

알도스테론 분비를 동반한 부신피질암 1예

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 외과학교실¹, 병리학교실²

이유홍 · 박태진 · 김혜진 · 김대중 · 이관우 · 김명욱¹ · 김장희² · 이태희² · 정윤석

A Case Report of an Aldosterone-producing Adrenocortical Carcinoma

You Hong Lee, Tae Jin Park, Hae Jin Kim, Dae Jung Kim, Kwan Woo Lee,
Myung Wook Kim¹, Jang Hee Kim², Tae Hi Lee², Yoon-Sok Chung

Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Surgery¹, Department of Pathology², Ajou University School of Medicine

ABSTRACT

Primary aldosteronism is a syndrome characterized by hypokalemic alkalosis and hypertension. Aldosterone-producing adenomas and bilateral adrenal hyperplasia are common causes of this syndrome. An aldosterone-producing adrenocortical carcinoma is a very rare cause of primary aldosteronism. Recently we experienced a case of an aldosterone-producing adrenocortical carcinoma.

A 41-year-old female was admitted for evaluation of a retroperitoneal mass. Because of hypokalemia and a history of hypertension, we evaluated the patient for primary aldosteronism. The high ratio of plasma aldosterone to renin activity suggested the possibility of the presence of primary aldosteronism. We performed adrenal vein sampling for differential diagnosis of an aldosterone-producing tumor from a retroperitoneal mass. The adrenal vein sampling showed that the primary aldosteronism was due to an aldosterone-producing tumor from the left adrenal gland. Surgical findings indicated that the retroperitoneal mass originated from the left adrenal gland and the pathological diagnosis for the mass was an adrenocortical carcinoma. In conclusion, the results from the adrenal vein sampling, as well as the surgical and pathological findings demonstrate that this case was an aldosterone-producing adrenocortical carcinoma. (J Kor Endocr Soc 23:56-61, 2008)

Key Words: adrenocortical carcinoma, aldosteronism, retroperitoneal mass

서 론

원발성 알도스테론증은 레닌 활성도와는 상관없이 지속적인 알도스테론 과다 생성으로 인해 이차성 고혈압, 저칼륨 혈증, 대사성 알칼리증 등의 임상 양상이 나타나는 질환으로 약 80% 정도가 알도스테론 분비 부신선종에 의해 발생하며 약 20%가 양측성 부신 과증식에 의한 특발성 고알도스테론 증에 의해 발생한다. 매우 드물지만 또 다른 원발성 알도스테론증의 원인으로 알도스테론 분비 부신피질암이 있을 수 있는데 부신피질암 자체도 전체 악성종양의 0.05~0.2% 정

도로 드물지만 알도스테론을 분비하는 부신피질암의 경우에는 외국 문헌에 60여 증례가 보고되었고 국내에서는 1994년에 1예가 보고된 이후 아직 보고된 바가 없을 정도로 희귀하다[1]. 원발성 알도스테론증에 관한 국내논문에서도 대부분의 원인이 알도스테론 분비 부신선종이나 양측성 부신증식증에 의한 것이며, 알도스테론 분비 부신피질암에 의한 증례는 앞에서 언급한 1예를 제외하고는 보고되지 않았다[2,3]. 저자들은 두통 및 전신쇠약감을 주소로 내원하여 알도스테론 분비 부신피질암에 의한 원발성 알도스테론증으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수일자: 2007년 10월 20일
통과일자: 2008년 1월 23일
책임저자: 정윤석, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

증 례

환 자: 41세 여자

주 소: 내원 1주 전부터 지속된 두통 및 전신 쇠약감
현병력: 환자는 10년 전 고혈압 진단 받고 경구 항고혈압제 복용 중이던 자로 내원 1주 전부터 두통 및 전신 쇠약감 있어 타병원 방문하여 시행한 검사상 저칼륨혈증 및 고혈압 지속되어 시행한 복부 전산화단층촬영 결과 후복강 부위의 종괴 소견 보여 본원으로 전원되었다.

