

## NOTA CIENTÍFICA: MANEJO DEL CARCINOMA PRIMARIO DE CORTEZA SUPRARRENAL. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Isabel Sánchez Pedrique, Rosa María Martínez Castro, José Óscar Vidal Doce, Fernando Martín Acebes.

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Burgos. Burgos, España.

Correspondencia: para contactar con la autora accionar [aquí](#) (Isabel Sánchez Pedrique).

### **ABSTRACT:**

**Introducción:** El carcinoma suprarrenal primario es una patología muy poco frecuente, más típico de mujeres entre la cuarta y quinta décadas. Su tratamiento es fundamentalmente quirúrgico, y de la calidad de la resección (radicalidad y margen radial) depende el pronóstico. El tratamiento adyuvante con Mitotane puede prevenir las recurrencias, pero el pronóstico es muy malo, con una supervivencia global a los cinco años menor del 20%.

Presentamos la casuística de nuestro centro de pacientes operados entre 2000 y 2016 y revisamos el manejo de esta patología.

**Material y métodos:** Recogemos de manera retrospectiva los datos de los pacientes con carcinoma suprarrenal intervenidos en nuestro centro entre los años 2000 y 2016.

**Resultados:** Son seis mujeres y un varón. Tres consultaron por molestias abdominales inespecíficas, uno por síndrome paraneoplásico, otro por hipersecreción hormonal, y dos fueron diagnosticados incidentalmente. Cuatro tumores asentaban sobre la suprarrenal izquierda y tres sobre la derecha. Todos fueron sometidos a cirugía con intención radical, precisando dos pacientes resección de otros órganos. Tres pacientes con estadios avanzados (estadios III y IV) recibieron tratamiento adyuvante con Mitotane y Radioterapia.

Tres pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad durante el primer año postoperatorio, otro paciente presentó metástasis al diagnóstico. La tasa de supervivencia durante el primer año es del 83%, mientras que la tasa de supervivencia a los 5 años es del 40%.

**Conclusiones:** El carcinoma primario de glándula suprarrenal es una patología poco frecuente y de muy mal pronóstico. Es importante el diagnóstico temprano para realizar un tratamiento precoz, que debe ser multidisciplinar para intentar conseguir la mejor supervivencia.

**Palabras clave:** Adrenocortical Carcinoma, Mitotane, Adrenal Glands, Prognosis.

## **NOTA CIENTÍFICA:**

### **Introducción:**

El carcinoma de la corteza adrenal es una enfermedad muy infrecuente (1-2 casos por millón de habitante y año) [1] y de mal pronóstico, con una supervivencia a los 5 años menor al 30% [2,3].

Es más frecuente en mujeres (1.2-2.5 a 1). Su forma de presentación por edad es bimodal, con un pico de incidencia en menores de cinco años y otro en pacientes

entre la cuarta y la quinta décadas de la vida [2]. En general, los casos que afectan a niños son más agresivos y tienen mayores tasas de recurrencia y peor pronóstico.

Su forma de presentación más frecuente es la esporádica, aunque hay formas asociadas a enfermedades genéticas (síndrome de Li-Fraumeni, por mutaciones del gen TP53; síndrome de Beckwith-Wiedemann, por mutaciones en genes reguladores del crecimiento en el cromosoma 11; MEN-1) [5,6]. En las formas esporádicas se han objetivado mutaciones en diferentes genes destacando p53, IGF-2 (mutado también en los casos del Beckwith-Wiedemann, CTNNB1 (una beta catenina), etc.

En cuanto a sus formas de presentación, el 60% de los pacientes presenta clínica por hiperproducción hormonal, principalmente síndrome de Cushing (45%), que se manifiesta con exceso de peso, distribución característica de la grasa corporal y debilidad. Otros cuadros posibles son una combinación de síndrome de Cushing y virilización (25%) por hiperproducción de glucocorticoides y andrógenos y, en menor proporción, virilización, feminización o hiperaldosteronismo (<10%) [2,3]. En el 40% restante de los casos son tumores no funcionantes que cursan de manera subclínica o con sintomatología inespecífica, lo que retrasa su diagnóstico. El 80% de los casos en niños se manifiesta con virilización.

