

# Adrenal Kortikal Karsinom: Tek Merkez Deneyimi

## Adrenocortical Carcinoma: Single Center Experience

Dr. F. Tuğba KÖŞ,<sup>a</sup>  
Dr. Doğan UNCU,<sup>a</sup>  
Dr. Nuriye YILDIRIM,<sup>a</sup>  
Dr. Berna ÖKSÜZOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Nalan BABACAN,<sup>a</sup>  
Dr. Şener CİHAN,<sup>a</sup>  
Dr. Nurullah ZENGİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Medikal Onkoloji Kliniği,  
Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 28.06.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.12.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. F. Tuğba KÖŞ  
Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYETURKEY  
tugbasan@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Adrenokortikal karsinomlar (AKK), yılda her bir milyon vakada 1-2 sıklıkta rastlanan nadir tümörlerdir. Hastaların yaklaşık %60'ında hormonal sendrom şeklinde kendini gösteren agresif bir kanser türüdür. Tam olmayan rezeksiyon sonrası veya ilerlemiş evrelerde; cerrahinin imkânsız olduğu veya metastatik hastalarda kemoterapi, bir adjuvan terapi olarak veya palyatif olarak uygulanabilir. Bu çalışmanın amacı, tek bir merkezde takip edilen AKK hastalarının tedavi sonuçlarının ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** AKK'li hastaların geriye yönelik (2002-2009) bir değerlendirmesi yapılmıştır. **Bulgular:** Erkek/kadın oranı 2/3 ve yaş ortancası 45 (17-75) olarak bulunmuştur. En yaygın başvuru hormonal sendromu takiben ortaya çıkan karın ağrısı idi. Tanı anında 4 hasta ileri evredeydi. On üç hastaya adrenalectomi uygulanmıştı, bunların %84 (11 hasta)'ü küratif amaçlı idi. Beş hastaya adjuvan kemoterapi uygulanırken, küratif cerrahi rezeksiyon sonrası 6 hastaya herhangi bir tedavi verilmedi. On bir erken evre hastanın 7'sinde lokal nüks veya uzak metastaz görüldü. İleri evredeki 4 hastanın 3'ü palyatif kemoterapi aldı. Ortanca takip süresi 44 (1-168) ay idi ve makalenin yazımı sırasında 4 hasta kaybedildi. Beklenen 5 yıllık sağkalım hastaların %79'unda saptandı. **Sonuç:** Tam cerrahi rezeksiyona rağmen, rekürrens sıklıkla görülmektedir ve AKK ölümcül olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, nüksü önleyici ve sağkalımı uzatıcı yeni moleküler stratejiler geliştirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenal korteks tümörleri; adrenokortikal karsinom

**ABSTRACT Objective:** Adrenocortical carcinomas (ACC) are rare tumors, diagnosed approximately 1-2 per million cases annually. It is an aggressive cancer type presenting with hormonal syndrome in about 60% of the patients. After incomplete resection or in advanced stages; when surgery is not possible or in metastatic patients chemotherapy may be used as an adjuvant therapy or for palliative purposes. The aim of this study is to evaluate the clinical features and treatment outcomes of ACC patients followed in a single institution. **Material and Methods:** A retrospective review (2002-2009) of patients with ACC was performed. **Results:** Median age was 45 (17-75) with a male to female ratio of 2/3. The most common presentation was the abdominal pain followed by hormonal syndrome. At the time of diagnosis, 4 patients were in advanced stages. Thirteen patients underwent adrenalectomy, 84% (11 patients) of which was with a curative intent. Five patients were administered adjuvant chemotherapy whereas 6 had none after curative surgical resection. Local recurrence or distant metastasis were observed in 7 of 11 early-stage patients. Three of 4 patients with advanced stage had palliative chemotherapy. The median follow-up was 44 (1-168) months and 4 patients had died at the time of evaluation of the manuscript. Expected 5-year survival was 79%. **Conclusion:** In spite of complete surgical resection, recurrence was seen frequently and ACC continues to be a deadly disease. It is concluded that new treatment strategies based on molecular data may prevent recurrence and prolong survival.

