

*Criterios homologados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud*

## **95. CÁNCER ADRENOCORTICAL (ADULTOS Y NIÑOS)**

El carcinoma adrenocortical (CAC) (ORPHA 1501; CIE 10 C74.0) es un tumor de aparición tanto en la infancia como en la edad adulta, caracterizado por su alta malignidad y baja prevalencia. Su patogenia es poco conocida, y su pronóstico resulta desfavorable debido a su agresividad lo que conlleva una baja supervivencia. En adultos, el 60% de los tumores se presentan con un cuadro clínico de exceso de producción hormonal, siendo la forma más común el síndrome de Cushing y virilización (35%), seguido del síndrome de Cushing puro (30%) y virilización pura (20%). Los tumores que segregan estrógenos son menos frecuentes (10%) y los más raros son los productores de aldosterona. El 40% restante se trata de masas no secretoras, detectadas de manera incidental o durante la evaluación por dolor abdominal. En la infancia los CAC son extremadamente raros, representando aproximadamente el 0,2 % de todas las neoplasias malignas pediátricas.

En niños la mayoría de los tumores son secretantes, presentándose con clínica de virilización, feminización o síndrome de Cushing. Los tumores no secretores (<10%) tienden a ocurrir en niños mayores y adolescentes. El comportamiento clínico y biológico de los niños parece ser diferente a los adultos, presentando generalmente mejor pronóstico.

Un subgrupo de CAC pediátrico se asocia frecuentemente con Síndrome de Li Fraumeni, un síndrome de predisposición genética familiar a cáncer causada por una mutación en línea germinal del gen supresor de tumores TP53.

La distinción entre adenoma y carcinoma es difícil tanto a nivel clínico como a nivel histopatológico en el paciente pediátrico. Se ha descrito que el índice histológico de Wieneke parece tener un valor predictivo pronóstico mayor si lo comparamos con otros sistemas de puntuación histológicos utilizados en adultos.

Dada su baja prevalencia, el tratamiento de esta enfermedad precisa de un equipo multidisciplinar con experiencia, integrado entre otros por facultativos con experiencia en endocrinología, tanto de adultos como pediátrica, con conocimientos específicos en la patología. Además, es necesario contar con un equipo quirúrgico de adultos y pediátricos que centralice los casos, con el fin de optimizar los resultados quirúrgicos. Así mismo, se requiere de un equipo de radiólogos y de patólogos y la colaboración con oncólogos.

Dada la dificultad de diferenciar los casos benignos de malignos en niños, se recomienda que se realice una revisión histológica de estos casos por un patólogo con experiencia demostrada en tumores pediátricos. La ausencia de un sistema pronóstico patológico bien definido en la edad pediátrica puede dificultar la estratificación terapéutica, especialmente en pacientes con gran volumen tumoral o con resección incompleta.

Las técnicas de imagen más comunes, RM y PET-FDG (fluorodesoxiglucosa), se utilizan para distinguir entre tumores benignos y malignos. La biopsia diagnóstica no se recomienda por el elevado riesgo de diseminación durante el procedimiento.

La cirugía abierta por un equipo quirúrgico experto es el tratamiento de elección. Se debe prevenir el riesgo de crisis adrenal postoperatoria y se debe administrar hidrocortisona en tumores con exceso de producción de glucocorticoides. El tratamiento adyuvante con mitotano se puede

considerar en tumores de alto riesgo, estadio III y/o Ki67 (marcador inmunohistoquímico) >10% y tras cirugía incompleta, así como valorar radioterapia adyuvante en este último caso.

El establecimiento de directrices detalladas con el fin de optimizar el tratamiento con mitotano, solo o en combinación con otros fármacos antineoplásicos, sigue siendo una tarea pendiente. El mitotano debe administrarse realizando titulación de los niveles circulantes por su estrecho margen terapéutico y su toxicidad neurológica. El papel de la radioterapia como tratamiento adyuvante es incierto.

El tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica se basa en el esquema EDP que combina cisplatino, etopósico, doxorubicina y mitotano. La evidencia de su efectividad proviene del ensayo clínico de fase III FIRM-ACT. Cuando la primera línea de tratamiento sistémico no tiene éxito, actualmente no existen fármacos respaldados por ensayos clínicos aleatorizados que hayan demostrado eficacia en dicho contexto. Por ello, la inclusión de pacientes en ensayos clínicos debe ser una prioridad para todos los centros de referencia. Como alternativa, se podría considerar el brazo control del ensayo FIRM-ACT, la estreptozotocina, o la combinación de gemcitabina y capecitabina, basándose en un ensayo de fase II. En cuanto a los resultados obtenidos con agentes biológicos o inmunoterapia, hasta ahora han sido poco prometedores.

