

Mitotaani lisämunuaissyövän hoidossa

Lisämunuaiskuoren levinneen syövän hoidossa on käytetty peruslääkkeenä mitotaania 50 vuoden ajan. Mitotaani on hyönteismyrkkinä käytetyn DDT:n johdos. Se vähentää tämän harvinaisen taudin paikallista uusiutumista ja etäpesäkkeiden ilmaantumista myös kasvaimen täydelliseltä vaikuttaneen kirurgisen poiston jälkeen. Mitotaanin käyttöä ovat hankaloittaneet runsaat haittavaikutukset, jotka liittyvät aineen poikkeavaan farmakokinetiikkaan. Käyttö edellyttää valmisteen ominaisuuksien ja biologisten vaikutusten tuntemista. Hoidon toteuttamisen apuna on plasman mitotaanipitoisuuden määrittäminen, jota kannattaa hyödyntää. Pitoisuutta seuraten voidaan optimoida annos ja välttää lääkkeen haittavaikutuksia.

Lisämunuaisten kasvaimet ovat varsin tavallisia, mutta lisämunuaiskuoren syöpä on hyvin harvinaisen tauti. Sen ilmaantuvuus on vain 1–2 uutta tapausta miljoonaa henkilöä kohti vuodessa ja sen osuus kaikista syöpätapauksista on noin 0,2 % (Fassnacht ja Allolio 2009). Suomessa tauti todetaan vuosittain noin kymmenellä potilaalla.

Mitotaani on syövän hoidon ensimmäisiä täsmälääkkeitä. Sitä käytettiin lisämunuaisten kuorikerrossoluja selektiivisesti tuhoavana lääkkeenä lisämunuaiskuoren syövän hoidossa ensimmäisen kerran jo 50 vuotta sitten (Bergental ym. 1959). Mitotaani on edelleen ainoa FDA:n ja EMEA:n yksinomaan lisämunuaiskuoren syövän hoitoon hyväksymä lääke (Fassnacht ja Allolio 2009). Sen käyttö on

2040 ollut hankalaa runsaiden haittavaikutusten ja

niiden edellyttämien liitännäishoitojen vuoksi. Viime vuosina on Suomessakin ollut mahdollista määrittää plasman mitotaanipitoisuus annosten optimoimiseksi.

Lisämunuaiskuoren syövän kliininen kuva ja levinneisyyden arviointi

Lisämunuaiskuoren syöpä todetaan useimmiten naisilla 40–50 vuoden ja miehillä 60–70 vuoden iässä, mutta sairautta esiintyy myös lapsilla ja nuorilla aikuisilla (Fassnacht ja Allolio 2009, Sane 2009). Lisämunuaiskuoren syöpä on toteamisen aikaan kookas kasvain, jonka läpimitta on keskimäärin 11 cm, lähes aina yli 4 cm (Fassnacht ja Allolio 2009). Suuren kokonsa vuoksi kasvain voi aiheuttaa ylävatsa-, kylki- tai selkäkipua, mutta noin 70–80 %:lla potilaista diagnoosiin päädytään lyhyessä ajassa ilmenneiden, kasvaimen hormonituotantoon liittyvien oireiden pohjalta. Useimmiten lisämunuaiskuoren syöpäkasvain erittää verenkiertoon kortisolia, toisinaan androgeeneja, harvoin estrogeeneja ja hyvin harvoin mineralokortikoideja (Sane 2009). Tietokonetomografiassa lisämunuaiskuoren syövän tiheys on ilman varjoainetta tehdyssä kuvauksessa aina yli 10 Hounsfieldin yksikköä, useimmiten 30–40 HU. Kasvaimen muoto vaihtelee, se tehostuu varjoaineella epätasaisesti ja siinä saattaa näkyä kalkkeja (KUVA 1). Histologisesti lisämunuaiskuoren syövän diagnoosi perustuu Weissin kriteereihin, joista vähintään neljän on täytyttävä (Sane 2009).