과거력: 10년 전 고혈압 진단-경구 항고혈압제(amlodipine 10 mg qd) 복용 중, 다른 항고혈압제나 이뇨제 복용의 과거력 없음.

가족력: 특이 사항 없음.

진찰 소견: 입원 당시의 활력증후는 혈압 139/69 mmHg, 맥박수 69회/분, 호흡수 18회/분, 체온 37.2°C이었다. 환자는 만성병색을 보였으나 의식은 명료하였으며, 지남력 장애는 없었다. 전신 부종 소견 보이지 않았고, 결막에 빈혈 소견은 관찰되지 않았으며, 공막에 황달소견은 없었고, 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 규칙적이며, 심잡음은 들리지 않았다. 복부 청진에서 신동맥 부위에서 잡음은 들리지 않았고 장음은 항진되지 않았으며 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 양측 하지의 함요 부종 소견 없었고 신경학적 검사에서 전반사는 정상이었으며 그 외 특별한 이상 소견은 없었다.

심전도상 U파는 관찰되지 않았고 정상 동성 리듬을 보였으며, 심초음파검사 결과 중심성 좌심실비대 소견 있었으나 좌심실 수축기능은 정상이었다.

검사실 소견: 내원 시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 수 9,600/mm³ (중성구 68.6%, 림프구 20.9%, 단핵구 7.3%, 호산구 2.7%), 혈색소 14.1 g/dL, 헤마토크리트 40%, 혈소판 264,000/mm³였다. 혈청 생화학검사상 무작위 혈당 93 mg/dL, 총단백 7.3 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, AST 29 IU/L, ALT 47 IU/L, 총빌리루빈 1.1 mg/dL, 알칼리성 포스파타제 67 U/L, 총콜레스테롤 159 mg/dL, 혈중요소질소 13.6 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL였다. 혈장 전해질 검사에서 나트륨 143 mEq/L, 칼륨 2.6 mEq/L, 염소 99 mEq/L, 이산

화탄소 29 mEq/L이었다. 요검사상 pH 7.5로 약알칼리성이었으며, 동맥혈가스분석은 시행하지 않았으나 전해질 검사상의 혈청 이산화탄소 29 mEq/L (정상치 24~31)로 약간의 대사성 알칼리증 소견을 보였다. 내분비 검사상 T₃ 62 ng/dL (정상치 60~190), free T₄ 1.06 ng/dL (정상치 0.8~1.8), TSH 1.66 uIU/mL (정상치 0.25~5.00)이었다. 혈중 코르티솔 및 부신피질자극호르몬은 아침 8시 검체가 각각 10.7 ug/dL (정상치 5.0~25.0), 63 pg/mL (정상치 6.0~76.0)였으며, 오후 4시 검체가 각각 13.1 ug/dL (정상치 5.0~15.0), 59 pg/mL (정상치 6.0~76.0)이었다. 누운 자세 (supine position)에서 시행한 혈중 알도스테론과 레닌활성도는 각각 181.5 pg/mL (정상치 20~90), 0.27 ng/mL/hr (정상치 0.3~3.0)이었으며, 계산된 알도스테론/레닌활성도 비 (ng/dL ÷ ng/mL/hr)는 67.2이었다(Table 1). DHEA-S 18 ug/dL (정상치 12~535)이었고, 24시간 소변에서 VMA 7.99 mg/day (정상치 0~8.0), epinephrine 5.6 ug/day (정상치 0~20), norepinephrine 45.6 ug/day (정상치 15~80), dopamine 352.5 ug/day (정상치 65~400), metanephrine 63 ug/day (정상치 0~300), normetanephrine 411 ug/day (정상치 0~600), free cortisol 75.2 ug/day (정상치 20~70)이었다. 종양표지자 검사상 AFP 3.12 ng/mL (정상치 0~15), CEA 0.27 ng/mL (정상치 0~3.4), CA-125 14.6 U/mL (정상치 0~35), CA19-9 14.6 U/mL (정상치 0~37)이었다. 부신피질조영술을 통해 양측 부신피질의 알도스테론농도 및 레닌활성도 측정 결과 좌부신피질 알도스테론 1,885 pg/mL, 레닌활성도 0.2 ng/mL/hr이었고 우부신피질 알도스테론 920.5 pg/mL, 레닌활성도 0.24 ng/mL/hr이었으며, 하대정맥에서 측정된 알도스테론과 레닌활성도는 각각 765.7 pg/mL, 0.2 ng/mL/hr이었다(Table 2).

