



The Treatment and Follow up of Adrenocortical Carcinoma

[Adrenokortikal Karsinomlarda Tedavi Ve İzlem]

Pinar Sisman, Canan Ersoy

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Turkey

Abstract

Adrenocortical carcinoma is a rare endocrine malignancy. Patients present with hormone excess or a local mass effect. The tumor is aggressive and characterized by a high risk of recurrence even after complete resection. Recurrence rate (particularly local recurrence) is higher in laparoscopic adrenalectomy and most recurrences occur in the postoperative first two years. Because of the high recurrence rates, most patients need adjuvant treatment after radical resection. Three adjuvant therapeutic approach have been suggested: Mitotane, mitotane plus chemotherapeutic agents and radiotherapy of the tumor bed. Adjuvant mitotane is the first line medical treatment but it is associated with some adverse events and in all patients a strict follow up is required because of the drug's narrow therapeutic index. Adverse events are manageable through reduction of the mitotane dose. Patients with adrenocortical carcinoma should be followed up regularly at least 10 years after radical surgery.

Key Words: Adrenal cancer, treatment, surgery, mitotane, chemotherapy, radiotherapy

(Rec.Date: Jun 18, 2014

Accept Date: Nov 10, 2014)

Corresponding Author: Pinar Sisman, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Turkey

E-mail: pinar.sisman@hotmail.com **Phone:** +902242951191- +902242951140



The Treatment and Follow up of Adrenocortical Carcinoma

[Adrenokortikal Karsinomlarda Tedavi Ve İzlem]

Pinar Sisman, Canan Ersoy

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Turkey

Özet

Adrenokortikal karsinom nadir görülen bir endokrin malignitedir. Hastalar hormon aşırı salınımına veya kitlenin lokal etkisine bağlı semptomlar ile başvurur. Agressif bir tümördür ve nüks riski kitlenin tam rezeksiyonuna rağmen yüksektir. Başta lokal nüks olmak üzere nüks gelişme oranı laparoskopik adrenalektomi sonrası daha sıktır ve özellikle operasyon sonrası ilk iki yıl içinde gözlenir. Yüksek nüks oranları nedeniyle çoğu hasta radikal rezeksiyon sonrası adjuvan tedaviye ihtiyaç duyar. Adjuvan tedavide üç yaklaşım önerilir: Mitotan, mitotan-kemoterapotik ilaç kombinasyonu ve tümör yatağına radyoterapi. Adjuvan mitotan medikal tedavide birinci basamaktır. Ancak yan etkileri mevcuttur ve terapötik aralığının dar olması nedeniyle yakın takip gerektirir. Yan etkiler ilaç dozunun azaltılmasıyla kontrol altına alınabilir. Adrenokortikal karsinomlu hastalar radikal cerrahi sonrası en az 10 yıl olmak üzere düzenli takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Adrenal kanser, tedavi, cerrahi, mitotan, kemoterapi, radyoterapi

(Rec.Date: Jun 18, 2014

Accept Date: Nov 10, 2014)

Corresponding Author: Pinar Sisman, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Turkey

