

한국인 부신피질암의 임상상에 대한 분석

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내분비-대사 내과

윤찬호 · 정태식 · 정혜승 · 이은영 · 배성진 · 김지연 · 정재훈 · 민용기 · 이명식 · 이문규 · 김광원

Analysis of Clinical Features of Korean Patients with Adrenocortical Carcinoma

Chan Ho Yoon, Tae Sik Jung, Hye Seung Jung, Eun Yonug Lee, Sung Jin Bae, Ji Youn Kim,
Jae Hoon Chung, Yong-Ki Min, Myung-Shik Lee, Moon-Kyu Lee, Kwang-Won Kim

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

ABSTRACT

Background: Adrenocortical carcinoma (ACC) is an extremely rare tumor. Its early detection is difficult and its prognosis is poor.

Method: We retrospectively analyzed the medical records of 13 patients with ACC between 1995 and 2005 at Samsung Medical Center. Their clinical features and prognosis were evaluated.

Results: The average age of the patients with ACC was 40 years (2~75 years). Eight patients were men and five were women. On the first visit, eight of 13 patients (62%) complained abdominal pain, and abdominal mass was palpable in five of 13 patients (38%). Urinary concentration of 17-ketosteroid collected for 24 hours was increased in two of eight patients (25%). Three out of 13 patients were identified as having functioning adrenal tumors (1 Cushing's syndrome and 2 androgen-producing tumors), and the other 10 patients had hormonally inactive adrenal tumors. Ten patients had tumors in left adrenal gland, and three had in right adrenal gland. At the time of diagnosis, four patients were classified as having stage II, seven as stage III, and two as stage IV. Twelve patients underwent adrenalectomy. One of them received additional chemotherapy, and two patients were treated with external radiation therapy after surgery. The other one patient was treated only with chemotherapy due to the presence of liver metastasis. It was possible to continue the regular follow-up in eight of 13 patients. The median duration of follow-up was 39 months (7~114 months). Six of them are still alive (three have no evidence of disease, one had persistence of disease, and two had recurrence of disease during follow-up period). Two patients died of multiple metastases and lung metastasis, respectively.

Conclusion: Radical surgery is the only curative approach and is recommended for all patients with resectable tumors, even though in those patients with recurrent disease. There is no consensus concerning adjuvant therapy (J Kor Soc Endocrinol 21:47~52, 2006).

Key Words: Adrenocortical carcinoma, Multidisciplinary strategies, Radical surgery

서 론

접수일자: 2005년 12월 1일

통과일자: 2006년 1월 11일

책임저자: 정재훈, 삼성서울병원 내분비-대사 내과

부신피질암은 흔하지 않은 종양으로 전체 악성종양의
0.05~0.2% 정도이며, 매년 백만 명당 0.5~2명이 발생한다고

보고되고 있다. 이 종양은 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다. 이는 종양의 위치가 후복막에 위치하고 비기능성 종양이 많으며 호르몬 분비의 이상이 임상적인 증상으로 잘 나타나지 않으므로 조기진단이 어렵고 진단당시에 이미 약 70~80% 정도에서 전이가 동반되어 있어 근치적 수술이 어렵기 때문이다.

가장 효과적인 치료는 근치적 절제이며, 조기에 발견하여 완전절제를 하는 것이 예후에 중요한 인자이다. Mitotane은 부신피질암에 사용되는 약제로 생존율을 증가시키는데 있어서 그 효과는 제한적이지만, 혈중농도를 감시하면서 적정 농도를 유지시킴으로써 생존율을 향상시킬 수 있다.

저자 등은 매우 드물게 발생하는 부신피질암 13예를 최근 10년간 경험하였고, 이들의 임상적 특징과 예후 등을 분석하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 2005년 8월까지 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원에서 부신피질암으로 진단받은 13예를 대상으로 하였다. 이들의 병력, 신체검사소견, 혈청학적 검사, 내분비학적 검사 및 병리소견 등을 의무기록 검색을 통하여 후향적으로 분석하였다.