Estableceremos la sospecha diagnóstica en base a una buena anamnesis y un examen físico exhaustivo. Debemos realizar una evaluación metabólica y hormonal (niveles plasmáticos de glucosa, cortisol, potasio, corticotropina, andrógenos y estrógenos; producción de cortisol estimulada por dexametasona; niveles de orina de cortisol libre, metanefrinas y catecolaminas) con el fin de descartar siempre el feocromocitoma y el hiperaldosteronismo. Las alteraciones en los niveles plasmáticos de hormonas adrenales nos ayudan a establecer el origen adrenal del tumor, para diferenciarlo de posibles metástasis, y también se pueden

utilizar como marcadores tumorales durante el seguimiento, para detectar la presencia de tumor residual o recurrencia tras la exéresis del tumor primario. Para valorar la extensión tumoral y la reseabilidad emplearemos pruebas de imagen, como la TC, la RMN y la PET con fluorodesoxiglucosa, que nos ayudarán a detectar la presencia de enfermedad a distancia, siendo sus lugares de asiento más frecuente el hígado, el pulmón, los ganglios linfáticos y el hueso [3]. La confirmación histológica se puede obtener mediante PAAF. Se trata de una prueba que no distingue entre tumor benigno y carcinoma adrenal, pero sí que es capaz de diferenciar patología adrenal primaria de tumor metastásico. No es capaz de confirmar malignidad, si acaso de sugerirla; la malignidad la determinan la invasión local o las metástasis y también existe una escala histológica de Weiss bastante orientativa de la misma cuando no existen esos dos datos definitivos. Dicha escala emplea cinco criterios: 6 mitosis cada 50 campos de gran aumento, 25% de células de citoplasma claro, mitosis anómalas, necrosis o invasión capsular (factores asociados con malignidad); la escala va de 0 a 7 y si la suma es  $\geq 3$  es probable que la masa adrenal sea maligna [4]. Antes de realizar una PAAF, siempre debe descartarse el feocromocitoma para prevenir posibles complicaciones relacionadas con la punción (crisis hipertensivas) [7].

El estadiaje del carcinoma suprarrenal se realiza en función a la clasificación TNM, en base al tamaño del tumor, la afectación de los ganglios linfáticos y la presencia de enfermedad a distancia (ver **tablas 1 y 2**).

El tratamiento inicial es la cirugía, siendo la escisión radical el único tratamiento potencialmente curativo [11]. Se recomienda la cirugía agresiva, que debe incluir la exéresis en bloque del tumor potencialmente reseable junto con los órganos que se encuentren invadidos, si ésta existe (riñón, hígado, bazo, páncreas, estómago,

colon...). La infiltración de la cava o la trombosis tumoral de la misma no es una contraindicación para el tratamiento quirúrgico [11]. Aunque no se ha demostrado el beneficio de la linfadenectomía, se recomienda extirpar los ganglios linfáticos afectados [12], ya que hay estudios que sugieren que puede mejorar la supervivencia [13]. Si el tumor no puede ser resecado por completo, se ha postulado que la escisión de la mayor carga tumoral posible mejora la supervivencia, y puede ayudar a controlar la hipersecreción hormonal y mejorar la eficacia de otros tratamientos [10]. Las recomendaciones en cuanto a la elección de la vía de abordaje han variado en los últimos años, siendo el abordaje laparoscópico una aproximación segura y eficaz en manos expertas, sobre todo para tumores menores de 10 cm [14-17]. Incluso tras la resección radical, las tasas de recurrencia del carcinoma suprarrenal son de entre el 60 y el 80% [18].

