



Adrenocortical cancer (ACC) — literature overview and own experience

Rak kory nadnercza (ACC) — przegląd piśmiennictwa i doświadczenia własne

**Dorota Dworakowska^{1, 2, 3*}, Agata Drabarek^{1*}, Ingrid Wenzel¹, Anna Babińska¹,
Renata Świątkowska-Stodulska¹, Krzysztof Sworczak¹**

**Both co-authors contributed to the manuscript equally and both should be considered as 1st co-author*

¹Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

²Departments of Medicine and Endocrinology, King's College Hospital, London, UK

³Richard Dimbleby Department of Cancer Research, King's College London, Guy's Medical School Campus, London, UK

Abstract

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a malignant endocrine tumour. The rarity of the disease has stymied therapeutic development. Age distribution shows two peaks: the first and fifth decades of life, with children and women more frequently affected. Although 60–70% of ACCs are biochemically found to overproduce hormones, it is not clinically apparent in many cases. If present, endocrine symptoms include signs of hypercortisolaemia, virilisation or gynaecomastia. ACC carries a poor prognosis, and a cure can be achieved only by complete surgical resection. Mitotane is used both as an adjuvant treatment and also in non-operative patients. The role of radio- and chemotherapy is still controversial. The post-operative disease free survival is low and oscillates around 30% due to high tumour recurrence rate. The diagnosis is based on tumour histological assessment with the use of the Weiss score, however urinary steroid profiling (if available) can serve to differentiate between ACC and other adrenal tumours. Conventional prognostic markers in ACC include stage and grade of disease, and, as currently reported, the presence of hypercortisolaemia. Molecular analysis has had a significant impact on the understanding of the pathogenetic mechanism of ACC development and the evaluation of prognostic and predictive markers, among which alterations of the IGF system, the Wnt pathway, p53 and molecules involved in cancer cell invasion properties and angiogenesis seem to be very promising. We here summarise our own experience related to the management of ACC and present a literature overview. We have not aimed to include a detailed summary of the molecular alterations biology described in ACC, as this has already been addressed in other papers. (*Endokrynol Pol* 2014; 65 (6): 492–512)

Key words: adrenocortical cancer; surgery; mitotane; radiotherapy; cancer

Streszczenie

Rak kory nadnercza (ACC) jest złośliwym guzem endokrynnym. Rzadkość jego występowania przyczyniła się do spowolnienia rozwoju nowych opcji terapeutycznych. Zachorowalność występuje dwuszczytowo: w pierwszej oraz piątej dekadzie życia, przy czym zachorowalność dotyczy częściej kobiet i dzieci. Mimo że 60–70% ACC jest zwykle czynna hormonalnie, to klinicznie nie zawsze jest to oczywiste. W przypadku guzów aktywnych hormonalnie mamy do czynienia z objawami hiperkortyzolemii, wiryilizacji czy ginekomastii. ACC jest nowotworem o złym rokowaniu, a jego wyleczenie może być osiągnięte poprzez całkowitą resekcję zmiany. Mitotan znajduje zastosowanie zarówno w leczeniu adjuwantowym jak i w przypadkach guzów nieresekcyjnych. Natomiast rola radio- oraz chemioterapii pozostaje nadal kontrowersyjna. Przeżywalność po zabiegu operacyjnym oscyluje w granicach 30% i wiąże się z wysokim odsetkiem nawrotów. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie analizy histopatologicznej przy użyciu Weiss score, jednakże analiza wydalania steroidów w moczu (o ile jest dostępna) może pomóc w rozróżnieniu pomiędzy ACC a gruczolakiem nadnercza, a także innymi guzami nadnercza. Głównymi czynnikami prognostycznymi są: stopień zróżnicowania i zaawansowania nowotworu i, według ostatnich doniesień, obecność hiperkortyzolemii. Analiza molekularna miała znaczący wpływ na zrozumienie mechanizmów patogenetycznych w ACC i rozwoju czynników predykcyjnych, wśród nich zaburzenia dotyczące IGF, szlaku WNT, p53 oraz cząstek biorących udział w angiogenezie i progresji nowotworowej. W pracy autorzy podsumowali doświadczenia związane z diagnostyką oraz leczeniem ACC i zaprezentowali przegląd dostępnej literatury w tym zakresie. Celem pracy nie była szczegółowa prezentacja zaburzeń na poziomie molekularnym w ACC, ponieważ tematyka ta została przedstawiona w dostępnych już doniesieniach. (*Endokrynol Pol* 2014; 65 (6): 492–512)

