

# Carcinoma suprarrenal

## A propósito de un caso

Dres. Sandra Cardozo(\*); Carlos Barberousse(\*\*); Andrés Colet(\*\*\*); Pilar Serra(\*\*\*\*)

### Resumen

El carcinoma suprarrenal es una entidad infrecuente y de pobre pronóstico. Su mal pronóstico se vincula a su diagnóstico en general tardío. El surgimiento y desarrollo de los estudios imagenológicos (TAC, RMN) ha permitido su hallazgo en etapas más precoces. Dicho diagnóstico precoz sumado a una cirugía radical ofrece la mejor posibilidad de curación. Los tratamientos adyuvantes no han demostrado mejoras en la supervivencia.

En el presente trabajo se presenta el caso de una paciente de 16 años portadora de un síndrome de Cushing, signos de virilización y una gran tumoración retroperitoneal. Se discuten los aspectos diagnóstico, terapéuticos y pronósticos de la enfermedad.

Se concluye que la resección completa con criterio radical tanto del tumor primario como de las recidivas constituyen el único tratamiento efectivo.

*Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay en la Sesión Científica del 3 de abril de 2002*

\* *Residente de Clínica Quirúrgica 2*

\*\* *Asistente de Clínica Quirúrgica 2*

\*\*\* *Prof. Adjunto de Clínica Quirúrgica 2*

\*\*\*\* *Prof. Adjunto de Clínica Médica*

*Correspondencia: Av. Italia 4389 (603) CP 11400 Montevideo (Dra. S. Cardozo)*

*Clínica Quirúrgica "2" (Director Prof. Dr. L. Carriquiry)  
Hospital Maciel. Facultad de Medicina. Montevideo*

### Palabras Clave:

Carcinoma de la corteza suprarrenal  
Síndrome de Cushing

### Abstract

Adrenocortical carcinoma is a very rare entity with very poor prognostic. This poor prognostic depends on its late diagnostic. The development of imaging studies (TAC, RMN) has allowed an earlier diagnostic. This fact and radical surgery is the best option for healing. Other systemic treatments have not improved survival.

This study presents the case of a 16 year old patient with a Cushing syndrome, virilization signs and a retroperitoneal tumor. Diagnostic, therapeutic and prognostic aspects of this malady are discussed.

We conclude that complete and radical resection of primary or recurrent tumor is the only effective treatment.

### Key Words:

Adrenocortical carcinoma  
Cushing syndrome

## Introducción

El carcinoma suprarrenal es un raro tumor típicamente asociado a un pobre pronóstico.<sup>(1,2,3)</sup>

En EEUU su incidencia es estimada en 0,5-2 casos por millón de habitantes por año<sup>(2,4,5,6,7)</sup>, y da cuenta de un 0,02-0,2% de todas las muertes por cáncer.<sup>(1,2,8,9)</sup>

El diagnóstico precoz y la cirugía radical ofrecen los mejores resultados de supervivencia a largo plazo. Sin embargo el diagnóstico es frecuentemente tardío y en ocasiones solo se realiza en estadios avanzados, debido a su rareza y a la localización profunda de las glándulas suprarrenales en el retroperitoneo.<sup>(10)</sup>

Esto lleva a una supervivencia global relativamente mala, con cifras de aproximadamente 20-35% a 5 años.<sup>(3,4,9,11,12,13)</sup>

Por otra parte, la baja ocurrencia de estos cánceres, impide al cirujano general ganar experiencia suficiente.<sup>(1,11)</sup>

En los últimos años, el advenimiento y la mejor calidad de los estudios imagenológicos, especialmente la tomografía axial computarizada (TAC), han permitido el diagnóstico en estadios más tempranos de la enfermedad y por tanto mejorar los resultados terapéuticos.

## Caso Clínico

Paciente de 16 años, sexo femenino, sin antecedentes familiares ni personales a destacar, que comienza un año antes del ingreso con alteraciones del ciclo menstrual, instalando posteriormente erupción a nivel facial, aumento del vello corporal y estrías en abdomen y muslos, constatándose además cifras elevadas de presión arterial, nicturia y calambres musculares de miembros inferiores.