| <b>T</b> |   |
|----------|---|
| Tx       | No se puede valorar la presencia de tumor primario.   |
| T0       | No hay evidencia de tumor primario  |
| T1       | Tumor < 5 cm, sin invasión extraadrenal.  |
| T2       | Tumor > 5 cm, sin invasión extraadrenal.  |
| T3       | Tumor de cualquier tamaño, con invasión local, pero sin invasión de otros órganos.                                  |
| T4       | Tumor de cualquier tamaño que invade otros órganos o infiltra vasos sanguíneos importantes (vena renal, vena cava). |
| <b>N</b> |   |
| Nx       | No se puede valorar la afectación de los nódulos linfáticos.  |
| N0       | Sin evidencia de metástasis ganglionares regionales.  |
| N1       | Metástasis en ganglios linfáticos regionales.   |
| <b>M</b> |   |
| M0       | Sin evidencia de metástasis a distancia.  |
| M1       | Metástasis a distancia.   |

**Tabla 1.** Estadificación TNM en su 8ª edición, AJCC-UICC 2017 [8]

| T           | N           | M  | Estadio |
|-------------|-------------|----|---------|
| T1          | N0          | M0 | I       |
| T2          | N0          | M0 | II      |
| T1          | N1          | M0 | III     |
| T2          | N1          | M0 | III     |
| T3          | Cualquier N | M0 | III     |
| T4          | Cualquier N | M0 | III     |
| Cualquier T | Cualquier N | M1 | IV      |

**Tabla 2.** Grupos pronósticos [8]

El tratamiento adyuvante con Mitotane ha demostrado que retrasa o previene las recurrencias en pacientes sometidos a resección primaria de la enfermedad, mejorando así la supervivencia. El Mitotane se recomienda en pacientes con elevado riesgo de malignidad o tumores de alto grado (Ki67 > 10%, > 20 mitosis por campo de gran aumento) [21], independientemente del tamaño tumoral. También se recomienda en casos en los que se produzca rotura del tumor en el acto quirúrgico y en tumores muy grandes. Se puede utilizar solo o en combinación con otros agentes (etopósido, cisplatino...). La monoterapia con Mitotane es el primer tratamiento indicado para pacientes en los que la cirugía es incompleta, irrealizable o está contraindicada.

Se recomienda mantener el tratamiento adyuvante con Mitotane durante al menos cinco años en pacientes de alto riesgo, y un mínimo de 2-3 años en pacientes de bajo riesgo [23]. Existe una gran variabilidad individual en la efectividad del Mitotane, siendo recomendable monitorizar sus niveles en sangre cada 4-6 semanas. También deben monitorizarse los niveles hormonales ya que la resección y el mitotane pueden generar insuficiencia adrenal lo que permite instaurar tratamiento sustitutivo si es preciso.

La radioterapia adyuvante se recomienda en pacientes con tumores incompletamente reseçados, con estadios avanzados, rotura tumoral durante la

resección y tumores de alto grado (>20 mitosis por campo, Ki67>10%). Su beneficio se limita a mejorar el control local de la enfermedad, pero no hay diferencias en la supervivencia. Debe comenzarse el tratamiento radioterápico lo antes posible tras la cirugía. También se puede emplear para paliar los síntomas de los tumores localmente avanzados o de las metástasis a distancia [25,26].

En las recurrencias, se recomienda la resección de las metástasis si éstas son accesibles, seguida de quimioterapia con Mitotane. Los mejores candidatos para reintervención son aquellos pacientes con enfermedad potencialmente resecable con un periodo libre de enfermedad de al menos un año después del tratamiento inicial.

Para los tumores avanzados al diagnóstico no hay un tratamiento curativo. Los síntomas por hipersecreción se pueden controlar con tratamiento farmacológico (metirapona –de elección, máximo 6g diarios en cuatro dosis-, mitotane combinado con ketoconazol -400 mg cada 8 horas- y mifepristona y etomidato han sido empleados en los casos de hipercortisolismo; bicalutamida en los casos que cursan con hiperandrogenismo) En muchas ocasiones, la enfermedad metastásica es fatal en menos de un año, aunque hay respuestas aceptables a la quimioterapia con Mitotane, en adición o no a otros agentes citotóxicos.