결 과

1. 임상적 특징

부신피질암 13예의 평균 연령은 40세 (2~75세)였고, 남녀비는 1.6:1 (남자 8예, 여자 5예)이었다. 진단 당시 13예 중

Table 1. Clinical Features in 13 Patients with Adrenocortical Carcinoma

	Age (years)	Sex	BP (mmHg)	Presenting Symptom	Symptom duration	Tumor Size (cm)	17-KS (μ mol/d)	Metastasis	Treatment modality	F/U duration (months)	Prognosis
Case 1	2	F	118/75	Pubic hair growth	1 month	6	3	No	Surgery	19	Remission
Case 2	28	F	100/60	Hirsutism	2 month	5.5	26	No	Surgery		F/U loss
Case 3	28	M	135/87	Epigastric pain	4 month	16.5	NC	Liver	CTx	16	Persistence
Case 4	32	M	118/74	Lt. flank pain	7 day	8	9	No	Surgery		F/U loss
Case 5	33	M	136/87	None		6	25	No	Surgery		F/U loss
Case 6	37	M	164/94	Epigastric pain	2 year	14.5	NC	No	Surgery	7	Remission
Case 7	42	M	120/91	Lt. flank pain	1 year	8	26	Liver	Surgery + CTx	114	Recurrence
Case 8	43	M	113/68	Lt. flank pain	1 year	7	95	Multiple	Surgery	7	Death
Case 9	45	F	115/79	Vomiting	3 week	19	NC	No	Surgery + RTx	70	Remission
Case 10	47	F	110/70	Lt. flank pain	2 month	15	NC	No	Surgery + RTx	58	Recurrence
Case 11	53	F	180/120	Abdominal discomfort	1 month	10	NC	Lung	Surgery	17	Death
Case 12	55	M	140/90	Rt. flank pain	1 year	13	200	No	Surgery		F/U loss
Case 13	75	M	129/78	LUQ pain	15 day	24	30	No	Surgery		F/U loss

BP, blood pressure; 17-KS, 17-ketosteroid; F/U, follow-up; CTx, chemotherapy; RTx, radiation therapy; NC, not checked.

Table 2. Classification of 13 Adrenocortical Carcinoma according to the Presence of Hormonal Excess and Pathologic Findings

	No. of patients (%)
Non-functioning tumor	10 (77%)
Functioning tumor	3 (23%)
Cushing's syndrome	1
Androgen-producing tumor	2
Adrenocortical carcinoma	12 (92%)
Malignant adrenocortical oncocytoma	1 (8%)

Table 3. Pathologic Findings in 12 Patients with Adrenocortical Carcinoma

	No. of patients (%)
Capsular invasion	10 (83%)
Necrosis	9 (75%)
Vascular invasion	7 (58%)
Mitotic activity	5 (42%)
Pleomorphism	4 (33%)
Giant cell	1 (8%)

Table 4. Stage and Treatment Modalities in 13 Patients with Adrenocortical Carcinoma

	No. of patients
Stage	
I	0
II	4 (31%)
III	7 (54%)
IV	2 (15%)
Treatment modality	
Surgery	9 (69%)
Chemotherapy	1 (8%)
Surgery + Chemotherapy	1 (8%)
Surgery + Radiotherapy	2 (15%)

8예 (62%)에서 복부 동통을, 1예 (8%)에서 반복적인 구토를 호소하였다. 코르티솔 및 안드로겐 과다 분비에 의한 내분비적 이상으로 진단된 경우가 3예 (23%)이었으며, 무증상으로 우연히 발견된 경우가 1예 (8%)이었다. 13예 중 5예 (38%)에서는 종괴가 촉진되었다 (Table 1).

24시간 소변 17-ketosteroid (17-KS) 배설량을 측정한 8예 중 2예 (25%)에서 농도가 90 μmol (정상: 15~80 $\mu\text{mol/d}$) 이상으로 증가하였다. 생화학적 검사상 13예 중 10예 (77%)는 비기능성 종양으로, 나머지 3예 (23%)는 기능성 종양 (쿠싱증후군 1예, 안드로겐 분비종양 2예)으로 각각 분류할 수 있었다. 8예에서 알도스테론 농도를 측정하였는

데 33, 39, 60, 75, 132, 154, 211, 234 pg/mL (정상: 30~313 pg/mL)로 모든 예에서 정상 범위에 속하였다. 종양은 10예 (77%)에서 좌측 부신에서, 그리고 3예 (23%)는 우측 부신에서 발견되었다. 수술 또는 조직생검에 의하여 얻어진 병리조직 소견에서 12예는 adrenocortical carcinoma로, 그리고 나머지 1예는 malignant adrenocortical oncocytoma로 진단되었다 (Table 2). 13예 중 피막침습이 10예 (83%), 혈관침습이 7예 (58%)에서 각각 동반되었다 (Table 3). 종양의 평균 크기는 11.7 cm (5.5~24 cm)이었다.