Concomitantemente presentaba dolor a nivel de flanco y fosa lumbar izquierda, de tipo gravativo.

Del examen se destacaba un hábito cushingoi-  
de, y a nivel abdominal la presencia de una tumoración sobre cuadrante superior izquierdo, de 15 cm de diámetro, ligeramente redondeada, que per-

mitía introducir la mano por debajo de la parrilla costal y sin contacto lumbar interno (Fig. 1)



Figura 1. Hirsutismo. Distribución androide del vello pubiano y estrías en raíz de muslo.

De los exámenes de laboratorio se destacaba una hipopotasemia leve, con hipocalcemia e hipomagnesemia.

La ecografía abdominal, mostró un proceso sólido de origen retroperitoneal, de 15 x 12 x 9 cm, de contornos ondulados, ecogenicidad heterogénea y calcificaciones centrales.

El mismo desplazaba el riñón hacia abajo y el bazo hacia afuera y arriba.

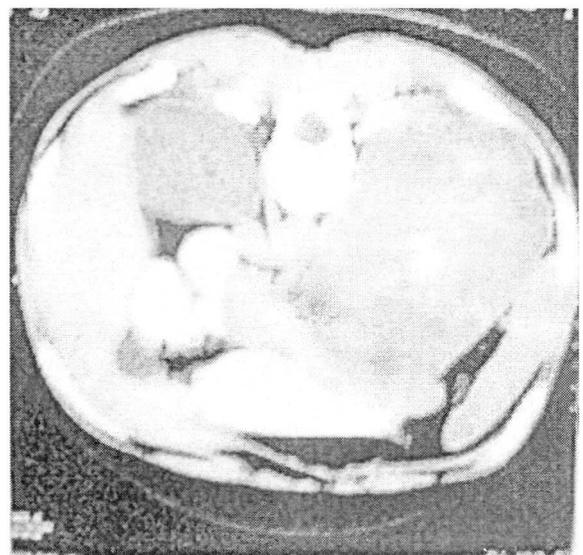


Figura 2. TAC abdominal: voluminosa tumoración de la glándula suprarrenal izquierda

La TAC de abdomen evidenciaba una voluminosa tumoración sólida, en la topografía de la glándula suprarrenal izquierda, de 12 x 15 cm, con pequeñas calcificaciones y realce intenso con el contraste. Desplazaba el bazo hacia afuera y a la izquierda y el riñón izquierdo hacia abajo. (Fig. 2)

Las dosificaciones hormonales mostraron ACTH en sangre francamente disminuída, cortisol libre en orina aumentado, FSH y LH disminuídas y testosterona aumentada. La dosificación de estradiol, progesterona, prolactina y hormonas tiroideas fueron normales.

Con el planteo de tumor suprarrenal funcional, probablemente maligno dadas sus características clínicas (tamaño y signos de virilización) y tomográficas, es intervenida quirúrgicamente.

En el intraoperatorio se confirmó una voluminosa tumoración de la logia suprarrenal izquierda, de unos 25 cm de diámetro, que desplazaba los órganos vecinos, pero no los infiltraba. Este hecho permitió una resección radical sin necesidad de ampliar la misma a órganos vecinos (bazo, riñón). (Fig. 3)

Se extrajo un trombo de la vena suprarrenal izquierda y no se evidenció secundarismo hepático ni peritoneal.

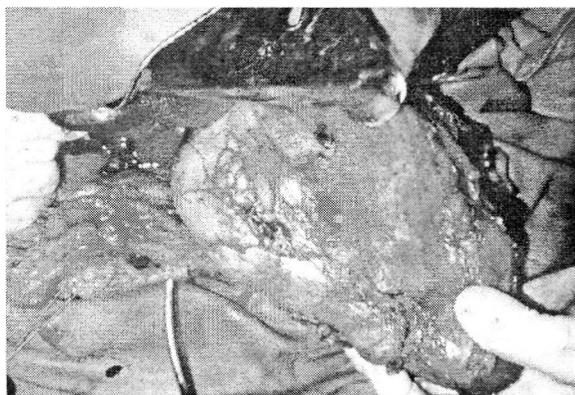


Figura 3

La paciente evolucionó favorablemente, manteniéndose tratamiento de sustitución corticoidea.

