



# Polskie rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w raku kory nadnercza

Artykuł jest tłumaczeniem z: Daria Handkiewicz-Junak i wsp. *Polish diagnostic and therapeutic recommendations for adrenocortical carcinoma*. Endokrynol. Pol. 2024; 75(4). doi: 10.5603/ep.101677. Należy cytować wersję pierwotną  
The article is a translation from: Daria Handkiewicz-Junak et al. *Polish diagnostic and therapeutic recommendations for adrenocortical carcinoma*. Endokrynol. Pol. 2024; 75(4). doi: 10.5603/ep.101677. The original version should be cited

**Daria Handkiewicz-Junak**<sup>1</sup>, **Marek Dedecjus**<sup>2</sup>, **Urszula Ambroziak**<sup>3</sup>, **Marcin Barczyński**<sup>4</sup>, **Lucyna Bednarek-Papierska**<sup>5</sup>, **Ewa Chmielik**<sup>1</sup>, **Andrzej Cichocki**<sup>2</sup>, **Agnieszka Czarniecka**<sup>1</sup>, **Jarosław Cwikła**<sup>6</sup>, **Kornelia Hasse-Lazar**<sup>1</sup>, **Alicja Hubalewska-Dydejczyk**<sup>4</sup>, **Joanna Januszkiewicz-Caulier**<sup>2</sup>, **Barbara Jarzab**<sup>1</sup>, **Grzegorz Kamiński**<sup>7</sup>, **Małgorzata Karbownik-Lewińska**<sup>8, 9</sup>, **Agnieszka Kolasieńska-Cwikła**<sup>2</sup>, **Łukasz Koperski**<sup>3</sup>, **Beata Kos-Kudła**<sup>10</sup>, **Agnieszka Kotecka-Blicharz**<sup>1</sup>, **Aldona Kowalska**<sup>11, 12</sup>, **Jolanta Krajewska**<sup>1</sup>, **Leszek Królicki**<sup>3</sup>, **Andrzej Lewiński**<sup>8, 9</sup>, **Ilona Michałowska**<sup>13</sup>, **Małgorzata Oczko-Wojciechowska**<sup>1</sup>, **Marek Ruchała**<sup>14</sup>, **Anhelli Syrenicz**<sup>15</sup>, **Andrzej Tysarowski**<sup>2</sup>, **Barbara Ziolkowska**<sup>1</sup>, **Agnieszka Żyłka**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

<sup>2</sup>Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>3</sup>Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>4</sup>Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

<sup>5</sup>Centrum Medyczne Szkolenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa

<sup>6</sup>Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Olsztynie, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

<sup>7</sup>Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

<sup>8</sup>Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

<sup>9</sup>Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>10</sup>Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>11</sup>Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

<sup>12</sup>Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

<sup>13</sup>Narodowy Instytut Kardiologii — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>14</sup>Uniwersytet Medyczny, Poznań

<sup>15</sup>Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

## Streszczenie

Postęp w diagnostyce i leczeniu raka kory nadnerczy (ACC), a także rozwój nowych metod terapeutycznych i diagnostycznych, skłoniły zespół ekspertów do opracowania pierwszych polskich zaleceń dotyczących postępowania w ACC. W niniejszym artykule przedstawiono wytyczne diagnostyczno-terapeutyczne będące wynikiem ustaleń specjalistów z różnych dziedzin medycyny uczestniczących w serii spotkań on-line, podczas których wypracowano spójne i skuteczne rekomendacje w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej. Celem rekomendacji jest optymalizacja leczenia ACC w Polsce poprzez skoordynowane działania multidyscyplinarnych zespołów specjalistów, zapewniając skuteczne i nowoczesne podejście terapeutyczne.

**Słowa kluczowe:** rak kory nadnercza; diagnostyka; terapia; zalecenia; zespół wielodyscyplinarny

## Wstęp

Niniejsze rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia raka kory nadnerczy (ACC, *adrenocortical carcinoma*) są pierwszym tego typu polskim opracowaniem. Rekomendacje zostały przygotowane przez lekarzy specjalistów z dziedzin endokrynologii, onkologii klinicznej, chirurgii ogólnej i onkologicznej, diagno-

styki obrazowej oraz biologów molekularnych — zespół ekspertów Narodowej Strategii Onkologicznej. W trakcie opracowywania niniejszych rekomendacji wykorzystano z rekomendacji amerykańskich [1] oraz europejskich [2, 3] jednak dostosowano je do sytuacji epidemiologicznej w Polsce, polskich doświadczeń w diagnostyce i leczeniu ACC oraz możliwości refundacyjnych.



Dr hab. n med. Daria Handkiewicz-Junak, Narodowy Instytut Onkologii imienia Marii Curie Skłodowskiej Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach; e-mail: dhandkiewicz@wp.pl

Tabela 1. Ocena jakości dowodów i siły rekomendacji

Jakość dowodów zgodnie z <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> i <i>European Society of Medical Oncology (ESMO)</i>	
I	Dowody z co najmniej jednego dużego RCT o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogenności
II	Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogennością
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
Siła zaleceń zgodnie z <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	
1	Zalecenia oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednogłośnie lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
2A	Zalecenia oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednogłośnie lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
2B	Zalecenia oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego
3	Zalecenia oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego

RCT (*randomized control trial*) — randomizowane kontrolowane badanie kliniczne

Rekomendacje te są adresowane do lekarzy wszystkich specjalności, którzy zajmują się chorymi na ACC. Wobec częstego występowania zmian ogniskowych w nadnerczach wykrywanych podczas badań radiologicznych, głównie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*), oraz licznych opracowań i rekomendacji dotyczących postępowania w tym przypadku autorzy rekomendacji ograniczyli informacje dotyczące tego zagadnienia, odsyłając czytelnika do innych opracowań. Dotyczy to szczególnie diagnostyki biochemicznej i radiologicznej incydentalnie stwierdzonych guzków nadnerczy.

Rekomendacje oceniono według jakości dowodów i siły zaleceń (tab. 1). Uzyskano akceptację przygotowanego manuskryptu i zgodę autorów na publikację rekomendacji. Ponieważ podczas ustalania treści rekomendacji w części zaleceń eksperci mieli odrębne zdanie, pod koniec procesu ustalania rekomendacji

autorów poproszono o wypełnienie 7-punktowej ankiety dotyczącej stopnia akceptacji poszczególnych rozdziałów (tab. 2).

W związku z ciągłym rozwojem wiedzy medycznej, w tym dotyczącej diagnostyki i leczenia ACC, grupa ekspertów tworzących rekomendacje zobowiązała się również do ich aktualizacji. Aktualizacja będzie odbywać się cyklicznie co dwa lata.

## 1. Występowanie i epidemiologia

ACC jest agresywną, źle rokującą chorobą. Rozpoznawany jest zwykle z powodu objawów klinicznych, do których w 30–40% przypadków należą objawy nadmiaru hormonów kory nadnerczy, najczęściej kortyzolu (zespół Cushinga), rzadziej androgenów, a najrzadziej mineralokortykoidów. W przypadku guzów nieczynnych hormonalnie przeważają objawy masy

Tabela 2. Zgodność autorów w poszczególnych zagadnieniach rekomendacji

Zagadnienie	Zgadzam się ze wszystkimi zaleceniami	Nie zgadzam z 1–2 zaleceniami	Nie zgadzam z 3–5 zaleceniami	Nie zgadzam się z > 5 zaleceniami
Diagnostyka biochemiczna	27	3	–	–
Diagnostyka molekularna	30	–	–	–
Diagnostyka obrazowa	29	1	–	–
Diagnostyka patomorfologiczna	30	–	–	–
Leczenie operacyjne	30	–	–	–
Leczenie systemowe	28	2	–	–
Badania kontrolne	30	–	–	–

guza (ból, objawy gastryczne, inne). Stosunkowo rzadko, bo w 10–15%, ACC rozpoznaje się z powodu incydentalnego wykrycia w badaniach obrazowych, wykonanych z innych przyczyn.

Ze względu na złe rokowanie i małą częstość występowania ACC wymaga uważnego kodowania według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Medycznych (ICD, *International Classification of Diseases and Related Health Problems*) jako C74.0. Istotne jest jego odróżnienie w rejestrze od innych chorób nowotworowych nadnerczy, przede wszystkim od guza chromochłonnego (C74.1).

Zachorowalność na ACC w Polsce wynosi 1/1 000 000, podobnie jak w innych krajach. Choroba cechuje się bimodalną zależnością od wieku, ze szczytami zachorowań przed 5. rokiem życia oraz w wieku 60–69 lat [4]. ACC najczęściej jest zmianą jednostronną. Zobrazowanie obustronnych zmian, zwłaszcza u chorych z chorobą nowotworową, może przemawiać za przerzutami odległymi do nadnerczy.

Większość ACC to guzy sporadyczne, chociaż 5–10% przypadków wiąże się z występowaniem mutacji w linii zarodkowej (np. w zespole Li-Fraumeni).

Ze względu na rzadkość występowania, złe rokowanie oraz ograniczoną dostępność metod terapeutycznych chory z rozpoznaniem ACC wymaga leczenia w ośrodkach dysponujących doświadczonym zespołem multidyscyplinarnym, w skład którego wchodzi: endokrynolodzy, chirurdzy, onkolodzy, patolodzy, genetycy kliniczni, diagnosty laboratoryjni — specjaliści doświadczeni w postępowaniu w ACC. Konieczne jest ustalenie planu leczenia do 3 miesięcy po operacji.

## 2. Diagnostyka biochemiczna

Wykrycie guza nadnercza wymaga pilnej odpowiedzi na dwa kluczowe pytania:

1. Czy guz jest złośliwy?
2. Czy jest on czynny hormonalnie? — konieczna jest diagnostyka biochemiczna w kierunku hiperkortyzolemii, hyperandrogenemii i hyperaldosteronizmu, a także wykluczenie guza chromochłonnego.

Należy podkreślić, że w przypadku podejrzenia ACC, ze względu na jego biologię, istotne jest, aby w trybie pilnym zaplanować konsultacje w ramach zespołu multidyscyplinarnego, nawet jeśli diagnostyka biochemiczna nie jest jeszcze ukończona.

Objawy nadmiaru hormonów stwierdza się u około 50–60% pacjentów z ACC. Hiperkortyzolemia jest najczęstszym zaburzeniem hormonalnym i występuje u większości (50–70%) pacjentów z czynnym hormonalnie ACC. Nadmiar androgenów (często w połączeniu z nadmiarem kortyzolu) obserwuje się u 20–30% pacjentek, a nadmiar estrogenów (powodujący

objawy feminizacji) — u 5% mężczyzn. Najrzadszą nieprawidłowością hormonalną jest nadmiar mineralokortykosteroidów [4]. Uważa się, że mieszana czynność hormonalna w przypadku guza nadnercza zwiększa prawdopodobieństwo, że jest to ACC.

Szczegółowe cele diagnostyki biochemicznej u pacjenta z incydentalnym guzem nadnercza zostały opisane przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne w 2016 roku [5]. W niniejszych rekomendacjach przedstawiono jedynie wskazania oraz interpretacje podstawowych testów biochemicznych, które powinny być wykonywane u chorego z podejrzeniem ACC [2, 4].

Diagnostyka hormonalna przed planowanym leczeniem operacyjnym pozwala na:

1. Włączenie u chorych z ciężką hiperkortyzolemią leków obniżających stężenie kortyzolu we krwi w okresie przedoperacyjnym;
2. Ocenę ryzyka złośliwego charakteru zmiany na podstawie steroidowego profilu hormonalnego;
3. Monitorowanie efektów leczenia (podwyższone stężenie hormonu może zostać wykorzystane po leczeniu operacyjnym jako biochemiczny marker przerzutów ACC) [6];
4. Diagnostykę różnicową z guzem chromochłonnym, który wymaga innego przygotowania do operacji i obciążony jest ryzykiem innych powikłań okołoperacyjnych [7, 8];

Obligatoryjne i fakultatywne badania biochemiczne w przypadku podejrzenia ACC nadnercza przedstawiono w tabeli 3.

### Rekomendacje ogólne

Rekomenduje się, aby u każdego pacjenta z podejrzeniem ACC wykonać badania biochemiczne mające na celu ustalenie funkcji hormonalnej w zakresie wydzielania glikokortykosteroidów, hormonów płciowych, mineralokortykosteroidów bądź prekursorów steroidowych hormonów kory nadnerczy.

**SoR: 1 QoE: I**

Rekomenduje się, aby u każdego pacjenta z podejrzeniem lub rozpoznaniem ACC, u którego planuje się przeprowadzenie leczenia chirurgicznego, wykluczyć obecność guza chromochłonnego, oznaczając dobowe wydalanie frakcjonowanych metoksykatecholamin w moczu lub stężenie metoksykatecholamin w osoczu.

**SoR: 1 QoE: I**

Rekomenduje się, aby u pacjenta z występującą obustronnie masą guza i prawdopodobieństwem przerzutów z innego ogniska pierwotnego wykluczyć niewydolność nadnerczy.