Si la enfermedad progresa a pesar de recibir tratamiento adyuvante con Mitotane, o en aquellos pacientes que tienen alto grado o rápida progresión de la enfermedad, está indicada la quimioterapia con otros citotóxicos (Cisplatino o Doxorubicina), con escasa respuesta [23,24].

A pesar de las opciones de tratamiento ya mencionadas, se trata de una enfermedad de muy mal pronóstico, con una supervivencia a los cinco años menor al 13% en fases avanzadas (ver **tabla 3**).

| Estadio  |     | Supervivencia a 5 años |
|--|-----|------------------------|
| T1 N0 M0   | I   | 83%                    |
| T2 N0 M0   | II  | 61%                    |
| T1 N1 M0<br>T2 N1 M0<br>T3 Cualquier N M0<br>T4 Cualquier N M0 | III | 50%                    |
| Cualquier T Cualquier N M1                                     | IV  | 13%                    |

**Tabla 3.** Supervivencia a los 5 años en función del estadio [9]

Los factores clínicos más importantes en relación con el pronóstico son el estadio clínico y el margen radial, estando la resección incompleta asociada con un peor pronóstico (supervivencia generalmente menor de un año). Los marcadores de proliferación, como el índice mitótico y la expresión del Ki67, también son factores pronósticos [18-21]. Hay algunos factores clínicos que determinan una peor supervivencia, como son la edad avanzada y la hipersecreción de cortisol [3].

### **Material y métodos:**

Analizamos los pacientes intervenidos quirúrgicamente en nuestro centro entre los años 2000 y 2016 con diagnóstico de carcinoma suprarrenal, y recogemos de manera retrospectiva los datos demográficos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y morbimortalidad postoperatoria. Analizamos también el seguimiento a largo plazo.

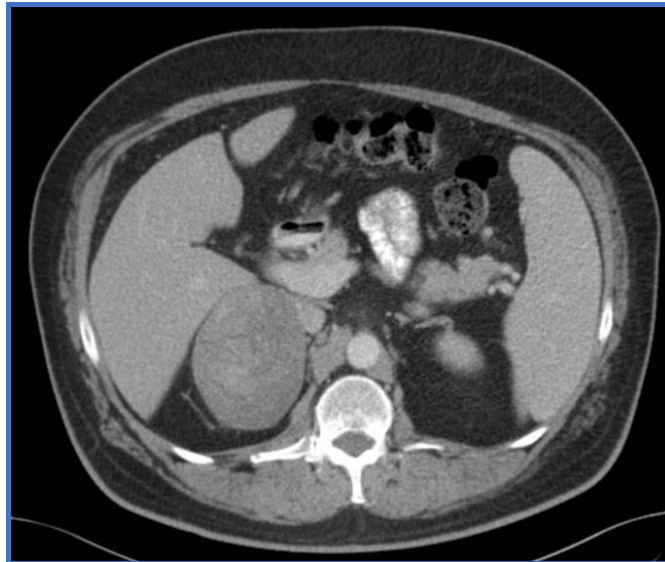
### **Resultados:**

Se trata de 6 mujeres y 1 varón, con una media de edad de 51 años (rango global 32-74). Tres pacientes (42%) consultaron por molestias abdominales inespecíficas. Un paciente (14%) presentaba clínica por hiperproducción de glucocorticoides. Otro paciente (14%) fue diagnosticado por presentar un cuadro de exantema cutáneo y fiebre, que fue etiquetado de síndrome paraneoplásico. Dos