2. 병기 및 치료법

진단 당시 병기를 분류한 결과 제2기 4예 (31%), 제3기 7예 (54%), 제4기 2예 (15%)이었고, 제1기는 1예도 없었다 (Table 4). 13예 중 12예에서 부신적출술을 시행하였고, 나머지 1예는 수술없이 항암제만 사용하였다. 수술을 시행한 12예 중 9예는 수술만 시행한 반면 1예는 수술과 항암제 치료를, 나머지 2예는 수술과 방사선 치료를 병행하였다 (Table 4).

3. 예후

13예 중 추적 관찰이 가능하였던 경우는 8예로서 이들의 평균 추적관찰기간은 39개월 (7~114개월)이었다. 추적관찰이 가능하였던 8예 중 3예는 수술 후 현재까지 재발없이 생존하고 있고, 1예는 항암제 치료만으로 현재까지 생존하고 있고, 2예는 재발하였고, 그리고 2예는 사망하였다. 나머지 5예는 치료 후 추적관찰이 중단되었다.

현재까지 재발없이 생존한 3예 중 2예는 부신적출술을 시행받은 후 7개월, 19개월째 생존하고 있고, 1예는 부신적출술 및 방사선 치료를 시행받고 현재 70개월째 생존하고 있다. 1예는 진단 당시 다발성 간전이를 동반하여 수술없이 항암제 치료 (Etoposide, Ifosfamide, & Cisplatin regimen)만을 시행한 후 현재 16개월째 생존하고 있다. 재발한 2예 중 1예는 malignant adrenocortical oncocytoma 환자로 부신적출술을 시행받고 9개월과 24개월 후에 각각 2차례 재발하여 수술 및 방사선 치료를 시행받고 현재 58개월째 생존하고 있다. 재발한 나머지 1예는 진단 당시 간전이와 동반된 환자로 부신적출술과 간절제 수술을 시행받고 65개월 후에 다발성 장기 전이를 동반한 재발로 항암제 치료 (Cisplatin, Doxorubicin, & Cyclophosphamide regimen)를 시행받고 현재 114개월째 생존하고 있다. 사망한 2예 중 1예는 부신적출술을 시행받고 7개월 후 다발성 장기 전이로 사망하였고, 1예는 부신적출술을 시행받고 17개월 후 폐전이로 사망하였다 (Table 5).

치유된 환자 3예의 종양크기는 각각 6, 14.5, 19 cm이었고, 재발한 환자 2예의 종양크기는 각각 8, 15 cm이었다. 그리고 사망한 환자 2예의 종양크기는 각각 7, 10 cm이어서 종양의 크기에 따른 예후의 차이는 없었다.

Table 5. Prognosis in 13 Patients with Adrenocortical Carcinoma

Prognosis	No. of patients
Remission	3 (23%)
Persistence	1 (8%)
Recurrence	2 (15%)
Death	2 (15%)
Follow-up loss	5 (38%)

고 찰

부신피질암은 매년 백만 명당 0.5~2명 정도로 발생하고 모든 암의 0.05~0.2%를 차지하는 매우 드문 종양으로[1], 주로 5세 이하와 40~50대에서 발생빈도가 높다[2]. 남녀비는 보고에 따라서 차이가 있으나, Wooten 등[2]은 1952년에서 1992년 사이의 자료들을 종합하여 여자에서 약간 호발(4:3)하는 것으로 보고하고 있다. 호발부위는 좌측에서 52.8%, 양측성이 2.4% 정도로 발생하는 것으로 알려져 있고[2], 기능성 종양의 빈도는 59.3%이며, 이는 남자보다 여자에서 더 흔하게 나타났다. 남성에서의 기능성 종양은 주로 20세 이전에 발생하는 경향을 보이며, 비기능성 종양은 남성에서 40세 이후에 발생하는 것으로 보고되었다[3]. 기능성 종양과 연관된 가장 흔한 내분비 이상은 고코르티솔혈증에 의한 쿠싱증후군이며, 그 외에 원발성 알도스테론증 및 부신성기 증후군을 유발한다. 비기능성 종양과 연관된 가장 흔한 임상 증상은 복부 통증과 복부 종괴 촉진이다[4].