**SoR: 1 QoE: I**

Tabela 3. *Obligatoryjne i fakultatywne badania biochemiczne wykonywane u chorego z podejrzeniem raka kory nadnercza (ACC)*

Cel oznaczenia	Zalecany test
<b>Badania biochemiczne obligatoryjne u wszystkich chorych</b>	
Ocena zaburzeń w wydzielaniu glikokortykosteroidów	Test hamowania z 1 mg deksametazonu (lub ocena stężenia kortyzolu w ślinie/dobowe wydalanie kortyzolu w moczu) Oznaczenie stężenia ACTH
Ocena zaburzeń w wydzielaniu mineralokortykosteroidów	Oznaczenie kalemii Wskaźnik aldosteron/renina (u chorych z nadciśnieniem)
Ocena hormonów płciowych i prekursorów steroidowych	Oznaczenie stężenia DHEA-S, 17OHPG, androstendion, testosteron (tylko u kobiet), 17β-estradiol (mężczyźni i kobiety w okresie pomenopauzalnym), 11-deoksykortyzol
Wykluczenie guza chromochłonnego	Dobowe wydalanie frakcjonowanych metoksykatecholamin w moczu lub stężenie metoksykatecholamin w osoczu*
<b>Badania pomocnicze</b>	
Podejrzenie hiperkortyzolemii	Oznaczenie DHEA-S w osoczu
Profil steroidowy*	Oznaczenie w moczu

\*Autorzy rekomendacji uważają, że przy szerszej dostępności badania powinno stać się ono obligatoryjne. ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) — hormon adrenokortykotropowy; DHEA-S (*dehydroepiandrosterone sulfate*) — siarczan dehydroepiandrosteronu; 17OHPG (*17-hydroxyprogesterone*) — 17OH-progesteron

### Rekomendacje szczegółowe

Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze oraz praktyką kliniczną diagnostykę w kierunku nadmiaru poszczególnych hormonów bądź ich prekursorów wytwarzanych przez guzy kory nadnerczy przeprowadza się w sposób opisany poniżej.

#### 2.1. Diagnostyka hiperkortyzolemii

Badaniem podstawowym w diagnostyce osi kortykotropowej jest test hamowania z 1 mg deksametazonu. Przyjmuje się, że po podaniu 1 mg deksametazonu w godzinach nocnych stężenie kortyzolu we krwi następnego dnia rano powinno być niższe niż 50 nmol/l ( $\leq 1.8 \mu\text{g/dl}$ ), co wyklucza autonomiczne wydzielanie kortyzolu (ACS, *autonomous cortisol secretion*) [3, 9]. Wartości wyższe od podanych wartości progowych pozwalają rozpoznać hiperkortyzolemię. Zaleca się wówczas oznaczenie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) w godzinach porannych — zahamowanie ACTH pozwala na rozpoznanie postaci ACTH-niezależnej, występującej w ACC [1].

### Rekomendacje

2.1.1. Dla oceny ACS rekomenduje się:

- przeprowadzenie testu hamowania z 1 mg deksametazonu;
- oznaczenie stężenia ACTH w surowicy krwi w warunkach podstawowych; w przypadku wykluczenia hiperkortyzolemii można zrezygnować z oznaczenia ACTH.

SoR: 1 QoE: I

2.1.2. U chorych z niejednoznacznym wynikiem testu z 1 mg deksametazonu lub w przypadku braku możliwości jego wykonania (czynniki interferujące) możliwe jest alternatywnie wykonanie jednego z następujących badań:

- wydalanie wolnego kortyzolu z moczem dobowym (oznaczone co najmniej 2 razy) u chorych z klinicznymi cechami nadmiaru kortyzolu, wykazanie nadmiernego wydalania kortyzolu z moczem dobowym jest wystarczające dla rozpoznania hiperkortyzolemii;
- stężenie kortyzolu w ślinie w godzinach późnowieczornych lub nocnych, najlepiej oznaczone 2–3-krotnie (badanie pomocne, lecz pojedyncze oznaczenie nie ma przewagi nad testem z 1 mg deksametazonem).

SoR: 1 QoE: I

#### 2.2. Nadmiar androgenów lub estrogenów

Dotychczas nie opracowano jednego panelu prekursorów steroidowych oraz hormonów płciowych w diagnostyce ACC. Z tego powodu zaleca się wykorzystanie tych androgenów i estrogenów oraz prekursorów steroidowych, dla których oznaczania dostępna jest metodyka w danym ośrodku [2, 4]. Do najczęściej oznaczanych należą:

- 17OH-progesteron (17OHPG, *17-hydroxyprogesterone*);
- siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S, *dehydroepiandrosterone sulfate*);
- androstendion;
- testosteron (tylko u kobiet);
- 17β-estradiol (tylko u mężczyzn i kobiet w okresie pomenopauzalnym);
- 11-deoksykortyzol [4].



Należy wspomnieć, że u chorych z hyperkortyzolemią stężenie DHEA-S może być istotnie obniżone i ma, wraz z obniżonym stężeniem ACTH, wartość diagnostyczną dla potwierdzenia hiperkortyzolemii.

### Rekomendacje

**2.2.1.** W celu wykluczenia nadmiaru steroidów płciowych i prekursorów steroidów rekomenduje się oznaczenie stężeń androgenów i estrogenów oraz prekursorów steroidowych, dla których metodyka jest dostępna w danym ośrodku (patrz też R.2.4.1.)

**SoR: 1 QoE: I**

### 2.3. Hiperaldosteronizm

W celu potwierdzenia/wykluczenia sekrecji aldosteronu przez ACC należy zastosować ogólne zasady diagnozowania pierwotnego hiperaldosteronizmu [5, 10]. W ramach badań podstawowych obowiązuje oznaczenie stężeń sodu i potasu w surowicy krwi, chociaż w większości przypadków pierwotnego hiperaldosteronizmu nie stwierdza się hipokaliemii [10]. Natomiast stwierdzana u pacjentów z ACC ciężka hipokaliemia [10] jest najczęściej spowodowana przez bardzo duże wydzielanie kortyzolu.

W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub hipokaliemią badaniem przesiewowym jest określenie wskaźnika aldosteron/renina (ARR, *aldosterone/renin ratio*) wyliczonego na podstawie stężenia aldosteronu we krwi oraz aktywności reninowej osocza. Wartość ARR powyżej 30 ng/dl/ng/ml/h (przy stężeniu aldosteronu przekraczającym 10–15 ng/dl) przemawia za rozpoznaniem pierwotnego hiperaldosteronizmu.

### Rekomendacje

**2.3.1.** W celu oceny nadmiaru mineralokortykosteroidów rekomenduje się oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi oraz, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub hipokaliemią, oznaczenie ARR. Uzyskane wyniki ARR należy interpretować w sposób następujący:

- ARR > 30 przemawia za rozpoznaniem pierwotnego hiperaldosteronizmu.
- ARR > wartości progowej obliczonej w danym ośrodku przemawia za rozpoznaniem pierwotnego hiperaldosteronizmu.

**SoR: 2A QoE: II**

**2.3.2.** W przypadku podwyższonej wartości ARR zwykle zaleca się przeprowadzenie testu/testów potwierdzających rozpoznanie; wyboru testu potwierdzającego i jego interpretacji dokonuje się na podstawie specyficznych dla danego ośrodka wytycznych.

**SoR: 1 QoE: II**

**2.3.3.** Sugeruje się, że w przypadku podwyższonych wartości ARR, hipokaliemii w warunkach podstawowych, stężenia reniny poniżej poziomu oznaczalności i stężenia aldosteronu > 20 ng/dl (550 pmol/l), można zrezygnować z przeprowadzania testów potwierdzających.

**SoR: (2B) QoE: V**

### 2.4. Profil steroidowy we krwi i w moczu

ACC charakteryzuje się zaburzeniem steroidogenezy [11], co prowadzi do gromadzenia prekursorów hormonów steroidowych i ich metabolitów we krwi i w moczu. Z tego powodu u pacjentów z podejrzeniem ACC rekomenduje się określenie profilu steroidowego, obejmującego prekursory i metabolity steroidowe. Techniki oceny stężenia tych związków obejmują chromatografię cieczową z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS, *liquid chromatography tandem-mass spectrometry*), chromatografię gazową (GC-MS, *gas chromatography mass spectrometry*), a w przypadku braku dostępności tych metod — testy radioimmunologiczne czy immunoenzymatyczne. Oznaczanie profilu steroidowego we krwi i w moczu u pacjenta z uwidocznioną masą w nadnerczu może być pomocne nie tylko w identyfikowaniu poszczególnych postaci guzów nadnerczy, ale także w odróżnianiu guzów złośliwych od łagodnych [12–14]. Mimo że badanie to nie jest obecnie łatwo dostępne w Polsce oraz nie jest refundowane, to ze względu na jego wysoką czułość i specyficzność należy dążyć do jego wykonywania w ośrodkach oferujących taką możliwość.

W badaniu oceniającym 12 metabolitów steroidowych w surowicy krwi przy użyciu testu immunoenzymatycznego wykazano, że wszystkie podstawowe prekursory steroidowe były istotnie podwyższone w przypadku ACC wytwarzających kortyzol w porównaniu z gruczolakami wytwarzającymi kortyzol, przy czym najsilniejszymi wskaźnikami dla wykrycia ACC wytwarzającego kortyzol były: 17-hydroksypregnenolon (prekursor glikokortykoidów i androgenów) i 11-deoksykortykosteron (prekursor mineralokortykoidów), a także jednoczesne podwyższenie stężeń androstendionu i DHEA-S [12].

W innym badaniu stwierdzono, że dwa mierzone w moczu metabolity steroidowe, czyli 5-pregnenetriol (5-PT) — metabolit 17-hydroksypregnenolonu, oraz tetrahydro-11-deoksykortyzol (THS, *tetrahydro-11-deoxy cortisol*) — metabolit 11-deoksykortyzolu, mają największą wartość dyskryminacyjną dla odróżnienia ACC od gruczolaka kory nadnerczy [15]. Odnotowano również dużą przydatność oznaczania metabolitów steroidowych w moczu w wykrywaniu nawrotu ACC po leczeniu operacyjnym [16].

## Rekomendacje

**2.4.1.** Rekomenduje się, aby u pacjenta z podejrzeniem ACC oznaczać profil steroidowy w surowicy krwi i w moczu, obejmujący prekursorzy i metabolity steroidowe, przy użyciu dostępnych narzędzi diagnostycznych, przy czym preferuje się zastosowanie metody chromatografii cieczowej i chromatografii gazowej.

**SoR: 1 QoE: I**

### 2.5. ACC u kobiet w ciąży — odrębności dotyczące diagnostyki biochemicznej

Pobudzenie osi przysadkowo-nadnerczowej oraz podwyższenie stężenia białek transportowych dla kortyzolu w ciąży jest przyczyną tzw. fizjologicznej hiperkortyzolemii, co powoduje odrębności diagnostyczne u ciężarnych z podejrzeniem nadmiernego wydzielania kortyzolu [17]. Podczas gdy poranne stężenie kortyzolu w surowicy krwi istotnie wzrasta w drugim i trzecim trymestrze ciąży, to poranne i późnowieczorne stężenia kortyzolu w ślinie kobiet ciężarnych we wszystkich trymestrach ciąży nie różnią się od obserwowanych w próbkach kontrolnych [18]. Z tego powodu ocena stężenia kortyzolu w ślinie jest właściwszym narzędziem diagnostycznym do wykluczenia/potwierdzenia zaburzeń wydzielania kortyzolu u kobiet ciężarnych i wówczas można posługiwać się wartościami referencyjnymi wyznaczonymi dla zdrowych niebędących w ciąży kobiet [18]. U kobiet w trakcie doustnej antykoncepcji z podejrzeniem hiperkortyzolemii również zaleca się oznaczanie stężenia kortyzolu w ślinie [18]. Oznaczając zawartość kortyzolu w moczu dobowym, w interpretacji wyniku należy uwzględnić fizjologiczny wzrost wydzielania kortyzolu przez nadnercza w drugiej połowie ciąży [17, 19]. Stężenie ACTH u ciężarnej z hiperkortyzolemią ACTH-niezależną może nie być wystarczająco stłumione, a więc oznaczanie ACTH ma ograniczoną wartość dyskryminacyjną [17]. Równie istotnie ograniczona jest u kobiet w ciąży wartość diagnostyczna podstawowego testu, czyli testu z 1 mg deksametazonu [17].

Postawienie rozpoznania pierwotnego hiperaldosteronizmu u ciężarnej jest utrudnione z powodu przeciwwskazań do przeprowadzania testów potwierdzających. Rozpoznanie opiera się więc głównie na wykazaniu hipokaliemii, którą w dotychczasowych badaniach odnotowywano u większości ciężarnych z pierwotnym hiperaldosteronizmem (mimo antymine-ralokortykoidowego działania progesteronu), niskiego (stłumionego) stężenia reniny i wysokiego stężenia aldosteronu (jednakże przy braku specyficznych dla ciąży wartościach referencyjnych) [20].

## Rekomendacje

**2.5.1.** W celu wykluczenia/potwierdzenia hiperkortyzolemii u ciężarnej rekomenduje się oznaczenie stężenia kortyzolu w ślinie w godzinach późnowieczornych, a w przypadku niedostępności tej metody diagnostycznej — oznaczenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu dobowym.

**SoR: (2B) QoE: II**

**2.5.2.** Nie rekomenduje się testu z 1 mg deksametazonu z powodu ograniczonej wartości diagnostycznej.

**SoR: (2B) QoE: II**

**2.5.3.** W celu wykluczenia/potwierdzenia pierwotnego hiperaldosteronizmu u ciężarnej rekomenduje się oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi oraz oznaczenie wartości ARR. Nie rekomenduje się wykonywania u ciężarnej testów potwierdzających hiperaldosteronizm.

**SoR: (2B) QoE: II**

## 3. Diagnostyka molekularna

W około 5–10% ACC stwierdza się obecność wariantów patogennych w linii germinalnej i mogą się one wiązać z kilkoma rodzinnymi zespołami nowotworowymi [21].