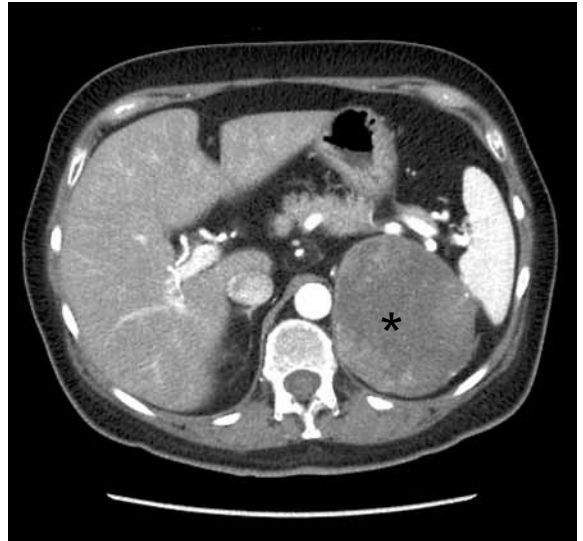
Lisämunuaiskuoren syöpä kasvaa melko usein invasiivisesti ympäröiviin kudoksiin sekä tappimaisesti lisämunuaislaskimoon ja edelleen munuais- ja alaonttolaskimoon. Etä-

pesäkkeitä todetaan paikallisissa imusolmukkeissa tai kauempina yleisyyssjärjestyksessä keuhkoissa, maksassa ja luustossa. Levinneisyysaste luokiteltiin aiemmin McFarlanen esittämällä tavalla (Sane 2009), mutta hiljattain on esitetty käytettäväksi TNM-luokitusta (Fassnacht ym. 2009). Saksalaisessa lähes 500 potilaan aineistossa 47 % potilaista oli elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosista ja 41 % kymmenen vuoden kuluttua (Fassnacht ja Allolio 2009). Ennusteen ratkaisee taudin levinneisyys toteamisen aikaan (TAULUKKO 1). Ennustetta huonontavia tekijöitä ovat kasvaimen suuri koko, kirurgisen poiston epätäydellisyys, kasvainsolujen suuri mitosiaktiivisuus tai Ki67-proliferaatioindeksi ja joidenkin tutkimusten mukaan myös kasvaimen kortisolineritys (Abiven ym. 2006, Assie ym. 2007, Fassnacht ja Allolio 2009).

Lisämunuaiskuoren syövän hoitoperiaatteet

Lisämunuaiskuoren syövän ainoa varmasti parantava hoito on kasvaimen täydellinen kirurginen poisto (Fassnacht ja Allolio 2009). Jos lisämunuaiskuoren syöpä tuottaa kortisolia, on muistettava peri- ja postoperatiivinen hydrokortisonikorvaushoito. Jos kasvain on toteamisen aikaan laajalle levinnyt, ei primaarikasvaimen poistosta ole osoitettu olevan hyötyä paitsi hormonaalisesti aktiivisen kasvaimen kortisolintuotantoa hillitseväenä toimenpiteenä. Primaarikasvaimen poiston jälkeen myöhemmin ilmaantuvia yksittäisiä kookkaitakin etäpesäkkeitä kannattaa poistaa kirurgisesti, kuten jo vuosikymmeniä sitten julkaistussa kotimaisessa tapausselostuksessa kuvattiin (Tikkanen ym. 1980).