La anatomía patológica informó una masa tumoral de 20 x 13 x 8 cm, que pesaba 1275 gramos

y que en la microscopia presentaba formas nucleares con gran atipía, citoplasma eosinófilo, extensas zonas de necrosis y calcificaciones.

El material referido como émbolo tumoral correspondía a un tejido fibroconectivo, con áreas de hemorragia y células atípicas.

En suma: carcinoma corticosuprarrenal, grado nuclear II, con extensa necrosis y embolia vascular tumoral.

En interconsulta con oncólogo se decidió no realizar terapia adyuvante.

Actualmente la paciente está siendo controlada en policlínica. Los signos de virilización han retrocedido en forma casi completa.

## Discusión

El carcinoma suprarrenal es la neoplasia endócrina maligna menos frecuente, la cual puede desarrollarse a cualquier edad y en cualquier sexo.

A pesar de su rareza, existe una tendencia creciente en su incidencia; si bien esto puede reflejar un aumento real de la misma, también podría ser explicada por un mayor uso de la imagenología (TAC y ecografía) en la práctica médica, resultando en una mayor proporción de diagnósticos correctos. <sup>(2,14)</sup>

Las glándulas suprarrenales están localizadas profundamente dentro del abdomen, en el retroperitoneo, y protegidas posterior y lateralmente por la caja torácica. <sup>(1,11)</sup> Esto las hace inaccesibles al examen físico, lo cual en parte explica lo avanzado de la enfermedad y el alto porcentaje de metástasis, al momento del diagnóstico. <sup>(1,11)</sup>

Estos tumores pueden desarrollarse a cualquier edad, desde la infancia hasta la octava década de la vida. La edad promedio de presentación más frecuente es entre los 36 y 54 años. <sup>(1,2,3,4,7,10,11,13,14,15,16,17,18,19,20,21)</sup>

Bernardo Wajchenberg <sup>(21)</sup> cita en su trabajo a 2 autores que observaron una distribución bimodal en la incidencia de carcinoma suprarrenal, con

un pico en la primera y otro en la cuarta décadas de la vida.

En ese mismo trabajo, plantea que la edad parece ser un factor importante, asociando un mejor pronóstico a una menor edad de presentación. Sin embargo esta correlación no fue encontrada por otros autores.

La distribución por sexo de los pacientes con adenocarcinoma suprarrenal, varía en las diferentes series.

En la mayoría, existe un claro predominio del sexo femenino, y solo en unas pocas predomina ligeramente el sexo masculino. <sup>(5,7,11,12,15)</sup>

Los tumores adrenales pueden ser clasificados como funcionantes, cuando muestran síntomas y signos de excesiva producción de hormonas adrenales; o no funcionantes. Estos pueden ser detectados durante la evaluación de laboratorio.

El porcentaje de presentación de uno u otro varía con los diferentes autores, y dependiendo de si los reportes provienen de clínicas endocrinológicas o de servicios quirúrgicos u oncológicos en donde existe una mayor prevalencia de tumores no funcionantes.

En general los autores están de acuerdo en que los tumores funcionantes son más frecuentes en mujeres y en pacientes jóvenes, y los no funcionantes en hombres. <sup>(4,11,12,15,22)</sup>

El síntoma más común de presentación es el dolor abdominal <sup>(4,12,16,17,22)</sup>, el cual se cita hasta en un 70% de los casos. <sup>(16)</sup>

La palpación de una masa abdominal es otro signo muy frecuente, presente hasta en un 34% de los casos <sup>(22)</sup> y en menor porcentaje se encuentra pérdida de peso, anorexia, fiebre, hematuria, varicocele y signos de compresión de vena cava inferior. <sup>(2)</sup>

Debido a lo insidioso de los síntomas asociados con este tumor, su diagnóstico es usualmente tardío <sup>(9)</sup>, requiriendo de una gran masa tumoral para que sea clínicamente evidente. <sup>(15)</sup> Es así que se citan periodos de hasta 49 meses entre la

aparición un importante factor diagnóstico, dado que hay quienes plantean que la probabilidad de que una tumoración diagnosticada incidentalmente, menor de 6 cm, sea maligna, es de menos del 0.03%, mientras que cuando es mayor, esta aumenta a un 15%.