부신피질암의 원인은 잘 알려져 있지 않으며, 증식성 결절에서 선종 및 암으로의 전환에 관해서도 아직 명백하게 정의되어 있지 않다[5]. 세포유전학적으로는 염색체 11p, 13q, 17p 상의 이접합체형의 소실이 발생기전에 중요하게 작용할 것으로 추정된다[6,7]. 또한 최근의 보고에 의하면 산발적 부신피질암의 발생기전에 p53이 관여한다고 알려져 있다[8]. 부신피질암의 조직학적 소견은 미만성 성장형태, 혈관 및 피막 침윤, 종양괴사, 넓은 섬유대 형성, 활발한 유사분열 및 다양한 형태를 보인다[9]. 부신피질암은 대부분 진행된 병기에서 진단이 되는데, 진단 당시 병기는 제1기 21%, 제2기 20%, 제3기 20% 그리고 제4기 39%이었다. 흔한 전이 장소는 간, 폐, 림프절, 뼈 등이다[4].

진단방법으로는 호르몬 검사와 방사선 검사로서 전산화 단층촬영, 동위원소촬영, 자기공명영상 촬영, 혈관조영술과 초음파 등이 이용된다. 부신피질암은 소변의 스테로이드 농도 측정이 중요한데, 쿠싱증후군이나 남성화 또는 여성화를 유발하는 것에 관계없이 소변으로 17-KS를 다량 배설한다. 또한 17-hydroxycorticosteroids 및 유리 코르티솔도 소변에서 증가한다[10].

그동안 보고된 문헌을 정리해 보면 남녀비는 1.3:1로 여

자에서 약간 호발하였고, 호발부위는 양측 간에 유의한 차이는 없었으며 기능성 종양의 빈도가 59.3%로 더 높았다. 호르몬 검사상 대부분 환자가 24시간 소변으로 17-KS를 다량 배설하였다. 본 저자가 분석한 부신피질암 13예를 보면 남녀비는 1.6:1로 남자에서 약간 호발하였고, 호발부위는 77%로 좌측에 더 호발하였으며 비기능성 종양의 빈도가 77%로 더 높았다. 호르몬 검사상 25% 환자만이 24시간 소변으로 17-KS를 다량 배설하였다.

부신피질암의 치료는 아직 명확하게 정립되어 있지 않지만, 부신피질암의 가장 효과적인 치료는 근치적 절제로 현재까지는 부신피질암의 유일한 치유가능한 치료방법이라 알려져 있다. 그러나 대부분의 경우 부신피질암은 진단당시에 크기가 크고 진행된 병기에서 발견되므로 근치적 절제를 하기가 쉽지 않다. 부신피질암이 우측에 위치할 경우 하대정맥이 가깝기 때문에 완전 절제가 불가능할 경우가 있으므로 수술 전 초음파나 정맥도자술을 이용하여 하대정맥 침입여부를 밝혀내야 한다[11,12].