Paikallisen sädehoidon käyttö leikkauksen jälkeen ei ole Suomessa vakiintunut. Se voi vähentää lisämunuaiskuoren syövän paikallista uusiutumista, mutta etäpesäkkeiden ilmaantuvuuteen tai taudin ennusteeseen hoidolla ei ole vaikutusta (Fassnacht ym. 2006, Fassnacht ja Allolio 2009). Paikallista sädehoitoa on suositeltu, mikäli kasvaimen levinneisyysaste on T1-2, N1 tai T3-4, N0-1 tai niissä rajoituneissa kasvaimissa (T1-2, N0), joissa näh-



KUVA 1. Kookas vasemman lisämunuaiskuoren syöpä (*), jonka läpimitta on 10 cm ja tiheys 40 Hounsfieldin yksikköä. Kasvaimen rakenne on epätasainen.

dään mikroskooppisesti verisuoni-invaasiota tai kasvaimen proliferaatioindeksi (Ki67) on yli 10 %. Sädehoito suositellaan annettavaksi kolmen kuukauden kuluessa leikkauksesta 1,8–2,0 Gy:n kerta-annoksina viitenä päivänä viikossa pyrkien vähintään 40 Gy:n kokonaisannokseen (Polat ym. 2009).

Mitotaanihoitoa käytetään levinneen lisämunuaiskuoren syövän ainoana lääkkeenä tai muun solunsalpaajahoidon rinnalla. Primaarikasvaimen radikaalilta vaikuttaneen poiston jälkeen tauti uusiutuu paikallisesti tai etäpesäkkeinä 60–80 %:lla potilaista. Hiljattain julkaistussa laajassa takautuvassa tutkimuk-

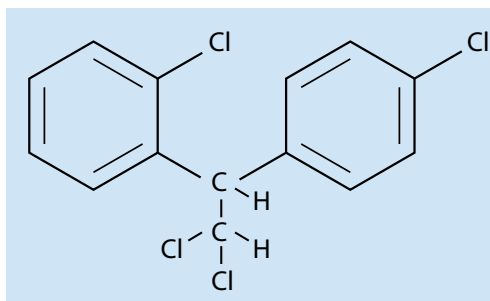
TAULUKKO 1. Lisämunuaissyövän TNM-luokitus ja sen vaikutus taudin ennusteeseen.

Kasvaimen luokka	Koko tai levinneisyys	Viiden vuoden ennuste (%)
T1	≤ 5 cm	84
T2	> 5 cm	63
T3	kasvaa paikallisesti ympäröiviin kudoksiin tai laskimoihin	51
T4	etäpesäkkeitä, kasvaa viereisiin kudoksiin	15

nessa mitotaani hidasti taudin uusiutumista leikkaushoidon jälkeen (Schteingart 2007, Terzolo ym. 2007). Tutkimusta on kuitenkin kritisoitu sen takautuvuuden ja käytettyjen tilastollisten analyysien vuoksi (Huang ja Fojo 2008). Lopullinen vastaus mitotaanin merkityksestä leikkausta täydentävänä hoitona saadaan, kun pienen tai kohtalaisen uusiutumiskisän potilailla tehtävä etenevä satunnaistettu tutkimus (ADIUVO) valmistuu (Terzolo ym. 2009). Fasnachtin ja Allolion (2009) tuoreessa katsauksessa on suositeltu mitotaanin hoidon aloittamista leikkauksen jälkeen, jos poistettu kasvain on ollut suuri (läpimitta yli 8 cm), tai sen proliferaatioindeksi on yli 10 % tai jos siinä todetaan mikroskooppisesti verisuoni-invaasiota. Tähän näkemykseen on helppo yhtyä. Mitotaanihoitoa jatketaan yhtäjaksoisesti ainakin 2–3 vuotta. Ellei viitteitä taudista tänä aikana ole ilmaantunut, hoito voidaan lopettaa. Jos tauti on toteamisen aikaan aggressiivinen (Ki67-proliferaatioindeksi yli 20 %) tai etenee hoidon aikana, mitotaaniin liitetään heti streptotsosiini tai usean solunsalpaajan yhdistelmä (Kirschner 2006, Fasnacht ja Allolio 2009).

