



Adrenocortical carcinoma: Single center experience

Adrenokortikal karsinom: Tek merkez deneyimi

Pınar Şişman¹, Ahmet Bilgehan Şahin², Hande Peynirci³, Soner Cander⁴, Özen Öz Gül⁴, Erdinç Ertürk⁴, Canan Ersoy⁴

Cite this article as: Şişman P, Şahin AB, Peynirci H, Cander S, Öz Gül Ö, Ertürk E, et al. Adrenocortical carcinoma: Single center experience. Turk J Urol 2017; 43(4): 462-9

ABSTRACT

Objective: Adrenocortical carcinoma is an aggressive endocrine malignancy with an annual incidence of 0.5-2 cases per million. The most important factors that determine prognosis are tumor stage at the time of diagnosis and the success of surgery. However, advanced age, large tumor size, hormone secretion, high Ki-67 index (>10%), tumor necrosis and high mitotic activity are other factors associated with poor prognosis. In the present study, we aimed to evaluate the contribution of the patient and treatment-related factors to the prognosis in adrenocortical carcinoma.

Material and methods: We included 15 adrenocortical carcinoma patients who were followed in our center between 2005 and 2015. The effects of age, gender, tumor size, type of operation, postoperative resection status and adjuvant treatment on disease-free survival and overall survival were analyzed.

Results: Disease-free survival was 23.32±3.69 months and overall survival was 36.60±10.78 months. Gender, tumor size, tumor stage, type of operation, hormonal activity, presence of necrosis, recurrence and development of metastasis were not found to be associated with disease-free survival and overall survival. Postoperatively applied adjuvant treatments including mitotane, chemotherapy and radiotherapy did not significantly affect disease-free survival in our study, but statistically significant increase in overall survival was observed in patients getting adjuvant treatments.

Conclusion: Adrenocortical carcinoma has poor prognosis and short overall survival, and in its clinical course, recurrence and development of metastasis can be commonly observed even after complete resection of the tumor. Therefore, the patients should be evaluated carefully while determining the surgical procedure during the preoperative period, and the operation and post-operative follow-up should be performed in experienced centers. However, due to the positive effects of adjuvant treatments on survival, all patients should be evaluated postoperatively for the necessity of adjuvant treatments, especially mitotane.

Keywords: Adrenocortical carcinoma; chemotherapy; mitotane; surgery.

ÖZ

Amaç: Adrenokortikal karsinoma, yıllık insidansı milyonda 0,5-2 vaka civarında olan agresif seyirli bir endokrin malignitedir. Prognozu belirleyen en önemli faktörler tanı anında tümörün evresi ve cerrahi başarıdır. Bununla birlikte ileri yaş, tümör çapı, tümörün fonksiyonel olması, yüksek Ki-67 indeksi (>10%), tümörde nekroz varlığı ve yüksek mitotik aktivite kötü prognozla ilişkili diğer faktörlerdir. Çalışmamızda adrenokortikal karsinomda hasta ve tedavi ilişkili faktörlerin prognoza katkısının değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Çalışmamıza 2005-2015 yılları arasında merkezimizde takip edilen 15 adrenokortikal karsinomlu hasta dâhil edildi. Yaş, cinsiyet, tümör çapı, operasyon tipi, operasyon sonrası rezeksiyon durumu ve adjuvan tedavinin toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkileri analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamız sonucunda hastalıksız sağkalım 23,32±3,69 ay, toplam sağkalım 36,60±10,78 ay olarak saptandı. Cinsiyet, tümör çapı, tümör evresi, operasyon tipi, hormonal aktivite, tümörde nekroz varlığı, izlemde nüks ve metastaz gelişiminin hastalıksız ve toplam sağkalım üzerine etkisinin olmadığı saptandı. Bununla birlikte postoperatif uygulanan mitotan, kemoterapi ve radyoterapi gibi adjuvan tedavilerin hastalıksız sağkalım üzerine etkisi gözlenmezken, toplam sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı tespit edildi.

Sonuç: Adrenokortikal karsinomlar operasyon sonrası tam rezeksiyon sağlansa dahi izlemde nüks ve metastazların görülebildiği ve uzun vadeli sağkalımın düşük olduğu kötü prognoza sahip tümörlerdir. Bu nedenle hastalar preoperatif dönemde operasyon tipi belirlenirken iyi değerlendirilmeli, operasyon ve operasyon sonrası izlem deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. Bununla birlikte adjuvan tedavilerin sağkalıma olan olumlu etkileri nedeniyle tüm hastalar postoperatif mitotan başta olmak üzere adjuvan tedavilerin gerekliliği açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Adrenokortikal karsinom; kemoterapi; mitotan; cerrahi.

¹Clinic of Endocrinology and Metabolism, Harakani State Hospital, Kars, Turkey

²Department of Internal Medicine, Uludağ University School of Medicine, Bursa, Turkey

³Clinic of Endocrinology and Metabolism, Yusuf İslamoğlu State Hospital, Kastamonu, Turkey

⁴Department of Endocrinology and Metabolism, Uludağ University School of Medicine, Bursa, Turkey

Submitted:
02.03.2017

Accepted:
02.06.2017

Correspondence:
Pınar Şişman
E-mail:
pinar.sisman@hotmail.com

©Copyright 2017 by Turkish Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Giriş