부신피질암에 흔히 사용되는 약물은 mitotane이다. 이 제제는 살충제로서 개발되었고, 부신피질에 선택적 세포독성 효과를 가져서 괴사를 일으키므로 부신피질암의 치료에 사용할 수 있게 된 것이다. 그러나 mitotane의 치료 성적이 좋은 편은 아닌데, 그간의 연구결과에 의하면 14~35% 정도에서만 부분적 반응이 있었으며, 이들에게 의미있는 생존율 증가는 없었던 것으로 보고되었다[2,13~15]. Berruti 등[16]은 mitotane으로 치료받은 55명을 보고하였는데, 이 중 부분적 반응은 7명 (13%), 완전 반응은 8명 (15%)에서 관찰하였다. 또한 혈중 mitotane 농도가 14 mg/L 이상 지속적으로 유지되는 환자 27명 중 반응이 나타난 경우는 15명 (55%)으로 이들에게서 생존율이 증가함을 발견했으며, 이 생존율의 차이는 통계학적으로 의미가 있었다. 이들은 수술이 불가능한 경우, 재발한 경우, 전이가 동반된 경우에서 mitotane 치료는 혈중 농도를 14 mg/L 이상으로 유지한다면 효과적인 것으로 결론지었다. 부신피질암에서 사용될 수 있는 항암화학치료는 아직까지 정립된 것은 없지만, cisplatin을 포함하는 항암제 치료를 하고 있으나 그 효과는 불분명하다. Barzon 등[1]은 45명의 환자 중 항암화학치료만을 사용한 경우는 단 한명도 반응이 없었고, mitotane만 사용한 경우는 18% (2/11), 항암화학치료와 mitotane을 병용한 경우는 17% (2/12)으로 두 치료법 사이에 의미있는 차이는 없었다고 보고하였다. 최근 etoposide, doxorubicin, cisplatin (EDP)를 이용한 2상 임상시험 결과, 반응이 있었던 경우는 53.5%이고, mitotane을 병용한 경우 호르몬 이상소견의 호전율이 56.2%로 나타났다[17] 이에 대한 연구가 앞으로 필요할 것으로 생각한다.

부신피질암의 방사선 치료 효과는 아직 충분히 밝혀져 있

지 않으며 방사선에 반응을 잘 하지 않으므로[18,19], 수술 후 부신위치에 남아있는 암세포를 죽이거나 수술 후 주변조직으로 재발할 경우 또는 골전이와 동반될 경우에 권장되고 있다. 치료받지 않은 부신피질암은 예후가 매우 나빠 평균 생존율이 3개월 밖에 되지 않는다[20]. 치료를 받은 경우에는 5년 생존율이 평균 16~35%이며, 근치적 절제술을 한 경우는 35~62%, 보존적 절제술을 한 경우는 단 한명도 생존하지 못했다고 보고하였다[13,21~23]. 이들 보고에서 평균 생존율은 제1기 및 제2기인 경우 34~46개월, 제3기인 경우 22~26개월, 제4기의 경우는 7~9개월이었다. 생존율에 영향을 미치는 요인은 조기 진단과 근치적 절제로 생각된다.

저자들은 기능성 종양 3예 (쿠싱증후군 1예, 안드로겐 분비종양 2예)와 비기능성 종양 10예 등 부신피질암 13예의 임상적 특징, 치료 및 예후를 관찰하여 보고하는 바이다.

요 약

연구배경: 부신피질암은 매년 백만 명당 0.5~2명 정도로 발생하는 매우 드문 종양으로, 대부분 진행된 병기에서 진단이 되어 예후가 매우 나쁘다. 이에 저자들은 최근 10년 동안 경험한 부신피질암 13예의 임상적 특징, 치료 및 예후를 분석하였다.

방법: 1995년 1월부터 2005년 8월까지 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원에 입원하여 부신피질암으로 진단받은 13예를 대상으로 병력, 신체검사소견, 혈청학적 검사, 내분비학적 검사 및 병리소견을 후향적으로 분석하였다.

결과: 환자들의 진단 당시 평균 연령은 40세 (2~75세), 남녀비는 1.6:1 (남: 8, 여: 5)이었다. 평균 추적 관찰기간은 39개월 (7~114개월)이었다. 기능성 종양이 3예 (쿠싱증후군 1예, 안드로겐 분비종양 2예), 비기능성 종양이 10예였다. 종양의 병기는 제2기 4예, 제3기 7예, 제4기 2예이었다. 종양의 발생위치는 좌측이 10예, 우측이 3예였고, 평균크기는 11.7 cm (5.5~24 cm)이었다. 수술 후 재발없이 생존한 환자가 3예, 항암제 요법만으로 치료 후 생존한 환자가 1예, 재발한 환자가 2예, 사망한 환자가 2예, 그리고 5예는 추적관찰이 중단되었다. 재발없이 생존한 환자의 평균 생존율은 32개월 (7~70개월), 사망한 2예는 7개월 후 다발성 장기전이와 17개월 후 폐전이로 각각 사망하였다. 항암제 치료와 방사선 치료는 각각 2예에서 시행하였다. 병리학적 특징을 보면 adrenocortical carcinoma가 12예, malignant adrenocortical oncocytoma가 1예였고, 피막침습이 10예, 혈관침습이 7예에서 동반되었다.

