathological and Molecular comparative analysis. *Mod Pathol* 2003; 16: 742–751.
16. Saeger W, Fassnacht M, Chita R i wsp. High Diagnostic Accuracy of Adrenal Core Biopsy: Results of the German and Austrian Adrenal Network Multicenter Trial in 220 consecutive Patients. *Hum Pathol* 2003; 34: 180–186.
17. Harrison L, Gaudin P, Brennan M. Pathologic Features of prognostic Significance for Adrenocortical Carcinoma after Curative Resection. *Arch Surg* 1999; 134: 181–185.
18. Stojadinovic A, Ghossein R, Hoos A i wsp. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterisation. *J Clin Oncol* 2002; 20: 941–950.
19. Tołłoczko T. Nowotwory nadnercza. W: Szawłowski AW, Szmidt J (red.). *Zasady diagnostyki i chirurgicznego leczenia nowotworów w Polsce, Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny, Warszawa* 2003; 143–151.