W ocenie predyspozycji dziedzicznych do rozwoju ACC szczególną uwagę należy zwrócić na dwa zespoły dziedziczne: zespół Li-Fraumeni oraz zespół Lyncha (tab. 4). ACC jest integralną częścią zespołu Li-Fraumeni i jednym z głównych nowotworów obserwowanych w tym zespole, który oprócz ACC charakteryzuje się wczesnym występowaniem nowotworów o szerokim spektrum, a w szczególności mięsakami tkanek miękkich, nowotworami ośrodkowego układu nerwowego lub wczesnym rakiem piersi u dorosłych kobiet bez wywiadu rodzinnego. Ocenia się, że blisko 70% pacjentów

**Tabela 4. Zespoły genetyczne predysponujące do rozwoju raka kory nadnercza (ACC)**

Zespół	Najczęstsze nowotwory
Li-Fraumeni	Mięsaki (kości i tkanek miękkich)
	Rak piersi
	ACC
	Guzy ośrodkowego układu nerwowego
Lyncha	Białaczki
	Nowotwory złośliwe narządu rodowego
	Rak żołądka
	Rak skóry
	Rak nerki

dorosłych, u których występuje ACC, jest nosicielami wariantów patogennych w genie *TP53*, a odsetek ten u pacjentów poniżej 18. roku życia wzrasta do 80% [22]. Ocenia się, że u ok. 7% dorosłych pacjentów z potwierdzonym zespołem Li-Fraumeni w badaniu genetycznym rozwinięciem się ACC [23]. Należy również pamiętać, że co najmniej 20% germinalnych wariantów patogennych genu *TP53* obserwuje się przy braku wywiadu rodzinnego, jako mutacje *de novo* [24].

Natomiast u pacjentów z rozpoznaniem zespołem Lyncha ACC stwierdza się u ok. 3% pacjentów [23]. Najczęściej warianty patogenne obecne w genie *MSH2* wiążą się z wystąpieniem ACC w zespole Lyncha [25].

Znacznie rzadziej ACC obserwuje się u pacjentów z rozpoznaniem innymi zespołami dziedzicznymi predysponującymi do rozwoju nowotworów, takimi jak: zespół mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 1 (*MEN1*, *multiple endocrine neoplasia type 1*), rodzinna polipowatość gruczołakowata (*FAP*, *familial adenomatous polyposis*), zespół Gardnera, zespół Beckwitha-Wiedemanna i nerwiakowłókniakowatość typu 1 (*NF1*, *neurofibromatosis type 1*) [4, 21, 26].

## Rekomendacje

**3.1.** U każdego chorego należy przeprowadzić wywiad w kierunku zachorowań na inne nowotwory złośliwe.

**SoR: (2B) QoE: III**

**3.2.** W przypadku podejrzenia zespołu Li-Fraumeni lub zespołu Lyncha (tab. 4) chorego należy skierować do poradni genetycznej.

**SoR: (2B) QoE: III**

## 4. Diagnostyka obrazowa

Obecnie w diagnostyce i charakterystyce guzów nadnerczy stosowane są trzy metody obrazowe: CT, rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) i pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) po podaniu [<sup>18</sup>F]-2-deoxy-d-glukozy ([<sup>18</sup>F]FDG-PET). Rola ultrasonografii (USG) w diagnostyce raka kory nadnerczy jest ograniczona ze względu na niską rozdzielczość, ograniczoną penetrację oraz brak standaryzacji w interpretacji wyników.

CT i MRI stosowane są przede wszystkim do identyfikacji guzów łagodnych i wykluczenia guzów złośliwych nadnerczy [27–29]. [<sup>18</sup>F]FDG-PET jest obrazowaniem czynnościowym pozwalającym na potwierdzenie obecności zmian złośliwych [30–32]. Na podstawie wyników metaanalizy dotyczącej znaczenia badań obrazowych w diagnostyce ACC stwierdzono, że poziom dowodów jest niski lub bardzo niski dla wszystkich trzech metod obrazowania [3]. Spośród dostępnych me-

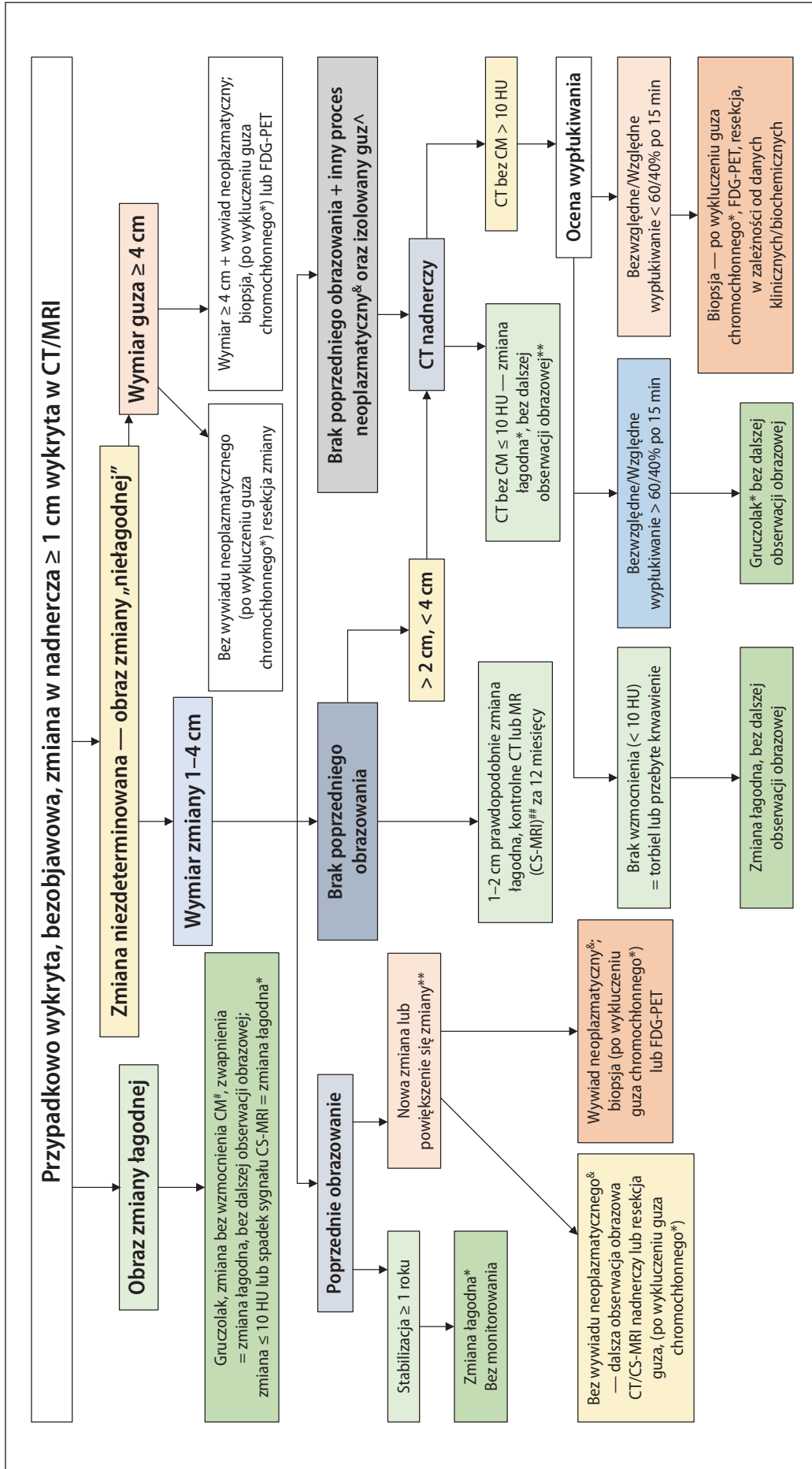
tod obrazowania incydentaloma nadnerczy rekomendowane jest tylko badanie natywne CT [bez dożylnego (*i.v.*, *intravenous*) podania środka kontrastowego (CM, *contrast media*)] z oceną gęstości zmiany chorobowej na podstawie współczynnika osłabienia promieniowania określanego w jednostkach Hounsfielda (HU, *Hounsfield Unit*). Wysoka czułość tej metody pozwala na wstępne różnicowanie charakteru zmian (złośliwe *vs.* łagodne). Jeżeli zmiana ogniskowa w nadnerczu jest jednorodna i współczynnik osłabienia promieniowania wynosi w natywnym CT  $\leq 10$  HU można wykluczyć proces złośliwy, w tym ACC. W przeciwieństwie do zmian łagodnych, najczęściej gruczolaków, ACC są zwykle duże (wielkość  $> 4$  cm), heterogenne i charakteryzują się wyższą gęstością w natywnym CT  $> 10$  HU [33]. Zwiększenie współczynnika osłabienia promieniowania do  $> 20$  HU pozwala na uzyskanie znacznie większej swoistości wyniku CT, jednak za cenę zmniejszenia czułości badania [3].

Wyniki obecnych obserwacji wskazują, że drugim najbardziej przydatnym badaniem (po CT) w ocenie charakteru nieokreślonych zmian ogniskowych w nadnerczach jest badanie [<sup>18</sup>F]FDG-PET [34–36]. Argumentami przemawiającymi za stosowaniem rutynowo [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT u chorych na ACC są: objęcie badaniem całego ciała oraz ocena stopnia gromadzenia radiofarmaceutyku osobno w każdym ognisku przerzutowym (co jest pomocne w monitorowaniu efektów leczenia/progresji choroby). Nie ma obecnie zdefiniowanych jednoznacznych czynników przemawiających przeciwko stosowaniu tej metody diagnostycznej. Wcześniej podnoszone argumenty, takie jak koszt badania, ograniczony dostęp, czy też zwiększone napromienienie chorego, nie znajdują uzasadnienia w obecnie stosowanych skanerach PET. Zwraca się jednak uwagę, że czułość i ujemna wartość predykcyjna (NPV, *negative predictive value*) są znacznie lepsze niż swoistość i dodatnia wartość predykcyjna (PPV, *positive predictive value*) badania [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT. Z tego powodu nie zaleca się wykonywania [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT u każdego chorego z podejrzeniem ACC. Badanie to jest natomiast jedną z podstawowych metod obrazowych w ocenie stadium zaawansowania oraz odpowiedzi na leczenie, co omówiono w dalszej części niniejszego opracowania.

Algorytm postępowania w przypadkowo stwierdzonym w badaniu CT/MRI guzie nadnercza o wielkości  $\geq 1$  cm przedstawiono na rycinie 1.

### 4.1. Zasady obrazowania ACC w CT

Ocena ACC w badaniu CT po podaniu *i.v.* CM powinna uwzględniać wartość tzw. bezwzględnej (BWW) i względnej (WWW) współczynnika wypłukiwania środka kontrastującego (tzw. „washout”) wynoszące-



**Rycina 1.** Algorytm oceny przypadkowo wykrytej masy/guza nadnercza. \*Rozważyć badania biochemiczne w celu określenia stanu czynnościowego i wykluczenia guza chromochłonnego (pheochromocytoma) przed biopsją/resekcją zmiany z nadnercza; konieczna ocena kliniczna i stężenie frakcjonowanych metanefryn w osoczu krwi; \*\*Tempo wzrostu guza na podstawie: [38]: zmiana łagodna — < 0,3 cm/rok, zmiana złośliwa — > 0,5 cm/rok; #meta- lub synchroniczne rozpoznanie nowotworu złośliwego o lokalizacji poza nadnerczowej; #Tomografia komputerowa (CT) bez wzmocnienia środkiem kontrastującym (CM) ma zastosowanie, jeśli dostępne jest badanie CT bez i z podaniem dożylnym (i.v.) CM; ^ Izolowany zdefiniowany jako brak innej choroby przerzutowej; ##Można rozważyć rezonans magnetyczny (MRI) z przesunięciem chemicznym (CS-MRI); CT bez CM — badanie CT bez podania i.v. CM; bezwyględne i względne wyplukiwanie CM po 15 min; zwapnienia — obecność zwapnień w guzie; HU — jednostki Hounsfielda; FDG-PET — pozytonowa tomografia emisyjna po podaniu fluorodeoksyglukozy



go odpowiednio poniżej 60% (BWW) i poniżej 40% (WWW) — wartości te uznane są za podejrzane dla określenia charakteru zmiany w nadnerczu. W celu obliczenia BWW wykonuje się badanie CT bez podawania *i.v.* CM (natywne) [4], następnie wykonuje się badanie w fazie żylna-wrotnej 60–90 s po podaniu CM (preferowane po 60 s) [3] oraz w fazie opóźnionej, po 15 minutach od podania *i.v.* CM [3]. WWW nie uwzględnia fazy natywnej. Wartość BWW i WWW należy oceniać na podstawie protokołu badania określonego powyżej i dostępnego kalkulatora online, np. <https://radcalculators.org/adrenal-ct-washout-calculator/> lub z wykorzystaniem standardowych wzorów.

Cechy charakterystyczne ACC w CT to: duży guz (szczególnie podejrzane są guzy o śr. > 6 cm), nieregularny kształt guza, gęstość w natywnym CT powyżej 10 HU, widoczne w guzie obszary martwicy i krwawienia, po podaniu *i.v.* CM dochodzi do niejednorodnego wzmocnienia guza, widoczne są zwapnienia w guzie (występują w ok. 30% ACC), stwierdza się naciekanie sąsiadujących struktur. Dodatkowo może być widoczny czop nowotworowy w żyły nerkowej, żyły głównej dolnej, a nawet w prawym przedsionku serca [37]. Trudności w rozpoznaniu ACC mogą pojawić się, jeśli guz wykryty jest przypadkowo, zmiana jest mała < 4 cm i nie wykazuje czynności hormonalnej. Wykonując CT bez podawania *i.v.* CM, trudno zmianę odróżnić od nieczynnego, ubogolipidowego gruczolaka [37].

Pomiary gęstości nie tylko w fazie natywnej, lecz również po podaniu *i.v.* CM, z uwzględnieniem fazy opóźnionej z oceną BWW/WWW są więc elementami kluczowymi dla ustalenia prawidłowego rozpoznania. W przypadku zmian jednorodnych pomiar gęstości powinno się wykonywać z 3/4 pola powierzchni guza (należy unikać granic guza oraz objęcia pomiarem tkanek sąsiadujących ze zmianą). W przypadku niejednorodnych guzów pomiar nie powinien uwzględniać obszarów martwicy ani zwapnień. Współczynnik osłabienia promieniowania  $\leq 10$  HU w fazie natywnej wskazuje na zmianę łagodną, najczęściej gruczolaka — nie ma wskazań do wykonywania dalszych badań obrazowych. Współczynnik osłabienia promieniowania  $> 10$  HU w fazie natywnej jest wskazaniem do wykonania badania dynamicznego CT z *i.v.* CM.