E-mail: pinar.sisman@hotmail.com **Phone:** +902242951191- +902242951140

Giriş

Adrenokortikal karsinom, insidansı yılda 0.5-2/milyon civarında olan, nadir görülen bir endokrin malignitedir [1]. Görülme sıklığı çocukluk çağı ile yaşamın 4. ve 5. dekatlarında pik yapar. Kadınlarda daha sık görülür (Kadın erkek oranı 1.5/1) [2]. Agresif seyirlidir; metastaz olmayan olgularda bile cerrahi sonrası rekürrens sık ve prognoz kötüdür [3]. 2004 yılında Uluslararası Kansere Karşıtı Cemiyeti (International Union Against Cancer- UICC)'nin yapmış olduğu evreleme sisteminin prognozu göstermedeki değerinin kısıtlı olduğunun anlaşılması üzerine, Avrupa Adrenal Tümör Çalışma Grubu (European Network for the Study of Adrenal Tumors- ENSAT) tarafından 2008 yılında yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 1). Günümüzde de kullanılmakta olan bu evreleme sistemi esas alındığında, adrenokortikal karsinomlarda 5 yıllık sağkalım evre I'de %82, evre II'de %61, evre III'de %50 civarında iken evre IV'de %13'lere düşmektedir [4]. Hastalığın evresi yanında prognozda en önemli faktörlerden biri de ilk cerrahinin başarısıdır. Tam rezeksiyonun sağlandığı cerrahi operasyonlar sonrasında medyan (ortanca) sağkalım 72 ay, 5 yıllık sağkalım %55 iken, tam rezeksiyonun başarılamadığı cerrahi operasyonlar sonrasında medyan sağkalım 12 ay, 5 yıllık sağkalım ise %5 kadardır. Kötü prognozla ilişkili diğer faktörler ise yaş, tümörün büyüklüğü (çap >12 cm), yüksek Ki-67 indeksi, tümörün fonksiyonel olması (glukokortikoid aşırı salınımı), tümörde yüksek mitotik aktivite ve nekrozun bulunmasıdır [2,5].

Adrenokortikal Karsinomda Tedavi Seçenekleri

Cerrahi

Tedavide ilk basamak cerrahidir. Cerrahide amaç tutulmuş organ ve lenf nodlarının geniş en blok rezeksiyon şeklinde çıkarılması ve bu esnada kapsül bütünlüğünün korunması sağlanarak tümörün yayılımından kaçınılmasıdır. İnferior vena cava ve renal vena tümör trombüsü varlığında, gerekli olduğu takdirde kardiyak bypass tekniği uygulanarak tümörün tam rezeksiyonu sağlanmalıdır [6]. Tümörün tam rezeksiyonunun sağlanması uzun dönem sağkalımda önem taşıdığından evre III tümörlerde sıklıkla karaciğer, dalak, kolon, pankreas ve/veya mide gibi komşu organların bir kısmı ya da tamamının rezeksiyonu gerekli olabilir. Eğer tümörün böbreğe invazyonu yok ise, eş zamanlı nefrektomi sağkalımı etkilemediğinden önerilmez [2].

Çevre doku, organ ya da lenf bezi tutulumunun olduğu evre III adrenokortikal karsinomda açık adrenalektomi önerilirken, lokalize evre I ve II tümörlerde laparoskopik cerrahi yaklaşım tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda her iki cerrahi yaklaşım arasında sağkalımda anlamlı fark saptanmadığı gösterilmiştir. Laparoskopik cerrahinin operasyon sonrası iyileşme, hastanede kalış süresi ve maliyetinin açık adrenalektomiye üstünlüğü de göz önüne alındığında bazı çalışmalarda, deneyimli bir endokrin cerrah tarafından yapılmak şartıyla, çapı 10 cm'nin altında olan lokalize tümörlerde laparoskopik cerrahi önerilebilmektedir [7-9]. Bununla birlikte, laparoskopik cerrahi sonrası peritoneal nüks ve karsinomatozis gelişiminin açık adrenalektomiye göre daha fazla saptanması nedeniyle, genel yaklaşım adrenokortikal karsinomda açık adrenalektominin yapılmasıdır [10,11].

İleri evre adrenokortikal karsinomlarda, semptomatik hormon salınımı durumunda, medikal tedavi semptomları kontrol altına alamıyorsa ve yaşam beklentisi 6 aydan fazlaysa, tümörün tam rezeksiyonu mümkün olmasa bile cerrahi planlanmalıdır. Operasyona uygun olmadığı kabul edilerek neoadjuvan kemoterapi verilen ileri evre lokal infiltratif ya da metastatik adrenokortikal karsinomlu olgularda, tedaviye objektif yanıt alınır ve primer tümör ve/veya metastazları radikal cerrahi rezeksiyona olanaklı görülürse bu durumda da cerrahi yapılmalıdır [2].