Estos tumores son más frecuentes a nivel de la glándula izquierda, siguiendo en orden de frecuencia la localización a derecha <sup>(4,11,12)</sup>, y casi excepcional la bilateralidad. <sup>(4,12)</sup>

Para la estadificación se utilizan los criterios propuestos por Mc Farlane y modificados por Sullivan y col. que incluyen:

T1 - tumor  $\leq$  5cm, sin invasión

T2 - tumor  $>$  5 cm, sin invasión

T3 - tumor de cualquier tamaño, localmente invasor pero no compromete órganos adyacentes

T4 - tumor de cualquier tamaño, localmente invasor de órganos adyacentes.

N0 - sin ganglios regionales

N1 - ganglios regionales positivos

M0 - sin metástasis a distancia

M1 - metástasis a distancia

Estadio I - tumor  $<$  5cm, ganglios negativos, sin invasión local, sin metástasis. T1, No, Mo.

Estadio II - tumor  $>$  5cm, y los mismos criterios anteriores. T2, No, Mo.

Estadio III - ganglios positivos o invasión local. T3-T4, No, Mo / T, N1, Mo.

Estadio IV - ganglios positivos e invasión local. T3-T4, N1, Mo.

Metástasis a distancia. T, N, M1.

El advenimiento de la TAC, la ecografía y la RNM, han permitido el diagnóstico de masas de 1cm. <sup>(4)</sup>

La TAC generalmente es considerada el método de elección en la evaluación diagnóstica de las glándulas suprarrenales. Permite valorar la

localización, el tamaño y las características de una masa suprarrenal, así como la presencia de invasión de estructuras vecinas y de metástasis a distancia.

Los tumores malignos habitualmente son > 3cm, presentan márgenes y forma irregular y un realce inhomogeneo del contraste. <sup>(21)</sup>

La presencia de hemorragia y necrosis intratumoral son elementos bastante característicos de malignidad. Si bien no es el estudio de elección para valorar la extensión intracava, puede resultar de mucha utilidad.

La RNM provee la misma información que la TAC, tal vez con mejor definición; es el estudio de elección para el diagnóstico preoperatorio de la invasión de la vena cava inferior. Usualmente se visualiza como un área de intensidad aumentada, la cual se refuerza post inyección de gadolinio. <sup>(21)</sup>

La ecografía es un estudio efectivo para la identificación de masas adrenales, un procedimiento técnico dependiente. Es útil en la evaluación del compromiso de la vena cava inferior <sup>(21)</sup> y sobre todo cuando se asocia al doppler venoso.

Otros estudios tales como la arteriografía y la urografía intravenosa, agregan poco a los datos aportados por las técnicas antes mencionadas. <sup>(4)</sup>

Debido a la relativa rareza de los tumores suprarrenales, los criterios para distinguir entre benignos y malignos han sido difíciles de delinear.

Excepto en aquellos pacientes con metástasis o invasión local, en los cuales la malignidad es obvia, puede ser difícil diferenciar histológicamente entre tumores benignos y malignos.

Se han propuesto distintas clasificaciones, Weiss <sup>(24)</sup> propone 9 criterios histológicos asociados con tumores adrenocorticales y plantea que la presencia de 4 o mas de estos los clasifica como carcinomas.

Estos criterios incluyen: 1) alto grado nuclear, 2) rango mitótico >5, 3) figuras mitóticas atípicas, 4) citoplasma eosinófilo en mas del 75% de las

células, 5) arquitectura difusa en más del 33% del tumor, 6) necrosis, 7) invasión venosa, 8) invasión de estructuras sinusoidales y 9) invasión capsular.