La estrategia global propuesta por el grupo EXPeRT (The European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors) es que estos pacientes sean derivados a un equipo multidisciplinar desde el diagnóstico, que todos los niños con sospecha de CAC sean evaluados por un endocrinólogo pediátrico al inicio para planificar una evaluación hormonal preoperatoria e identificar excesos de hormonas (hormonas sexuales, glucocorticoides, mineralocorticoides y precursores de hormonas esteroideas adrenocorticales). Además, en todos los pacientes con niveles iniciales elevados de hormonas suprarrenales, se recomienda un control de los niveles hormonales durante el seguimiento.

El manejo anestésico de pacientes con hipercortisolismo debe realizarse en colaboración con el equipo de endocrinología pediátrica, incluida la sustitución posquirúrgica de hidrocortisona en niveles de estrés.

Se debe ofrecer asesoramiento genético a todos los pacientes afectados por CAC y a sus familias, dada la rareza de esta patología y su posible asociación con condiciones genéticas subyacentes, síndrome de Beckwith-Wiedemann y otros síndromes de sobrecrecimiento.

En casos de enfermedad localizada, al igual que en los pacientes adultos, el tratamiento de elección es la cirugía. La quimioterapia asociada a mitotano se reserva para los estadios avanzados. Planteamos por tanto un CSUR que se enfoca específicamente en el carcinoma adrenocortical, excluyendo tumores de la médula adrenal y otros subtipos, y centrándose en los cánceres de la corteza adrenal. La población a la que atenderá será a niños y adultos con carcinoma adrenocortical. Por la muy baja prevalencia del CAC y la complejidad de su atención se debe atender en un equipo multidisciplinar de un hospital terciario y de manera integral desde el diagnóstico hasta la resolución.

## A. Justificación de la propuesta

<p>► Datos epidemiológicos del cáncer adrenocortical:</p>	<p>El <b>carcinoma adrenocortical (CAC)</b> es una neoplasia maligna de la corteza adrenal, infrecuente, cuya incidencia se cifra en <b>0.7-2 casos/millón de personas/año en la población adulta, y de 0.2-0.3 casos/millón de personas/año para la población infantil.</b> A tenor de lo publicado en revistas internacionales, las mujeres son a menudo más afectadas que el hombre (relación 1:5). El modelo de distribución de la edad es bimodal, la enfermedad se detecta con mayor frecuencia en la 5ª década, con un segundo pico en niños menores de 5 años.</p> <p>En los datos del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI) de 1990-2021 (0-14 años): 43 casos cáncer adrenocortical (0.16% de todos los casos de cáncer infantil); 4 casos &lt;1 año, 18 casos de 1-4 años, 13 casos de 5-9 años y 8 casos de 10 a 14 años.</p>
---	---

## B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados como de referencia para la atención de pacientes con cáncer adrenocortical:

<p>► <b>Experiencia del CSUR:</b></p> <p><b>- Actividad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Número de pacientes que deben atenderse para garantizar una atención adecuada del cáncer adrenocortical:</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- 3 pacientes nuevos, niños y adultos, diagnosticados de carcinoma adrenocortical, atendidos en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años</li><li>- 3 cirugías de carcinoma adrenocortical realizadas a niños y adultos, en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años</li><li>- 20 adrenalectomías realizadas a niños y adultos, con cualquier patología adrenal, realizadas en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años.</li><li>- Si la Unidad atiende a niños:</li></ul>
---	--

<p>- <b>Otros datos:</b> investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 adrenalectomías en pacientes (<math>\leq 14</math> años) con cualquier patología adrenal realizadas en el año, de media en los últimos 3 años.</li> <li>- Docencia postgrado acreditada: el centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para endocrinología y nutrición, pediatría, oncología médica, oncología radioterápica, cirugía general y digestivo, cirugía pediátrica.</li> <li>- La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad</li> <li>▪ La Unidad colabora en redes internacionales de investigación clínica.</li> </ul> </li> <li>- La Unidad realiza publicaciones en este campo.</li> <li>- La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinarias, al menos trimestralmente, que incluyan todas las Unidades implicadas en la atención de los pacientes con carcinoma adrenocortical para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cuando la Unidad atiende niños y adultos al menos realizará dos sesiones anuales conjuntas con los profesionales que atienden ambos tipos de pacientes.</li> <li>▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la unidad en sesión clínica multidisciplinar, quedando reflejado en las correspondientes actas.</li> <li>▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar.</li> </ul> </li> <li>- La Unidad tiene un programa de formación continuada en carcinomas adrenocorticales para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la dirección del centro.</li> <li>- La Unidad tiene un programa de formación en carcinomas adrenocorticales, autorizado por la dirección del centro, dirigido a profesionales sanitarios del propio hospital y de otros hospitales y de atención primaria.</li> <li>- La Unidad tiene un programa de formación en carcinomas adrenocorticales dirigido a pacientes y familias, para la orientación en las diferentes fases de la enfermedad, autorizado</li> </ul>
---	--