Adrenokortikal karsinom (AKK), insidansı yılda 0,5-2/milyon olan, nadir görülen bir endokrin malignitedir.^[1] Kadınlarda daha sık görülür (kadın erkek oranı 1,5/1).^[2] Tanı genellikle tümörden aşırı hormon sekresyonuna bağlı semptomlar ya da büyük tümörlerde kitlenin lokal etkilerine bağlı bulgular ile konur. Bununla birlikte giderek artan sıklıkta yapılan radyolojik görüntülemelerde insidental olarak da saptanabilmektedir.^[3,4] Adrenokortikal karsinomalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) hem tümörün lokalizasyonunda hem de metastazların belirlenmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemleridir. İnsidental olarak adrenal kitle saptandığında ileri değerlendirme için öncelikle BT görüntüleme tercih edilmektedir. Kontrastsız ölçümlerde dansitenin >10 HU (Hounsfield unit) saptanması AKK'a işaret eder. Kontrastlı ölçümlerde ise yılanma yüzdesi (kitlenin kontrasttan temizlenme oranı) >50 ise malignite göstergesidir. Magnetik rezonans görüntüleme ise sinyal intensitesinin değerlendirilmesi benign malign ayrımında fayda sağlamaktadır.^[5] Adrenal adenom ve karsinomların ayırıcı tanısında biyopsi kullanılmamaktadır. Bununla birlikte adrenokortikal karsinom şüphesi varlığında tanı amaçlı kitleden biyopsi alınması tümörün çevre dokulara ekim riskine yol açabilmesi nedeniyle önerilmemektedir. Adrenal biyopsi uygulanması planlanan hastalarda ciddi komplikasyonların görülebilmesi nedeniyle işlem öncesi mutlaka feokromasitoma ekarte edilmelidir.^[6]

Avrupa Adrenal Tümör Çalışma Grubu (European Network for the Study of Adrenal Tumors-ENSAT) evreleme sistemi baz alındığında AKK'lerde 5 yıllık sağkalım evre I tümörlerde %82, evre II'de %61, evre III'de %50 civarında iken evre IV'de sağkalım %13'lere düşmektedir.^[7] Agresif seyirli bir tümör olmakla birlikte prognozu belirleyen en önemli faktörler tanı anındaki evre ve ilk cerrahinin başarısıdır. Bununla birlikte ileri yaş, tümör büyüklüğü, tümörün fonksiyonel olması, yüksek Ki-67 indeksi (>%10) ve tümörde yüksek mitotik aktivite ve nekrozun bulunması kötü prognoz göstergeleridir.^[2,4,7,8] Alman Adrenal Kanseri verilerinde AKK'lu hastaların tanı anında ortalama tümör çapı 11,5±4,7 cm olarak bildirilmiştir.^[9] Ulusal Sağlık Enstitüleri konsensus konferansı (National Institutes of Health consensus conference)'na göre tümör çapı >6 cm olan tümörlerin malign olma olasılığı yüksek bildirilmekte ve operasyon önerilmektedir.^[10]

Adrenokortikal karsinomlarda ilk basamak tedavi cerrahidir. Tümörün tam rezeksiyonu sağlanmalı, kapsül bütünlüğü korunmalıdır.^[9] İnvaziv evre III tümörlerde açık adrenalektomi tartışılmaz önerilirken, invaziv olmayan, çapı <10 cm olan evre I ve II tümörlerde laparoskopik cerrahi de seçilebilir bir yöntem olarak önerilmektedir.^[11-13] Ancak laparoskopik cerrahi sonrası peritoneal nüks ve karsinomatosis gelişimi açık adrenalektomiye göre daha sık görülür. Bu nedenle AKK'de genel yaklaşım açık adrenalektomidir.^[14,15] Tümörün tam rezeksiyonunun sağlanmasının uzun dönem sağkalımda önemli bir prognostik faktör olması

nedeniyle, invaziv tümörlerde tümörün çevre doku ya da organlar ile birlikte en-blok rezeksiyonu yapılmalıdır.^[2]

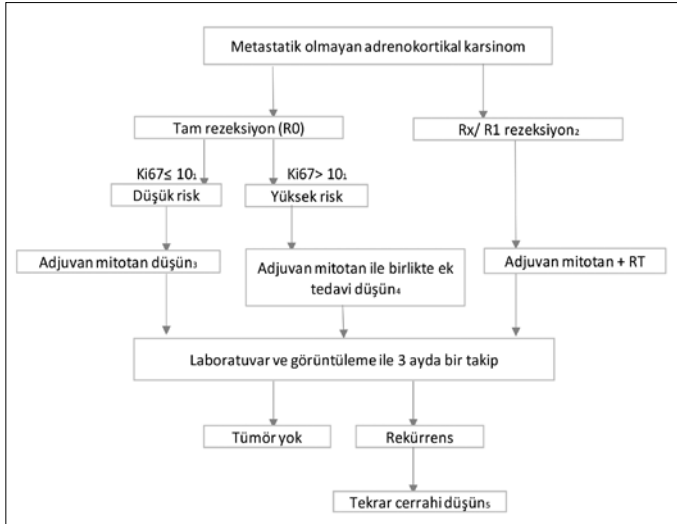
Metastatik olmayan ve tam rezeksiyonun sağlandığı tümörlerde dahi yüksek nüks oranları nedeniyle çoğu vakada adjuvan tedavi önerilmektedir.^[4] Bir insektisid olarak kullanılan dikloro difenil triklorethanın derivativesi olan mitotan, kortizol sentezini bloke ederek adrenolitik etki gösterir.^[16] Mitotan adjuvan tedavide; cerrahi sonrası mikroskobik rezidü dokunun kaldığı durumlarda (R1), rezidü varlığının bilinmediği durumda (Rx) Ki-67 indeksinin %10'un üzerinde olduğu hastalarda ve R0 rezeksiyonun sağlandığı ancak yüksek riskin bulunduğu (evre III ya da Ki-67 >%10) durumlarda önerilmektedir.^[2] Adrenokortikal karsinomlarda tedavi algoritmi Şekil 1'de verilmiştir.^[17]

Çalışmamızda adrenokortikal karsinomda hasta ve tedavi ilişkili faktörlerin prognoza katkısının değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve yöntemler

Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2005 - Ağustos 2015 tarihleri arasında sürrenal kitle nedeniyle opere olan ve histopatolojik incelemede AKK tanısı alarak izlemelerine devam edilen 15 hasta dâhil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan yazılı hasta onamı ve merkezimizden etik kurul onamı alındı. Hastaların dosya verilerinden yararlanılarak yaş, cinsiyet, preoperatif biyokimyasal ve radyolojik görüntülemeleri, operasyon tipi, operasyon rezeksiyon durumları ve postoperatif takip durumları incelendi. Benzer şekilde dosya bilgilerindeki histopatolojik verilerinden faydalanarak lokalizasyonu ve evresi değerlendirildi. Kötü prognostik faktörler olarak bilinen Ki-67 indeksi, mitotik aktivite indeksi ve nekroz varlığı araştırıldı. Ki-67 indeksi %10'un üzeri yüksek, mitotik aktivite indeksi 50 büyük büyütme alanında beşten fazla ise yüksek kabul edildi. AKK evrelemesinde ENSAT TNM evreleme sistemi kullanıldı (Tablo 1).