Mitotan

İnsektisid Dikloro Difenil Trikloretan (DDT) derivesi olan mitotan ilk kez 1948 yılında köpeklerde adrenal atrofiye yol açığının gösterilmesi üzerine tedavide kullanılmıştır. 12 yıl sonra adrenokortikal karsinom tedavisinde adrenolitik ajan olarak etkisi gösterilmiştir [12,13]. Steroidojenik hücre mitokondrisinde kolesterol zincir ayrılması ve 11- β hidroksilasyonun inhibisyonu ile kortizol sentezini bloke ederek etkisini gösterir [14]. Oral alındığında %60'ı absorbe olan mitotanın başta yağ dokusu olmak üzere karaciğer, beyin ve adrenal bezde depolanması (%40), tedavide 4-6 gr gibi yüksek dozlara ihtiyaç duyulmasına ve ilaca bağlı toksik etkilerin görülebilmesine neden olur [15,16]. Dar bir terapötik indekse sahiptir. Terapötik kan konsantrasyonu 14-20 mg/L'dir. 14 mg/L'nin altında antitümör aktivitesi azalır, 20 mg/L'nin üzerine çıkıldığında ise başta gastrointestinal ve nörolojik yan etkiler olmak üzere toksisite riski artar [17]. İlacın adrenolitik etkisinden ötürü mitotan alan tüm hastalara adrenal yetmezlik gelişimini önlemek amaçlı glukokortikoid tedavisi verilmelidir.

Tedavide glukokortikoid dozu, mitotana bağlı metabolik klirens artışı nedeniyle standart replasman dozlarının üzerinde olmalıdır (ör: 50 mg hidrokortizon 20-20-10 mg bölünmüş dozlarda ya da eşdeğer dozlarda glukokortikoid tedavi) [8]. Yetersiz glukokortikoid replasmanı hem mitotana bağlı yan etkileri artırır hem de mitotana toleransı azaltır [5]. Takipte kan basıncı, serum potasyum ve plazma renin aktivite düzeylerine göre fludrokortizon tedaviye eklenebilir. Bu nedenle 3 ayda bir renin düzeylerine bakılmalı, mineralokortikoid eksikliğini destekleyen semptomlar varlığında, renin düzeyinde artış saptanırsa fludrokortizon tedavisi başlanmalıdır [2].

Mitotan başlandıktan sonra ilk 3 ay, 2-3 haftada bir kan düzeyi bakılmalıdır. Terapotik aralığa ulaştıktan sonra ölçüm sıklığı 6 haftada bir çıkılabilir. Tedavinin ilk 6 ayı ayda bir, sonrasında 2 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Transaminaz düzeyleri tedavi öncesine göre 3 katın üzerinde artış gösterirse, karaciğer yetmezlik riski nedeniyle ilaç kesilmelidir [2]. Mitotan tiroid bağlayıcı globülinde (TBG) artışa yol açar. Aynı zamanda T4 absorpsiyonunu, serumda T4 ve T3'ün transportunu ve metabolizmasını değiştirebilir [18]. Bu nedenle 3 ayda bir tiroid fonksiyon testleri ölçülmeli, hipotiroidi semptomlarının da varlığında tiroid hormon replasmanı başlanmalıdır. Mitotan 5 alfa redüktaz enzimini inhibe eder. Seks hormon bağlayıcı globülinlerde (SHBG) artışa yol açar. Mitotan verilen erkek hastalarda, hipogonadizm semptomları varlığında testosteron, serbest testosteron ve SHBG ölçümleri yapılmalıdır. Mitotanın aynı zamanda lökopeni, nadiren de anemi ve trombositopeni yapıcı etkisi mevcuttur. Bu nedenle 3-4 aylık periyotlarla tam kan sayımı ölçümü yapılmalıdır. Mitotanın uzun süreli kullanımında, muhtemelen kolesterol oksidaz enzimini inhibe edici etkisi nedeniyle hiperkolesterolemi gelişebilir ya da mevcut hiperkolesterolemide kötüleşme gözlenebilir. Serum HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri 3-4 ayda bir ölçülmeli, LDL/HDL oranında artış saptanırsa pravastatin, rosuvastatin gibi CYP3A4 enzimi ile metabolize olmayan statinler tedavide düşünülmelidir [2,5,19].