Mitotaanin farmakologiset ominaisuudet ja vaikutusmekanismi

Mitotaani löydettiin sattumalta, kun hyönteismyrkkyinä tunnetun DDT:n (diklooridifenyylitrikloorietaani, $C_{14}H_9Cl_5$) johdoksen DDD:n (diklooridifenyylidikloorietaani, $C_{14}H_{10}Cl_4$) todettiin aiheuttavan koirille selektiivisesti lisämunaisten kuorikerrossolujen nekroosin. Syynä oli DDD:n isomeeri o,p'-DDD eli mitotaani (KUVA 2), joka identifioitiin vuonna 1949 (Nelson ja Woodard). Hyvin lipofiilisenä mitotaani läpäisee solukalvon ja erittyy siksi myös äidinmaitoon. Kuorikerrossolujen mitokondrioissa se hydroksyloituu P450-entsyymijärjestelmän katalysoimassa reaktiossa (Schteingart 2007). Hydroksylaation jälkeen mitotaanista muodostuu asyylikloridijohdos, joka kiinnittyy mitokondrioiden seinämiin ja vaurioittaa niitä, tai siitä muodostuu asetaattijohdos (o,p'-DDA), joka erittyy virtsaan.



KUVA 2. Mitotaanin eli triviaalnimeltään o,p'-DDD:n ($C_{14}H_{10}Cl_4$) 1,1-dikloro-2-(o-klorofenyli)-2-(p-klorofenyli)-etaanin) molekyyli rakenne.

on ratkaisevaa lääkkeen vaikutukselle, ja tämä selittää vaihtelevan hoitovasteen (Schteingart 2007, Fasnacht ja Allolio 2009). Spironolaktonin on esitetty estävän mitotaanin vaikutusta, mutta ilmiön mekanismi on avoin. Mitotaani on sytotoksinen erityisesti lisämunaiskuoren kortisolia muodostaville zona fasciculatan ja zona reticulariksen soluille. Vaikutus uloiman zona glomerulosan soluihin on vähäisempi. Hoito heikentää siten usein jäljelle jääneen lisämunaiskuoren kortisolineritystä mutta harvemmin aldosteronintuotantoa. Kortisolineritys voi hiipua hyvin nopeasti tai vasta myöhemmin hoidon aikana.

Mitotaani aktivoi maksan mikrosomaalista entsyymijärjestelmää, mikä ilmenee plasman glutamyylitransferaasin pitoisuuden suurenemisena ja nopeuttaa mm. varfariinin, fenytoiinin, steroidien (kortisoli, ehkäisytabletit, fludrokortisoni) ja kilpirauhashormonien metaboliaa (Fasnacht ja Allolio 2009). Mitotaani lisää maksassa sukupuolihormonien ja kortisolin kuljettajavalkuaisten synteesiä, ja yksittäisillä potilailla näiden pitoisuudet voivat moninkertaistua (Nader ym. 2006, Fasnacht ja Allolio 2009). Tämän vuoksi seerumin kokonaistestosteroni- ja kortisolipitoisuudet voivat olla mitotaania käyttävillä näennäisesti normaaleja, vaikka tosiasiaa potilaalla on kyseisten hormonien puute. Mitotaani pienentää seerumin vapaan tyroksiinin (T_4V) ja vapaan trijodityroniinin (T_3V) pitoisuuksia, mutta seerumin tyreotropiinipitoisuus säilyy normaalina tai jopa voi pienentyä. Mitotaani lisää T_4V :n ja T_3V :n sitoutumista kantajaval-