	<p>por la dirección del centro, impartido por personal médico y de enfermería (charlas, talleres, jornadas de diálogo...).</p>
<p>► <b>Recursos específicos del CSUR:</b></p>	<p>- El CSUR debe garantizar la continuidad de la atención cuando el paciente pediátrico pasa a ser adulto mediante un acuerdo de colaboración firmado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos.  <i>(Aquellos CSUR que atiendan a población en edad pediátrica, para la derivación de pacientes de la unidad, deberán estar coordinados con recursos similares de atención de adultos. Aquellos CSUR que atiendan a población adulta deben garantizar la accesibilidad a la unidad desde cualquier otra unidad pediátrica)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El acuerdo de colaboración incluye un protocolo, autorizado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos que garantiza la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto, ocurra esto en el mismo o en diferente hospital y opte la Unidad a ser CSUR para la atención de niños o de adultos o de ambos.</li> <li>▪ El protocolo incluirá un circuito de derivación de pacientes desde la Unidad pediátrica a la de adultos en todos los casos de diagnóstico en la infancia que requieran seguimiento posterior, tanto por persistencia de la neoplasia como por el tratamiento de las disfunciones hormonales resultantes.</li> </ul> <p>- El hospital cuenta con un Comité de Tumores con procedimientos normalizados de trabajo (PNT), basados en la evidencia científica, que se reúne periódicamente y que acredita sus decisiones mediante las actas pertinentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la Unidad en el Comité de tumores, quedando reflejado en las correspondientes actas.</li> <li>▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en los citados Comités.</li> </ul>

<p>- <b>Recursos humanos</b> necesario para garantizar una atención adecuada del cáncer adrenocortical:</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- El CSUR tendrá carácter multidisciplinar y estará formado por una Unidad básica y diversas Unidades que colaborarán en la atención, diagnóstico y tratamiento de los pacientes y actuarán de forma coordinada.</li> <li>La Unidad multidisciplinar básica estará formada, como mínimo, por el siguiente personal a tiempo parcial:<ul style="list-style-type: none"><li>- Un coordinador asistencial, quien garantizará la coordinación de la atención de los pacientes y familias por parte del equipo clínico de la Unidad básica y el resto de Unidades que colaboran en la atención de estos pacientes. El coordinador será uno de los miembros de la Unidad.</li><li>- Atención continuada las 24 horas los 365 días del año.<ul style="list-style-type: none"><li>▪ El centro cuenta con un protocolo, consensuado por la Unidad y el Servicio de Urgencias, autorizado por la Dirección del centro, de la actuación coordinada de ambos cuando acude a Urgencias un paciente oncológico infantil.</li></ul></li><li>- Resto de personal de la Unidad, con dedicación a tiempo parcial:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 1 endocrinólogo</li><li>▪ 1 urólogo</li><li>▪ 1 cirujano general</li><li>▪ 1 oncólogo médico</li><li>▪ 1 oncólogo radioterápico</li><li>▪ 1 radiólogo</li><li>▪ 1 patólogo</li><li>▪ 1 gestor de casos</li><li>▪ Personal de enfermería y quirófano</li></ul></li> <li>- Si el CSUR atiende niños:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 1 pediatra con dedicación a endocrinología</li><li>▪ 1 cirujano pediátrico</li><li>▪ 1 pediatra con dedicación a oncología</li></ul></li></ul></li></ul>
---	---