**Key Words:** Adrenal cortex neoplasms; adrenocortical carcinoma

**A**drenal kortikal karsinom (AKK)'lar, yılda milyonda 1-2 gibi nadir oranlarda görülmesine rağmen kanserden ölümlerin %0.2'sini oluşturan kötü prognozlu tümörlerdir.<sup>1-3</sup> En iyi tedaviyle bile 5 yıllık sağkalım oranları %30'un altında kalmaktadır.<sup>4</sup> Hastaların çoğu (%30-85) tanı anında metastatiktir.<sup>5</sup> Hastalığın prognozunu belirlemede evresi ve küratif cerrahi rezeksiyon uygulanabilirliği önemlidir.<sup>6</sup> Hastaların %60'ı aşırı steroid salınımına bağlı semptomlarla başvurur.<sup>2</sup> Hormonal olarak aktif olan hastaların cerrahi tedavi öncesi metabolik bozukluklar açısından iyi değerlendirilmesi gerekir.<sup>7</sup> Hormonal olarak inaktif olan AKK'li olgular ise genellikle karın ağrısı, bulantı, kusma ve sırt ağrısı gibi kitle etkisine bağlı semptomlar nedeniyle araştırılırken tespit edilir.<sup>8</sup> Tespit edilen kitlenin malign benign ayrımında bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve son yıllarda 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) gibi radyolojik tetkikler kullanılsa da kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur.

AKK'lerin nadir olması bu malignitenin değerlendirilmesini ve tedavisi için gerekli klinik tecrübeleri kısıtlamaktadır. Erken evre hastalarda cerrahi ile kür sağlanabilirken ileri evre hastalarda kombine kemoterapi protokollerine ihtiyaç vardır.<sup>9</sup> Literatürde az sayıda hasta ile yapılan çalışmalarla sitotoksik tedavi yaklaşımı belirlenmeye çalışılmıştır. Mitotan, AKK'li hastaların primer tedavisinde ve relaps hastalığın tedavisinde tek başına veya diğer sitotoksik ajanlarla birlikte etkinliği belirlenmiş bir ajandır.<sup>2,10</sup> Klinik çalışma verileri yetersiz olduğundan adjuvan kullanımı konusu tartışmalıdır. Bir faz II çalışmada tam cerrahi rezeksiyon uygulanmış 17 hastaya adjuvan mitotan ve streptozosin kombinasyonu verilmiş ve adjuvan tedavi almayan 11 hasta ile karşılaştırıldığında ortanca hastaliksız sağkalım açısından daha iyi bulunmuştur (49 ay'a karşı 12 ay, p= 0.02).<sup>11</sup> Ancak literatürde adjuvan tedavide mitotanlı kombinasyonların tek ajan mitotanla karşılaştırıldığı randomize bir çalışma yoktur. Cerrahi rezeksiyon yapılamayan ve metastatik AKK'li hastalarda kullanılacak sitotoksik tedavi ile ilgili bilgiler net değildir. Çalışmaların çoğunda metastatik hastalıkta tek başına mitotana göre mitotanlı kom-

binasyon tedavilerinin daha etkili olduğu görülmüştür.<sup>12,13</sup> Berruti ve ark.nın yaptığı bir çalışmada metastatik AKK'li hastalara doksorubisin, adriamisin, sisplatin ve mitotan kombinasyonu verilmesiyle genel yanıt oranı (kısmi + tam yanıt) %49 olarak ve yanıt veren hastalarda ortalama progresyona kadar geçen süre 24 ay olarak raporlanmıştır.<sup>14</sup>

Çalışmamızda kliniğimizce takip edilen AKK'li hastaların klinik ve tedavi özelliklerini retrospektif olarak değerlendirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### HASTALAR

Kasım 2002 ve Aralık 2009 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen 15 AKK tanılı olgunun klinik ve laboratuvar verileri ile tedavi ve yaşam durumları retrospektif olarak incelendi. Hasta bilgilerine hastalara ait dosyalardan ulaşıldı. Takipten çıkmış hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alındı. Hastaların performans durumunu değerlendirmede "Eastern Cooperative Oncology Group skoru (ECOG)" kullanıldı.

### İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi için "SPSS 13,0 for Windows" bilgisayar programı kullanıldı. Sağkalım süresi analizi için Kaplan-Meier metodu kullanıldı.