방사선 검사: 복부 전산화단층촬영상 내부에 피사와 낭성 부위를 포함하는 과다혈관성의 8.0 cm 크기의 종괴가 후복강 부위에 관찰되었으며 좌측 부신에 경미한 비후가 관찰되

Table 1. Aldosterone level and renin activity

| | 수술 전 | 수술 후 | |
|--------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | Supine | Supine | Erect |
| Aldosterone (pg/mL) | 181.5 (정상치 20~90) | 23.5 (정상치 20~90) | 19.7 (정상치 40~450) |
| Renin activity (ng/mL/hr) | 0.27 (정상치 0.3~3.0) | 0.2 (정상치 0.3~3.0) | 1.07 (정상치 1.0~9.0) |
| Aldosterone/renin (ng/dL ÷ ng/mL/hr) | 67.2 | 11.75 | 1.84 |

Table 2. Adrenal venous sampling

| | Left adrenal vein | Right adrenal vein | Left/Right ratio |
|---------------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| Aldosterone (pg/mL) | 1885 | 920.5 | 2.05 |
| Renin activity (ng/mL/hr) | 0.2 | 0.24 | |



Fig. 1. Computed tomography of abdomen showed 8.0 cm sized hypervascular mass lesion with multifocal necrosis and cystic portion at retroperitoneum.

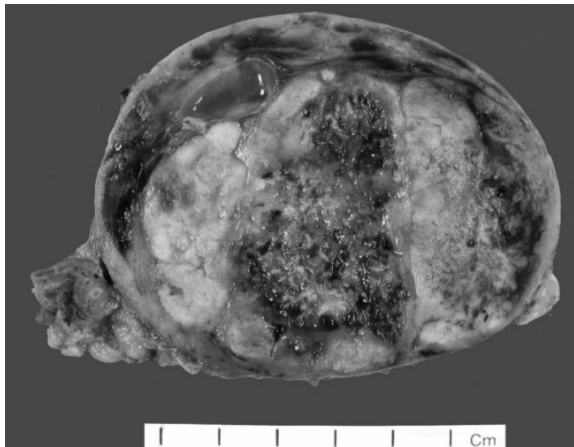


Fig. 2. The cut surface of the mass shows pink-gray to yellow-tan solid mass with multifocal hemorrhages, necrosis, calcification, and cystic changes.

었다. 그 외에 간, 담낭, 비장, 신장 등에 이상소견 관찰되지 않았다(Fig. 1).

치료 및 경과. 후복강의 종괴에 대해 초음파유도조직생검을 시행한 결과 췌장 기원의 solid pseudopapillary tumor 의 심되는 소견 보여 치료 및 확진 위해 개복 수술을 시행하였다. 개복 시 종괴는 췌장의 뒤쪽, 대동맥의 좌측, 신장 위쪽의 후복막에 위치하였으며, 췌장과는 유착의 소견이 없이 쉽게 분리되었다. 이상의 소견으로 종괴는 좌측 부신에서 기원한 것으로 판단되었으며, 주변 장기의 침범이나 전이의 소견은 관찰되지 않았다. 확인된 종양은 과다혈관성의 종괴였으며, 2개의 영양동맥 및 배출혈관들을 박리 및 결찰 시도하며 종괴 적출을 시행하였다. 적출된 부신은 크기 8 × 7 × 5 cm, 무게 195 mg으로 얇은 섬유성 피막에 싸여 있었으며, 절단면의 육안 소견상 6.5 × 5 cm의 경계가 분명한 고형성 종괴로 분홍색, 회백색, 황갈색 등 다양한 색을 보였고 국소적인 출혈, 괴사, 석회화 소견과 낭성 변화를 동반하고 있었