Jeśli na podstawie wyników badań CT/MRI stwierdza się zwiększone prawdopodobieństwo obecności zmiany złośliwej, w tym ACC, należy dodatkowo ocenić miejscowe zaawansowanie procesu chorobowego:

- zajęcie żyły nerkowej (występuje nawet do 40% pacjentów);
- zajęcie żyły głównej dolnej (IVC, *inferior vena cava*) i żył wątrobowych (stosunkowo częste);
- przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, płuc, kości i wątroby;

— przerzuty do wątroby (najczęściej bogato unaczynione, z tego powodu konieczne jest wykonanie badania wielofazowego z uwzględnieniem fazy tętnicznej (30 s), żylna-wrotnej (60 s) oraz fazy opóźnionej; faza opóźniona nie jest wymagana w zaawansowanym stadium choroby [37].

U chorych z przeciwwskazaniami do wykonania badania CT z CM lub w przypadku wątpliwości co do charakteru zmiany w CT alternatywnie należy wykonać badanie MRI przed podaniem *i.v.* CM i po jego podaniu (DCE, *dynamic contrast enhancement*). Interpretacja badania MRI musi uwzględniać ocenę występowania obszarów krwawienia i martwicy w guzie. Metoda przesunięcia chemicznego (CS, *chemical shift*) powszechnie wykorzystywana w ocenie gruczolaków oraz powszechnie wykorzystywane w onkologii obrazowanie dyfuzji (DWI, *diffusion-weighted imaging*) i map ADC (*apparent diffusion coefficient*) nie mają większego zastosowania w diagnostyce ACC.

W celu oceny miejscowego zaawansowania choroby należy wykonać badanie CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej po podaniu *i.v.* CM. W przypadku obrazowania jamy brzusznej i miednicy mniejszej metodą alternatywną dla CT jest MRI, w przypadku obrazowania klatki piersiowej CT jest metodą z wyboru.

W celu lepszego scharakteryzowania guza lub oceny stopnia zaawansowania choroby (skrzeplina/czop nowotworowy w żyły nerkowej, IVC, w prawym przedsionku) mogą być wymagane dodatkowe badania obrazowe.

## Rekomendacje

**4.1.1.** Zaleca się, aby u wszystkich chorych z podejrzeniem ACC wykonano badanie obrazowe ukierunkowane na nadnercza, standardowo należy wykonać CT. MRI jest badaniem pomocniczym, które znajduje zastosowanie w przypadku braku możliwości wykonania CT lub w przypadku przeciwwskazań do jego wykonania. Badanie MRI powinno być wykonane z zastosowaniem metody CS.

**SoR: 1 QoE: I**

**4.1.2.** Badanie obrazowe o najwyższej wartości dla wykluczenia złośliwości w zmianie ogniskowej w nadnerczu to natywne CT z oceną współczynnika osłabienia promieniowania, który w zmianach łagodnych wynosi  $\leq 10$  HU. W przypadku zmian, w których stwierdzono w CT współczynnik osłabienia promieniowania  $> 10$  HU, należy dodatkowo wykonać pełne badania po podaniu *i.v.* CM z oceną BWW lub WWW. W przypadku odpowiednio 60% BWW lub 40% WWW badanie wyklucza obecność ACC.

**SoR: 1 QoE: I**

**4.1.3.** U każdego chorego, u którego występuje wysokie prawdopodobieństwo ACC, zaleca się wykonanie dodatkowo CT klatki piersiowej oraz badania strukturalne (CT/MRI) jamy brzusznej i miednicy mniejszej.

**SoR: 1 QoE: II**

#### 4.2. Obrazowanie czynnościowe [<sup>18</sup>F]FDG-PET

Czułość i swoistość [<sup>18</sup>F]FDG-PET w dotychczas opublikowanych badaniach wynoszą odpowiednio od 92% do 100% oraz od 80% do 100%. Wyniki metaanalizy opublikowanej w 2015 roku wskazują, że w diagnostyce różnicowej guzów nadnercza (w szczególności ACC vs. gruczolak) czułość i swoistość [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT wynosi 91% [34]. [<sup>18</sup>F]FDG-PET wykazuje wyższą skuteczność diagnostyczną niż CT w rozpoznawaniu ACC (93,4% vs. 75%). Ze względu na częstą lokalizację przerzutów w nadnerczach badanie [<sup>18</sup>F]FDG-PET należy wykonać u chorych z wywiadem złośliwej choroby nowotworowej, u których stwierdza się nieokreśloną zmianę ogniskową w obrębie nadnercza (nawet o mniejszym wymiarze niż 4 cm) [39]. Badanie PET/CT z [<sup>18</sup>F]FDG we wskazaniu ACC obecnie nie jest w Polsce refundowane.

#### Rekomendacje

**4.2.1.** Badanie PET/CT z [<sup>18</sup>F]FDG-PET w diagnostyce ACC wskazane jest w celu:

- oceny stopnia zaawansowania przed planowanym leczeniem operacyjnym;
- u pacjentów z nieokreśloną zmianą ogniskową w obrębie nadnercza w celu wykluczenia przerzutu, jeśli uprzednio rozpoznawano nowotwór złośliwy;
- w przypadku podejrzenia nawrotu ACC.

**SoR: 2A QoE: III**

### 5. Diagnostyka patomorfologiczna

Podstawą rozpoznania ACC jest wynik badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego lub w przypadku chorych z nieresekcyjnym guzem — z materiału pobranego metodą biopsji gruboigłowej lub chirurgicznej. W przypadku dużych guzów przestrzeni

zaotrzewnowej niewydzielających hormonów nadnerczy należy rozważyć biopsję gruboigłową lub chirurgiczną w celu wykluczenia mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej.

Diagnostyka morfologiczna ACC jest trudna, a błędy diagnostyczne odnotowywane są relatywnie często, sięgając 9–13%. Z tego powodu wskazane jest, aby diagnoza patomorfologiczna ACC była potwierdzona przez doświadczonego patologa z ośrodka referencyjnego w zakresie patologii nadnerczy.

Wyróżnia się trzy podtypy ACC: (1) konwencjonalny, (2) onkocytny i (3) myksoidny. Każdorazowo różnicowanie w kierunku ACC powinno być potwierdzone badaniami immunohistochemicznymi jednym z dwóch sposobów w zależności od doświadczenia/możliwości ośrodka:

- przeciwciałem SF1 (*steroidogenic factor 1*) uznawanym obecnie za najbardziej czuły i swoisty marker różnicowania korowego o czułości 98% i swoistości 100%;
- panelem przeciwciał: melan-A (MART-1), inhibina- $\alpha$  i calretinina — zalecany w przypadku braku dostępności do SF1.

W zależności od podtypu histologicznego stosuje się odpowiednie skale oceny (tab. 5–7). W podtypach konwencjonalnym i myksoidnym stosuje się system Weissa, algorytm retikuliny i system Helsinki. Najczęściej wykorzystywanym i preferowanym jest system Weissa, pozostałe są pomocne w sytuacjach niejednoznacznych. W podtypie onkocytnym, który rozpoznaje się w przypadku obecności ponad 90% komórek onkocytnych, do oceny stosuje się system Lin-Weiss-Bisceglia (tab. 7).

Podstawowym narzędziem do oceny guzów kory nadnercza z podejrzeniem ACC jest system Weissa, w którym ocenia się 9 parametrów mikroskopowych w preparatach barwionych hematoksyliną i eozyną (tab. 6). Zmodyfikowany system Weissa opiera się na wybranych pięciu parametrach [40]. Algorytm retikuliny łączy w ocenie parametr uzyskany na podstawie barwienia histochemicznego włókien retikuliny oraz trzy parametry z systemu Weissa (mitozy, martwicę i inwazję naczyń).

Tabela 5. Systemy oceny cech patologicznych w zależności od wariantu raka według Światowej Organizacji Zdrowia z 2022 r. (WHO 2022)

Wariant raka kory nadnercza	System Weissa	Algorytm retikuliny	System Helsinki	System Lin-Weiss-Bisceglia
Konwencjonalny	Tak	Tak	Tak	Nie
Onkocytny (> 90% komórek onkocytnych)	Nie	Tak	Tak	Tak
Myksoidny	Tak	Tak	Tak	Nie

Tabela 6. Systemy oceny parametrów patologicznych guzów kory nadnercza

System Weissa Parametry	Ocena punktowa	Zmodyfikowany system Weissa Parametry	Ocena punktowa	Algorytm retikulinowy Parametry	System Helsinki Parametry	Ocena punktowa
Stopień jądrowy (III lub IV stopień wg Fuhrman)	1	Mitozy > 5/50 HPF	2	Włókna retikulinowe przerwane	> 5 mitoz/50 HPF	3
Mitozy > 5 mitoz/50 HPF	1	Atypowe mitozy	1	> 5 mitoz/50 HPF	Martwica	5
Atypowe mitozy	1	Komórki jasne < 25%	2	Martwica	Indeks proliferacyjny Ki-67	Wartość numeryczna
Komórki jasne < 25%	1	Zlewna martwica	1	Inwazja naczyń		
Rozlana architektura (> 33% powierzchni)	1	Inwazja torebki	1			
Zlewna martwica	1					
Inwazja naczyń żylnych	1					
Inwazja sinusoid	1					
Inwazja torebki	1					
<b>Wynik dla raka</b>	<b>≥ 3</b>	<b>Wynik dla raka</b>	<b>≥ 3</b>	<b>Wynik dla raka: przerwanie włókien i jeden z pozostałych parametrów</b>	<b>Wynik dla raka</b>	<b>&gt; 8,5 &gt; 17 rak o niekorzystnej prognozie</b>

HPF (*high power fields*) — duże pole widzenia

Tabela 7. Kryteria według Lin-Weiss-Bisceglia dla guzów oksyfilnych kory nadnercza [41]

Kryteria główne	Kryteria dodatkowe
> 5 mitoz/50 HPF	Wielkość: > 10 cm i lub > 200 g
Atypowe mitozy	Martwica
Inwazja naczyń (o mięśniowej ścianie)	Inwazja torebki
	Inwazja sinusoid

Zmiana złośliwa — obecność 1 głównego kryterium; Graniczny (o niepewnym potencjale złośliwości) — obecność 1–4 dodatkowych kryteriów; Łagodny — brak zarówno kryteriów głównych, jak i dodatkowych. HPF (*high power fields*) — duże pole widzenia

Ocena indeksu proliferacyjnego Ki-67 jest rekomendowana dla każdego materiału ACC (pooperacyjnego lub biopsyjnego) i stanowi jeden z najważniejszych czynników prognostycznych ocenianych w badaniu histopatologicznym. Należy jednak pamiętać, iż indeks Ki-67 określony w materiale biopsyjnym może nie być reprezentatywny dla całości guza. Zaleca się stosowanie indeksu proliferacyjnego w celach prognostycznych, w łączności z pozostałymi kryteriami mikroskopowymi, takimi jak indeks mitotyczny i martwica, jako *Helsinki score*. Jeśli indeks Ki-67 jest niedostępny, wówczas indeks mitotyczny może być zastosowany w celach prognostycznych. Indeks mitotyczny przekraczający 20 mitoz/50 dużych pól widzenia (HPF, *high power fields*) definiuje niski stopień zróżnicowania (*high grade*) ACC.

## Rekomendacje

5.1. Rozpoznanie ACC powinno być potwierdzone badaniami immunohistochemicznymi, oceną przeciwciała SF1 lub panelem: melan-A, inhibina- $\alpha$  i calretinina.  
**SoR: I QoE: 1**

5.2. Podstawowym systemem oceny stopnia złośliwości w przypadku podejrzenia ACC jest system Weissa lub zmodyfikowany system Weissa.  
**SoR: I QoE: 1**

5.3. Raport patologiczny guza kory nadnercza z podejrzeniem raka pierwotnego powinien zawierać:

- typ procedury operacyjnej;
- ocenę integralności preparatu;
- lokalizację guza;
- wymiary guza;
- wagę guza;
- typ histologiczny guza;
- ocenę według systemu Weissa z dokładną liczbą mitoz w guzach onkocytarnych — ocena według systemu Lin-Weiss-Bisceglia;
- indeks Ki-67;
- ocenę marginesów chirurgicznych;
- stopień zaawansowania nowotworu ze statusem usuniętych ewentualnie węzłów chłonnych według *European Network for the Study of Adrenal Tumors* (ENSAT) (tab. 8) i *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (tab. 9).

Tabela 8. Stopnie zaawansowania według European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT)

Stopień zaawansowania	Definicja	
I	T1, N0, M0	T1: guz ≤ 5 cm
II	T2, N0, M0	T2: guz > 5 cm
III	T1–T2, N1, M0	N1: węzeł chłonny z przerzutem raka
	T3–T4, N0–N1, M0	T3: naciek do tkanek otaczających
		M0: brak przerzutów odległych
IV	T1–T4, N0–N1, M1	T4: naciek otaczających narządów lub zakrzep w żyłę głównej lub nerkowej
		M1: obecność przerzutów odległych

Tabela 9. Stopnie zaawansowania według American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8 wyd.)