## BULGULAR

### HASTA ÖZELLİKLERİ

Hastaların ortanca yaşı 45 (17-75) idi ve üçte ikisi (n= 10) kadındı. Hastalarda en sık görülen semptom %40 (n= 6) oranı ile karın ağrısı iken, %20 (n= 3)'sinde hirsütizm artışı, %13.3 (n= 2)'ünde bulantı-kusma, %20 (n= 3)'sinde kilo alımı, %6.67 (n= 1) hastada ise hipertansiyon idi. On beş hastanın %46.7 (n= 7)'sinde (4 kadın, 3 erkek) tanı anında adrenal korteks hormon düzeyleri yüksek tespit edildi. Dört hastada dehidroepiandrosteron sülfat düzeyi yüksek bulunurken, 3 hastada bazal serum ve idrar kortizolü yüksek, adrenokortikotropik hormon düşüktü, 2 mg deksametazon süpresyon testine yanıt yoktu. Başvuruda %80 (n= 12) hastanın ECOG performans durumu 0-1, %20 (n= 3) hastaninki de 2 ve üzerin-

deydi. Sürrenal kitle 10 hastada solda, 5 hastada sağda lokalizeydi. Tanıda %73.3 (n= 11) hasta Evre II, %26.7 (n= 4) hasta Evre IV (2 hastada karaciğer, bir hastada akciğer, bir hastada da intraabdominal kitle) idi. Ortanca tümör çapı 14 (5-27) cm idi.

### TEDAVİ VE TAKİP

On üç (%86.7) hastaya sürrenalektomi uygulanmıştı. Tanı anında metastazı olmayan 11 hastanın 5'ine adjuvan tedavi [2 hastaya mitotan, 3 hastaya sisplatin-etoposid (CE)] uygulanırken 6 hasta ilaçsız takip edildi. Takipte ise erken evre olan bu hastaların %63.6 (n= 7)'sında nüks gözlemlendi. Üç hastada sadece lokal nüks, 2 hastada hastada lokal nüks+ uzak metastaz (bir hastada karaciğer ve bir hastada kemik) tespit edilirken, 2 hastada sadece uzak metastaz (akciğer) gözlemlendi. Nüks olan bütün hastaların lokal nükslerine yeniden cerrahi uygulandı. Nüks sonrasında bir hasta yaşından ve komorbiditelerinden dolayı tedavi alamadı diğer 6 hastaya sistemik tedavi (3 hastaya mitotan tedavisi, 2 hastaya CE, 1 hastaya da sisplatin-etoposid-adriamisin-mitotan) uygulandı (Tablo 1).

Tanıda metastatik olan 4 hastanın birine CE, 2'sine CE-mitotan verildi. Bir hastaya performansı düşük olduğu için sistemik tedavi uygulanmadı.

CE-mitotan alan bir hastada stabil yanıt ve diğer tedavi alan hastalarda progresif yanıt elde edildi. Takipte stabil yanıtı hastada da progresyon gelişti. Progresyon anında ancak 2 hastaya ikinci basamak tedavi (1 hastaya mitotan, bir hastaya da karboplatin-adriamisin kombinasyonu) uygulanabildi (Şekil 1).

Hastaların ortanca takip süresi 44 (1-168) ay idi. Değerlendirme anında hastaların 4'ü ölmüştü. Tanıda metastatik olmayan hastalar için ortanca hastaliksiz sağkalım 57 ay (%95 GA: 24.6-89.4) olarak tespit edildi ancak genel sağkalıma ulaşılamadı. Tanıda metastatik olan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalımı 2 ay (%95 GA: 0-7.8) ve ortanca genel sağkalımı 2 ay (%95 GA: 0-17.7) olarak bulundu. Başlangıçta metastatik olan ve takipte metastaz gelişen tüm metastatik hastalar birlikte değerlendirildiğinde ise progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma ulaşılamadı. Tüm hasta grup için tahmin edilen 5 yıllık yaşam %79 olarak saptandı.

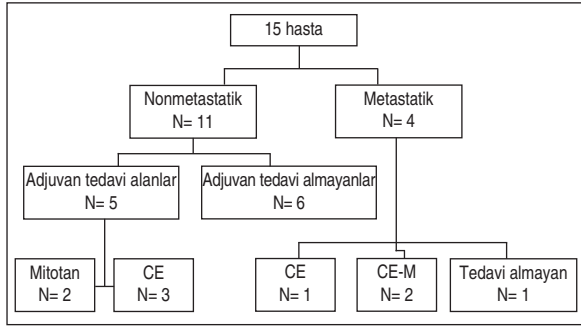
### TARTIŞMA

AKK her yaşta görülebilmesiyle birlikte, 5 yaşında ve 40'lı yaşlarda olmak üzere bimodal dağılım mevcuttur.<sup>1</sup> Kadınlarda fonksiyonel AKK erkeklerden