Hastalarda tümörün preoperatif hormonal aktivasyon varlığı incelendi. Kortizol aşırı salınımının tespiti için 1 mg dexametazon süpresyon testi (DST) sonuçları ve bazal ACTH düzeyleri hastaların dosya verilerinden yararlanılarak incelendi. 1 mg DST'de kortizol düzeyleri 1,8 µg/dL'nin altında saptanan hastalarda Cushing sendromu dışlandı. 1 mg DST sonucu serum kortizol düzeyi >1,8 µg/dL saptanan olgularda konfirmasyon amaçlı yapılan 2 gün 2 mg DST'de kortizol düzeyi >1,8 µg/dL saptanan ve bazal ACTH düzeyleri 5 pg/mL'nin altında bulunan hastalar adrenal kaynaklı Cushing sendromu olarak değerlendirildi. Hastaların dosya verilerinde Cushing semptom ve bulguları ile biyokimyasal hiperkortizolemi olan hastalar Cushing sendromu, sadece biyokimyasal olarak hiperkortizoleminin saptandığı, Cushing semptom ve bulgularının silik olduğu veya olmadığı hastalar ise subklinik Cushing sendromu olarak değerlendirildi. Dosya verilerinde preoperatif dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyleri normal referans aralığında saptanan hastalarda hiperandrogenemi



Şekil 1. Metastatik olmayan Adrenokortikal karsinom tedavi algoritmi

1) Eğer Ki67 indeksi ölçülemiyorsa yüksek proliferatif indeks (>5 mitoz/5 büyük alan) risk değerlendirmede kullanılabilir. 2) R2 rezeksiyonlu hastalarda deneyimli bir cerrah tarafından yeniden cerrahi düşünülmelidir. 3) Tümör çapının <8 cm olması ve tümör kapsülü veya kan damarlarına mikroskobik invazyon kanıtının olmaması rekürrens açısından düşük risk göstergesidir. Bu kriterleri karşılayan durumlarda takip planlanabilir. 4) Bireysel karar (özellikle agresif tedavi isteyen hastalarda): Ki67 ≥ 20, damar ve tümör kapsülüne mikroskobik invazyon varlığında tümör yatağına ek radyoterapi lehine karar; vena kavada tümör trombüsü varlığında ek streptozotosin lehine karar. 5) Tekrar cerrahi eğer tam rezeksiyon mümkün ve primer cerrahi ile rekürrens arasındaki süre <12 ay ise önerilir. Eğer bu süre <6 ay ise çoğu hasta rekürrensin rezeksiyonundan fayda göremeyeceği için en kısa zamanda sistemik tedavi başlanır.

Tablo 1. Avrupa Adrenal Tümör Çalışma Grubu (European Network for the Study of Adrenal Tumors- ENSAT) tarafından önerilen TNM evreleme sınıflandırması

Evre	ENSAT 2008
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-2, N1, M0 T3-4, N0-N1, M0
IV	T1-4, N0-N1, M1

T1, tümör boyutu ≤5 cm; T2, tümör boyutu >5 cm; T3, çevre dokuda tümör infiltrasyonu; T4, komşu organda tümör invazyonu veya vena kava veya renal vena venöz tümör trombüsü. N0, pozitif lenf düğümü yok; N1, pozitif lenf düğümü (leri). M0, uzak metastaz yok; M1, uzak metastaz mevcut.

ekarte edildi. Benzer şekilde preoperatif mineralokortikoid aşırı salınımının değerlendirilmesi amaçlı bakılan plazma aldosteron konsantrasyonu/plazma renin aktivitesi <30 normal kabul edildi. Dosya verilerinde feokromasitoma ekartasyonu için bakılan 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin düzeyleri normal referans aralığında olan hastalarda feokromasitoma ekarte edildi.

Postoperatif hastaların dosya bilgilerinden klinik, biyokimyasal tetkikler ve abdomen bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) veya florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) görüntüleme imajları detaylı olarak incelenerek, izlemde nüks ve metastaz gelişimi varlığı araştırıldı. Nüks veya metastaz gelişen hastalarda lokalizasyon ve gelişim süreleri incelendi. Hastalarda ayrıca postoperatif izlemlerinde adjuvan mitotan, sistemik kemoterapi, radyoterapi uygulanımı ve uygulanan tedavilere yanıtlar değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistiksel veriler, sayısal değişkenler için medyan (min-max), kategorik değişkenler için frekans ve yüzde olarak belirtildi. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier eğrileri ile analiz edildi; faktörler logrank testleri kullanılarak belirlendi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için IBM SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics; Armonk, NY, ABD) versiyon 20 kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza dâhil edilen 15 hastanın 5'i (%33,3) kadın, 10'u (%66,7) erkekti. Ortalama tanı yaşları 52,45 (29,52-72,13) idi. Tümör 7 hastada (%46,7) sağ adrenal, 8 hastada (%53,3) ise sol adrenal bez lokalizasyonunda idi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve histopatolojik değerlendirmeleri, tedavileri ve takipleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Postoperatif yedi hastaya (%46,7) adjuvan tedavi verilmezken, üç hastaya (%20) tek başına mitotan tedavisi, iki hastaya (%13,3) sistemik kombine kemoterapi ile mitotan ve iki hastaya da (%13,3) radyoterapi ile mitotan tedavileri verilmişti. Bir hastaya (%6,7) tümör yatağına adjuvan radyoterapi ve sistemik kemoterapi uygulanmıştı. Hiçbir hastada palyatif radyoterapi gereksinimi olmadı.