Adrenokortikal karsinomda radikal rezeksiyon sonrası adjuvan mitotan tedavisinin etkisini gösteren önemli retrospektif çalışmalardan biri 2007 yılında Terzolo ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 8'i İtalyan ve 47'si Alman 55 merkezden toplam 177 hastanın dahil edildiği çalışmada, mitotan alan grupta rekürrens %48.9 iken İtalyan ve Alman kontrol gruplarında sırasıyla %90.9 ve %73.3; hastalığa bağlı ölüm mitotan alan grupta %25.5 iken kontrol gruplarında ise sırasıyla %54.5 ve %41.3 saptanmıştır. Medyan rekürrenssiz sağkalım mitotan

alan grupta 42 ay iken, kontrol gruplarında 10 ay ve 25 ay, tüm sağkalım mitotan alan grupta 110 ay iken kontrol gruplarında 52 ay ve 67 ay saptanmıştır [17]. Adjuvan tedavide mitotanın etkinliğini gösteren diğer çalışmalar [20-23] dışında Vassilopoulou-Selin ve ark.nın yaptığı küçük, prospektif randomize çalışmada mitotan alan ve almayan hastalar arasında rekürrensiz sağkalımda farklılık saptanmamıştır [24,25]. Bertherat ve ark.nın yapmış olduğu bir diğer çalışmada da tümörün tam rezeksiyonu sonrası adjuvan mitotan tedavisinin anlamlı fark sağlamadığı gösterilmiştir [24,26]. Çalışmalarda mitotan tedavisinin etkinliğine dair farklı sonuçlar alınmasının, mitotanın in vivo aktif metabolitine metabolizmasının tümörden tümöre farklılık göstermesine, adrenokortikal karsinomun nadir görülen bir tümör olması nedeniyle kısıtlı istatistiksel değerlendirme yapılabilmesine ve çalışmalardaki ilaç dozları (3-20 gr/gün) ve süreleri arasındaki farklılığa bağlanabileceği düşünülmektedir [21,24,27].

Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (European Society for Medical Oncology- ESMO) cerrahi sonrası mikroskopik rezidü kalan (R1) ya da rezidü varlığının bilinmediği (RX) ve Ki-67 indeksinin de %10'dan fazla olduğu durumlarda adjuvan mitotan tedavisi verilmesini önermektedir. Cerrahi ile tam rezeksiyonun sağlandığı (R0) yüksek riskli hastalarda da (evre III ya da Ki-67 indeksi %10'dan fazla) adjuvan mitotan tedavisi önerilmektedir. Cerrahi ile tam rezeksiyonun sağlandığı (R0) lokalize tümörlerde (evre I-II) ve Ki-67 indexi %10 ve altında olduğu durumlarda ise adjuvan mitotan tedavisi tartışmalıdır (Şekil1). Şu an devam etmekte olan prospektif randomize çok merkezli çalışma olan Efficacy of Adjuvant Mitotane Treatment Çalışması (ADIUVO) rekürrens riski düşük-orta olan evre I-II hastalarda adjuvan mitotan tedavisinin rekürrensiz sağkalıma etkisini araştırmayı amaçlamaktadır [2]. Sonuçları yayınlandığında, bu hasta grubunda tedavi kararını vermede etkili olacağı düşünülmektedir.