Słowa kluczowe: rak kory nadnercza; leczenie operacyjne; mitotan; radioterapia; rak

Introduction

Adrenocortical carcinoma (ACC) has a reported incidence of 0.5–2 cases per million per year [1, 2] and affects women more frequently than men (female to male ratio is about 2.5–3:1) [3]. Hormonally active tumours are also

more common in women than in men. Age distribution shows two peaks, in the first and fifth decades of life [1, 2, 4]. In the last two decades, significant progress has been made in the understanding of the molecular biology of ACC, although this has resulted only in a small improvement in patient survival. The Wnt/ β -catenin



Dorota Dworakowska M.D., Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University of Gdansk, Skłodowskiej-Curie St. 3a, 80-210 Gdansk, Poland, e-mail address: ddw@gumed.edu.pl, ddworakowska@nhs.net

pathway and IGF-2 signalling have been confirmed as frequently altered signalling pathways in ACC, but recent data suggests that they are probably not sufficient for malignant transformation. Thus, major players in the pathogenesis are still unknown [5]. The rarity of the disease has stymied therapeutic development. New treatment concepts are urgently needed. The ongoing international efforts including comprehensive ‘-omic approaches’ and next-generation sequencing hopefully will improve our understanding of the pathogenesis and lead to better therapies [5].

Pathogenesis and molecular features

Adrenocortical tumours (ACTs) occur as a component of several hereditary tumour syndromes, which include Li-Fraumeni syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome, multiple endocrine neoplasia 1, Carney complex, and congenital adrenal hyperplasia. The genes involved in these syndromes have also been shown to play a role in the pathogenesis of sporadic ACTs. ACC may also be either of sporadic or familial origin. Familial syndromes include: Li-Fraumeni syndrome (LFS) (TP53 mutation), Beckwith-Wiedemann syndrome (11p15 defect in genomic imprinting), Gardner syndrome (several changes in 5q21, APC gene, and Wnt Pathway), Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1), MEN 2, McCune-Albright syndrome (GNAS1 gene mutation), and Carney complex (CNC) [6–9]. Germline mutations of the p53 are present in about 4% of patients with ACC and in 70% of patients with LFS [10]. Other important genes involved in the pathogenesis of ACC include: CTNNB1 gene (β -catenin) (3p21), PRKARIA (17q23-q24), Ras genes, TP53(17p13), GNAS(20q13), and MEN1(11q13) [11]. The two most frequent alterations observed in ACC to date are overexpression of IGF-2 and constitutive activation of the Wnt/ β -catenin pathway [5]. IGF-2 gene is located at 11p15 and regulates growth and apoptosis through an interaction with the IGF-1 receptor. The interaction of IGF-2 with the IGF-1 receptor activates two pathways involved in carcinogenesis (PI-3/AKT/mTOR and Raf/MEK/MAPK), thereby triggering cell proliferation and migration. In many cell types, the activation of the IGF-1 receptor correlates with tumour progression and poor prognosis [9]. On the other hand, an accumulation of β catenin, detected by immunohistochemical staining, occurs in more than 50% of adrenocortical adenomas (ACAs) and ACCs, and is also associated with decreased overall survival [5, 9]. Further pathways potentially involved in the pathogenesis of ACC include changes in notch signalling and alterations in adrenocortical microRNA profiles [5]. Decreased miR-195 and increased miR-483-

5p levels have been observed in ACC patients with the worst prognoses [9].

In this paper, we did not aim to summarise all the details of molecular alterations seen in ACC, as this has already been addressed in several reviews [5, 9].

Clinical classification

In 2003 and 2004, the Union for International Cancer Control (UICC) proposed the TNM classification for ACC, which subsequently was revised by the European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT). Since the ENSAT classification better reflects patient prognosis, it is recommended for future clinical and research purposes [12].

Staging

According to the ENSAT classification, stages I and II include non-infiltrating tumours ≤ 5 cm and > 5 cm, respectively, without the simultaneous presence of positive lymph nodes or distant metastases. Stage III is defined by the presence of positive lymph nodes, infiltration of surrounding tissue, or venous tumour thrombus. Stage IV involves tumours with distant metastases [12].