En cuanto al tratamiento, la resección completa del tumor es el único que se ha mostrado efectivo y potencialmente curativo para los carcinomas suprarrenales. <sup>(5,10,16)</sup>

Aún cuando exista compromiso de órganos vecinos, la resección en bloque junto al tumor es fundamental para lograr la curación. <sup>(15)</sup>

Cuando la resección completa no es posible, debido a la invasión de estructuras vitales, la resección de la mayor cantidad posible de tejido tumoral debe ser realizada. <sup>(10,15)</sup> Además la terapia adyuvante es mas efectiva cuanto menor tumor residual.

Crucciti y col. <sup>(2)</sup>, publican en su serie de 129 pacientes un porcentaje de sobrevida a 5 años de 48% para los paciente sometidos a cirugía radical versus un 7% para los sometidos a resecciones paliativas. Proponen que la resección radical debería también realizarse en pacientes con estadios avanzados (por ejemplo con metástasis intraabdominales), en los cuales se puede obtener una paliación significativa de los síntomas, aunque su influencia en la sobrevida a largo plazo es aún cuestionable.

Dado que la resección completa de tumores localmente avanzados es la mejor terapia, la identificación preoperatoria de la extensión intracava es capital para lograr el éxito terapéutico. El uso de la circulación extracorpórea ha facilitado la extirpación de tumores extendidos a la misma.

El impacto en la sobrevida de la extensión tumoral intracava es desconocido; rangos de sobrevida a 5 años de 60-70% han sido reportados, para pacientes similares, con carcinoma de células renales con trombos intravenosos, siguiendo a la resección completa.

Dado que la resección quirúrgica completa es el tratamiento que ofrece mejor sobrevida y que la circulación extracorpórea aumenta las posibili-

dades de remoción de trombos intracava con bajo riesgo, se debería contar con un cirujano cardiaco siempre que se sospecha esta eventualidad.

El abordaje de las glándulas adrenales puede ser realizado por una variedad de incisiones. No obstante, ante la sospecha de un tumor maligno, esta formalmente indicada la cirugía abierta <sup>(9)</sup>, descartándose para estos casos la cirugía videoaasistida.

La cirugía inicial en pacientes portadores de carcinoma suprarrenal es la más importante y por tanto es inaceptable violar los principios de la cirugía oncológica. <sup>(3)</sup>

La elección de la incisión depende del tamaño tumoral, su topografía, el compromiso de órganos adyacentes, el hábito del paciente y las preferencias del cirujano. Es capital una adecuada exposición para el control vascular, así como para una cuidadosa resección del tumor en bloque. En estos casos es recomendable el abordaje anterior, el cual permite además una completa exploración del abdomen para estadificación y resección de órganos adyacentes comprometidos. Por ello el abordaje posterior no se constituye en una vía de elección.

La vía laparoscópica podría ser adecuada para pequeños tumores <sup>(9)</sup>; sin embargo cuando se trata de tumores malignos, la adrenalectomía laparoscópica se ha asociado con altos rangos de recurrencia, por lo cual este abordaje debería ser reconsiderado <sup>(3)</sup>, como ya fue señalado.

Dentro del tratamiento médico, existen varios agentes que han sido utilizados en la terapéutica del carcinoma suprarrenal.

El mitotane parece ser el único capaz de inhibir la biosíntesis corticoidea hasta en un 75% de los casos, así como destruir las células adrenocorticales.

Si bien el porcentaje de respuesta tumoral objetiva es variable, con rangos de 14 a 38% <sup>(19)</sup>, en ninguna serie se ha logrado una respuesta tumoral completa. <sup>(16)</sup>

En un estudio retrospectivo, el único factor pronóstico significativo, asociado a respuesta tumo-

ral al mitotane, fue su nivel sérico, el cual debe ser mayor de 14mg/l. <sup>(10)</sup>

El uso de mitotane en aquellos pacientes sometidos a resección completa no ha mostrado beneficios en términos de sobrevida y sobrevida global libre de enfermedad. <sup>(3,10,16,19,22,25)</sup>

La falta de una clara eficacia del mitotane y su alta toxicidad conspiran contra su uso como tratamiento adyuvante.