Adjuvan tedavide hastalara mitotan 1000 mg/gün dozunda başlanarak haftada 500 mg doz artışı ile hedef kan mitotan düzeyi 14-20 mg/L olacak şekilde izlemlerinde doz ayarlamaları yapılmıştı. Mitotan düzeyleri ilk 3 ay boyunca 2-3 haftada bir ölçüldü. Serum mitotan düzeyi hedef aralığa ulaştığında periyot aralıkları uzatıldı. İzleme tedavi sürdüğü sürece devam edildi. Hastalara aynı zamanda mitotan tedavisi ile eş zamanlı hidrokortizon tedavisi başlanmış olup ilaç dozu hastanın klinik bulguları gözlemlenerek ayarlanmıştı. İzlemde kan basıncı, serum potasyum, plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri ile takip edilerek mineralokortikoid eksikliği gelişen hastalara fludrokortizon tedavileri başlanmıştı.

Çalışmamıza dahil edilen 15 hastanın üçü adjuvan sistemik kemoterapi almıştı. Kemoterapi olarak iki hastaya EDP (etoposid, doxorubisin, cisplatin) rejimi verilmişti. 1 hasta ise EDP protokolü ve eş zamanlı mitotan tedavisi sonrası izleminde progresyon

saptanması nedeniyle onkoloji bölümünce başlanmış olan pacilitaksel kemoterapisine devam etmekte idi. Hastalarımızdan üçü postoperatif ilk üç ay içinde tümör yatağına radyoterapi almıştı.

Hastalar operasyon sonrası ortalama 21 (1-42) ay takip edildi. İzlemede toplam 7 hastada (%46,7) lokal nüks geliştiği gözlemlendi. Ortalama nüks görülme zamanı 8 (2-24) ay idi. 3 hasta nüks nedeni opere edilmişti. Hastaların izleminde 6 (%40) hastada ise metastaz gelişmişti. Bir hastaya sürrenalektomi ve bir hastaya parsiyel hepatektomi olmak üzere toplam 2 hastaya metastazektomi uygulanmıştı. İzlemede dokuz hasta (%60) eksitus oldu.

Çalışmamıza dahil edilen kadın hastalarda genel sağkalım süresinin $30,48 \pm 9,53$ ay, erkek hastalarda ise $27,16 \pm 4,74$ ay olduğu görüldü. Hastaliksız sağkalım ise kadınlarda $15 \pm 6,1$ ay iken erkeklerde $26,17 \pm 4,03$ ay idi. Cinsiyet ile toplam ve hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Evre I ve evre II AKK'li hastalarda genel sağkalım süresi $24,35$ hastaliksız sağkalım $24,35 \pm 4,07$ ay iken, evre III AKK'li hastalarda bu süre $27,77 \pm 5,31$ ay saptandı. Hastaliksız sağkalım sürelerine bakıldığında ise evre I ve evre II hastalarda bu sürenin $18,50 \pm 6,83$ ay, evre III hastalarda $24,51 \pm 3,99$ ay olduğu görüldü. Çalışmamızda hastalık evresinin toplam ve hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı.

Hormon inaktif 11 hastada genel sağkalım $29,69 \pm 5,2$ ay, hastaliksız sağkalım $19,79 \pm 3,77$ ay iken hormon aktif hastalarda genel sağkalım $24,95 \pm 9,13$ ay, hastaliksız sağkalım $30,30 \pm 4,46$ ay saptandı. Çalışmamız sonucunda hormon aktivasyonunun sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

Çalışmamızda toplam dokuz hastanın patolojik değerlendirmelerinde Ki-67 ekspresyonu değerlendirilmişti. Bu nedenle tümör Ki-67 indeksinin sağkalım üzerine etkisi hasta sayısının azlığı nedeniyle değerlendirilemedi. Benzer şekilde mitotik aktivite indeksinin de istatistiksel değerlendirmesi yapılamadı. Tümörün patolojik incelemesinde tümörde nekroz varlığının ise genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım süreleri üzerine anlamlı etki göstermediği görüldü.

Çalışmamızda Kaplan-Meier eğrisi ile hesaplanan hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım eğrileri Şekil 2'de gösterilmiştir. Hastaliksız sağkalım $23,32 \pm 3,69$ ay olarak saptandı (%95 CI 16,10;30,55) Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler analiz edildi. Tam anındaki evre, hormonal aktivite, cinsiyet, operasyon türü, tedavi ve nekroz varlığının sağkalım üzerine etkileri incelendi. Bu değişkenlerin hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (Tablo 3). Mevcut sonuçlar çalışmamıza dâhil edilen hasta sayısının az olması ile ilişkilendirildi. Genel sağkalım ise $36,6 \pm 10,78$ ay olarak saptandı (%95 CI 15,47;57,74). Genel sağkalımı etkileyen faktörler analiz edildiğinde cinsiyet, evre, hormonal aktivite, nüks ve metastaz gelişiminin sağkalım üzerine

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri, tedavi, histopatolojik değerlendirme ve takibi ile ilgili veriler