T — guz pierwotny	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guz ≤ 5 cm w największym wymiarze; brak naciekania poza nadnercze
T2	Guz > 5 cm w największym wymiarze; brak naciekania poza nadnercze
T3	Guz niezależnie od jego wymiaru z naciekaniami miejscowymi (otaczających tkanek), bez naciekania sąsiadujących narządów
T4	Guz naciekający sąsiadujące narządy (nerki, przeponę, duże naczynia takie jak żyła nerkowa lub żyła główna, trzustkę i wątrobę) niezależnie od jego rozmiaru
N — regionalne węzły chłonne	
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
M — przerzuty odległe	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe
Stopień zaawansowania	
Stopień I	T1 N0 M0
Stopień II	T2 N0 M0
Stopień III	T1, T2 N1 M0
	T3, T4 N0, N1 M0
Stopień IV	Dowolne T Dowolne N M1

## 6. Leczenie chirurgiczne

Przed leczeniem chirurgicznym guzów nadnercza wykazujących hipersekrecję hormonalną konieczne jest odpowiednie przygotowanie chorego, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia operacyjnego guzów nadnercza hormonalnie czynnych. U chorych

z przedoperacyjnie zdiagnozowaną hyperkortyzolemią, niezależnie od stopnia jej nasilenia, należy zastosować okołoperacyjną osłonę steroidową i pooperacyjną substytucję hydrokortyzonem. U chorych z ciężką hyperkortyzolemią należy rozważyć włączenie inhibitora steroidogenezy w okresie przedoperacyjnym, równocześnie prowadząc intensywne leczenie internistyczne powikłań wynikających z nadmiernego stężenia kortyzolu.

W ACC lub w przypadku guzów z podejrzeniem tego rozpoznania operacja metodą otwartą z dostępu przezotrzewnowego jest uznany standardem postępowania dla chorych w I–III stopniu zaawansowania według ENSAT, czyli w guzach ograniczonych do nadnercza (stopień I–II) lub naciekających tkanki i/lub narządy sąsiednie (stopień III) [1].

Leczenie operacyjne powinno być wykonywane jedynie przez chirurgów doświadczonych nie tylko w operacjach guzów nadnerczy, lecz także w chirurgii onkologicznej. Za celowością takiego postępowania przemawiają: rzadkie występowanie choroby, złe rokowanie, szczególnie w przypadku pierwotnie nieradykalnej resekcji, możliwa potrzeba wykonania operacji wielonarządowej, w tym naczyniowej, oraz konieczność wczesnego włączenia leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym.

Zakres wykonanej resekcji (R0 — resekcja radykalna, R1 — resekcja mikroskopowo nieradykalna czy R2 — resekcja makroskopowo nieradykalna) należy do jednych z najważniejszych czynników prognostycznych w ACC. Resekcja R0 jest podstawą do osiągnięcia długoletniego przeżycia, dlatego też dla uzyskania makro- i mikroskopowego marginesu w miejscowo zaawansowanym ACC może być konieczne usunięcie częściowe lub całkowite nacieczonych narządów, takich jak np.: wątroba, śledziona, okrężnica, trzustka, żołądek czy ściana żyły głównej dolnej [1]. Całkowita resekcja „en bloc” masy nowotworowej z usunięciem całego nadnercza, tkanki tłuszczowej okołonadnerczowej jest niezbędna dla uniknięcia uszkodzenia torebki



guza i pogorszenia rokowania. Natomiast nie zaleca się rutynowej resekcji nerki w przypadku braku jej nacieku przez nowotwór.

Operacje laparoskopowe lub z użyciem robota są dopuszczalną metodą leczenia operacyjnego w niskozaawansowanym ACC (bez cech naciekania okolicznych tkanek i narządów), o ile wykonywane są przez chirurgów doświadczonych w operacjach tymi technikami [1].

Nie ma jedności w zakresie wielkości guza podejrzanego o ACC, przy jakiej można rozważać operację metodą minimalnie inwazyjną. W jednych rekomendacjach uznaje się, że jest to granica < 6 cm [1, 2], podczas gdy *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zaleca rozważanie operacji techniką laparoskopową w guzach o średnicy do 4 cm [1].

Podobnie dyskusyjne są wskazania i zakres limfadenektomii lokoregionalnej. Część autorów uważa, że przeprowadzenie usunięcia lokoregionalnego układu chłonnego pozwala na lepszą ocenę stopnia zaawansowania choroby i prowadzi do poprawy przeżycia [40]. Większość badaczy jest zgodna co do potrzeby usunięcia podejrzanych klinicznie lub radiologicznie węzłów chłonnych, czyli wykonania tzw. limfadenektomii terapeutycznej [1, 2, 4, 42], natomiast potrzeba wykonania limfadenektomii profilaktycznej (elektywnej) jest znacznie bardziej kontrowersyjna. Niektórzy autorzy rezerwują ją jedynie dla guzów dużych i choroby miejscowo zaawansowanej [43, 44]. Nie ma jednoznacznego potwierdzenia korzystnego wpływu limfadenektomii profilaktycznej na przeżycie. Istnieją doniesienia, że resekcja co najmniej 5 węzłów chłonnych wiąże się z obniżeniem ryzyka nawrotu i poprawą rokowania [44]. Podobnie w badaniu wielośrodkowym wykazano wpływ profilaktycznej limfadenektomii na poprawę przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [45]. Niestety istnieją duże trudności w określeniu optymalnego zakresu profilaktycznego usunięcia węzłów chłonnych w ACC. Reibetanz i wsp. wykazali bardziej zmienną lokalizację przerzutów do układu chłonnego przestrzeni zaotrzewnowej niż postulowano wcześniej [46]. Dla określenia roli i zakresu profilaktycznej limfadenektomii konieczne są dalsze badania, niemniej jej wykonanie pozawala na lepsze określenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby i dobrania na tej podstawie leczenia uzupełniającego [42].

Jeszcze trudniejsza w ACC jest decyzja o reoperacji w przypadku wznowy. Autorzy rekomendacji *European Society of Medical Oncology* (ESMO) uważają, że jest ona do rozważenia jedynie wtedy, gdy istnieje realna szansa na resekcję R0 i czas do nawrotu był dłuższy niż 12 miesięcy [2]. Podobnie, zdaniem tych autorów, chirurgia paliatywna — cytoredukcyjna — powinna być brana pod uwagę tylko w ściśle wyselekcjonowanych

przypadkach: w guzach hormonalnie czynnych w celu redukcji hyperkortyzolemii [2].

Jeżeli pierwsza operacja była nieradykalna (resekcja R2), decyzja o ewentualnej powtórnej operacji powinna zostać podjęta indywidualnie przez zespół wielodyscyplinarny pracujący w ośrodku doświadczonym w kompleksowym leczeniu chorych na ACC, podobnie jak decyzja o konieczności operacji z resekcją wielonarządową w tym naczyniową (w przypadku nacieku nowotworu w obręb dużych naczyń), tak by w mniej doświadczonych ośrodkach zbyt pochopnie nie uznać zmiany za nieresekcyjną [4].

Uważa się także, że resekcje paliatywne u chorych w IV stopniu zaawansowania mogą mieć korzystny wpływ na kontrolę choroby, niemniej znaczenie usunięcia guza czy resekcji lokoregionalnej w stadium rozsiewu nie jest jednoznaczne i wymaga dalszych badań określających ich wpływ na poprawę przeżycia [42].

## Rekomendacje

**6.1.** Leczenie operacyjne chorych z ACC powinno być prowadzone w ośrodku referencyjnym przez wielospecjalistyczny doświadczony zespół chirurgów.

**SoR: I QoE: 1**

**6.2.** Otwarta, radykalna adrenalectomia (resekcja blokowa z usunięciem tkanki tłuszczowej okołonadnerczowej) jest zalecanym postępowaniem chirurgicznym w przypadku zmian o dużym ryzyku złośliwości lub potwierdzonych ACC.

**SoR: 1QoE: III**

**6.3.** W wypadku zaawansowanego miejscowo, potencjalnie resekcyjnego ACC należy dążyć do resekcji R0, tzn. rozważyć poszerzenie operacji o wycięcie przylegających narządów (m.in. wątroby, trzustki, śledziony, nerki, przepony, jelita — w całości lub w granicach prawidłowych, nienacieczonych tkanek) oraz o wykonanie operacji naczyniowej z usunięciem czopu nowotworowego.

**SoR: 1 QoE: III**

**6.4.** W przypadku stwierdzenia klinicznie i/lub radiologicznie podejrzanych węzłów chłonnych (okołonadnerczowych, okolicy wnęki nerki czy przestrzeni zaotrzewnowej) zalecane jest ich usunięcie.

**SoR: 1 QoE: III**

**6.5.** Profilaktyczna limfadenektomia nie jest zalecana.

**SoR: 2A QoE: III**

**6.6.** Adrenalectomia laparoskopowa lub robotowa jest dopuszczalnym postępowaniem, jeżeli w badaniach

przedoperacyjnych nie stwierdza się cech naciekania okolicznych tkanek, ryzyko uszkodzenia torebki narządowej jest minimalne, a operujący chirurg posiada duże doświadczenie w operacjach techniką minimalnie inwazyjną.

**SoR: 2A QoE: III**

6.7. W przypadku lokoregionalnego nawrotu strukturalnego ACC decyzja o ewentualnej reoperacji powinna być podjęta indywidualnie przez multidyscyplinarny zespół leczący, podobnie jak w przypadku chorych pierwotnie operowanych nieradykalnie (resekcja R2) lub kwalifikowanych do operacji w stadium rozsiewu odległego (M1).

**SoR: 2A QoE: III**

## 7. Leczenie systemowe i lokoregionalne

Leczenie systemowe w ACC obejmuje: (1) hamowanie czynności guzów hormonalnie czynnych; (2) leczenie uzupełniające oraz (3) leczenie paliatywne zaawansowanej, nieresekcyjnej choroby. Ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz nieliczne dowody pochodzące z prospektywnych badań, jeśli tylko jest taka możliwość, chorzy powinni być leczeni w ramach badań klinicznych.

### 7.1. Ogólne zasady leczenia mitotaniem

Mitotan jest pochodną dichlorodifenylotrichloroetanu (DDT, *dichlorodiphenyltrichloroethane*), wybiórczo uszkadzającym mitochondria komórek wytwarzających kortykosteroidy oraz hamującym enzymy biorące udział w steroidogenezie min. CYP11A1 (enzym odcinający łańcuch boczny cholesterolu) i CYP11B1 (11 $\beta$ -hydroksylaza) [47, 48].

Docelowe stężenie w osoczu, które powinno mieścić się w zakresie od 14 do 20 nmg/l, jest na ogół osiągnięte w okresie 3–5 miesięcy. Lek jest kumulowany w tkance tłuszczowej, metabolizowany głównie w wątrobie, przeciwwskazany w ciężkim uszkodzeniu wątroby i nerek. Wykazuje działanie neurotoksyczne, hepatotoksyczne, mielotoksyczne, wydłuża czas krwawienia, powoduje rozwój niedoczynności nadnerczy, może prowadzić do niewydolności osi tyreotropowej i gonadotropowej i zaburzeń parametrów gospodarki

lipidowej [49, 50]. Najczęstsze objawy niepożądane obejmują nudności, zaburzenia smaku, jadłowstręt, drętwienia, mrowienie, zawroty głowy, senność, zmęczenie. Mitotan nie był badany u ciężarnych, jest przeciwwskazany u karmiących. Jest silnym induktorem enzymu CYP3A4, co prowadzi do licznych interakcji międzylekowych [51, 52]. Mitotan ze względu na indukcję CYP3A4 może obniżać skuteczność środków antykoncepcyjnych z wykorzystaniem pochodnych estradiolu.

### Rekomendacje

7.1.1. Konieczne jest monitorowanie stężenia mitotanu w trakcie leczenia i po jego przerwaniu/zakończeniu.

**SoR: 2A QoE: II**

7.1.2. Rozpoczęcie terapii i dawkowanie może obejmować schemat wolny lub szybki (tab. 10); należy dążyć do osiągnięcia stężenia mitotanu zawierającego się w tzw. oknie terapeutycznym, czyli 14–20 mg/l pod warunkiem akceptowalnej toksyczności i tolerancji leczenia.

**SoR: 2A QoE: II**

7.1.3. W przypadku pojawienia się ciężkich objawów niepożądanych [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 3 lub 4] leczenie należy czasowo przerwać.

**SoR: 1 QoE: I**

7.1.4. Z uwagi na hepatotoksyczność mitotanu należy monitorować stężenia transaminaz początkowo co 3–4 tygodnie, następnie co 2–3 miesiące. Wzrost aktywności transaminaz powyżej 5-krotności górnej granicy normy jest wskazaniem do przerwania leczenia. Po osiągnięciu normalizacji stężenia transaminaz można rozważyć ponowne włączenie mitotanu w zredukowanej dawce.

**SoR: 2A QoE: II**

7.1.5. Ze względu na rozwój niedoczynności kory nadnerczy pacjenci leczeni mitotaniem wymagają leczenia substytucyjnego hydrokortyzonem. Wobec wpływu mitotanu na metabolizm hydrokortyzonu dawki powinny być 2–3-krotnie wyższe niż w klasycznym leczeniu substytucyjnym, zwykle 50–70 mg/d. W przypadku nie-

Tabela 10. Schematy dawkowania mitotanu

<b>Dawka początkowa</b>	1,5 g (3 × 1 tabl.)/d.	1g (2 × 1 tabl.)/d.
<b>Dzień 2</b>	3 g (3 × 2 tabl.)/d.	j.w.
<b>Dzień 3</b>	4,5 g (3 × 3 tabl.)/d.	j.w.
<b>Dzień 4 i kolejne</b>	6 g (3 × 4 tabl.)/d.	1,5 g (3 × 1 tabl.)/d. i dalsze zwiększanie o 0,5 g (1 tabl.) co 3 dni do dawki 3–4 g (6–8 tabl.)/d.

wyrównanej hiponatremii, hiperkaliemii i wysokiego stężenia reniny w trakcie substytucji hydrokortyzonem, należy dołączyć fludrokortyzon w dawce 0,05–0,2 mg/d.

**SoR: 1 QoE: II**

**7.1.6.** Ocena stężeń hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) i wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*) w trakcie leczenia mitotanem należy wykonywać co 3 miesiące. Obniżenie stężenia fT4 jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia substytucyjnego lewotyroksyną (LT4, *levothyroxine*).