<p><b>Formación básica de los miembros del equipo<sup>a</sup>:</b></p> <p>- <b>Equipamiento específico</b> necesario para garantizar una atención adecuada del cáncer adrenocortical:</p> <p>► <b>Recursos de otras unidades o servicios</b> además de los del propio CSUR que son necesarios para garantizar una atención adecuada del cáncer adrenocortical:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El coordinador asistencial tendrá al menos 10 años de experiencia dedicados a la atención del carcinoma adrenocortical.</li> <li>- Todos los miembros de la Unidad multidisciplinar básica deberán tener una experiencia mínima de 5 años en la atención de pacientes con patología suprarrenal.</li> <li>- Equipo quirúrgico (cirujano, urólogo y/o cirujano pediátrico, así como personal de enfermería) con experiencia quirúrgica laparoscópica y abierta en tumores adrenales y retroperitoneales</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Consulta de endocrinología de niños y adultos.</li> <li>- Hospital de día de niños</li> <li>- Hospital de día de adultos.</li> <li>- Hospitalización de niños</li> <li>- Hospitalización de adultos.</li> <li>- Área de pruebas funcionales endocrinas.</li> <li>- Disponibilidad de determinación de niveles plasmáticos de mitotane.- Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros que habitualmente atienden a los pacientes a los recursos de la Unidad mediante vía telefónica, email o similar.</li> </ul> <p>El hospital donde está ubicada la Unidad debe disponer de los siguientes Servicios/Unidades con experiencia en la atención de pacientes con cáncer adrenocortical niños y adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Servicio/Unidad de endocrinología</li> <li>- Servicio/Unidad de urología</li> <li>- Servicio/Unidad de cirugía general y digestivo</li> <li>- Servicio/Unidad de oncología</li> <li>- Servicio/Unidad de oncología radioterápica</li> <li>- Servicio/Unidad de radiología intervencionista, con experiencia en la atención de pacientes oncológicos</li> <li>- Servicio/Unidad de cardiología</li> <li>- Servicio/Unidad de nefrología</li> </ul>
--	--

- Servicio/Unidad de ginecología
  - Servicio/Unidad de anestesia
  - Servicio Unidad de cuidados intensivos de adultos
  - Servicio/Unidad de diagnóstico por la imagen, cuenta con RM
  - Servicio/Unidad de medicina nuclear, cuenta con PET-TC
  - Servicio/Unidad radiofísica hospitalaria
  - Servicio/Unidad de nutrición y dietética, con experiencia en la atención de pacientes oncológicos.
  - Laboratorio con disponibilidad para:
    - Realización de perfiles metabólicos.
    - Medición de los niveles circulantes de mitotano.
  - Disponibilidad de laboratorio de genética y molecular
  - Servicio/Unidad de anatomía patológica
  - Servicio/Unidad de psiquiatría/psicología clínica
  - Servicio/Unidad de cuidados paliativos y soporte de atención domiciliaria pediátrica y de adultos
  - Servicio/Unidad de trabajadores sociales
- Si la Unidad atiende niños, además el centro dispondrá de:
- Servicio/Unidad de pediatría
  - Servicio/Unidad de oncología/onco-hematología pediátrica, con al menos 3 pediatras que lleven trabajando 5 años con dedicación total a la atención de pacientes oncológicos infantiles
    - El Servicio/Unidad debe tratar un mínimo de 50 pacientes nuevos  $\leq 14$  años en un año, diagnosticados con tumores malignos, de media en los 3 últimos años
  - Servicio/Unidad de cirugía pediátrica con experiencia en la atención de pacientes oncológicos:
    - El Servicio/Unidad debe realizar un mínimo de 30 intervenciones de cirugía oncológica en pacientes  $\leq 14$  años en el año (excluyendo biopsias y tumores de SNC y órbita), de media en los 3 últimos años

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Servicio/Unidad de oncología radioterápica, con experiencia en la atención de pacientes infantiles <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El Servicio/Unidad debe realizar un mínimo de 25 tratamientos radioterápicos en pacientes <math>\leq 14</math> años en el año, de media en los 3 últimos años</li> </ul> </li> <li>- Servicio/Unidad de cuidados intensivos pediátricos y neonatales</li> </ul>
<p>► <b>Seguridad del paciente</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas.</li> <li>- La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria.</li> <li>- La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño.</li> <li>- La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos).</li> <li>- La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos).</li> <li>- La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU).</li> <li>- La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica).</li> <li>- La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo.</li> </ul>