Cinsiyet	Kadın	5 (%33,3)
	Erkek	10 (%66,7)
Tanı Anında Yaş	(yıl)	52,45 (29,52-72,13)
Evre	I	3 (%20)
	II	1 (%6,7)
	III	11 (%73,3)
	IV	0
Lokalizasyon	Sağ	7 (%46,7)
	Sol	8 (%53,3)
Hormonal Aktivite	Yok	11 (%73,3)
	Var	4 (%26,7)
	• Kortizol	1 (%6,7)
	• Kortizol + DHEAS	3 (%20)
Açık/Laparoskopik	Açık cerrahi	12 (%80)
	Laparoskopik	3 (%20)
Adrenal/En blok	Adrenalektomi	6 (%40)
	En blok	9 (%60)
Rezeksiyon	Rx	2 (%13,3)
	R0	7 (%46,7)
	R1	4 (%26,7)
	R2	2 (%13,3)
Mitotik Aktivite	Yüksek	4 (%26,7)
	Düşük	1 (%6,7)
Nekroz	Var	9 (%60)
	Yok	6 (%40)
Ki67	Yüksek	7 (%77,8)
	Düşük	2 (%22,2)
Tedavi	Yok	7 (%46,7)
	Mitotan	3 (%20)
	Mitotan+RT	2 (%13,3)
	Mitotan+Sistemik KT	2 (%13,3)
	RT+Sistemik KT	1 (%6,7)
Nüks ve metastaz	Ketokonazol	2 (%13,3)
	Nüks Gelişimi	7 (%46,7)
	Nüks Operasyon	3 (%20)
	Nüks süresi	8 (2-24) ay
	Metastaz Gelişimi	6 (%40)
	Metastazektomi	2 (%13,3)

DHEAS: dehidroepiandrosteron sülfat; RT: radyoterapi; KT: kemoterapi

etkisi gözlenmedi (Tablo 4). Adjuvan tedavinin ise sağkalımı anlamlı bir şekilde uzattığı görüldü ($p=0,006$). Şekil 3'te tedavi alan ve almayan hastaların genel sağkalım eğrileri gösterilmiştir. Adjuvan tedavi hariç diğer değişkenlerin sağkalım üzerine etkilerinin gözlenmemesi hasta sayısının az olmasına bağlandı.

Tartışma

Adrenokortikal karsinom nadir görülen, agresif seyirli bir endokrin malignitedir. Toplam 5 yıllık sağkalım %35'ten azdır. Çalışmamızda ortalama genel sağkalım süresi $36,60 \pm 10,78$ ay olarak saptanmıştır. Tam cerrahi rezeksiyonun sağkalımı uzatan en önemli faktör olması nedeniyle ilk cerrahi operasyonun başarısı çok önemlidir.^[3] Çalışmamızda tam rezeksiyonun hastaliksiz ve genel sağkalıma etkisi hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Bununla birlikte operasyon sonrası tam cerrahi rezeksiyon sağlanan hastalarda nüks gelişimi, tam rezeksiyon sağlanamayanlara göre istatistiksel anlamlı fark göstermezken, metastaz gelişimi tam rezeksiyon sağlanabilen hastalarda istatistiksel anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Prognozda önemli parametrelerden biri de tanı anındaki evredir. Çalışmamızda evre I ve II hastalar ile evre III hastalar karşılaştırıldığında hastaliksiz sağkalım ve toplam sağkalım olanları evre I-II hastalarda evre III hastalara göre bir miktar düşük saptanmış olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Mevcut sonuçların hasta sayılarının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

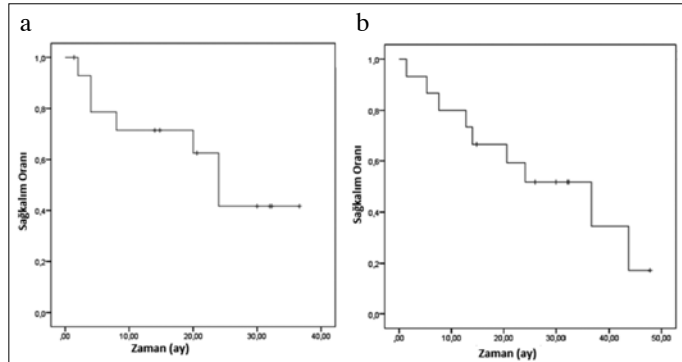
Adrenokortikal karsinomda, invaziv kitlelerde açık cerrahi önerilirken, tümör çapının 10 cm'den küçük olduğu ve çevre dokuya invazyonun gözlenmediği lokalize evre I ve II tümörlerde laparoskopik ya da açık cerrahi uygulanması konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Laparoskopik adrenalectominin morbiditeyi ve hastanede kalış süresini azaltmadaki faydaları bilinmektedir. Ancak literatürde laparoskopik cerrahi sonrası lokoregional nüksün arttığına dair yayınlar bulunmaktadır.^[14,15] Bu nedenle AKK'lerde genel yaklaşım olarak açık cerrahi operasyon önerilmekle birlikte, 8 cm'den küçük ve preoperatif invazyon bulgusu

olmayan tümörlerde laparoskopik cerrahi uygulanacaksa operasyonun mutlaka deneyimli merkezlerde yapılması önerilmektedir.^[2] Bizim çalışmamıza dâhil edilen 15 hastadan 12'sine (%80) açık adrenalectomi uygulanırken, 3 hastaya (%20) laparoskopik adrenalectomi uygulanmıştır. Çalışmamız sonucunda laparoskopik cerrahi uygulanan hastalar ile açık cerrahi operasyon uygulanan hastalar arasında ortalama sağkalım, lokal nüks ve metastaz gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde AKK'lerin kadınlarda bir miktar daha sık görüldüğü bilinmektedir.^[4] Merkezimizde 10 yıllık hasta serimizi incelediğimiz çalışmamızda erkek hasta sayımızın daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda cinsiyet ile nüks, metastaz gelişim süreleri, ortalama sağkalım ve hastaliksiz sağkalım süreleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında prognoza yönelik bu parametrelerde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Adrenokortikal karsinomların yaklaşık %60'ında aşırı adrenal hormon salınım bulguları mevcuttur. Aşırı glukokortikoid salınımı varlığında santral obezite, aydede yüzü, yüzde pletore, hirsutizm, proksimal miyopati, kolay morarma, kırmızı-mor stria, hipertansiyon, diyabet gibi Cushing Sendromu klinik bulguları gözlenebilmektedir. Aldosteron üreten AKK'larda hipertansiyon ve belirgin hipokalemi mevcuttur. Aşırı androjen salınımı varlığında kadınlarda hirsutizm ve ses kalınlaşması, erkek tipi kellik ve oligomenore gibi virilizasyon bulguları saptanabilir. Östrojen salgılayan tümörler ise erkek hastalarda jinekomasti ve testiküler atrofiye yol açabilmektedir.^[4] En sık olarak saptanan hormon artışları hiperkortizolemi ve hiperkortizolemi ile birlikte hiperandrojenemi olarak bildirilmektedir.^[4,18] Çalışmamıza 15 hastanın 4'ünde (%26,6) hiperkortizolemi saptanmıştır. Bir hastada tanı anında Cushing sendromu saptanmıştır. Bir hastada preoperatif tetkiklerde primer tümörden hormon salgılanmazken, postoperatif gelişen lokal nüks aşikâr Cushing kliniği gelişmesine neden olmuştur. Diğer 2 hastada ise subklinik Cushing sendromu saptanmıştır. Çalışmamıza dâhil edilen 15 hastanın 3'ünde (%20) tümörden androjen salgılandığı görülmüştür. Bu hastalar aynı zamanda hiperkortizolemisi olan hastalardır. Hiçbir hastamızda izole androjen salınımı ve aldosteron salınımı gözlenmemiştir. Çalışmamız sonucunda tümörden aşırı hormon salınımının sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı olumsuz katkısı görülmemiştir.