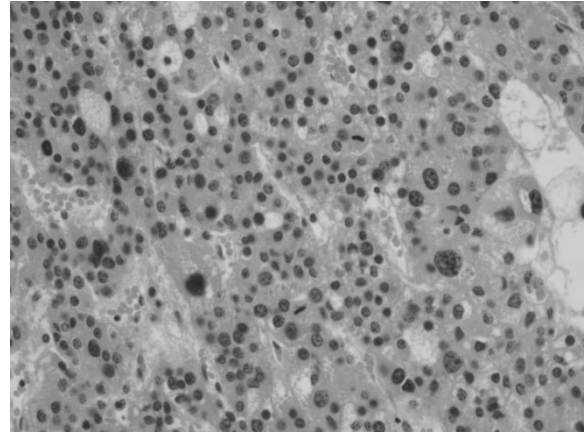


Fig. 3. The tumor shows nuclear pleomorphism, hyperchromasia, cytoplasmic eosinophilia and increased mitosis (H&E stain ×400).

다. 그리고 주변의 부신 조직은 눌려진 양상으로 관찰되었다 (Fig. 2). 현미경 소견상 종괴는 세포 밀도가 증가되어 있었고, 부분적으로 미만성 성장 모양과 융합성 괴사, 혈관 침습 소견이 관찰되었다. 종양세포에서는 핵의 다형성, 높은 핵/세포질의 비율, 뚜렷한 핵소체, 호산성 세포질 및 핵의 과염색성이 관찰되었으며, 유사분열은 50개의 고배율시야당 34 개로 측정되었다(Fig. 3). 면역화학조직검사 결과 Vimentin, Synaptophysin에 양성이었고, CK, EMA, Chromogranin A, S-100에 음성이었으며, MIB-1 index는 10.6% (정상치 2.5% 이하)로 증가되어 있었다.

수술 후 1주일째에 혈중 알도스테론 및 레닌활성도를 각각 바로누운 자세와 서있는 자세에서 측정한 결과 혈중알도스테론 23.5 pg/mL (정상치 20~90), 19.7 pg/mL (정상치 40~450), 레닌활성도 0.2 ng/mL/hr (정상치 0.3~3.0), 1.07 ng/mL/hr (정상치 1.0~9.0)로 정상화 되었고 혈청 전해질은 칼륨의 보충 없이 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L, 염소 100 mEq/L, 이산화탄소 25 mEq/L이었으며 고혈압 또한 호전되는 추세를 보이고 있다. 특별한 수술 부작용 없이 퇴원 후 외래 추적 관찰 중이며 수술 후 1개월 현재 고혈압 약물 투여 없이도 혈압은 정상화된 상태이고 mitotane을 이용한 보조 항암 화학요법을 고려 중이다.

고 찰

알도스테론 분비 부신피질암은 원발성 알도스테론증의 매우 드문 원인으로 알려져 왔으며, 국내에서도 1994년에 1례가 보고된 이후 아직 보고된 예가 없을 정도로 드문 질환이기 때문에 진단 기준, 임상 양상, 자연 경과 및 예후 등에 관한 정보가 많이 부족하다[1~3]. 대부분의 경우에서 원발성 고알도스테론혈증(Conn's syndrome)에서 보이는 저칼륨혈증, 고혈압 등이 나타나며 그 외에 두통, 전신 쇠약감, 근육