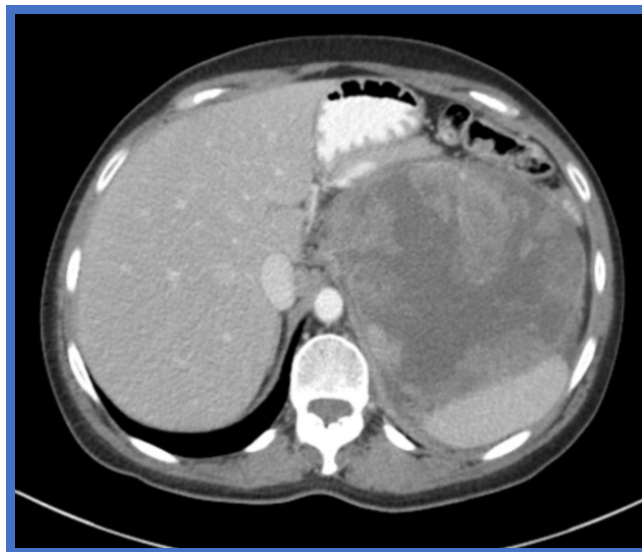


pacientes (28%) se encontraban asintomáticos, siendo diagnosticados de manera incidental con pruebas de imagen solicitadas por otro motivo.

A todos los pacientes se les realizó TC cervico-toraco-abdominal para estadiaje y valoración de reseccabilidad (ver ejemplos en **imágenes 1 y 2**). Únicamente los dos casos más recientes en el tiempo (una paciente con neoplasia estadio III diagnosticada en 2015 y un paciente estadio IV diagnosticado en 2016) disponen de PET complementario. En el resto de casos el estadiaje se realizó únicamente mediante TC.



**Imagen 1:** Neoplasia de glándula suprarrenal derecha.



**Imagen 2:** Neoplasia de glándula suprarrenal izquierda.

En cuanto a la localización del tumor, tres eran derechos y cuatro izquierdos. Los tamaños de las lesiones se recogen en la **tabla 4**. Según la clasificación ENSAT, un paciente se encontraba en el estadio I de la enfermedad, uno en estadio II, cuatro en estadio III y uno en estadio IV.

| Paciente        | A        | B         | C        | D         | E         | F         | G        |
|-----------------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Localización    | Derecha  | Izquierda | Derecha  | Izquierda | Izquierda | Izquierda | Derecha  |
| Tamaño (cm)     | 8,5x 5,3 | 10,3x8,9  | 7x5      | 17x14     | 4,9x4,1   | 15x14     | 10x8     |
| Estadio         | II       | III       | III      | III       | I         | III       | IV       |
| Vía de abordaje | Abierta  | Abierta   | Laparosc | Abierta   | Laparosc  | Abierta*  | Abierta* |

\*Asocia resección de otros órganos o estructuras.

**Tabla 4.** Características de los tumores (localización, tamaño, estadio) y vía de abordaje en cada paciente de la serie.

Se realizaron tres suprarrenalectomías derechas (dos abiertas y una laparoscópica) y cuatro izquierdas (tres abiertas y una laparoscópica). El paciente con enfermedad en estadio IV fue clasificado como estadio III de manera preoperatoria, con probable invasión local de la vena cava y una lesión en el hígado inespecífica desde el punto de vista de la imagen diagnóstica. En este caso la suprarrenalectomía asoció resección de la lesión hepática y resección parcial con venorrafia de la vena cava inferior, por infiltración local. Se demostró en el análisis diferido histológico que la lesión hepática se trataba de una metástasis de carcinoma suprarrenal. Otra paciente asoció esplenectomía por infiltración local del bazo.

En cuanto al estudio histológico de las piezas quirúrgicas, en uno de los casos la anatomía patológica fue de carcinoma anaplásico, en el resto, carcinoma de la corteza suprarrenal. Únicamente en tres de los casos se dispone de los valores de mitosis por campo e índice de proliferación (15, 20 y 30%) e índice mitótico (5x50, 10x50 y 37x50 CGA respectivamente). En un caso no se pudo determinar porque la

pieza presentaba áreas de necrosis muy extensas (ver **tabla 5**). Estos tres casos recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia y Mitotane por cumplir criterios de alto grado.