**SoR: 1 QoE: I**

**7.1.7.** Ocena stężeń hormonu luteinizującego (LH) i testosteronu u mężczyzn w trakcie leczenia mitotanem należy wykonywać co 3 miesiące. W przypadku obniżenia stężenia testosteronu i objawów klinicznych hipogonadyzmu należy rozważyć rozpoczęcie terapii substytucyjnej testosteronem. W doborze dawki należy uwzględnić hamowania 5 $\alpha$ -reduktazy przez mitotan.

**SoR: 1 QoE: I**

**7.1.8.** Ze względu na zahamowanie konwersji cholesterolu do pregnolonu na skutek leczenia mitotanem należy monitorować stężenie cholesterolu i triglicerydów. W przypadku wskazań do farmakoterapii preferowane są statyny niemetabolizowane przez CYP3A4 (prawastatyna, rozuwastyna).

**SoR: 1 QoE: I**

**7.1.9.** Konieczna jest ocena interakcji mitotanu z innymi lekami.

**SoR: 1 QoE: I**

**7.1.10.** Konieczne jest poinformowanie pacjentki w wieku rozrodczym o możliwym teratogennym wpływie mitotanu na płód. Zalecane stosowanie antykoncepcji niehormonalnej [optymalnie podwójnej barierowej lub wkładki wewnątrzmacicznej (IUD, *intrauterine device*)] lub wstrzeźliwości seksualnej w okresie prowadzonego leczenia aż do czasu potwierdzenia nieoznaczalnego stężenia leku w surowicy krwi.

**SoR: 1 QoE: I**

## 7.2. Leczenie guzów hormonalnie czynnych

Jednym z czynników wpływających na przebieg kliniczny ACC jest jego czynność hormonalna, która może być stwierdzana w 60% przypadków [53]. Najczęściej obserwowana jest hiperkortyzolemia. Rzadziej komórki ACC wykazują mieszaną czynność hormonalną, produkując kortyzol i androgeny lub same androgeny. Jeszcze rzadziej obserwuje się produkcję aldosteronu czy estradiolu [4]. Mitotan wykazuje istotny hamujący wpływ na steroidogenezę, blokując transkrypcję kilku enzymów biorących

udział w produkcji kortyzolu. Jednak jego działanie może być opóźnione nawet do kilku miesięcy i niewystarczające w przypadku ciężkiej hiperkortyzolemii [4].

## Rekomendacje

**7.2.1.** Mitotan jest inhibitorem steroidogeny pierwszego wyboru w przypadku ACC produkującego kortyzol pod warunkiem akceptowalnej tolerancji leczenia i braku przeciwwskazań.

**SoR: 1 QoE: I**

**7.2.2.** Wskazania do stosowania innych niż mitotan inhibitorów steroidogenezy w ACC wydzielającym kortyzol mogą zaistnieć w sytuacji:

- ciężkiej hiperkortyzolemii, również w terapii skojarzonej z mitotanem;
- jeśli konieczna jest szybka kontrola nadmiaru kortyzolu, np. przygotowanie do leczenia operacyjnego;
- w przypadku nietolerancji i/lub nieakceptowalnych toksycznych działań mitotanu;
- w przypadku ustania uzasadnienia stosowania mitotanu ze wskazań onkologicznych.

**SoR: 1 QoE: III**

**7.2.3.** Leki te powinny być stosowane zgodnie z zasadami ogólnie przyjętymi w leczeniu endogennego zespołu Cushinga pod nadzorem endokrynologa.

**SoR: 1 QoE: III**

**7.2.4.** Pacjenci leczeni inhibitorami steroidogenezy powinni być edukowani na temat objawów niewydolności nadnerczy i w razie konieczności zabezpieczenia terapią substytucyjną hydrokortyzonem.

**SoR: 1 QoE: III**

**7.2.5.** Terapia ACC czynnego hormonalnie produkującego aldosteron, androgeny u kobiet lub estrogeny u mężczyzn, powinna być prowadzona zgodnie z zasadami ogólnie przyjętymi w guzach czynnych hormonalnie pod nadzorem endokrynologa.

**SoR: 1 QoE: I**

## 7.3. Leczenie uzupełniające ACC

U ponad połowy chorych z ACC w trakcie obserwacji po leczeniu operacyjnym dojdzie do nawrotu lokoregionalnego i/lub przerzutów odległych [4], co przemawia za koniecznością stosowania leczenia uzupełniającego. Jedynym uznanym lekiem stosowanym w tym celu jest mitotan, chociaż dotychczas dokładnie nie poznano mechanizmu jego działania cytotoksycznego. W retrospektywnym badaniu, w którym oceniono wyniki leczenia uzupełniającego w grupie 177 chorych, stwierdzono, że leczenie mito-

tanem znamienne wydłuża czas do progresji, jednak wpływ na OS był niejednoznaczny [54, 55]. W ostatnio opublikowanym, prospektywnym, randomizowanym badaniu ADJUVO, w którym do leczenia mitotanem kierowano chorych z grupy niskiego/pośredniego ryzyka z Ki-67 < 10%, nie wykazano wpływu leczenia uzupełniającego na czas do progresji lub OS [56]. Optymalny czas leczenia mitotanem nie jest dokładnie określony jednak przyjmuje się, że nie powinno ono trwać krócej niż 2 lata. Dane na temat uzupełniającej chemioterapii są nieliczne i leczenie takie powinno przede wszystkim być prowadzone w ramach badań klinicznych i może być rozważane jedynie u chorych z grupy wysokiego ryzyka.

U każdego chorego, u którego rozważana jest terapia uzupełniająca mitotanem, należy ocenić wskazania do uzupełniającej radioterapii, która zmniejsza ryzyko nawrotu lokoregionalnego, jednak nie ma wpływu na OS. Korzyść z leczenia uzupełniającego odnoszą przede wszystkim chorzy z po operacji R1 [57, 58].

## Rekomendacje

**7.3.1.** Do leczenia uzupełniającego chorzy powinni być kwalifikowani na podstawie grup ryzyka (tab. 11).  
**SoR: 1 QoE: I**

**7.3.2.** Leczenie uzupełniające z zastosowaniem mitotanu rekomendowane jest u chorych z grupy wysokiego ryzyka (ryc. 2). Optymalnie leczenie powinno się rozpocząć do trzech miesięcy po leczeniu operacyjnym i powinno przebiegać na podstawie ogólnych zasad leczenia opisanych w punkcie 7.1, u chorych z grupy pośredniego ryzyka decyzję powinno się podejmować indywidualnie.

**SoR: 1 QoE: I**

**7.3.3.** Zaleca się, aby leczenie mitotanem trwało nie krócej niż 2 lata i nie dłużej niż 5 lat.

**SoR: 1 QoE: III**

**7.3.4.** Uzupełniająca radioterapia powinna być stosowana w przypadku operacji R1, Rx (pęknięcie torebki

guza) oraz nawrotu lokoregionalnego. Radioterapię należy wdrożyć jak najszybciej po operacji (nie później niż 3 miesiące po leczeniu), aby uniknąć nakładania się działań niepożądanych radioterapii i leczenia mitotanem.

**SoR: 1 QoE: III**

**7.3.5.** Uzupełniająca chemioterapia powinna być rozważana u chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka z indeksem proliferacji Ki-67 > 30%.

**SoR: 1 QoE: I**

## 7.4. Leczenie paliatywne

Rokowanie chorych z ACC w zaawansowanym stadium choroby jest złe, a 5-letnie przeżycia wynoszą mniej niż 15% [59]. Celem leczenia paliatywnego chorych w stadium zaawansowanym/przerzutowym jest kontrola wzrostu guza, objawów związanych z hipersekrecją oraz wydłużenie przeżycia. Do czynników wpływających na przeżycie chorych w zaawansowanym stadium choroby zalicza się: liczbę zajętych organów, stopień zróżnicowania nowotworu, wiek chorego, czynność hormonalną oraz radykalną resekcję ogniska pierwotnego (parametry GRAS) [60, 61].

Zasadniczo leczeniem pierwszego rzutu u chorych z zaawansowaną/rozszaloną chorobą jest mitotan w monoterapii lub mitotan z chemioterapią według schematu EDP (etopozyd, cisplatyna, doksorubicyna). Mitotan w monoterapii może być rozważany u chorych z małą masą guza (*low tumour burden*) i/lub wolniejszym przebiegiem choroby ze spodziewanym odsetkiem odpowiedzi (RR, *response rate*) wynoszącym 20–25% [62, 63]. Brakuje jednoznacznych dowodów określających optymalny czas stosowania mitotanu z chemioterapią, jednak uwzględniając farmakokinetykę tego leku, nie należy go odstawiać przy pierwszej progresji [64]. Chirurgia i terapie lokoregionalne powinny być stosowane jako uzupełnienie terapii systemowej w wybranych populacjach chorych.

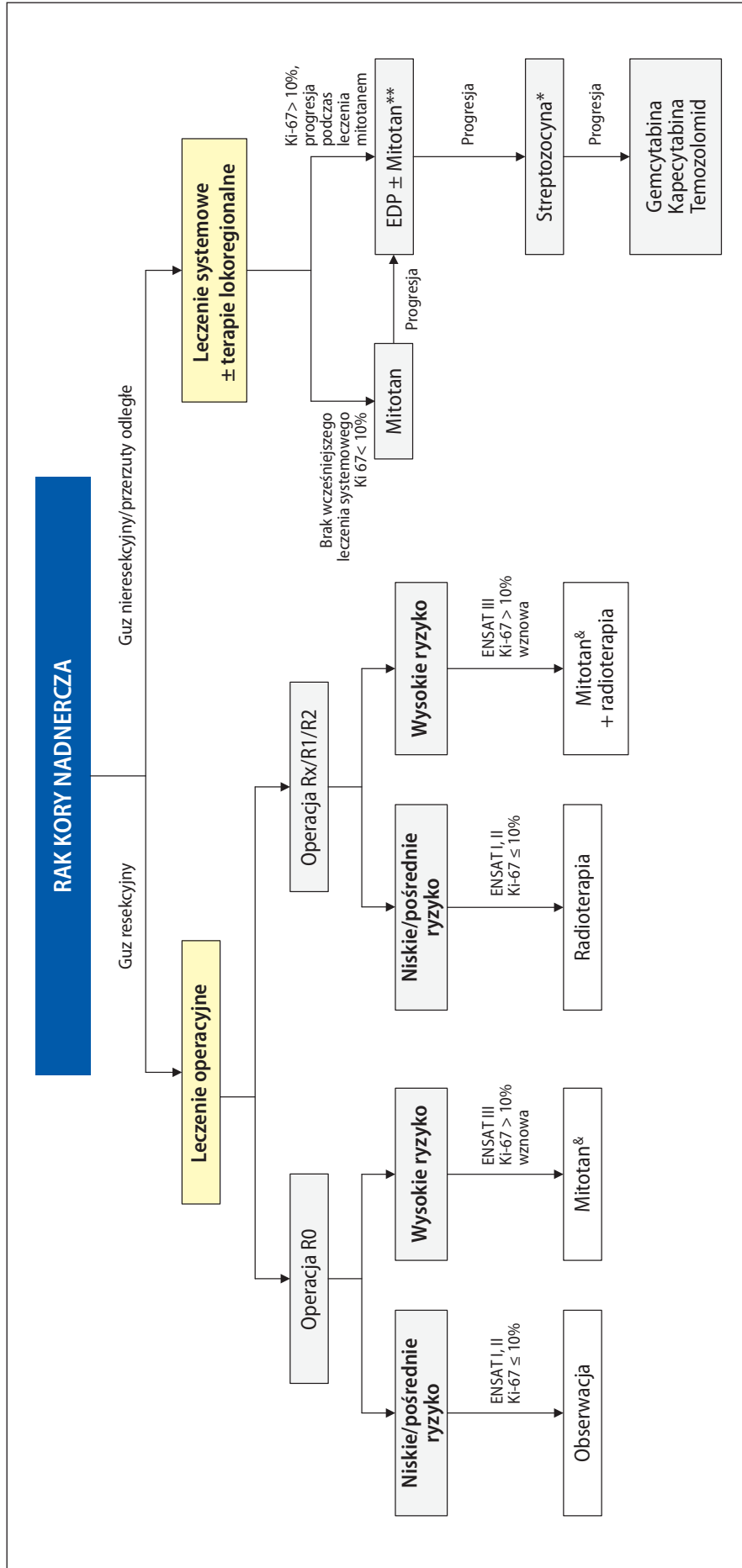
U pacjentów z szybką progresją choroby samodzielne leczenie mitotanem może nie zapewnić wystarczająco szybkiej kontroli objawów (zbyt wolne lub nieskuteczne rozwijanie działania terapeutycznego). Na podstawie danych z badania *First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic ACC Treatment* (FIRM-ACT) leczeniem pierwszej linii w tej grupie chorych jest skojarzenie terapii mitotanem z chemioterapią. W badaniu tym porównano schemat EDP-M (etopozyd, doksorubicyna, cisplatyna i mitotan, 151 pacjentów) ze schematem streptozotocyna plus mitotan (STZ-M; 153 pacjentów) i wykazano większą skuteczność EDP-M [23% RR, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (mPFS, *median progression-free survival*): 5 miesięcy] vs. STZ-M (9% RR, mPFS:

Tabela 11. Grupy ryzyka raka kory nadnercza (ACC)

ACC niskiego/pośredniego ryzyka	ACC wysokiego ryzyka*
ENSAT I–II	ENSAT III
Ki-67 < 10%	Ki-67 > 10%
Operacja R0	Operacja R1, Rx, przerwanie torebki guza

\*Ki-67 > 30% grupa bardzo wysokiego ryzyka; ENSAT — *European Network for the Study of Adrenal Tumors*; Ki-67 — indeks proliferacyjny





**Rycina 1.** Leczenie systemowe w raku kory nadnercza (ACC). <sup>§</sup>Ki-67 > 30% do rozważenia chemioterapia według schematu EP (etopozyd, cisplatyna) (szczególnie u młodych chorych w dobrym stanie ogólnym) 6 cykli; \*Obecnie niedostępna w Polsce; \*\*Kontynuacja leczenia mitotanem nowotworów hormonalnie czynnych i w przypadku pierwszej progresji na mitotanie; EDP (etopozyd, dokсорубыcyna, cisplatyna); ENSAT — European Network for the Study of Adrenal Tumours

2,1 miesiąca). Odnotowano pewien trend w poprawie OS (w grupie EDP-M — 14,8 miesiąca *vs.* 12 miesięcy w grupie STZ-M), chociaż nie osiągnięto istotności statystycznej, prawdopodobnie ze względu na projekt badania typu *cross-over* i stosowanie mitotanu w obu ramionach [65]. Ze względu na dużą toksyczność schematu EDP-M u chorych niekwalifikujących się do pełnego schematu EDP-M można rozważyć EP-M lub P-M [66, 67].