Kemoterapi

Hızlı ilerleyen ya da yaşamı tehdit eden metastatik adrenokortikal karsinomda veya mitotan tedavisi altında radyolojik progresyon gelişen tümörlerde kemoterapi endikasyonu mevcuttur [2]. Kemoterapiye mitotan tedavisinin eklenmesi tedavi başarısını arttırıyor görünmektedir. Fakat bunu kanıtlayan herhangi bir randomize çalışma bulunmamaktadır [28]. Günümüze dek, önerilen medikal tedavi protokolleri mitotan monoterapisi, mitotanın etoposid, doksorubisin, sisplatin ile kombinasyonu (M-EDP) ve mitotanın streptozotosin ile (M-S) kombinasyon kemoterapileridir. İleri adrenokortikal karsinomda M-EDP kemoterapi

protokolü ile yapılan 72 hastalık faz II çalışmasında, 5 hastada tam yanıt, 30 hastada parsiyel yanıt ile tüm yanıt oranı %48.6 saptanmıştır [29]. Diğer önerilen kemoterapi protokolü olan mitotanın streptozotosin ile kombinasyon kemoterapisinin yer aldığı faz II çalışmasında ise 17 hastada tam ve parsiyel yanıt oranı %36.4 saptanmıştır [30]. Lokal ileri evre ve metastatik hastalarda bu iki tedavi protokolü the First International Randomized trial in advanced or Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment (FIRM-ACT) faz III çalışmasında karşılaştırıldığında yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım mitotan-EDP protokolünde daha iyi saptanmıştır [31]. Bu çalışmanın verilerine dayanarak ESMO 1. basamak kemoterapi seçiminde M-EDP kombinasyon kemoterapisini önermektedir. Kombinasyon kemoterapisini tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda mitotan-sisplatin tedavisi alternatif olabilir [32].

Radyoterapi

Cerrahi sonrası mikroskobik rezidü kalan hastalarda tümöral alana radyoterapi uygulanması önerilir. Cerrahi sonrası makroskobik rezidü varlığında ise öncelikle deneyimli bir cerrah tarafından ikinci kez operasyon düşünülmeli, reoperasyonun mümkün olmadığı durumda mitotan ile birlikte radyoterapi tedavisi uygulanmalıdır. Bu tedavi yaklaşımı ile kür olasılığı cerrahi sonrası kalan doku volümü ile ilişkilidir. Operasyon sonrası rezidü varlığının bilinmediği (RX) tümörlere de, rekürrens riskleri tam rezeksiyonun sağlandığı tümörlere göre daha yüksek olması nedeniyle radyoterapi önerilir. Lokalize ve R0 rezeksiyonun sağlandığı tümörlerde radyoterapi, tümör çapı 8 cm'den büyük, mikroskobik kan damar invazyonunun varlığı ve Ki-67 indeksi %10'un üzerinde olması durumunda önerilir. Evre III tümörlerde ise, cerrahi sonrası rezidü doku kalmasa bile radyoterapi düşünülebilir. Cerrahi sonrası radyoterapi endikasyonları tablo 2'de gösterilmiştir. Adjuvan radyoterapi opeasyondan sonra ilk 3 ay içinde, nüksün sık görüldüğü interaortakaval ve ipsilateral lenfatik drenaj bölgesine yapılmalıdır. Cerrahi sonrası radyoterapi endikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Radyoterapi metastaza bağlı nörolojik semptomlar ve ağrı kontrolünde de etkili bulunmuştur. Ağrıya, vasküler veya intestinal obstrüksiyona yol açan ve opere edilemeyen abdominal rekürren kitleler, spinal korda bası yapan kemik metastazları, superior/inferior vena cava obstrüksiyonu ve serebral metastaz varlığında palyatif radyoterapi önerilir [33-37].

Eş zamanlı mitotan tedavisi radyoterapiye bağlı yan etkileri arttırır. Karaciğer toksisite riski özellikle sağ tarafa radyoterapi uygulandığı durumda artar. Bu nedenle radyoterapi ile

eşzamanlı mitotan uygulanırken mitotan dozu azaltılmalı (≤ 3 gr/gün) ve karaciğer fonksiyon testleri yakın takip edilmelidir. Yeterli çalışma olmaması nedeniyle radyoterapinin sitotoksik kemoterapi ile eş zamanlı uygulanması önerilmez [31].