통 등의 비특이적인 증상들이 발생할 수 있다[4]. 원발성 알도스테론증이 의심될 때는 혈중 레닌 활성도에 대한 알도스테론의 비(plasma aldosterone to renin ratio)가 선별검사로 유용하게 사용되는 데 실험실 기준치에 따라 다르지만 대개 20~50 이상일 때 원발성 알도스테론증을 의심할 수 있으며[5,6], 이에 대한 확진은 염분 섭취 후 24시간 소변의 알도스테론 농도를 측정하는 알도스테론 억제 검사를 시행하여 알도스테론 분비가 억제 되지 않을 때 내릴 수 있다[7,8]. 알도스테론분비 종양의 경우 병소 부위 확인을 위해 일차적으로 부신의 전산화단층촬영을 시행하는데 40세 이하의 젊은 환자에서 알도스테론 분비 선종의 전형적인 소견인 저음영의 일측성 거대선종(1 cm 이상)이 확인되는 경우에는 진단적 의의가 있으나 양측 부신이 정상 소견이거나 소결절성(1 cm 이하) 병변이거나 양측성 병변인 경우 추가적인 검사가 필요하다.

전형적인 저음영의 일측성 거대선종 양상을 보이는 병변 이더라도 나이가 40세 이상인 경우 비기능성 선종의 빈도가 증가 하므로 병소 부위 확인을 위해 추가적인 검사가 필요한데 부신정맥 도관술을 통한 양측 부신 정맥의 채혈을 시행하는 것이 표준적인 방법으로 알려져 있다[9,10]. 양측 부신정맥 채혈은 이상적으로 부신피질자극호르몬을 투여하면서 시행될 때 좋은 결과를 얻을 수 있으며 채혈한 검체로 알도스테론과 함께 코르티솔 수치를 함께 확인하여 부신정맥에서 적절하게 채혈되었는지 확인하는 것이 중요하며 한쪽의 부신 정맥에서의 알도스테론 수치가 2~3배 정도 이상 증가되어 있을 때 병소부위를 진단할 수 있다[11]. 본 증례에서는 10년 전부터 고혈압의 기왕력이 있었고 전해질 검사상 저칼륨혈증 소견 보여 선별검사 위해 누운 자세(supine position)에서 혈중 알도스테론 및 혈중 레닌 활성도 수치를 측정한 결과 알도스테론/레닌활성도 비가 67.2로 유의한 증가를 보였다.

본 증례는 후복강종양 중에서 췌장종양이 의심되어 소화기내과 주관으로 검사가 진행되어 내분비학 관점에서 살펴 깊게 검사가 추진되지는 못하였다. 확진을 위한 알도스테론 억제 검사는 시행하지 않았으며 복부 전산화단층촬영 소견상 후복강부위의 종괴로 경미하게 비후된 좌측 부신과 맞닿아 있어 췌장 기원으로 오인되었으나, 알도스테론/레닌활성도 비가 30 이상으로 알도스테론 분비 부신선종 동반 가능성이 커 양측 부신정맥 채혈을 시행하였다. 부신정맥 채혈 시 부신피질자극호르몬을 함께 투여하지 못하고 부신정맥의 혈액 검체에서 코르티솔 수치를 확인하지 못하여 본 증례에서 시행한 부신정맥 채혈에 어느 정도의 한계가 있었으나 동시에 채혈한 기저치에서 좌측 부신의 알도스테론 수치가 우측에 비해 2배 이상 증가되어 있어 의의가 있을 것으로 판단하였고 후복강의 종괴와 함께 좌측의 일측성 알도스테론분비 부신선종 동반 가능성 의심 하에 수술을 시행하였으

며, 수술 소견상 후복강의 종괴는 췌장 기원이 아니라 부신 기원으로 나타났다.