U chorych z chorobą oligometastatyczną, wolną progresją, można rozważyć paliatywną radioterapię. W retrospektywnym badaniu oceniającym 132 ogniska ACC poddane napromienianiu, mPFS leczonej zmiany wynosiła 7,6 miesiąca i była zależna od zastosowanej dawki radioterapii [68].

W chemioterapii II linii, na podstawie wyników badania FIRM-ACT, można stosować STZ-M, mPFF wynosi 2 miesiące [65]. Leczenie z zastosowaniem STZ jest obecnie w Polsce niedostępne (05.2024) jednak podejmowane są starania, aby lek został zarejestrowany w Polsce.

W kolejnych liniach leczenia można stosować gemcytabinę plus kapecytabinę, z mitotanem lub bez niego, mPFS wynosi około 2 miesiące, a odsetek odpowiedzi nie przekracza 10% [69, 70]. Temozolomid można rozważać jako kolejną linię leczenia na podstawie wyników niewielkiego badania retrospektywnego obejmującego 38 chorych, odsetek odpowiedzi wynosi około 20%, a mPFS i OS, odpowiednio — 3,5 i 7,2 miesiąca [71]. Kolejne linie leczenia dostępne jedynie w ramach dostępu ratunkowego do leków obejmują kabozantynib oraz immunoterapię. Skuteczność kabozantynibu, inhibitora kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) nowej generacji, stwierdzono w badaniu II fazy prezentowanym podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w 2022 roku. Badanie obejmowało 18 chorych, wskaźnik kontroli choroby (DCR, *disease control rate*) wynosił 78%, a mPFS i OS, odpowiednio — 7,2 i 23,9 miesiąca [72]. W badaniu retrospektywnym z 2018 roku [73] kontrolę choroby uzyskano u 50% chorych, a mediana OS wynosiła 58 tygodni. U chorych z wysokim wskaźnikiem gęstości mutacji somatycznych (TMB I, *tumour mutational burden*) lub w przypadku stwierdzonej niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (MSI-H, *microsatellite instability-high*) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR, *mismatch repair deficient*) można rozważyć immunoterapię pembrolizumabem [65].

## Rekomendacje

**7.4.1.** Leczeniem pierwszego rzutu u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą jest mitotan w mono-

terapii lub mitotan z chemioterapią według schematu EDP.

**SoR: 1 QoE: II**

**7.4.2.** Standardem leczenia paliatywnego jest chemioterapia według schematu EDP-M.

**SoR: 1 QoE: II**

**7.4.3.** Mitotan w monoterapii może być rozważany u chorych z małym obciążeniem chorobą nowotworową i/lub wolniejszym przebiegiem choroby.

**SoR: 1 QoE: II**

**7.4.4.** U chorych niekwalifikujących się do pełnego schematu EDP-M można rozważyć schemat dwulekowy EP lub monoterapię pochodnymi platyny.

**SoR: 1 QoE: II**

**7.4.5.** W przypadku progresji podczas leczenia EDP kolejne linie leczenia obejmują:

- streptozocynę, gemcytabinę z kapecytabiną lub temozolomid;
- kabozantynib można rozważać jako kolejną linię leczenia, jednak terapii TKI nie należy łączyć z mitotanem.

**SoR: 2B QoE: IV**

**7.4.6.** U chorych z wysokim TMB, w przypadku stwierdzonej MSI-H lub dMMR, można rozważyć immunoterapię pembrolizumabem.

**SoR: 1 QoE: I**

## 8. Monitorowanie

Z uwagi na brak badań dotyczących strategii nadzoru pacjentów z ACC w niniejszych wytycznych autorzy opierają się na dotychczasowych zaleceniach [2–4].

Najczęstszy obraz wznowy lub progresji ACC to wznowy miejscowe lub przerzuty do węzłów chłonnych, wątroby i płuc. Przerzuty do kości lub mózgu stwierdza się bardzo rzadko [3, 4, 74]. Badania CT i/lub MRI powinny być wykonywane w regularnych odstępach czasu podczas leczenia i monitorowania chorego. Wobec braku badań zalecane odstępy czasowe pomiędzy badaniami obrazowymi wynikają z doświadczeń ośrodków zajmujących się pacjentami z ACC. Większość obserwowanych nawrotów choroby następuje w ciągu 5 lat od rozpoznania, stąd bardziej intensywny nadzór powinien mieć miejsce w tym czasie. Jednocześnie brakuje danych wskazujących na możliwość odstąpienia od dalszej obserwacji po tym czasie, stąd zalecenie o kontynuacji obserwacji powyżej 5 lat od rozpoznania. Po 5 latach sposób obserwacji musi być ustalany indywidualnie, ponieważ nie ma dowo-

dów na to, że długoterminowa obserwacja jest przydatna. W większości ośrodków dalsza obserwacja jest kontynuowana, także z powodu oczekiwań chorych. U nielicznych pacjentów nawrót następuje dopiero po 10 latach od operacji. Obrazowanie w zaawansowanym ACC zależy przede wszystkim od stosowanego leczenia i ogólnego rokowania pacjenta. Zwykle badania wykonuje się w odstępach 2–3 miesięcznych. U pacjentów leczonych jedynie mitotanem odstęp między badaniami obrazowymi mogą być jeszcze dłuższe (np. 2–5 miesięcy), uwzględniając tolerancję leczenia i przebieg nowotworu. Dla pacjentów poddawanych terapiom lokoregionalnym decyzje o badaniach obrazowych powinny być podejmowane w konsultacji z zespołem przeprowadzającym terapię. U pacjentów leczonych objawowo nie zaleca się systematycznego obrazowania.

Ocena hormonalna wraz z oceną kliniczną umożliwia wczesne wykrywanie nawrotów oraz daje szansę na wczesne wdrożenie inhibitorów steroidogenezy u chorych z nawrotem hiperkortyzolemii. Ocena biochemiczna powinna koncentrować się na stężeniu hormonów lub metabolitów hormonów stwierdzanych przy rozpoznaniu pierwotnego ACC, ale nawet u pacjentów z nieczynnym hormonalnie ACC może być wskazana kontrola hormonalna z uwagi na możliwą aktywność hormonalną przerzutów [16]. Do badań tych należy ocena stężenia: kortyzolu, testosteronu (u kobiet), DHEA-S, androstendionu, 17 $\beta$ -estradiolu (u mężczyzn), aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17OHPG [3, 4]. W przypadku wyjściowej oceny analizy profilowej steroidów w moczu lub osoczu ta metoda może także być pomocna w monitorowaniu pacjentów.

### Rekomendacje

**8.1.** Zaleca się regularną obserwację pacjentów za pomocą badań obrazowych jamy brzusznej, miednicy mniejszej i klatki piersiowej.

**SoR: 1 QoE: V**

**8.2.** Pacjentom po całkowitej resekcji guza zaleca się regularne obrazowe badania kontrolne: co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat; następnie co 3–6 miesięcy przez 3 lata; po 5 latach sugeruje się ocenę co 12 miesięcy, ale decyzje powinny być podejmowane indywidualnie. Po 10 latach obserwacji wskazania do dalszego monitorowania w badaniach obrazowych i ich rodzaju ustalane są indywidualnie.

**SoR: 1 QoE: V**

**8.3.** W zaawansowanym ACC zakres i częstość badań monitorujących zależy od czynników prognostycznych, oczekiwanej skuteczności leczenia i jego

toksyczności oraz dostępnych alternatywnych opcji terapeutycznych.

**SoR: 1 QoE: V**

**8.4.** U wszystkich pacjentów zaleca się regularną kontrolę badań hormonalnych w zakresie hormonów nadnerczowych oraz ocenę stężenia:

- TSH, fT4 co 3–4 m-ce. Substytucja LT-4 jest wskazana u pacjentów z objawami niedoczynności tarczycy;
- testosteronu, LH i SHBG u mężczyzn w przypadku objawów hipogonadyzmu.

**SoR: 1 QoE: V**

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Finansowanie

Brak.

### Referencje

1. Benson III AB, Berman Z, Blaszkowsky LS, et al. NCCN Guidelines Version 1.2024 Neuroendocrine and Adrenal Tumors NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2024. <https://www.nccn.org/home/member->
2. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1476–1490, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.2099](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2099), indexed in Pubmed: [32861807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861807/).
3. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175(2): G1–G34, doi: [10.1530/EJE-16-0467](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467), indexed in Pubmed: [27390021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390021/).
4. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179(4): G1–G46, doi: [10.1530/EJE-18-0608](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608), indexed in Pubmed: [30299884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30299884/).
5. Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworczak K, et al. Adrenal incidentaloma in adults — management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(2): 234–258, doi: [10.5603/ep.a2016.0039](https://doi.org/10.5603/ep.a2016.0039), indexed in Pubmed: [27082051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27082051/).
6. Schwarte S, Brabant EG, Bastian L, et al. Cortisol as a possible marker of metastatic adrenocortical carcinoma: a case report with 3-year follow-up. *Anticancer Res.* 2007; 27(4A): 1917–1920, indexed in Pubmed: [17649795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17649795/).
7. Januszewicz A, Januszewicz W, Jarzab B, et al. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochłonnym [Diagnosis and management of patients with pheochromocytoma]. *Nadciśnienie Tętn.* 2006; 10(1): 1–19.
8. Viëtor CL, Creemers SG, van Kemenade FJ, et al. How to Differentiate Benign from Malignant Adrenocortical Tumors? *Cancers (Basel).* 2021; 13(17), doi: [10.3390/cancers13174383](https://doi.org/10.3390/cancers13174383), indexed in Pubmed: [34503194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503194/).
9. Fleseriu M. Salivary Cortisol in the Diagnosis of Cushing Syndrome, Always More Than One! *J Endocr Soc.* 2020; 4(10): bvaa109, doi: [10.1210/jendso/bvaa109](https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa109), indexed in Pubmed: [32939437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32939437/).
10. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(5): 1889–1916, doi: [10.1210/jc.2015-4061](https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061), indexed in Pubmed: [26934393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26934393/).
11. Sasano H, Suzuki T, Moriya T. Recent advances in histopathology and immunohistochemistry of adrenocortical carcinoma. *Endocr Pathol.* 2006; 17(4): 345–354, doi: [10.1007/s12022-006-0006-0](https://doi.org/10.1007/s12022-006-0006-0), indexed in Pubmed: [17525483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17525483/).
12. Suzuki S, Minamidate T, Shiga A, et al. Steroid metabolites for diagnosing and predicting clinicopathological features in cortisol-producing adrenocortical carcinoma. *BMC Endocr Disord.* 2020; 20(1): 173, doi: [10.1186/s12902-020-00652-y](https://doi.org/10.1186/s12902-020-00652-y), indexed in Pubmed: [33228607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228607/).