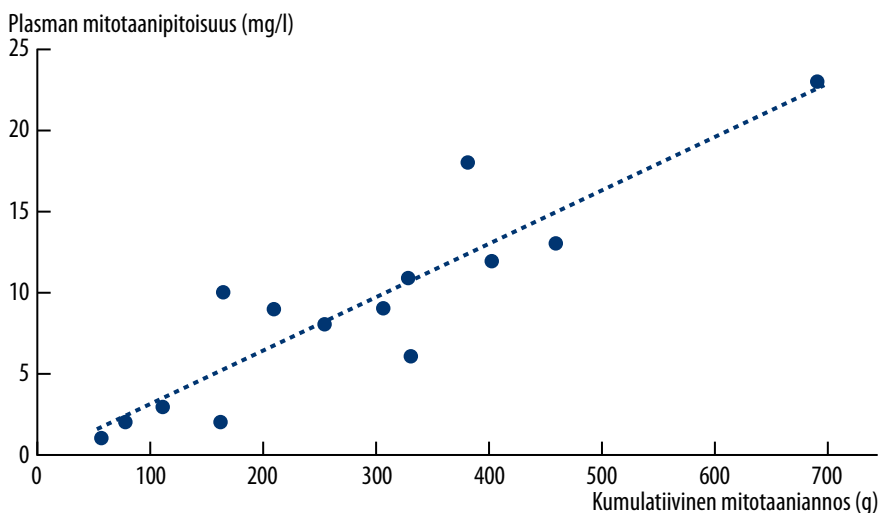
kuaiseen, jonka pitoisuutta se myös suurentaa. Mitotaanihoito suurentaa osalla potilaista LDL-kolesterolipitoisuuden jopa kaksinkertaiseksi, mutta se normalistuu melko pienellä statiiniannoksella (Fassnacht ja Allolio 2009).

Mitotaanin annostelu ja potilaan seuranta

Mitotaania otetaan suun kautta 500 mg:n tabletteina (Lysodren, HRA Pharma). Ruoka parantaa imeytymistä, ja lääke suositellaan otettavaksi aterian yhteydessä. Mitotaani varastoituu rasvakudokseen, ja siksi sen pitoisuus plasmassa suurenee hyvin hitaasti. Toisaalta käytön lopettamisen jälkeen voi kestää jopa 11 kuukautta, ennen kuin lääke on hävinnyt kokonaan elimistöstä (Baudin ym. 2001). Tutkimusten mukaan plasman optimaalinen mitotaanipitoisuus on 14–20 mg/l (Haak ym. 1995, Baudin ym. 2001, Fassnacht ja Allolio 2009). Yksittäisissä tapauksissa sytotoksinen hoitovaste on saavutettu ilman, että mitotaanipitoisuus on ollut tavoitetasolla (Seki ym. 1999) tai haittavaikutuksia on ilmaantunut jo tavoitetta paljon pienemmillä pitoisuuksilla (Fassnacht ja Allolio 2009).

Mitotaanihoito on yleensä aloitettu noin 2–3 g:n ylläpitoannoksella, mutta näin toi-

mittaessa lääkkeen tavoitepitoisuuden saavuttamiseen kuluu keskimäärin puoli vuotta (Terzolo ym. 2000). Mitotaanipitoisuuden ja kumulatiivisen lääkeannoksen välillä on hyvä korrelaatio, ja lääkkeen tavoitepitoisuus saavutetaan vasta kumulatiivisen annoksen ollessa noin 350 g (Terzolo ym. 2000, Baudin ym. 2001). **KUVASSA 3** on esitetty kumulatiivisen mitotaaniannoksen ja plasman mitotaanipitoisuuden suhde neljällä HYKS:n endokrinologian klinikassa pitkään mitotaania käyttäneellä potilaalla. Toksista mitotaanipitoisuutta ei 300–400 g:n kokonaisannoksella saavuteta, ja tavoitepitoisuus ylittyy vasta noin 700 g:n kumulatiivisella annoksella (Baudin ym. 2001). Viime aikoina on suositeltu mitotaaniannoksen nopeata suurentamista, jotta tavoiteltu pitoisuus ja siten toivottu hoitovaste saavutetaan 1–2 kuukaudessa (Faggiano ym. 2006, Fassnacht ja Allolio 2009). **TAULUKOSSA 2** on esitetty mitotaanihoidon käytännön toteutus ja **TAULUKOSSA 3** potilaan seurannassa käytettävät laboratoriokokeet. Lääkeannosta vähennetään jo mitotaanipitoisuuden lähestyessä tavoitealueen alarajaa (14 mg/l, kumulatiivinen annos noin 350 g), koska annoksen muutos vaikuttaa lääkkeen pitoisuuteen viiveellä. Ylläpitoannokseksi riittää 2–3 g vuorokaudessa, joskus tätä pienempikin määrä. Jos potilaalle



KUVA 3. Kumulatiivisen mitotaaniannoksen ja plasman mitotaanipitoisuuden välinen korrelaatio ($r = 0,80$) neljällä HYKS:n endokrinologian klinikassa lisämunaiskuoren syövän vuoksi hoidetulla potilaalla.