**TABLO 1:** Hasta özellikleri ve hastalara uygulanan tedaviler.

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tanıda metastaz	Uygulanan sistemik tedavi	Nükse kadar geçen süre (ay)	Progresyona kadar geçen süre (ay)	Son durum	Genel Sağkalım (ay)
DY	17	K	Var	CE-M		10	Öldü	17
HMA	35	E	Var	CE		2	Öldü	2
SS	46	K	Var	CE-M		10	Yaşıyor	28
FK	72	K	Var	Almadı		1	Öldü	1
KY	41	E	Yok	Almadı	Nüks yok		Yaşıyor	48
KS	63	K	Yok	M	Nüks yok		Yaşıyor	65
MD	69	E	Yok	Almadı	153		Yaşıyor	168
MSÖ	40	E	Yok	CE	14		Takipsiz	28
NÇ	71	K	Yok	Almadı	59		Öldü	98
RA	75	K	Yok	Almadı	5		Takipsiz	15
RB	69	E	Yok	M	2		Takipsiz	2
SY	37	K	Yok	CE	29		Yaşıyor	64
SA	45	K	Yok	CE	Nüks yok		Yaşıyor	44
YE	17	K	Yok	Almadı	Nüks yok		Yaşıyor	50
HKT	36	K	Yok	M	57		Yaşıyor	70

E: erkek, K:kadın, CE: Sisplatin-etoposid, M: Mitotan.



ŞEKİL 1: Tedavi.

CE: Sisplatin-etoposid, M: Mitotan.

daha siktir.<sup>3</sup> Nonfonksiyonel tümörler karın ağrısı nedeniyle yapılan görüntüleme yöntemleriyle saptanır ve bunlar fonksiyonel olanlardan daha hızlı progresse olur.<sup>15</sup> Çalışmalarda adrenal kortikal hormon aşırı salınımı oranı %40-60 arasında raporlanmıştır.<sup>16</sup> Bizim hasta grubumuzda literatürle uyumlu olarak %46.7'i fonksiyoneli ve fonksiyonel tümörler kadınlarda fazlaydı. AKK'nin en sık metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer, lenf nodları ve kemiktir.<sup>17</sup> Khan ve ark.nın 40 hastalık çalışmasında hastaların %53'ünde karaciğer, %33'ünde intraabdominal lenf nodları, %27'sinde akciğer, %7 oranında kemik metastazı raporlanmış.<sup>11</sup> Bizim hasta grubumuzda da tanıda metastatik 2 hastada karaciğer, bir hastada akciğer, bir hastada da intraabdominal lenf nodu metastazı mevcutken, takipte metastaz gelişen hastalarda karaciğer, kemik, akciğer metastazın saptandığı bölgeler olarak raporlandı.

Hastalığın primer küratif tedavisi cerrahidir.<sup>2</sup> R<sub>0</sub> rezeksiyon sonrasında 5 yıllık sağkalım oranı 53 hastalık retrospektif bir çalışmada %47 bulunurken M.D. Anderson Kanseri Merkezi'nin bir çalışmasında %60 olarak tespit edilmiştir.<sup>18,19</sup> Bizim hastalarımızdan tanı anında metastatik olmayan hastaların 7'sinde nüks-metastaz gözlemlendi, tanıda metastatik hastaların hepsinde progresyon gelişti. Hesaplanan 5 yıllık yaşam literatürden yüksek düzeyde (%79) saptandı. Bu fark hasta grubumuzdaki tümör özelliklerinin daha iyi olmasından veya nüks anında uygulanan re-eksizyonlardan kaynaklanıyor olabilir. İleri evre hastalarda debulking amaçlı cerrahinin sağkalımı arttırdığı düşünülmektedir.<sup>20</sup> Tedavisiz cerrahi rezeksiyon yapılamayan hastalarda sağkalım 3-9 ay arasında bildirilmektedir.<sup>1</sup> Kırk yedi

hastalık bir seride cerrahi sonrası lokal nüks veya metastaz gelişen hastalarda lokal nükslere cerrahi uygulanmasının sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Nüks sonrası tam rezeksiyon yapılanlarda ortalama sağkalım 74 ay, tam rezeksiyon yapılamayanlarda 16 ay olarak bildirilmiştir.<sup>6</sup> Bizim hasta grubumuzda da bir hasta dışında tüm hastalarımıza tanı ve rekürrenslerinde cerrahi uygulandı.