부신피질암의 조직학적 진단으로 Weiss criteria에 따르면 high nuclear grade, 유사분열률이 50HPF 당 6 이상, 비정상 미만성 구조 패턴, 융합성 괴사, 정맥 침윤, 동모양혈관(sinusoidal) 침윤, 캡슐의 침윤 등의 9개 중 3개 이상을 만족할 때 진단할 수 있으며, 여러 가지 표지자들을 이용한 면역조직학적 진단이 부신피질암의 감별에 이용된다. 악성과 양성을 감별하는 중요한 표지자로는 MIB-1 (Ki-67)이 사용되는데 labeling index가 2.5% 이상일 때 악성을 의심할 수 있고 이는 동시에 예후 예측 인자로도 어느정도 의의가 있다[12]. 그리고 종양의 기원이 부신피질암을 시사하는 표지자로는 스테로이드 생성 효소를 포함하는 부신피질 세포를 보여주는 D11, Ad4BP (SF-1), Melan-A, Calretin, Inhibin A 등과 신경내분비 분화를 보여주는 Synaptophysin, Neurofilament proteins, NSE 등이 있고 다른 전이성 암과의 감별을 위해 Cytokeratins, Vimentin, EMA, CEA 등이 사용되는데 일반적으로 부신피질 기원일 때 Vimentin 양성이고 Cytokeratins의 반응이 약하거나 다양한 반응을 보일 수 있고 전이성 암 일 때 Cytokeratins이 강하게 반응하고 CEA, EMA 등에 양성으로 나타난다. 갈색세포종에서도 Synaptophysin, Inhibin A가 양성일 수 있고 S-100, Chromogranin A 등이 양성일 수 있는데 Chromogranin A가 갈색세포종과 부신피질종양 사이의 중요한 감별점이 될 수 있다. 본 증례는 병리학적 소견상 혈관 침윤이 있고, 유사분열 수가 50HPF당 34개이며, 괴사소견이 보이는 등 Weiss criteria에 합당한 소견을 보였고 malignancy를 시사하는 표지자인 MIB-1의 표현이 증가되었으며 부신 종양이 있을 때 표현되는 Synaptophysin과 Vimentin 양성, 갈색세포종 때 표현되는 Chromogranin A 음성, 전이성 암에서 표현되는 EMA 음성인 것을 고려할 때 부신피질암에 합당한 것으로 생각할 수 있었다.

부신피질암의 병기는 2004년도에 새롭게 WHO에 의해 발표된 Union International Contre Cancer staging system (UICC)를 사용하는데, 1기는 직경 5 cm 이하의 국한성 종양일 때, 2기는 직경 5 cm 이상의 국한성 종양일 때, 3기는 주변조직으로의 국소 침윤이 관찰되거나 국소 임파절 전이가 있는 경우이고, 4기는 주위 장기 침범이나 원격전이 소견이 있을 때를 말한다[13]. 본 증례에서는 국소침윤이나 주위 장기 전이가 없는 6.5 × 5 cm 크기의 종양이었으므로 2기에 속한다.

부신 피질암의 치료는 아직 명확하게 정립되어 있지는 않으나 현재로서는 종양의 수술적 완전 절제가 치유가능한 치료방법으로 알려져 있으며[14], 완전절제가 불가능한 경우나 원격전이 소견이 보이는 경우에도 용적축소수술(debulking

surgery)을 통하여 증상의 호전이나 생존율의 증가를 보인 보고들이 나왔지만 이는 아직 논란이 되고 있다[15,16]. 부신피질암의 높은 재발률(85%)로 인해 종양의 완전 절제 후 mitotane을 이용한 보조항암화학요법이 많이 연구되고 있는데 생존율의 향상을 보이는 보고들도 있지만 그렇지 않은 보고들도 다수 있어서 앞으로 더 많은 연구가 필요한 상황이다[17~19]. 예후를 나타내는 지표로 가장 중요한 것은 병기인데 병기에 따른 생존율은 각각 1기 60%, 2기 58%, 3기 24%, 4기 0%이며 병기 이외에도 종양의 크기, 높은 유사분열률, 종양괴사, Ki-67 stain 등이 예후와 관련이 있는 인자로 보고되고 있다[20,21].