TAULUKKO 2. Mitotaanihoidon nopea aloitus ja ylläpitohoito.

Aloita annoksin 0,5 g x 3 aterian yhteydessä
Suurena annosta viikon välein määrin 1 g x 3 ja 1,5 g x 3 ja 2 g x 3, ellei haittavaikutuksia ilmaannu
Jos haittavaikutuksia ilmenee, yritä annoksen suurentamista myöhemmin uudestaan
Mittaa plasman mitotaanipitoisuus ensimmäisen kerran neljän viikon hoidon aloituksesta, jos kumulatiivinen annos on yli 150 g, ja sen jälkeen neljän viikon välein
Siirry ylläpitoannokseen (2–3 g/vrk), kun kumulatiivinen annos ylittää määrän 350 g tai plasman mitotaanipitoisuus on yli 10 mg/l
Seuraa plasman mitotaanipitoisuutta 4–8 viikon välein
Mikäli haittavaikutuksia ilmaantuu (**TAULUKKO 4**), keskeytä hoito 1–2 viikoksi ja jatka pienemmällä annoksella

TAULUKKO 3. Mitotaanihoidon seurantakokeet.

Tutkimusten väli	Laboratoriokoe
4–8 viikon välein	Mitotaanipitoisuus Elektrolyytit Kreatiniini Maksakokeet (ASAT, ALAT, bilirubiini, GT) Kortisoli ja ACTH
3 kuukauden välein	Verenkuva Rasva-arvot Kilpirauhasen toimintakokeet Reniinin aktiivisuus

kehittyä haittaoireita tai mitotaanipitoisuus ylittää arvon 20 mg/l, lääkkeen käyttö keskeytetään 1–2 viikoksi ja tämän jälkeen jatketaan aikaisempaa selvästi pienemmällä annoksella lääkepitoisuutta ja haittaoireita seuraten.

Plasman mitotaanipitoisuuden määrittäminen

Mitotaania valmistava HRA-Pharma on järjestänyt Euroopassa plasman mitotaanipitoisuuden ilmaisen määrittämisen hoidon seurantaan varten (www.lysodren-europe.com). Plasman mitotaanimäärityksellä on ainakin HUSLABissa oma tutkimusnumerosa. Verinäyte otetaan muiden laboratoriokokeiden

yhteydessä ja lähetetään kuriiripostissa Ranskaan. Lähetetietoihin kirjataan potilaan nimi-kirjaimien lisäksi paino ja näytettä otettaessa käytetty mitotaaniannos. Tulos ilmoitetaan yleensä viikon kuluessa suoraan hoitavalle lääkärille, ja vastaus näkyy myös kumulatiivisessa laboratoriotuloskertymässä.

Haittavaikutukset

Mitotaanin haittavaikutukset ovat hyvin moninaiset, ja niitä ilmenee jossain muodossa 80 %:lla potilaista (Fassnacht ja Allolio 2009). Osa niistä on hyvin tavallisia, osa puolestaan hyvin harvinaisia (**TAULUKKO 4**). Erilaisia neurologisia haittavaikutuksia todetaan 40 %:lla potilaista. Niiden ilmenemiseen kannattaa kiinnittää huomiota, koska ne tulevat esille

TAULUKKO 4. Mitotaanin haittavaikutukset yleisyyden mukaan.