	<p>- La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).</p>
<p>► <b>Existencia de un sistema de información adecuado:</b></p>	<p>- El hospital, incluida la Unidad de referencia, codifica con la CIE.10.ES y recoge los datos del registro de altas de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La Unidad tiene codificado el RAE-CMBD de alta hospitalaria en el 100% de los casos.</li> </ul> <p>- La Unidad dispone de un <b>registro de pacientes con carcinoma adrenocortical</b>, que al menos cuenta con los datos recogidos en el RAE-CMBD.</p> <p><i>La Unidad dispone de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia</i></p>
<p>► <b>Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR<sup>b</sup>:</b></p>	<p><b>Los indicadores se concretarán con las Unidades que se designen.</b></p> <p><b>La Unidad mide los siguientes indicadores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de pacientes intervenidos de CAC con márgenes quirúrgicos negativos (R0)/ Número de pacientes con CAC intervenidos. (Indicador definido por estadios)</li> <li>- Mortalidad perioperatoria: N° de pacientes intervenidos de CAC fallecidos durante el perioperatorio/ N° total de pacientes intervenidos de CAC</li> <li>- Realizar linfadenectomías en más del 80% de carcinomas adrenocorticales resecaos: Número de pacientes intervenidos de CAC en los que se ha practicado linfadenectomía/ Número de pacientes intervenidos de CAC</li> <li>- Medir niveles de mitotano en al menos el 80% de los casos tratados con este fármaco: Número de pacientes con CAC tratados con mitotano en los que se han medido niveles del fármaco/ Número de pacientes con tratados con mitotano</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mantener las crisis adrenales o complicaciones graves que requieran ingreso, relacionadas con la toma de mitotane, en menos del 70% en pacientes tratados: Número de pacientes con crisis adrenales (o complicaciones graves) relacionadas con la administración de mitotano que precisen ingreso hospitalario / Número de pacientes en los que se ha administrado mitotano</li> <li>- Supervivencia global a 5 años superior al 50% en estadios I-II y superior al 20% en estadio III en pacientes con cánceres resecados.</li> <li>- Supervivencia global a 5 años en pacientes con CAC intervenido (indicador definido por estadios)</li> <li>- Mediana de supervivencia global en cáncer metastásico de al menos 14 meses: Mediana de supervivencia global en CAC metastásico</li> </ul>
--	---

<sup>a</sup> *Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.*

<sup>b</sup> *Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la S.G. de Calidad Asistencial.*

## **Bibliografía:**

1. Przytulska J1, Rogala N1, Bednarek-Tupikowska G1. Current and emerging therapies for adrenocortical carcinoma Adv Clin Exp Med. 2015 Mar-Apr;24(2):185-93. doi: 10.17219/acem/30645.
2. Terzolo M, Zaggia B, Allasino B, De Francia S. Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Jun;21(3):159-65. doi: 10.1097/MED.0000000000000056.
3. Terzolo M, Ardito A, Zaggia B, Laino F, Germano A, De Francia S, Daffara F, Berruti A. Management of adjuvant mitotane therapy following resection of adrenal cancer. Endocrine. 2012 Dec;42(3):521-5. doi: 10.1007/s12020-012-9719-7.
4. Ronchi CL, Kroiss M, Sbiera S, Deutschbein T, Fassnacht M. EJE prize 2014: current and evolving treatment options in adrenocortical carcinoma: where do we stand and where do we want to go? Eur J Endocrinol. 2014 Jul;171(1):R1-R11. doi: 10.1530/EJE-14-0273. Epub 2014 Apr 8.

5. Grisanti S, Cosentini D, Laganà M, Turla A, Berruti A. Different management of adrenocortical carcinoma in children compared to adults: is it time to share guidelines? *Endocrine*. 2021 Dec;74(3):475-477.
6. Rodriguez-Galindo C, Krailo MD, Pinto EM, Pashankar F, Weldon CB, Huang L, Caran EM, Hicks J, McCarville MB, Malkin D, Wasserman JD, de Oliveira Filho AG, LaQuaglia MP, Ward DA, Zambetti G, Mastellaro MJ, Pappo AS, Ribeiro RC. Treatment of Pediatric Adrenocortical Carcinoma With Surgery, Retroperitoneal Lymph Node Dissection, and Chemotherapy: The Children's Oncology Group ARAR0332 Protocol. *J Clin Oncol*. 2021 Aug 1;39(22):2463-2473.
7. Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. Pediatric adrenocortical tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 May;34(3):101448. doi: 10.1016/j.beem.2020.
8. Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP. Familial predisposition to adrenocortical tumors: clinical and biological features and management strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;24(3):477-90.
9. Virgone C, Roganovic J, Vorwerk P, Redlich A, Schneider DT, Janic D, Bien E, López-Almaraz R, Godzinski J, Osterlundh G, Stachowicz-Stencel T, Brugières L, Brecht IB, Thomas-Teinturier C, Fresneau B, Surun A, Ferrari A, Bisogno G, Orbach D. Adrenocortical tumours in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Jun;68 Suppl 4:e29025. doi: 10.1002/pbc.29025. PMID: 34174161.
10. Riedmeier M, Decarolis B, Haubitz I, Müller S, Uttinger K, Börner K, Reibetanz J, Wiegering A, Härtel C, Schlegel PG, Fassnacht M, Wiegering V. Adrenocortical Carcinoma in Childhood: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 20;13(21):5266. doi: 10.3390/cancers13215266. PMID: 34771430; PMCID: PMC8582500.