결론: 기능성 종양 3예 (쿠싱증후군 1예, 안드로겐 분비종양 2예)와 비기능성 종양 10예 등 부신피질암 13예의 임상적 특징, 치료 및 예후를 관찰하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Daniele O, Boscaro M: Adrenocortical carcinoma: experience in 45 patients. *Oncology* 54:490-496, 1997
2. Wooten MD, King DK: Adrenal cortical carcinoma: Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 72:3145-3155, 1993
3. Cohn K, Goottesman L, Brennan M: Adrenocortical carcinoma. *Surgery* 100:1170-1177, 1986
4. Ng L, Libertino JM: Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 169:5-11, 2003
5. Plager JE: Carcinoma of the adrenal cortex: clinical description, diagnosis, and treatment. *Int Adv Surg Oncol* 7:329-353, 1984
6. Henry I, Grandjouan S, Couillin P, Barichard F, Huerre-Jeanpierre C, Glaser T, Philip T, Lenoir G, Chaussain JL, Junien C: Tumor-specific loss of 11p15.5 alleles in del11p13 Wilms tumor and in familial adrenocortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:3247-3251, 1989
7. Yano T, Linehan M, Anglard P, Lerman MI, Daniel LN, Stein CA, Robertson CN, LaRocca R, Zbar B: Genetic changes in human adrenocortical carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 81:518-523, 1989
8. Ohgaki H, Kleihues P, Heitz PU: p53 mutations in sporadic adrenocortical tumor. *Int J Cancer* 54:408-410, 1993
9. Kay S: Hyperplasia and neoplasia of the adrenal gland. *Pathol Annu* 11:103-139, 1976
10. Williams GH, Dluhy RG: Diseases of the adrenal cortex. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11th ed. pp1758, New York, McGraw-Hill Book Co, 1987
11. Linos DA, Vassibopoulos PP, Papadimitriou J, Tountas K: The surgical management of adrenal cortical carcinoma. *Int Surg* 71:104-106, 1986
12. Samaan NA, Hickey RC: Adrenal cortical carcinoma. *Semin Oncol* 14:292-296, 1987
13. Moulton JS, Moulton JS: CT of the adrenal glands. *Semin Roentgenol* 23:288-303, 1988
14. Venkatesh S, Hickey RC, Sellin RV, Fernandex JF, Samaan NA: Adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 64:765-769, 1989

15. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, Krans HM: *Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. Br J Cancer* 69:947-951, 1994
16. Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L: *Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. Cancer* 83:2194-2200, 1998
17. MacFarlane DA: *Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. Ann R Coll Surg Engl* 23:155-186, 1958
18. Hutter AH, Kayhoe DE: *Adrenal cortical carcinoma. Clinical features of 138 patients. Am J Med* 41:572-580, 1966
19. Lipsett MB, Hertz R, Ross GT: *Clinical and pathophysiological aspects of adrenocortical carcinoma. Am J Med* 35:374-383, 1963
20. Luton J, Cerdas S, Line B, Thomas G, Guilhaume B, Betagna X, Laudat M, Louvel A, Chapuis, Blondeau P, Bonnin A, Bricaire H: *Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med* 322:1195-1201, 1990
21. Icard P, Chapuis Y, Adnreassian B, Bernard A, Proye C: *Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. Surgery* 112:972-979, 1992
22. Soreide JA, Brabrand K, Thoresen SO: *Adrenal cortical carcinoma in Norway, 1970-1984. World J Surg* 16:663-668, 1992
23. Zografos GC, Driscoll DL, Karakousis CP, Huben RP: *Adrenal adenocarcinoma: a review of 53 cases. J Surg Oncol* 55:160-164, 1994