Hyvin tavallisia

Ruokahaluttomuus
Pahoinvointi, oksentelu
Ripuli
Maksa-arvojen suureneminen (erityisesti GT)
Hyperkolesterolemia
Kilpirauhasarvojen poikkeavuus
Kortisolin puute

Tavallisia

Muistin heikentyminen
Puheen häiriöt
Sekavuus, depressio
Huimaus, ataksia
Ihoreaktiot
Gynekomastia
Miehen hypogonadismi
Leukopenia
Pidentynyt vuotoaika
Aldosteronin puute

Harvinaisia

Anemia
Trombosytopenia
Hepatiitti
Maksan vajaatoiminta

Hyvin harvinaisia

Retinopatia
Makulaturvotus
Kaksoiskuvat
Kaihi
Hemorraginen kystiitti
Proteinuria

usein vain kysyttäessä. Haittavaikutukset häviävät yleensä mitotaanihoidon keskeyttämisen jälkeen. Oireiden hävittyä hoitoa voidaan useimmiten jatkaa uudestaan aiempaa pienemmällä vuorokausiannoksella.

Liitännäishoidot

Vähäinenkin kortisolin puute voimistaa mitotaanin aiheuttamia gastrointestinaalisia haittaoireita (TAULUKKO 4). Liian pieni glukokortikoidin määrä voi aiheuttaa Addisonin kriisin kaltaisen tilan. Tämän olen nähnyt myös omilla potilaillamme. Mitotaanin annosta nopeasti suurennettaessa on suositeltu glukokortikoidihoidon varhaista aloittamista (Faggiano ym. 2006). Hydrokortisonihoito aloitetaan annoksella 10–20 mg aamulla ja 5–10 mg iltapäivän lopussa. Vuorokausiannosta suurennetaan voimien, seerumin suola-arvojen ja plasman ACTH-pitoisuuden perusteella. Addisonin tautiin verrattuna hydrokortisonin tai synteettisten glukokortikoidien tarve on kaksin–kolminkertainen (usein 50 mg hydrokortisonia vuorokaudessa tai enemmän), koska mitotaani nopeuttaa hydrokortisonin metaboliaa ja suurentaa sen kantajavalkuaisen määrää (Fassnacht ja Allolio 2009). Glukokortikoidin määrä on sopiva, kun potilaan vointi on hyvä, paino vakaa ja plasman ACTH-pitoisuus viitealueen ylärajoilla (Fassnacht ja Allolio 2009). Myös fludrokortisonin tarve on tavanomaista suurempi, ja annosta muutetaan suola-arvojen ja verenpaineen mukaan ja pitämällä plasman reniinin aktiivisuus viitealueen ylärajoilla. Laboratoriokokeista ei ole hyötyä kilpirauhashormonin puutteen arvioinnissa, joten ty-

YDINASIA

- ▶ Hoitoa aloitettaessa mitotaanin pitoisuus plasmassa suurenee hyvin hitaasti.
- ▶ Mitotaani aiheuttaa usein hyvin monenlaisia haittavaikutuksia, joiden ilmaantuvuus on sidoksissa plasman lääkepitoisuuteen.
- ▶ Mitotaani voi aiheuttaa nopeasti kortisolivajeen, minkä vuoksi mitotaanin rinnalle on ajoissa aloitettava glukokortikoidihoito.
- ▶ Mitotaanilääkitys edellyttää endokrinologin ja onkologin saumatonta yhteistyötä.

roksiinihoito aloitetaan ensisijaisesti oireiden perusteella.