El uso del mitotane debe estar reservado para aquellos pacientes en los cuales se realizó una cirugía incompleta <sup>(19)</sup>, son inoperables o presentan enfermedad recurrente o metastásica. <sup>(10,19,25)</sup>

Otras drogas como el cisplatino, bleomicina, ectopósido, doxorubicina, 5 fluorouracilo y suramina han sido utilizadas solas o combinadas, pero ninguna demostró aumento significativo de la sobrevida, planteándose su uso frente a la no respuesta al mitotane. <sup>(22)</sup>

La radioterapia solo estaría indicada en pacientes con metástasis óseas, para mitigar el dolor. <sup>(16)</sup>

Los rangos de recurrencias publicados para pacientes sometidos a resección completa, han sido de hasta 85% <sup>(16)</sup> y estas pueden aparecer hasta 10 años luego de la cirugía inicial. <sup>(7)</sup>

Muchos estudios han probado un aumento en la sobrevida mediante la reresección de la enfermedad recurrente. Esto hace que la cirugía sea el tratamiento más efectivo y por tanto deba adoptarse una conducta agresiva. <sup>(2,3,7,16)</sup>

El papel de la cirugía en la resección de las metástasis no parece mejorar el pronóstico de los pacientes. En estos casos se ha encontrado un mayor beneficio del tratamiento adyuvante quimioterápico. <sup>(21)</sup>

Numerosos estudios han fallado en demostrar como factores pronóstico la edad o el estado funcional del tumor.

Weiss y col. <sup>(26)</sup>, encuentran que la sobrevida fue significativamente menor cuanto mayor es el índice mitótico, lo que también fue encontrado por Evans. <sup>(18)</sup>

Harrison y col. en su análisis de 46 pacientes en busca de factores patológicos de significación pronóstica, encuentra que el tamaño tumoral mayor de 12cm, el número de figuras mitóticas mayor o igual a 6 y la hemorragia intratumoral, pueden predecir una menor sobrevida en pacientes sometidos a resección curativa. <sup>(13)</sup>

Sin embargo sólo el estadio tumoral al momento del diagnóstico ha probado ser el factor pronóstico de mayor importancia. <sup>(5,7,15,16,21)</sup>

La sobrevida global a 5 años oscila desde 19 a 37% <sup>(1,2,3,4,5,11,12,15,16,22)</sup>, llegando a un 47% en pacientes sometidos a cirugía radical. <sup>(16)</sup>

La sobrevida global media oscila entre 8 y 33 meses, y también los mejores resultados son para pacientes sometidos a cirugía radical. <sup>(2,3,5,11,16,22)</sup>

Analizados ambos parámetros por estadio, existe una diferencia significativa a favor de los estadios precoces, los cuales tienen mayor sobrevida.

Zografos y col. <sup>(5)</sup>, publica una sobrevida a 5 años y media respectivamente de 33% y 46 meses para estadio I; 57% y 84 meses para estadio II; 18% y 8 meses para estadio III y 7% (a 2 años) y 7 meses para estadio IV.

Los factores asociados con una mayor sobrevida son la presencia de un tumor de bajo grado, los estadios I y II, la ausencia de trombos neoplásicos y la realización de cirugía curativa. <sup>(3)</sup>

Basados en la bibliografía consultada concluimos que el carcinoma suprarrenal es un tumor raro, agresivo y diagnosticado en general en estadios avanzados.

El estadio al momento del diagnóstico es un factor pronóstico significativo, no así la edad, o el estado funcional del tumor.

La resección completa es el único tratamiento efectivo, y los pacientes pasibles de ésta alcanzan sobrevidas a 5 años de 47%.