Adrenokortikal Karsinomda Tedavi Sonrası İzlem

Adrenokortikal karsinom takibinde, tümörün tam rezeksiyonunun ardından 3 aylık periyodlar ile abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) ya da magnetik rezonans görüntüleme (MR), toraks BT çekilmeli ve operasyon öncesi yüksek saptanan steroidlerin (serum DHEA-S, 17-OH-progesteron, androstenodion, testosteron, 17 beta östradiol ve 24 saatlik idrarda steroid metabolitleri) izlemi yapılmalıdır. Stabil seyreden olgularda 2 yıl sonra takip sıklığı azaltılabilir. Nüks görülme bile en az 10 yıl takibe devam edilmelidir [2].

Sonuç olarak, adrenokortikal karsinom nadir görülen agresif bir endokrin malignitedir. Cerrahi tam rezeksiyon uzun dönem sağkalımda en önemli faktör olmakla birlikte tam rezeksiyon başarıldığında dahi rekürrens oranı yüksektir. Bu nedenle tedavide çoğu zaman ek tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulur. Medikal tedavide mitotan önemli bir yer tutar. Ancak dar terapötik indekse sahip olması sebebiyle toksisite riski yüksektir. Bu nedenle yakın takibi gereklidir. Seçilmiş vakalarda radyoterapi uygulanabilir. İlerlemiş hastalıkta farklı kemoterapötik ilaçlar uygulanabilmekle birlikte adrenokortikal karsinom tedavisinde etkinlikleri sınırlıdır. Hastalığın moleküler patogenezinin araştırılmaya başlanmasıyla birlikte geliştirilen hedefe yönelik ilaçların gelecekte tedavide umut yaratacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Mianda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, Marques R, Pianovski MA, Lacerda L, Cristofani LM, Jenkins J, Rodrigues-Galindo C, Ribeiro RC. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. J Clin Oncol. 2004;22(5):838-45.
2. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 7):vii131-8.
3. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger

- W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A. Adjuvan mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2372-80.
4. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucskey P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. German adrenocortical carcinoma registry group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer*. 2009;115(2):243-50.
 5. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2027-37.
 6. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg*. 2001;25(7):914-26.
 7. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, Langer P, Mussack T, Nies C, Riedmiller H, Spahn M, Weismann D, Hahner S, Fassnacht M; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol*. 2010;58(4):609-15.
 8. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, Zaggia B, Bollito E, Volante M, Berruti A, Terzolo M. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol*. 2010;57(5):873-8.
 9. Donatini G, Caiazzo R, Do Cao C, Aubert S, Zerrweck C, El-Kathib Z, Gauthier T, Leteurtre E, Wemeau JL, Vantyghem MC, Carnaille B, Pattou F. Long term survival after adrenalectomy for stage I/II Adrenocortical carcinoma (ACC): Retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):284-91.
 10. Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A, Auperin A, Goere D, Dromain C, Elias D, Caillou B, Travagli JP, De Baere T, Lumbroso J, Young J, Schlumberger M, Baudin E. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol*. 2010;162(6):1147-53.
 11. Cooper AB, Habra MA, Grubbs EG, Bednarski BK, Ying AK, Perrier ND, Lee JE, Aloia TA. *Surg Endosc*. 2013;27(11):4026-32.
 12. Nelson AA, Woodard G. Adrenal cortical atrophy and liver damage produced in dogs by feeding 2,2-bis (parachloro-phenyl)-1,1-dichloroethane. *Fed Proc*. 1948;7(1 Pt 1):277.
 13. Bergenstal DM, Hertz R, Lipsett MB, Moy RH. Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p'-DDD. *Ann Int Med*. 1960;53:672-82.
 14. Touitou Y, Bogdan A, Luton JP. Changes in corticosteroid synthesis of the human adrenal cortex in vitro, induced by treatment with o,p'-DDD for Cushing's syndrome: evidence for the sites of action of the drug. *J Steroid Biochem*. 1978;9(12):1217-24.