Clinical presentation

Symptoms

ACC is a rare malignant endocrine tumour. Most adrenocortical cancers present as large masses. For those patients, symptoms are mostly related to mass effect and compression of surrounding tissues. The initial symptoms usually are weight loss, nausea, abdominal distension, back pain and other symptoms connected to distant metastases — most common to the lungs (45%), liver (42%) and lymph nodes (24%) [13].

Although 60–70% of ACCs are biochemically found to overproduce hormones, it is not clinically apparent in many cases. This may be due to relatively inefficient steroid production in ACC, manifesting with increased steroid precursors, due to a de-differentiated and thus incomplete pattern of steroidogenic enzyme expression. However, if these hormones are biochemically active, patients can present with endocrine symptoms including signs of hypercortisolaemia, virilisation or gynaecomastia (Table I). In adults, 30–40% of patients manifest a clinical picture of Cushing’s syndrome (CS) with classic signs including buffalo hump, moon facies, osteoporosis, hypertension, and newly diagnosed diabetes, while 20–30% manifest syndromes of virilisation with associated hirsutism and oligomenorrhea

Table I. Endocrine manifestations of ACC (according to [4])

Symptoms	Percentage
Cushing's syndrome	30%
Androgenisation	22%
Feminisation	10%
Primary hyperaldosteronism	2,5%
Mixed hormonal abnormalities	35%
Polycythemia	< 1%
Hypercalcaemia	< 1%
Hypoglycaemia	< 1%

or altered libido [14]. In men, oestrogen overproduction related to ACC may result in gynaecomastia or low libido [15]. Some cases can also present with a rare but serious paraneoplastic syndrome including thromboembolic disease or non-islet cell tumour hypoglycaemia (NICTH) [16].

Childhood ACTs occur predominantly in females and almost always cause clinical signs. The most common presenting sign is virilisation (84.2%), whereas CS without virilisation remains uncommon (5.5%) [17,18].

Workup and diagnosis

Laboratory tests

Current biochemical work-up for adrenal masses includes extensive assessment of plasma and urinary hormones, as well as assessments of hormonal rhythm during the day and its responsiveness to inhibition (Table II). Initial work-up include plasma hormones, which potentially may serve later as a biochemical marker of ACC recurrence in a particular patient. Differentiation between adrenal cortex and medulla lesion is based on biochemistry (urinary and plasma catecholamines and metanephrines) and imaging (CT and MIBG scans).

Urinary steroid profiling (USP) has been reported to be a good discriminator between ACC and other adrenal lesions. It also may indicate adrenocortical insufficiency after a surgical procedure and serve in the follow up and monitoring of the recurrent disease [14]. Currently, USP is available in several centres (e.g. King's College London, UK) and the only limitation of its use is related to its high price. In King's College Hospital, USP is routinely used in pre-surgical diagnostic work-up. If USP normalises after radical tumour removal, it can subsequently serve as a tool in the early detection of recurrence of disease if the specific markers for a particular patient recurred. Interestingly, even though mitotane influences USP

Table II. Recommended hormonal tests and imaging in patients with suspected or proven ACC (recommendation of the ACC working group of the European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT, May 2005))

Hormonal tests	
Glucocorticoid excess (minimum three out of four tests)	— dexamethasone suppression test (1 mg, 23:00 h)
	— excretion of free urinary cortisol (24 h urine)
	— basal cortisol (serum)
Sexual steroids and steroid precursors	— basal ACTH (plasma)
	— DHEA-S (serum)
	— 17-OH-progesterone (serum)
	— androstenedione (serum)
Mineralocorticoid excess	— testosterone (serum)
	— 17-beta-oestradiol (serum, only in men and postmenopausal women)
	— potassium (serum)
Exclusion of a pheochromocytoma	— aldosterone/renin ratio (only in patients with arterial hypertension and/or hypokalaemia)
	— exclusion of a pheochromocytoma
	— catecholamine or metanephrine excretion (24 h urine)
Imaging	— meta- and normetanephrines (plasma)
	— CT or MRI of abdomen and CT thorax
	— bone scintigraphy (when suspecting skeletal metastases)
Staging during follow-up	— FDG-PET (optional)
	— CT or MRI of abdomen and CT thorax every 2–3 months (depending on treatment)

pattern, it still can be used for early detection of the recurrence of disease [19].