| Paciente                     | B  | C           | D                | E    | F                | G                |
|------------------------------|----|-------------|------------------|------|------------------|------------------|
| <b>Ki-67</b>                 |    |             | 15%              | NC * | 30%              | 20%              |
| <b>Índice mitótico</b>       |    | 2x50<br>CGA | 5x50<br>CGA      | NC * | 37x50<br>CGA     | 10x50<br>CGA     |
| <b>Tratamiento adyuvante</b> |    |             | Mitotane +<br>RT |      | Mitotane +<br>RT | Mitotane +<br>RT |
| <b>Recurrencia (meses)</b>   | 12 | 9           | No               | No   | 5                | 0                |
| <b>Exitus (meses)</b>        | 60 | 18          | No               | No   | 8                | No               |

**Tabla 5.** Datos histológicos de los tumores, tratamiento adyuvante, recidiva y *exitus*. NC\*: No conocido.

En cuanto a la morbilidad postoperatoria, se registraron dos casos de complicaciones mayores según la escala de Clavien - Dindo (un TEP periférico sin gran repercusión clínica, que fue tratado con anticoagulación, y un fallecimiento en el postoperatorio inmediato por insuficiencia respiratoria aguda).

La mediana de seguimiento es de 23 meses (entre 4 y 60 meses). En tres casos, con estadio III con afectación ganglionar, se produjo recurrencia local de la enfermedad y aparición de metástasis a distancia, a los 5, 9 y 12 meses. Los lugares de asiento más frecuentes de las metástasis fueron pulmón e hígado. Un paciente se sometió a cirugía de resección de una única metástasis pulmonar y tuvo que recibir radioterapia paliativa por síndrome de la vena cava superior. En el resto de los pacientes, las recurrencias se han tratado con quimioterapia (Mitotane asociado a otros agentes citotóxicos, fundamentalmente cisplatino). El paciente cuyo estadiaje fue IV al inicio ha recibido radioterapia adyuvante además de quimioterapia.

En nuestra serie, la supervivencia al año es del 83% (5/6 evaluables), con tres pacientes fallecidos por complicaciones en relación con la progresión de la enfermedad a los 60, 17 y 8 meses tras la cirugía. La supervivencia a los 5 años es del 40%, aunque el paciente con enfermedad en estadio IV no se incluye en esos datos porque no cumple el tiempo de observación. Se trata de un paciente con enfermedad estable y actualmente en tratamiento quimio y radioterápico a los 14 meses de la intervención.

### **Discusión:**

En nuestros pacientes, el tamaño y la invasión de órganos adyacentes son decisivos a la hora de elegir la vía de abordaje. Pese a que clásicamente se contraindicaba el abordaje de estos tumores por vía laparoscópica, el desarrollo de estas técnicas ha favorecido que, en nuestros días, sea una opción segura y con buenos resultados oncológicos si se lleva a cabo por cirujanos experimentados. En nuestro centro, a pesar de disponer de un equipo quirúrgico experimentado y especializado en la cirugía tumoral endocrinológica tanto por vía abierta como por vía laparoscópica, se opta como casi todos los grupos internacionales que hacen laparoscopia, por la vía de abordaje mínimamente invasiva en caso de tumores pequeños en los que se descarte afectación de otros órganos que implique resección en bloque o control vascular complejo.

En cuanto a otras vías de abordaje que se están extendiendo actualmente, como el abordaje laparoscópico retroperitoneal, no disponemos de experiencia en su realización ni en el manejo de las complicaciones, por lo que optamos por abordaje laparoscópico estándar por vía intraperitoneal con el paciente en decúbito, en caso

de considerar indicada esta vía de abordaje. Al tratarse de una patología tan infrecuente, resulta difícil adquirir experiencia con nuevas técnicas.

A pesar de la subespecialización en nuestro medio de los cirujanos en patología endocrina, lo que teóricamente puede mejorar los resultados del tratamiento quirúrgico, las recurrencias son frecuentes y el pronóstico es malo, con una supervivencia muy pobre que no ha cambiado mucho en los últimos años, ni tan siquiera con el seguimiento de los incidentalomas. A este respecto, nuestros resultados son muy similares a los publicados por otros grupos [3].