Adjuvan medikal tedavide mitotan önemli bir yer tutar. Mitotan oral yoldan alındığında yaklaşık %60 oranında absorbe olur. Yağ dokusu, karaciğer, beyin ve adrenal bezlerde depolanır. Bu nedenle tedavide 4-6 gram gibi yüksek dozlara ihtiyaç duyulur. Tedaviye düşük dozla başlayıp, kan mitotan düzeyleri takip edilerek, ilaç düzeyi terapötik kan konsantrasyonu olan 14-20 mg/L aralığında tutulmalıdır.^[8,19] Aynı zamanda ilacın adrenolitik etkisinden dolayı, mitotan alan tüm hastalara adrenal yetmezlik gelişimini önlemek amaçlı standart dozların üzerinde glukokortikoid ve gereken durumlarda mineralokortikoid tedavi verilmelidir. Glukokortikoid dozu hastaların klinik bulguları



Şekil 2. a, b. Hastaliksiz sağkalımı (a) ve toplam sağkalımı (b) gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Tablo 3. Hastalısız sağkalıma etki eden faktörler			
	Sağkalım±Standard hata	%95 CI	p
Cinsiyet			
Kadın	15±6,1	3,04;26,92	0,296
Erkek	26,17±4,03	18,27;34,06	
Evre			
Evre I+II	18,5±6,83	5,11;31,89	0,710
Evre III	24,51±3,99	16,70;32,32	
Hormon aktivite			
Var	30,3±4,46	21,6;39,03	0,436
Yok	19,79±3,77	12,4;27,17	
Cerrahi			
Adrenalektomi	20,33±4,86	10,8;29,87	0,804
En blok	24,07±4,77	14,73;33,41	
Nekroz			
Var	24,16±4,52	15,3;33,02	0,813
Yok	19,72±5,61	8,73;30,71	
Tedavi			
Var	24,92±4,59	15,92;33,92	0,625
Yok	20±5,11	9,99;30,01	

göz önüne alınarak düzenlenir. Mineralokortikoid ihtiyacı, izlemde hastaların renin aldosteron düzeyleri takip edilerek ve postural hipotansiyon gibi mineralokortikoid eksikliği düşün-dürecek semptomlar değerlendirilerek belirlenir.^[2] Çalışmamıza dâhil edilen 15 hastanın 4'ü adjuvan mitotan tedavisi almıştır. Hastalara mitotan tedavisi ile eş zamanlı ortalama 15 mg/gün prednizolon ve izlemde ihtiyacı olan hastalara 0,1-0,2 mg/gün fludrokortizon tedavi verilmiştir.

Mitotan kan düzeyleri 20 mg/dL'yi aştığında başta gastrointestinal ve nörolojik sistem bulguları olmak üzere mitotana bağlı yan etkiler görülür.^[4] Bizim çalışmamızda adjuvan mitotan tedavi alan 1 hasta bulantı, kusma ve uykuya eğilim şikâyetleri nedeniyle hospitalize edilmiştir. Mitotan ilaç düzeyi 27 saptanan hastada tedaviye ara verilmiş, palyatif tedaviler sonrası semptomlarda düzelme olduğunda düşük doz ile ilaca yeniden başlanmıştır.

Adrenokortikal karsinomlu, adjuvan mitotan tedavisi alan hastalarda, tedavi süresince, periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri, lipit düzeyleri ve tam kan sayımı takibi yapılması önerilmektedir.^[2] Hastalarımızın izlemlerinde mevcut testlerde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Mitotan tedavisi alan ve almayan 177 AKK tanılı hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, mitotan alan grupta rekürrens

Tablo 4. Genel sağkalıma etki eden faktörler			
	Sağkalım±Standard hata	%95 CI	p
Cinsiyet			
Kadın	30,48±9,53	11,81;49,15	0,478
Erkek	27,16±4,74	17,87;36,45	
Evre			
Evre I+II	24,35±4,07	16,38;32,32	0,967
Evre III	27,77±5,31	17,37;38,18	
Hormon aktivite			
Var	24,95±9,13	7,06;42,84	0,924
Yok	29,69±5,2	19,49;39,88	
Cerrahi			
Adrenalektomi	36,3±6,52	23,52;49,08	0,199
En blok	23,67±5,85	12,21;35,12	
Nekroz			
Var	25,01±5,14	14,93;35,09	0,246
Yok	34,23±7,95	18,66;49,81	
Tedavi			
Var	38,96±4,21	30,72;47,21	0,006
Yok	15±3,88	7,39;22,61	
Nüks gelişimi			
Var	26,74±7,46	12,11;41,37	0,988
Yok	26,05±4,77	16,71;35,4	
Metastaz gelişimi			
Var	30,29±6,56	17,25;43,34	0,623
Yok	24,57±5,25	14,29;34,35	

ve hastalığa bağlı ölüm riski, almayan gruba göre düşük, medyan rekürrenssiz sağkalım ve genel sağkalım ise anlamlı yüksek saptanmıştır.^[20] Çalışmamızda hasta sayımızın azlığı adjuvan tedavide sadece mitotan alan grubun istatistiki değerlendirmesine olanak vermemiştir.