15. Heilmann P, Wagner P, Nawroth PP, Ziegler R. [Therapy of the adrenocortical carcinoma with Lysodren (o,p'-DDD). Therapeutic management by monitoring o,p'-DDD blood levels]. *Med Klin (Munich)*. 2001 15;96(7):371-7.
16. Phan AT. Adrenal cortical carcinoma--review of current knowledge and treatment practices. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(3):489-507; viii-ix.
17. Heak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, Krans HM. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: Results in consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer*. 1994;69(5):947-51.
18. Faggiano A, Del Prete M, Marciello F, Marotta V, Ramundo V, Colao A. Thyroid disease in elderly. *Minerva Endocrinol*. 2011;36(3):211-31.
19. Yeung SC, Chiu AC, Vassilopou-Sellin R, Gagel RF. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocr Rev*. 1998;19(2):144-77.
20. Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Zgliczynski S, Makowska AM. Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer*. 1995;75(10):2587-91.
21. Schteingart DE. Adjuvant mitotane therapy of adrenal cancer - use and controversy. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2415-8.
22. Fassnacht M, Johanssen S, Fenske W, Weismann D, Agha A, Beuschlein F, Fuhrer D, Jurowich C, Quinkler M, Petersenn S, Spahn M, Hahner S, Allolio B. Improved survival in patients with stage II adrenocortical carcinoma followed up prospectively by specialized centers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4925-32.
23. Wangberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S, Nilsson B, Nilsson O, Jakobsson CE, Lindstedt S, Oden A, Ahlman H. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):265-72.
24. Maluf DF, Oliveria BH, Lalli E. Therapy of adrenocortical cancer: present and future. *Am J Cancer Res*. 2011;1(2):222-32.
25. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, Taylor SH, Hess KR, Schultz PN, Samaan NA. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. *Cancer*. 1993;71(10):3119-23.
26. Bertherat J, Coste J, Bertagna X. Adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;357(12):1256-7; author reply 1259.
27. Terzolo M, Berruti A. Adjunctive treatment of adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(3):221-6.
28. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(6):323-35.
29. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa SD, Gross DJ, Carnaghi C, Casali P, Porpiglia F, Mantero F, Reimondo G, Angeli A, Dogliotti L. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:657-66.

30. Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Grondal S, Tibblin S, Wilander E, Oberg K, Eriksson B. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol.* 2000;11(10):1281-7.
31. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, Welin S, Schade-Brittinger C, Lacroix A, Jarzab B, Sorbye H, Torpy DJ, Stepan V, Schteingart DE, Arlt W, Kroiss M, Leboulleux S, Sperone P, Sundin A, Hermesen I, Hahner S, Willenberg HS, Tabarin A, Quinkler M, de la Fouchardie`re C, Schlumberger M, Mantero F, Weismann D, Beuschlein F, Gelderblom H, Wilmsink H, Sender M, Edgerly M, Kenn W, Fojo T, Muller HH, Skogseid B; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2189-97.
32. Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS, Crawford DE, Stephens RL, Gaynor E, Harker WG. Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology group study. *J Clin Oncol.* 1993;11(1):161-5.
33. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johanssen S, Kenn W, Hahner S, Allolio B, Flentje M. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer.* 2009;115(13):2816-23.
34. Percarpio B, Knowlton AH. Radiation therapy of adrenal cortical carcinoma. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1976;15(4):288-92.
35. Samant R, Gooi AC. Radiotherapy basics for family physicians. Potent tool for symptom relief. *Can Fam Physician.* 2005;51:1496-501.
36. Konski A, Feigenberg S, Chow E. Palliative radiation therapy. *Semin Oncol.* 2005;32(2):156-64.
37. Anderson PR, Coia LR. Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol.* 2000;10(3):191-9.
38. Fassnacht M, Allolio B. What is the best approach to an apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(5):561-5.