Pathology

The pathology report should demonstrate the adrenocortical origin of the lesion (e.g. by steroidogenic factor 1 staining) and provide Weiss score, resection status, and quantitation of the proliferation marker Ki-67 to guide further treatment. Two large ENSAT studies have demonstrated that the quantification of the proliferation marker Ki-67 is highly important because Ki-67 is the most powerful prognostic marker in both localised and advanced ACC [5]. The Weiss system, which is currently the most popular, combines nine morphological parameters, of which three are structural ('dark' cytoplasm, diffuse architecture, necrosis), three are cytological (atypia, mitotic count, atypical mitotic figures), and three

are related to invasion (of sinusoids, veins and tumour capsule). Although there are strictly defined criteria for each feature, some are straightforward and objective, while others are potentially more problematic (diffuse architecture, necrosis, sinusoidal, venous and capsular invasions). The classification of oncocytic and paediatric adrenocortical tumours is even more challenging, as not all of the above morphological parameters are predictors of malignancy in these tumour types. A Weiss score > 2 suggests ACC. It demands professional use to use it properly. Therefore, evaluation of specific molecular markers such as expression of IGFII, which could be more accurate, is still awaited [20, 21]. High mitotic rate, high nuclear grade, atypical mitoses, capsular or vascular invasion suggest high malignancy. There is also the McFarland Scale; standards 1 and 2 have better chances of survival than 3 and 4 which include distant metastases [22].

Immunohistochemistry

Some studies have indicated the role of Ki-67 in differentiating between benign and malignant adrenal tumours. A significantly higher expression of Ki-67 ($> 10\%$) positively correlates with a worse prognosis. Moreover, it has a high diagnostic accuracy. The loss of the suppressive function by the p53 gene is the common molecular reason for malignant carcinoma in humans. Other studies have found that there is a statistically significant correlation between the expression of p53, p21, Ki-67 and the differential diagnosis of adrenocortical adenoma and adrenocortical carcinoma [7]. The best results were obtained with a combination of IGFII and Ki-67, with 96% sensitivity and 100% specificity in diagnosing ACC [21].

Imaging

Current imaging methods have greatly improved the diagnosis and staging of ACC. Imaging studies of choice are CT and MRI, the role of which in distinguishing adrenocortical adenoma and adrenocortical cancer is increasing; also recently more often FDG-PET (positron emission tomography with use of 18-fluorodeoxyglucose) which is useful in differentiating between benign and malignant adrenal lesions. CT and MRI are equally sensitive. Non-contrast enhanced CT is primary a modality for the diagnosis of adrenal lesions. It allows the detection of 95% of adrenal masses, and the characterisation of most of them [23]. Still, the size of adrenal mass estimated in CT or MRI is the most specific indicator of tumour malignancy. A tumour size of between 5cm and 6cm is diagnostically challenging. CT allows a precise assessment of features such as tumour size, shape, homogeneity and calcifications. The tumour size corresponds with the risk of malignancy [23]. Dynamic MRI is reported to give contributory information to

findings. Also 3-T MRI volumetric imaging is expected to improve the sensitivity and specificity for the diagnosis of lipid-poor adenomas [24]. Using these diagnostic methods, it is possible to discover huge lipid-poor heterogeneous lesions [25–27]. ACC usually occurs as a unilateral tumour of size 5–6 cm (median tumour size at diagnosis — about 10cm), often compressing the kidney. Regardless of tumour size, heterogeneity with necrosis, lack of clear margins, low content of lipid tissue, high density, pseudocysts, and calcifications appears to correlate with malignancy [26, 27]. Moreover, for lesions with > 10 HU on unenhanced CT or a delayed washout of $> 50\%$ with a delayed attenuation of 35 HU, ACC should be suspected [4, 13, 23, 26]. Bone scintigraphy is very useful in diagnosing bone metastases, although it can give false positive results in patients with CS, because of remodelling of bone tissue and possible fractures. The latest research shows that the use of 18-FDG-PET can help in differentiating between benign and malignant adrenal lesions [28]. Furthermore, there are some studies concerning the use of 11C-metomidate in revealing ACC and ACA [26, 28]. In a case of a positive scan with tumour SUV max > 10 , ACC should be suspected [24].

Other diagnostic tools

FNAB (fine needle aspiration biopsy)

This is not recommended, except for possible metastases [29] especially, because of the significant risk of neoplastic spread [30, 31]. It is also said that biopsy can result in complications that could increase the difficulty of operation, or, in a case of malignant lesion, seed tumour cells. The indications for percutaneous adrenal biopsy are suspected infection or adrenal metastasis [32]. According to Fassnacht et al., the only two scenarios with potential benefit comprise: 1) those few patients with metastatic disease not scheduled for surgery, in which other methods have failed to establish the diagnosis; and 2) patients with a suspicious endocrine-inactive adrenal mass and history of extra-adrenal malignancy [5]. If there is a need for biopsy, it is very important to exclude pheochromocytoma prior to the test to avoid the development of catecholaminergic crisis [33].