La reoperación es el único tratamiento efectivo para la enfermedad recurrente, y siempre que

sea posible debe realizarse. Esto conlleva rangos de sobrevida superiores a los obtenidos con cualquier otra forma de tratamiento.

El mitotane, solo o en combinación con otros agentes, permanece como el quimioterápico más efectivo, pero solo un 35% de los pacientes responde a este tratamiento.

Un diagnóstico temprano, así como mejores terapias sistémicas, se requieren para mejorar el pronóstico de los pacientes con carcinoma suprarrenal.

## Bibliografía

- 1) Nader S, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 1983; 52: 707-711
- 2) Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Crucitti P. The Italian registry for adrenal cortical carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. *Surgery* 1996; 119: 161-170
- 3) Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB et al. Adrenocortical carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136: 543-9
- 4) Bodie B, Novick AC, Edson Pontes J, Straffon RA, Montie JE, Babiak T. et al. The Cleveland Clinic experience with adrenal cortical carcinoma. *J Urol* 1989; 141: 257-60
- 5) Zografos GC, Driscoll D, Karakousis C, Rao U, Huben R. Staging and grading in the survival of adrenal carcinomas. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 449-53
- 6) Hedican SP, Marshall FF. Adrenocortical carcinoma with intracaval extension. *J Urol* 1997; 158: 2056-61
- 7) Khorram-Manesh A, Ahlman H, Jansson S, Wängberg B, Nilsson O, Jakobsson CE. et al. Adrenocortical carcinoma: surgery and mitotane for treatment and steroid profiles for follow-up. *World J Surg* 1998; 22: 605-12
- 8) Kumberger LE. Case: Adrenocortical carcinoma. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 828, 831-2
- 9) Demeure MJ, Somberg LB. Functioning and nonfunctioning adrenocortical carcinoma. *Surg Oncol Clin North Am* 1998; 7: 791-805
- 10) Haak HR, Hermans J, van de Velde CJH, Lentjes EGWM, Goslings BM, Fleuren GJ. et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 1994; 64: 947-51
- 11) Didolkar MS, Bescher RA, Elias EG, Moore RH. Natural history of adrenal cortical carcinoma: A clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer* 1981; 47: 2153-61

- 12) Gröndal S, Cedemark J, Eriksson B, Grimelius L, Harsch R, Kristoffersson A et al. Adrenocortical carcinoma. A retrospective study of a rare tumor with a poor prognosis. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 500-506
- 13) Harrison LE, Gaudin PB, Brennan MF. Pathologic features of prognostic significance for adrenocortical carcinoma after curative resection. *Arch Surg* 1999; 134: 181-5
- 14) Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Zgliczynski S, Makowska AM. Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 1995; 75: 2587-91
- 15) Soreide JA, Brabrand K, Thoresen S. Adrenal cortical carcinoma in Norway, 1970-1984. *World J Surg* 1992; 16: 663-8
- 16) Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1992; 112: 963-71
- 17) Zografos GC, Driscoll DL, Karakousis CP, Huben RP. Adrenal adenocarcinoma: A review of 53 cases. *J Surg Oncol* 1994; 55: 160-4
- 18) Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Adrenal cortical neoplasms. A study of 56 cases. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 76-86
- 19) Gicquel C, Baudin E, Lebouc Y, Schlumberger M. Adrenocortical carcinoma. *Ann Oncol* 1997; 8: 423-7
- 20) Daitch JA, Goldfarb DA, Novick AC. Cleveland Clinic experience with adrenal Cushing's syndrome. *J Urol* 1997; 158: 2051-5
- 21) Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendoca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Ferreira Alves VA et al. Adrenocortical carcinoma. Clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000; 88: 711-36
- 22) Icard Ph, Louvel A, Chapuis Y. Survival rates and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 1992; 16: 753-8
- 23) Castleman B, Scully RE, Mc Neely BU. Case recorded at the Massachusetts General Hospital. Case 46-1972. *New East J Med* 1972; 287:1033
- 24) Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 163-9
- 25) Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF. Mitotane in adrenocortical carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 70: 779
- 26) Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 202-6