### **Conclusiones:**

El carcinoma primario de corteza suprarrenal es una enfermedad muy poco frecuente, y con muy mal pronóstico.

Es importante establecer una sospecha clínica razonable en pacientes con síntomas para intentar llegar a un diagnóstico temprano que permita un tratamiento precoz para intentar mejorar la supervivencia.

El manejo multidisciplinar de estos pacientes, que pueden necesitar tratamiento por diferentes especialistas, es fundamental para conseguir los mejores resultados en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

**Declaraciones y conflicto de intereses:** Todos los autores han revisado y aprobado el manuscrito, y ninguno presenta conflicto de intereses alguno en cuanto a su contenido y publicación. No ha sido remitido a ninguna otra publicación biomédica. Esta serie ha sido presentada en formato póster en el XIX Congreso de la Asociación de Cirujanos de Castilla y León de Burgos (7-8 junio 2017) y en la XXI Reunión Nacional de Cirugía de Málaga (18-20 octubre 2017).

### **Referencias bibliográficas:**

- [1] Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol.* 2003;169(1):5.
- [2] Allolio B, Fassnacht M, Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2027.
- [3] Abiven G 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(7): 2650.
- [4] Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:202.
- [5] Koch CA, Pacak K, et al. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5367. [6] Sidhu S, Sywak M, et al. Adrenocortical cancer: recent clinical and molecular advances. *Curr Opin Oncol.* 2004;16(1):13.
- [7] Jhala NC, Jhala D et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: analysis of 24 patients. *Cancer.* 2004;102(5):308.
- [8] Phan AT, Grogan RH, Rohren E et al. Adrenal Cortical Carcinoma. IN:AJCC Cancer Staging Manual, 8th. Amin MB (Ed), Springer. New York 2017. P911.
- [9] Fassnacht M, Johansson S, Quinkler M 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(2):243.
- [10] Allolio B, Hahner S, Weismann D et al. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol.* 2004;60(3):273.
- [11] Wängberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S et al. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(1):265.
- [12] Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg.* 2012 Feb;255(2):363-9.
- [13] Gerry JM, Tran TB, Postlewait LM et al. Lymphadenectomy for Adrenocortical Carcinoma: Is there a therapeutic benefit? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(Suppl 5):708.
- [14] Henry JF, Sebag F, Iacobone M et al. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J Surg.* 2002 Aug;26(8):1043-7.
- [15] Kebebew E, Siperstein AR, Clark OH, et al. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. *Arch Surg.* 2002;137(8):948.
- [16] Zini L, Porphiglia F, Fassnacht M et al. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. *Eur Urol.* 2011 Nov;60(5):1055-65.
- [17] Brix D, Allolio B, Fenske W et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncological outcome in 152 patients. *Eur Urol.* 2010;58(4):609.
- [18] Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic and molecular characterization. *J Clin Oncol.* 2002;20(4):941.
- [19] Berruti A, Fassnacht M, Baudin E. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. *J Clin Oncol.* 2010(23)e401-2.
- [20] Morimoto R, Satoh F, Murakami O et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor of recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocr J.* 2008;55(1):49-55.
- [21] Giordano TJ. The argument for mitotic rate-based grading for the prognostication of adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2011 Apr; 35(4): 471-3.
- [22] Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(23): 2372.

[23] Khan TS, Sundin A, Juhlin C *et al.* Vincristine, cisplatin, teniposide and cyclophosphamide combination in the treatment of recurrent or metastatic adrenocortical cancer. *Med Oncol.* 2004;21(2):167.

[24] Urup T, Pawlak WZ, Petersen PM. Treatment with docetaxel and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma, a phase II study. *Br J Cancer.* 2013;108(10):1994.

[25] Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L *et al.* Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer.* 2009;115(13):2816.

[26] Sabolch A, Feng M, Griffith K *et al.* Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Aug;80(5): 1477-84.