Prognostic markers

In general, in adults, cortisol production, tumour stage and tumour grade have been identified as negative prognostic factors in ACC with regards to overall survival and recurrence of disease [34]. Although prognostic parameters are important to guide adjuvant treatment, very few have been identified in patients with a completely resected adrenocortical carcinoma. In a recent study by Berruti et al., after adjusting for sex, age, tumour stage, and mitotane treatment, the prognostic

significance of cortisol excess was high for both RFS (hazard ratio [HR]: 1.30; 95% confidence interval [CI], 1.04–2.62; $p = 0.02$) and OS (HR: 1.55; 95% CI, 1.15–2.09; $p = 0.004$). Interestingly, mitotane administration was associated with a reduction of disease progression (adjusted HR: 0.65; 95% CI, 0.49–0.86; $p = 0.003$) that did not differ according to the patient's secretory status. A major limitation of that study (as the authors mentioned themselves) was that only symptomatic patients were considered as having hypercortisolism, thus excluding information on the prognostic role of elevated cortisol levels in the absence of a clinical syndrome.

In summary, clinically relevant hypercortisolism has now been shown to be a new prognostic factor in patients with completely resected ACC receiving adjuvant mitotane. Interestingly, the efficacy of adjuvant mitotane does not seem to be influenced by overt hypercortisolism [35].

The International Paediatric Adrenocortical Tumour Registry, based on a multivariate analysis, reported that disease stage, presenting signs of endocrine dysfunction, and age were independently associated with prognosis in adrenocortical tumours diagnosed in childhood [36].

Management

Because of ACC's rarity, and also the limited clinical series, there are only a few treatment strategies. Current practice is influenced by expert consensus opinion which is gathered from medical centres that specialise in ACC. The evaluation of the best treatment methods and studies gathering more comprehensive evidence are still ongoing. The ongoing international efforts, including comprehensive '-omic approaches' and next-generation sequencing, will improve our understanding of the pathogenesis and hopefully lead to better therapies [5]. Whenever possible, patients should be treated within clinical trials: (www.clinicaltrials.gov).

Surgical management

Surgery still remains the treatment of choice for many cancers, including ACC. Stages I and II have the best survival rates when treated surgically [1]. The aim is to achieve a complete resection (R0) as well as en bloc resection of invaded tissues and lymph nodes [26, 37]. Even after R0 resection, recurrence of the disease is frequent in about 85% [27, 37].

Five-year survival for all ACC stages is as follows: I — 60%, II — 58%, III — 24%, and IV — 0% [38]. An experienced surgical team that provide R0 resection with accurate margins gives the best result for patients from stages I–III. Although there is no consensus about

what qualifies an expert ACC surgeon, it is proposed that surgery for suspected ACC should be limited to surgeons with > 20 adrenalectomies per year [5]. The use of laparotomy and laparoscopic methods is still being discussed. Although in a case of noninvasive tumour < 10 cm the laparoscopic method could be as effective as open surgery, open adrenalectomy via a flank or the thoracoabdominal approach remains the standard [27, 37, 39]. In some centres, patients with open adrenalectomy had improved overall survival [32]. Even if radical surgery was performed, the majority will develop metastases within 6–24 months [28].

All patients considered at high risk of recurrence should receive mitotane as the treatment of choice, and also those not amenable to surgery as adjuvant therapy [27, 39, 40, 41]. According to the German Adrenocortical Carcinoma Registry, it is estimated that in stages I and II R0, and with Ki-67 < 10%, mitotane therapy is recommended [27, 39]. Other studies show that surgery with immediate adjuvant long term therapy was the most effective form of therapy for patients with ACC [42]. In patients with a high risk of recurrence (e.g. R1-incomplete microscopic tumour removal), radiotherapy to the tumour bed should be performed [43]. Even though mitotane therapy has increased recurrence-free survival, with a further improvement achieved by adjuvant radiation therapy, still this combined treatment does not eventually impact upon overall survival and remains controversial [34].