13. Bancos I, Taylor AE, Chortis V, et al. ENSAT EURINE-ACT Investigators. Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: a prospective test validation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(9): 773–781, doi: [10.1016/S2213-8587\(20\)30218-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30218-7), indexed in Pubmed: [32711725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711725/).
14. Berke K, Constantinescu G, Masjkur J, et al. Plasma Steroid Profiling in Patients With Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(3): e1181–e1192, doi: [10.1210/clinem/dgab751](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab751), indexed in Pubmed: [34665854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34665854/).
15. Vogg N, Müller T, Floren A, et al. Simplified urinary steroid profiling by LC-MS as diagnostic tool for malignancy in adrenocortical tumors. *Clin Chim Acta.* 2023; 543: 117301, doi: [10.1016/j.cca.2023.117301](https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117301), indexed in Pubmed: [36948238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36948238/).
16. Chortis V, Bancos I, Nijman T, et al. Urine Steroid Metabolomics as a Novel Tool for Detection of Recurrent Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(3): e307–e318, doi: [10.1210/clinem/dgz141](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz141), indexed in Pubmed: [31665449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665449/).
17. Hamblin R, Coudden A, Fountas A, et al. The diagnosis and management of Cushing's syndrome in pregnancy. *J Neuroendocrinol.* 2022; 34(8): e13118, doi: [10.1111/jne.13118](https://doi.org/10.1111/jne.13118), indexed in Pubmed: [35491087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35491087/).
18. Ambroziak U, Kondracka A, Bartoszewicz Z, et al. The morning and late-night salivary cortisol ranges for healthy women may be used in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83(6): 774–778, doi: [10.1111/cen.12853](https://doi.org/10.1111/cen.12853), indexed in Pubmed: [26173372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26173372/).
19. Savas M, Mehta S, Agrawal N, et al. Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(11): 3162–3174, doi: [10.1210/clinem/dgac492](https://doi.org/10.1210/clinem/dgac492), indexed in Pubmed: [36036941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36036941/).
20. Forestiero V, Sconfienza E, Mulatero P, et al. Primary aldosteronism in pregnancy. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023; 24(1): 39–48, doi: [10.1007/s11154-022-09729-6](https://doi.org/10.1007/s11154-022-09729-6), indexed in Pubmed: [35536535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35536535/).
21. Else T. Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 351(1): 66–70, doi: [10.1016/j.mce.2011.12.008](https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.12.008), indexed in Pubmed: [22209747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22209747/).
22. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol.* 2009; 27(8): 1250–1256, doi: [10.1200/JCO.2008.16.6959](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6959), indexed in Pubmed: [19204208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19204208/).
23. Raymond VM, Else T, Everett JN, et al. Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(1): E119–E125, doi: [10.1210/jc.2012-2198](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2198), indexed in Pubmed: [23175693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23175693/).
24. Renaux-Petel M, Charbonnier F, Théry JC, et al. Contribution of de novo and mosaic mutations to Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet.* 2018; 55(3): 173–180, doi: [10.1136/jmedgenet-2017-104976](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104976), indexed in Pubmed: [29070607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29070607/).
25. Domènech M, Grau E, Solanes A, et al. Characteristics of Adrenocortical Carcinoma Associated With Lynch Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(2): 318–325, doi: [10.1210/clinem/dgaa833](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa833), indexed in Pubmed: [33185660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185660/).
26. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(2): 269–279, doi: [10.1530/EJE-11-0679](https://doi.org/10.1530/EJE-11-0679), indexed in Pubmed: [22084155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22084155/).
27. Peppercorn PD, Grossman AB, Reznick RH. Imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48(4): 379–388, doi: [10.1046/j.1365-2265.1998.00475.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00475.x), indexed in Pubmed: [9640401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9640401/).
28. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT Radiology. 2002; 222(3): 629–633, doi: [10.1148/radiol.2223010766](https://doi.org/10.1148/radiol.2223010766), indexed in Pubmed: [11867777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11867777/).
29. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, et al. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer.* 2007; 14(3): 587–599, doi: [10.1677/ERC-07-0045](https://doi.org/10.1677/ERC-07-0045), indexed in Pubmed: [17914090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914090/).
30. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, et al. Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(7): 2665–2671, doi: [10.1210/jc.2005-2612](https://doi.org/10.1210/jc.2005-2612), indexed in Pubmed: [16621901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16621901/).
31. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5): 1713–1722, doi: [10.1210/jc.2008-2302](https://doi.org/10.1210/jc.2008-2302), indexed in Pubmed: [19190108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19190108/).
32. Deandreis D, Leboulleux S, Caramella C, et al. FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer.* 2011; 2(6): 354–362, doi: [10.1007/s12672-011-0091-5](https://doi.org/10.1007/s12672-011-0091-5), indexed in Pubmed: [22076881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22076881/).
33. Petersenn S, Richter PA, Broemel T, et al. German ACC Study Group. Computed tomography criteria for discrimination of adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: analysis of the German ACC registry. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(4): 415–422, doi: [10.1530/EJE-14-0916](https://doi.org/10.1530/EJE-14-0916), indexed in Pubmed: [25599706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599706/).
34. Cistaro A, Niccoli Asabella A, Coppolino P, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT in comparison with morphological imaging in primary adrenal gland malignancies - a multicenter experience. *Hell J Nucl Med.* 2015; 18(2): 97–102, doi: [10.1967/s002449910202](https://doi.org/10.1967/s002449910202), indexed in Pubmed: [26187207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187207/).
35. Nakajo M, Jinguji M, Nakajo M, et al. Texture analysis of FDG PET/CT for differentiating between FDG-avid benign and metastatic adrenal tumors: efficacy of combining SUV and texture parameters. *Abdom Radiol (NY).* 2017; 42(12): 2882–2889, doi: [10.1007/s00261-017-1207-3](https://doi.org/10.1007/s00261-017-1207-3), indexed in Pubmed: [28612161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612161/).
36. Guerin C, Pattou F, Brunaud L, et al. Performance of 18F-FDG PET/CT in the Characterization of Adrenal Masses in Noncancer Patients: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(7): 2465–2472, doi: [10.1210/jc.2017-00254](https://doi.org/10.1210/jc.2017-00254), indexed in Pubmed: [28431167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431167/).
37. Ahmed AA, Thomas AJ, Ganeshan DM, et al. Adrenal cortical carcinoma: pathology, genomics, prognosis, imaging features, and mimics with impact on management. *Abdom Radiol (NY).* 2020; 45(4): 945–963, doi: [10.1007/s00261-019-02371-y](https://doi.org/10.1007/s00261-019-02371-y), indexed in Pubmed: [31894378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31894378/).
38. Corwin MT, Navarro SM, Malik DG, et al. Differences in Growth Rate on CT of Adrenal Adenomas and Malignant Adrenal Nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2019; 213(3): 632–636, doi: [10.2214/AJR.19.21342](https://doi.org/10.2214/AJR.19.21342), indexed in Pubmed: [31039016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039016/).
39. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017; 14(8): 1038–1044, doi: [10.1016/j.jacr.2017.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.05.001), indexed in Pubmed: [28651988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651988/).
40. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26(12): 1612–1619, doi: [10.1097/00000478-200212000-00009](https://doi.org/10.1097/00000478-200212000-00009), indexed in Pubmed: [12459628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12459628/).
41. Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, et al. Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol.* 2004; 12(3): 231–243, doi: [10.1177/106689690401200304](https://doi.org/10.1177/106689690401200304), indexed in Pubmed: [15306935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306935/).
42. Sinclair TJ, Gillis A, Alobuia WM, et al. Surgery for adrenocortical carcinoma: When and how? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(3): 101408, doi: [10.1016/j.beem.2020.101408](https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101408), indexed in Pubmed: [32265101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265101/).
43. Nilubol N, Patel D, Kebebew E. Does Lymphadenectomy Improve Survival in Patients with Adrenocortical Carcinoma? A Population-Based Study. *World J Surg.* 2016; 40(3): 697–705, doi: [10.1007/s00268-015-3283-2](https://doi.org/10.1007/s00268-015-3283-2), indexed in Pubmed: [26510563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510563/).
44. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, et al. German ACC study group. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg.* 2012; 255(2): 363–369, doi: [10.1097/SLA.0b013e3182367ac3](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182367ac3), indexed in Pubmed: [22143204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22143204/).
45. Gerry JM, Tran TB, Postlewait LM, et al. Lymphadenectomy for Adrenocortical Carcinoma: Is There a Therapeutic Benefit? *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(Suppl 5): 708–713, doi: [10.1245/s10434-016-5536-1](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5536-1), indexed in Pubmed: [27590329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590329/).
46. Reibetanz J, Rinn B, Kunz AS, et al. Patterns of Lymph Node Recurrence in Adrenocortical Carcinoma: Possible Implications for Primary Surgical Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(2): 531–538, doi: [10.1245/s10434-018-6999-z](https://doi.org/10.1245/s10434-018-6999-z), indexed in Pubmed: [30443830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30443830/).
47. Zsippai A, Szabó DR, Tömböl Z, et al. Effects of mitotane on gene expression in the adrenocortical cell line NCI-H295R: a microarray study. *Pharmacogenomics.* 2012; 13(12): 1351–1361, doi: [10.2217/pgs.12.116](https://doi.org/10.2217/pgs.12.116), indexed in Pubmed: [22966885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966885/).
48. Puglisi S, Calabrese A, Basile V, et al. New perspectives for mitotane treatment of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(3): 101415, doi: [10.1016/j.beem.2020.101415](https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101415), indexed in Pubmed: [32179008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179008/).
49. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer.* 2001; 92(6): 1385–1392, doi: [10.1002/1097-0142\(20010915\)92:6<1385::aid-cnrc1461>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1385::aid-cnrc1461>3.0.co;2-2), indexed in Pubmed: [11745214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11745214/).
50. Russo M, Scollo C, Pellegriti G, et al. Mitotane treatment in patients with adrenocortical cancer causes central hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(4): 614–619, doi: [10.1111/cen.12868](https://doi.org/10.1111/cen.12868), indexed in Pubmed: [26221968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26221968/).
51. Chortis V, Taylor AE, Schneider P, et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5-reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(1): 161–171, doi: [10.1210/jc.2012-2851](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2851), indexed in Pubmed: [23162091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23162091/).
52. Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, et al. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(5): 585–591, doi: [10.1111/j.1365-2265.2011.04214.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04214.x), indexed in Pubmed: [21883349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883349/).
53. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(6): 323–335, doi: [10.1038/nrendo.2010.235](https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.235), indexed in Pubmed: [21386792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21386792/).



54. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(23): 2372–2380, doi: [10.1056/NEJMoa063360](https://doi.org/10.1056/NEJMoa063360), indexed in Pubmed: [17554118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17554118/).
55. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(4): 1358–1365, doi: [10.1210/jc.2016-2894](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2894), indexed in Pubmed: [28324035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324035/).
56. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, et al. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; 11(10): 720–730, doi: [10.1016/S2213-8587\(23\)00193-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00193-6), indexed in Pubmed: [37619579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37619579/).
57. Nelson DW, Chang SC, Bandera BC, et al. Adjuvant Radiation is Associated with Improved Survival for Select Patients with Non-metastatic Adrenocortical Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(7): 2060–2066, doi: [10.1245/s10434-018-6510-x](https://doi.org/10.1245/s10434-018-6510-x), indexed in Pubmed: [29748889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29748889/).
58. Wu K, Liu Xu, Liu Z, et al. Benefit of Postoperative Radiotherapy for Patients With Nonmetastatic Adrenocortical Carcinoma: A Population-Based Analysis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(12): 1425–1432, doi: [10.6004/jnccn.2021.7035](https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.7035), indexed in Pubmed: [34902831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34902831/).
59. Baudin E, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, et al. Therapeutic management of advanced adrenocortical carcinoma: what do we know in 2011? *Horm Cancer*. 2011; 2(6): 363–371, doi: [10.1007/s12672-011-0094-2](https://doi.org/10.1007/s12672-011-0094-2), indexed in Pubmed: [22161625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161625/).
60. Hermsen IGC, Gelderblom H, Kievit J, et al. Extremely long survival in six patients despite recurrent and metastatic adrenal carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158(6): 911–919, doi: [10.1530/EJE-07-0723](https://doi.org/10.1530/EJE-07-0723), indexed in Pubmed: [18505909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18505909/).
61. Libé R, Borget I, Ronchi CL, et al. ENSAT network. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol*. 2015; 26(10): 2119–2125, doi: [10.1093/annonc/mdv329](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv329), indexed in Pubmed: [26392430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26392430/).
62. Megerle F, Herrmann W, Schloetelburg W, et al. German ACC Study Group. Mitotane Monotherapy in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(4): 1686–1695, doi: [10.1210/jc.2017-02591](https://doi.org/10.1210/jc.2017-02591), indexed in Pubmed: [29452402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452402/).
63. Reidy-Lagunes DL, Lung B, Untch BR, et al. Complete Responses to Mitotane in Metastatic Adrenocortical Carcinoma—A New Look at an Old Drug. *Oncologist*. 2017; 22(9): 1102–1106, doi: [10.1634/theoncologist.2016-0459](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0459), indexed in Pubmed: [28559412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28559412/).
64. Vezzosi D, Do Cao C, Hescot S, et al. For Comete-Cancer Network. Time Until Partial Response in Metastatic Adrenocortical Carcinoma Long-Term Survivors. *Horm Cancer*. 2018; 9(1): 62–69, doi: [10.1007/s12672-017-0313-6](https://doi.org/10.1007/s12672-017-0313-6), indexed in Pubmed: [29071575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29071575/).
65. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012; 366(23): 2189–2197, doi: [10.1056/NEJMoa1200966](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966), indexed in Pubmed: [22551107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551107/).
66. Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS, 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): 161–165, doi: [10.1200/JCO.1993.11.1.161](https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.1.161), indexed in Pubmed: [8418229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8418229/).
67. Williamson SK, Lew D, Miller GJ, et al. 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): 1159–1165, indexed in Pubmed: [10699907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10699907/).
68. Kimpel O, Schindler P, Schmidt-Pennington L, et al. Efficacy and safety of radiation therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Br J Cancer*. 2023; 128(4): 586–593, doi: [10.1038/s41416-022-02082-0](https://doi.org/10.1038/s41416-022-02082-0), indexed in Pubmed: [36482186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36482186/).
69. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17(2): 445–453, doi: [10.1677/ERC-09-0281](https://doi.org/10.1677/ERC-09-0281), indexed in Pubmed: [20410174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410174/).
70. Henning JEK, Deutschbein T, Altieri B, et al. Gemcitabine-Based Chemotherapy in Adrenocortical Carcinoma: A Multicenter Study of Efficacy and Predictive Factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(11): 4323–4332, doi: [10.1210/jc.2017-01624](https://doi.org/10.1210/jc.2017-01624), indexed in Pubmed: [29092062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29092062/).
71. Cosentini D, Badalamenti G, Grisanti S, et al. Activity and safety of temozolomide in advanced adrenocortical carcinoma patients. *Eur J Endocrinol*. 2019; 181(6): 681–689, doi: [10.1530/EJE-19-0570](https://doi.org/10.1530/EJE-19-0570), indexed in Pubmed: [31639772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31639772/).
72. Campbell MT, Jimenez C, Long JP, et al. 1MO An open-label, phase II trial of cabozantinib for advanced adrenocortical carcinoma. *Ann Oncol*. 2022; 33: S545, doi: [10.1016/j.annonc.2022.07.022](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.022).
73. Kroiss M, Megerle F, Kurlbaum M, et al. Objective Response and Prolonged Disease Control of Advanced Adrenocortical Carcinoma with Cabozantinib. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(5): 1461–1468, doi: [10.1210/clinem/dgz318](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz318), indexed in Pubmed: [31900481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900481/).
74. Burotto M, Tajeja N, Rosenberg A, et al. Brain metastasis in patients with adrenocortical carcinoma: a clinical series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(2): 331–336, doi: [10.1210/jc.2014-2650](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2650), indexed in Pubmed: [25412413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412413/).