Mitotan, AKK tedavisinde etkili bulunmuş bir adrenokortikolitik bir ajandır.<sup>10</sup> Adjuvan mitotan kullanımı bu konuda yeterli klinik veri olmadığından tartışmalıdır. R<sub>0</sub> rezeksiyon sonrası kullanımını öneren araştırmacılar yanında herhangi bir progresyonsuz sağkalım ya da genel sağkalım avantajı getirmediğini belirtenler de vardır.<sup>18,21</sup> Bizim hasta grubumuzda adjuvan tedavi olarak 2 hastaya mitotan, 3 hastaya CE verildi. Altı hasta da ilaçsız takip edildi.

İleri evre AKK'li hastalarda ise tek başına veya diğer sitotoksik ajanlarla kombine kullanılabilir ancak son çalışmalar tek başına kullanımından ziyade diğer sitotoksik ajanlarla kombinasyonunu desteklemiştir.<sup>11,22-24</sup> On sekiz hastalık bir seride sisplatin-etoposid-mitotan ile %33 genel yanıt oranı elde edilmiş.<sup>22</sup> On bir ileri evre hastada siklofosfamid-adriamisin-sisplatin kombinasyonu ile 2 hastada objektif yanıt elde edilmiş.<sup>23</sup> Cerrahi rezeksiyon yapılamayan veya metastatik 47 hastalık çalışmada CE-mitotan ile 5 hastada kısmi yanıt elde edilmiş ortalama sağkalım 10 ay bulunmuştur.<sup>24</sup> Ancak AKK nadir bir hastalık olması nedeniyle ileri evre hastalıkta tek ajan ile kombine kullanımını karşılaştıran bir prospektif çalışma yoktur. Bizim hastalarımıza ileri evrede mitotan tek başına veya sisplatin-etoposid (CE), sisplatin-adriamisin-siklofosfamid (CAP), sisplatin-etoposid-adriamisin (CEA) ile kombine olarak verildi.

AKK hastalarında R<sub>0</sub> rezeksiyona rağmen sıklıkla rekürrens gözlenmektedir. Tedavi seçenekleri için tam bir görüş birliği yoktur. İlerlemiş olgularda tedavi seçeneği kemoterapi ile birlikte veya tek başına mitotandır. Hastalığın moleküler temellerinin daha iyi anlaşılması ile tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003;169(1):5-11.
2. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2027-37.
3. 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. The ACC Italian Registry Study Group. *Surgery* 1996;119(2):161-70.
4. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(1):13-28.
5. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol* 2002;20(4):941-50.
6. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6(8):719-26.
7. Demirer S. [Functional adrenal cortex tumors and surgical treatment]. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2008;1(2):24-34.
8. Balkan M. [Malign tumors of the adrenal glands]. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2008;1(2):35-40.
9. Gürsoy G. [Adrenocortical neoplasms]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(3):54-8.
10. Nader S, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma. A study of 77 cases. *Cancer* 1983;52(4):707-11.
11. Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Gröndal S, Tibblin S, et al. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol* 2000;11(10):1281-7.
12. Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS, Crawford DE, Stephens RL, Gaynor E, et al. Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;11(1):161-5.
13. Decker RA, Elson P, Hogan TF, Citrin DL, Westring DW, Banerjee TK, et al. Eastern Cooperative Oncology Group study 1879: mitotane and adriamycin in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1991;110(6):1006-13.
14. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa SD, Gross DJ, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(3):657-66.
15. Hogan TF, Gilchrist KW, Westring DW, Citrin DL. Clinical and pathological study of adrenocortical carcinoma: therapeutic implications. *Cancer* 1980;45(11):2880-3.
16. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 2008;113(11):3130-6.
17. 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(7):2650-5.
18. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* 2001;92(5):1113-21.
19. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1992;112(6):963-70.
20. Gröndal S, Cedermark B, Eriksson B, Grimelius L, Harach R, Kristofferson A, et al. Adrenocortical carcinoma. A retrospective study of a rare tumor with a poor prognosis. *Eur J Surg Oncol* 1990;16(6):500-6.
21. 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(23):2372-80.
22. Bonacci R, Gigliotti A, Baudin E, Wion-Barbot N, Emy P, Bonnay M, et al. Cytotoxic therapy with etoposide and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma. *Br J Cancer* 1998;78(4):546-9.
23. van Slooten H, van Oosterom AT. CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) regimen in adrenal cortical carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1983;67(4):377-9.
24. Williamson SK, Lew D, Miller GJ, Balcerzak SP, Baker LH, Crawford ED. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 2000;88(5):1159-65.