Adrenokortikal karsinomlar en sık karaciğer, akciğer, kemik ve abdominal lenf nodlarına metastaz yapmaktadır.^[21] Bizim çalışmamızda ise metastazlar en sık karaciğer ve kemiğe olmak üzere akciğer, karşı sürrenal bez ve orbitada gözlemlendi. Adrenokortikal karsinomlarda hızlı ilerleyen ya da yaşamı tehdit eden metastatik hastalıkta ya da mitotan tedavisi altında progresyon gelişen hastalarda sitotoksik kemoterapi önerilmektedir.^[2] AKK'lerde çeşitli kemoterapi protokolleri denenmiş olup etkinliği en yüksek olması nedeniyle günümüzde önerilen mitotanla kombine olarak EDP-M ve Sz-M kemoterapileridir. Bu iki kemoterapi protokolünün etkinlikleri İleri ya da Metastatik Adrenokortikal Karsinom Tedavisinde İlk Uluslararası Randomize Çalışma

[First International Randomized trial in advanced or Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment (FIRM-ACT)] çalışmasında karşılaştırılmıştır.^[22] EDP-M alan grupta yanıt oranı daha yüksek (%23,2'e karşı %9,2), progresyonsuz sağkalım daha uzun (5,0 aya karşı 2,1 ay) bulunmuştur. Mevcut çalışma verilerine dayanarak günümüzde 1. basamak kemoterapi seçiminde EDP-M kemoterapisi önerilmektedir.^[2] Çalışmamızda sitotoksik kemo-terapi almış hastalarda sağkalım ve remisyon hasta sayısı azlığı nedeni değerlendirilememiştir.

Aşırı hormon salgısı olan AKK vakalarında (özellikle Cushing sendromu), prognoz zayıftır ve yaşam kalitesi belirgin olarak bozulmuştur. Mitotan AKK hipersekresyonunun kontrolünde yetersizdir. Bu nedenle adrenostatik ilaçlar kullanılmalıdır. Ketokonazol (400-1200 mg/gün) en çok kullanılan ilaçtır, mitotan ile kombine edilebilir.^[3] Çalışmamızda aşikâr Cushing sendromu olan 2 hastada hiperkortizolemiyi kontrol altına almak amacıyla ketokonazol tedavisi verilmiştir.

Adrenokortikal karsinomlar radyoterapiye dirençli tümörler olarak bilinmekle birlikte adjuvan tedavide bir diğer yöntem operasyon sonrası tümör yatağına radyoterapi uygulanmasıdır.^[23] Literatürde radyoterapinin tümör rekürrens oranlarını arttırdığına ve değiştirmedeğine dair yayınlar bulunmakla birlikte cerrahi sonrası rezidü mikroskobik tümörlerde (R1), rezidü makroskobik dokunun (R2) reopere edilemediği durumlarda ve rezidü varlığı bilinemediğinde (RX) tümör yatağına radyoterapi uygulanması önerilmektedir.^[20,23-25]

Adrenokortikal karsinomlarda radyoterapi, adjuvan tedavi dışında palyatif tedavi amaçlı da uygulanabilmektedir. Metastaza bağlı nörolojik semptomlar ve ağrı palyasyonunda radyoterapi etkili bulunmuştur. Kemik ve beyin metastazlarında da radyoterapi

önerilmektedir.^[26] Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde palyatif radyoterapi uygulanma ihtiyacı olmamıştır.

Çalışmamızda kısıtlı sayıda hastaya farklı adjuvan tedaviler uygulanmıştır. Hasta sayılarının azlığı nedeniyle her bir adjuvan tedavinin prognoza katkısı ayrı ayrı istatistiksel olarak incelenememiştir. Bununla birlikte operasyon sonrası adjuvan tedavi alan ve almayan hastaların istatistiki değerlendirmesinde adjuvan tedavinin genel sağkalımı anlamlı şekilde arttırdığı gözlenmiştir. Mevcut bulgular literatürle benzerlik göstermektedir. Ancak çalışmamızda adjuvan tedavinin hastalısız sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanamamıştır. Mevcut sonuçların çalışmamıza dahil edilen hasta sayılarımızın az olması ile ilişkili olabileceği kanaatine varılmıştır.

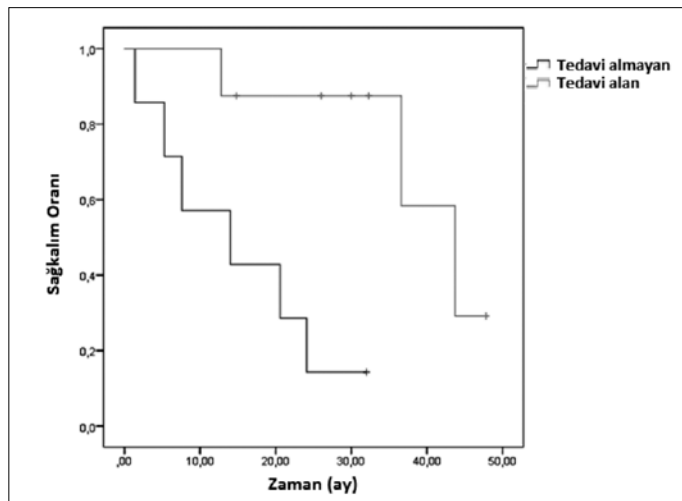
Avrupa Medikal Onkoloji Derneği'nin kılavuzuna göre operasyon sonrası tam rezeksiyon sağlanan hastalarda 3 ay aralıklarla abdomen BT (ya da MRG), toraks BT çekilmesi ve başlangıçta hormon salınımı mevcut hastalarda hormonal değerlendirme yapılması önerilmektedir. Lokal ileri ya da metastatik hastalarda uygulanan tedaviye göre izlem aralıkları kısaltılabilmektedir. Adrenokortikal karsinomlarda PET görüntülemenin rolü halen net değildir.^[2] İzlem sadece BT ile ya da BT ve PET çekimi birlikte yapılabilir.^[3]