본 증례의 경우에는 원발성 알도스테론증에 대한 확진검사가 이루어지지 않았고, 부신피질 채혈 검사에 있어서 한계점이 있었다. 종괴의 크기에 비해서 좌우측의 알도스테론농도비가 2.05로 비교적 낮게 나타났는데, 이미 언급한 바와 같이 부신피질 채혈 당시 부신피질자극호르몬을 투여하지 않아 알도스테론 분비 자극이 충분하지 않았고 코르티솔 수치로 보정하지 않은 것이 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각할 수 있었다. 그러나 임상 양상이 원발성 알도스테론증을 강하게 시사하고 있고, 알도스테론/레닌활성도 비가 67.2로 상당히 높았던 점과 종양 제거 수술 시행 후 혈중 알도스테론 농도가 정상화되고 약제 투여 없이도 저칼륨혈증 및 고혈압 등의 임상 양상이 호전되었음을 고려할 때 좌측 부신의 알도스테론 분비 부신피질암에 의한 원발성 알도스테론증으로 판단할 수 있어 저자 들은 문헌 고찰과 함께 본 증례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Choi HG, Kim MK, Chung SK, Park YK: An aldosterone secreting adrenal cortical carcinoma. Korean J Urol 35(2):194-197, 1994
2. Cho SC, Park YS, Park HG, Lee SH, Kim SG, Choi WH, Ahn YH, Jung PJ, Kim TW: A clinical observation on twelve cases of primary aldosteronism. J Kor Soc Endocrinol 19:194-202, 2004
3. Kim YH, Koh SH, Lee SM, Lee KH, Hong SH, Yoon C: Primary aldosteronism. J Korean surg soc 56: 1031-1037, 1999
4. Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG, Pessina AC and Rossi GP: Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. Endocrine-Related Cancer 12:149-159, 2005
5. Weinberger MH, Fineberg NS: The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. Arch Intern Med 153:2125-2129, 1993
6. Hirohara D, Nomura K, Okamoto T, Ujihara M, Takano K: Performance of the basal aldosterone to renin ratio and of the renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives. J Clin Endocrinol Metab 86:4292-4298, 2001
7. Young WF Jr.: Primary aldosteronism: A common and curable form of hypertension. Cardiol Rev 7:207-214, 1999
8. Holland OB, Brown H, Kuhnert L, Fairchild C, Risk M, Gomez-Sanchez CE: Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. Hypertension 6:717-723, 1984
9. Harper R, Ferrett CG, McKnight JA, McIlrath EM, Russell CF, Sheridan B, Atkinson AB: Accuracy of CT scanning and adrenal vein sampling in the pre-operative localization of aldosterone-secreting adrenal adenomas. QJM 92:643-650, 1999
10. Magill SB, Raff H, Shaker JL, Brickner RC, Knechtges TE, Kehoe ME, Findling JW: Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 86:1066-1071, 2001
11. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson L, Eds.: Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. pp2138-2141, McGraw-Hill Companies, 2005
12. Sasano H, Suzuki T, Moriya T: Recent advances in histopathology and immunohistochemistry of adrenocortical carcinoma. Endocr Pathol 17:345-354, 2006
13. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C: World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. Lyon, France, IARC Press, 2004
14. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M: Management of adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 60:273-287, 2004
15. Gröndal S, Cedermark B, Eriksson B, Grimelius L, Harach R, Kristoffersson A, Rastad J, Udén P, Akerstöm G: Adrenocortical carcinoma. A retrospective study of a rare tumor with a poor prognosis. Eur J Surg Oncol 16:500-506, 1990
16. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca

- BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, Zerbini MC, Liberman B, Carlos Gomes G, Kirschner MA: Adrenocortical carcinoma. clinical and laboratory observations. *Cancer* 88:711-736, 2000
17. Venkatesh S, Hickey RC, Sellin RV, Fernandez JF, Samaan NA: Adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 64:765-769, 1989
18. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN: Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* 92:1113-1121, 2001
19. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rosseto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A: Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 356:2372-2380, 2007
20. Allolio B and Fassnacht M: Clinical review: Adrenocortical Carcinoma: Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2027-2037, 2006
21. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, Cordon-Cardo C, Jaques DP, Brennan MF: Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol* 20:941-950, 2002