Lopuksi

Mitotaani on vanha mutta edelleen käyttökelpoinen lääke lisämunuaiskuoren syövän hoidossa. Sen käyttö edellyttää kuitenkin lääkkeen poikkeuksellisen farmakokinetiikan tuntemista ja valppautta, etteivät toksiset haittavaikutukset tai lääkkeen aiheuttama kortisolin puute pääse yllättämään. Lisämunuaiskuoren syövän hoidossa tarvitaan siten onkologin ja endokrinologin hyvää yhteistyötä, kun kirurgi on ensin tehnyt parhaansa. ■

TIMO SANE, dosentti, osastonylilääkäri
HYKS:n endokrinologian klinikka
PL 340, 00029 HUS

Summary

Mitotane in the treatment of adrenal carcinoma

Mitotane has been used for 50 years as the first-line drug in the treatment of disseminated adrenocortical carcinoma. It reduces local recurrence of the disease and development of metastases even after a seemingly total surgical removal of the tumor. The use of mitotane has been hampered by its copious adverse effects. Its use requires knowledge of the properties and biological effects of the product. Determination of plasma levels of mitotane will help in carrying out the treatment. The dosage can be optimized and the drug's adverse effects avoided by monitoring the plasma level.

KIRJALLISUUTTA

- Abiven G, Coste J, Groussin L, ym. 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;91:2650–5.
- Assie G, Antoni G, Tissier F, ym. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:148–54.
- Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, ym. Impact of monitoring 1,1-dichlorodiphenyldichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2001;92:1385–92.
- Bergenstal D, Lipsett M, Moy R, Hertz R. Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in men by o,p-DDD. *Trans Am Physicians* 1959;72:341.
- Faggiano A, Leboulleux S, Young J, Schlumberger M, Baudin E. Rapidly progressing high o,p'DDD doses shorten the time required to reach the therapeutic threshold with an acceptable tolerance: preliminary results. *Clin Endocrinol* 2006;64:110–3.
- Fassnacht M, Hahner S, Polat B, ym. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4501–4.
- Fassnacht M, Allolio B. Clinical review: clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:273–89.
- Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, ym. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a revised TNM classification. *Cancer* 2009;115:243–50.
- Haak IR, Hermans J, van de Velde CJ, ym. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 1995;69:947–51.
- Huang H, Fojo F. Commentary: adjuvant mitotane for adrenocortical cancer – a recurring controversy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3730–2.
- Kirschner LS. Review: emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:14–21.
- Nader N, Raverot G, Emptoz-Bonneton A, ym. Mitotane has an estrogenic effect on sex hormone-binding globulin and cortico-binding globulin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2165–70.
- Nelson AA, Woodard G. Severe adrenal cortical atrophy (cytotoxic) and hepatic damage produced in dogs by feeding 2,2-bis- (parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane (DDD). *Arch Pathol* 1949;48:387.
- Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, ym. Radiation therapy of adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009;115:2816–23.
- Sane T. Lisämunuaisen kasvaimet ja paraganglioomat. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. *Endokrinologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009, s. 437–40.
- Schteingart DE. Adjuvant mitotane therapy of adrenal cancer – use and controversy. *N Engl J Med* 2007;356:2415–8.
- Seki M, Nomura K, Hirohara D, ym. Changes in neoplastic cell features and sensitivity to mitotane during mitotane-induced remission in a patient with recurrent, metastatic adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:529–33.
- Terzolo M, Pia A, Berruti A, ym. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2234–8.
- Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, ym. Adjuvant mitotane treatment in patients with adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:372–80.
- Terzolo M, Fassnacht M, Ciccone, Allolio B, Berruti A. Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer – working through uncertainty. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;95:1879–80.
- Tikkanen M, Sivula A, Kahri A, Pelkonen R. Recurrent adrenal cortical carcinoma with Cushing's syndrome: twenty-five-year follow-up of a patient. *J Endocrinol Invest* 1980;4:425–7.

SIDONNAISUDET

Kirjoittajalle ei ole sidonnaisuuksia mitotaania markkinoivaan ja valmistavaan yritykseen. Kirjoittaja on 2 viime vuoden aikana osallistunut Novo Nordisk Farma Oy:n ja Novartis Finland Oy:n kustantamille kongressimatkoille ja saanut yksittäisiä luentopalkkioita Suomen MSD Oy:ltä, Sanofi Aventis Oy:ltä.