Çalışmamızdaki önemli kısıtlılıklar çalışmamızın retrospektif yapılmış olması ve hasta sayısının azlığıdır. Hasta sayımızın azlığı prognoza etki edebilecek parametrelerin tamamında istatistiksel değerlendirmeye olanak vermemiştir. Bununla birlikte hasta sayılarımızın az olmasına rağmen adjuvan tedavinin genel sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle AKK'li hastalar mutlaka postoperatif adjuvan tedavi ihtiyacı açısından değerlendirilmeli, takip ve tedavileri deneyimli merkezlerce sürdürülmelidir.

Sonuç olarak, AKK agresif seyirli bir endokrin malignitedir. Prognozda en önemli faktörler tanı anındaki evre ve cerrahi tam rezeksiyonun sağlanabilmesidir. Bununla birlikte AKK'lerde tam rezeksiyon sağlansa bile rekürrens oranının yüksek olması nedeniyle hastalarda mitotan, radyoterapi veya sistemik kemoterapi gibi adjuvan tedavilere ihtiyaç duyulabilmektedir. Çalışmamızda adjuvan tedavinin prognoz üzerinde anlamlı katkısı saptanmış olmakla birlikte prognozda önemli diğer parametrelerde anlamlı fark saptanamamıştır. Daha fazla hasta serilerini içeren, geniş kapsamlı çalışmalar ile AKK'lerde prognoza katkısı olabilecek ek faktörlerin daha net ortaya koyulabileceği düşünülmektedir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Uludağ University School of Medicine.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.



Şekil 3. Tedavi alan ve tedavi almayan hastalardaki toplam sağkalım eğrisi

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – P.Ş.; Design – S.C.; Supervision – C.E.; Resources – Ö.Ö.G., C.E.; Materials – A.B.Ş.; Data Collection and/or Processing – A.B.Ş. H.P.; Analysis and/or Interpretation – E.E., S.C.; Literature Search – P.Ş., Ö.Ö.G., E.E.; Writing Manuscript – P.Ş., S.C.; Critical Review – S.C., E.E., C.E.; Other – A.B.Ş., P.Ş., H.P.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – P.Ş.; Tasarım – S.C.; Denetleme – C.E.; Kaynaklar – Ö.Ö.G., C.E.; Malzemeler – A.B.Ş.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – A.B.Ş. H.P.; Analiz ve/veya Yorum – E.E., S.C.; Literatür Taraması – P.Ş., Ö.Ö.G., E.E.; Yazıyı Yazan – P.Ş., S.C.; Eleştirel İnceleme – S.C., E.E., C.E.; Diğer – A.B.Ş., P.Ş., H.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004;22:838-45. [\[CrossRef\]](#)
- Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii131-8. [\[CrossRef\]](#)
- Glover AR, Ip JC, Zhao JT, Soon PS, Robinson BG, Sidhu SB. Current management options for recurrent adrenocortical carcinoma. *Onco Targets Ther* 2013;6:635-43.
- Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2027-37. [\[CrossRef\]](#)
- Elsayes KM, Emad-Eldin S, Morani AC, Jensen CT. Practical approach to adrenal imaging. *Radiol Clin North Am* 2017;55:279-301. [\[CrossRef\]](#)
- Bancos I, Tamhane S, Shah M, Delivanis DA, Alahdab F, Arlt W, et al. The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016;157:65-80. [\[CrossRef\]](#)
- Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucskey P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 2009;115:243-50. [\[CrossRef\]](#)
- Sisman P, Ersoy C. The Treatment and Follow up of Adrenocortical Carcinoma. *Med-Science* 2015;4:2098-108. [\[CrossRef\]](#)
- Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 2001;25:914-26. [\[CrossRef\]](#)
- National Institutes of Health 2002 NIH state of the science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma'). *NIH Consens State Sci Statements* 19:1-25.
- Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol* 2010;58:609-15. [\[CrossRef\]](#)
- Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, Zaggia B, Bollito E, Volante M, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol* 2010;57:873-8. [\[CrossRef\]](#)
- Donatini G, Caiazzo R, Do Cao C, Aubert S, Zerrweck C, El-Kathib Z, et al. Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): a retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. *Ann Surg Oncol* 2014;21:284-91. [\[CrossRef\]](#)
- Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A, Aupérin A, Goéré D, Dromain C, et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol* 2010;162:1147-53. [\[CrossRef\]](#)
- Cooper AB, Habra MA, Grubbs EG, Bednarski BK, Ying AK, Perrier ND, et al. Does laparoscopic adrenalectomy jeopardize oncologic outcomes for patients with adrenocortical carcinoma? *Surg Endosc* 2013;27:4026-32. [\[CrossRef\]](#)
- Touitou Y, Bogdan A, Lutton 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;9:1217-24. [\[CrossRef\]](#)
- Fassnacht M, Allolio B. What is the best approach to apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma? *Clin Endocrinol* 2010;73:561-5. [\[CrossRef\]](#)
- Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B. Adrenocortical carcinoma -- improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:45-51. [\[CrossRef\]](#)
- 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 Clin* 2001;96:371-7.
- Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2372-80. [\[CrossRef\]](#)
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2189-97. [\[CrossRef\]](#)
- Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johanssen S, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009;115:2816-23. [\[CrossRef\]](#)
- Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4501-4. [\[CrossRef\]](#)
- Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1992;112:963-70.
- Percarpio B, Knowlton AH. Radiation therapy of adrenal cortical carcinoma. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1976;15:288-92. [\[CrossRef\]](#)