Due to the fact that the risk of recurrent disease is high, follow up visits should continue for a minimum of five years [6]. As ACC is often diagnosed at an advanced stage, a sudden retroperitoneal haemorrhage, which is a life-threatening event, may be the first symptom of the disease. A clinical analysis suggests that retroperitoneal haemorrhage is a poor prognostic factor [44]. The diagnosis of such a haemorrhage can be made on the basis of 3D (three-dimensional) sonography. What is more, a 3D power Doppler sonography is better than 2D in the visualisation and identification of vessels supplying the tumour [45].

Mitotane

[1-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane], isomer of the pesticide DDD, directly toxic to adrenocortical cells

Mitotane remains the main chemotherapeutic agent in ACC treatment. It has been used for 50 years in the treatment of adrenocortical carcinoma [26]. It is given orally in 500 mg tablets (Lysodren; HRA Pharma Paris, Bristol-Myers Squibb). Due to its high specificity towards adrenocortical cancer cells, it is used as a treatment of choice in patients with distant metastases, as

adjuvant therapy, and also in cases of recurrent disease [27, 40, 41]. Kasperlik-Zaluska, in a review of 40 years of mitotane in the treatment of ACC, showed that mitotane administered immediately after surgery appears to be more efficient than when administered later. Furthermore, it is used with good results in the treatment of CS of non-malignant origin for patients with poor tolerance for adrenal inhibitors [42]. Mitotane has a specific cytotoxic effect on mitochondria of adrenal cortical cells. It has been reported to inhibit cortisol biosynthesis *in vitro* and enhance production of exogenous cortisol of urinary 6 β -hydroxycortisol and unidentified polar unconjugated metabolites [46].

In a recent pre-clinical study, it has also been reported that mitotane reduced the viability of NCIH295R cells (human ACC cell line) through the induction of apoptosis triggered by increased caspase-3 and 7 activities. This study indicated that mitotane markedly inhibited the expression of genes involved in steroidogenesis, secretion of cortisol, and DHEAS [47].

In humans, the exact mechanism of its action remains to be fully elucidated. Mitotane alters steroid peripheral metabolism and directly suppresses the adrenal cortex. It inhibits pregnenolone and cortisol synthesis. It inhibits the cholesterol side chain cleavage and 11- β -hydroxylation reactions. It induces CYP3A4 and inhibits 5 alpha-reductase, which causes inactivation of more than 50% of supplemented hydrocortisone during the therapy [41]. The induction of CYP3A4 has a major impact on the care of ACC patients by lowering the blood levels of many drugs frequently co-administered with mitotane [5]. Mitotane apparently causes adrenal inhibition without cellular destruction. Ghataore et al. concluded that mitotane causes consistent changes in cortisol metabolism, most of which have not been previously recognised. Induction of 6 β -hydroxylation offers an explanation for a reported decrease in cortisol bioavailability. Mitotane also has potential as a unique steroid metabolic probe for 20 β -reduction [46].

When to use mitotane?

In cases of non-operative ACC (active and nonfunctioning tumours), it controls hormonal excess in about 70–75% of patients. Monitoring the drug level (therapeutic levels of 14–20 mg/L) is highly important, because a good response to the treatment depends heavily on the drug serum levels [48,49]. In a long term study of patients with regional and metastatic ACC, scientists showed that the levels of o,p'-DDE (mitotane metabolite) were more closely related to clinical improvement or remission than o,p'-DDD levels (1,1-(dichlorophenyl)-2,2-dichloroethane; mitotane) [42]. About 40% of the drug is absorbed and ap-

proximately 10% of the dose is recovered in the urine as water-soluble metabolite. Plasma terminal half-life varies from 18 to 159 days, mainly due to its accumulation in adipose tissue and it is detected in blood even several months after the patient has ceased to take it [26]. It is recommended to increase the dose until an adverse reaction interferes in cases of improved clinical response and tolerance [50]. Possible side effects of mitotane therapy include: increase in aminotransferase and alkaline phosphatase activity, fall in the number of leukocytes, platelets and erythrocytes, and myasthenia in a few cases [42]. Furthermore, all patients develop adrenal insufficiency, which has to be replaced with a high dosage of hydrocortisone [5].

The ADIUVO study (Efficacy of Adjuvant Mitotane Treatment in Prolonging Recurrence-free Survival in ACC Patients at Low-intermediate Risk of Recurrence) is being conducted. Results are expected to be published in 2014.

Combination therapy

In advanced ACC, mitotane is still the standard of care. Based on the FIRM-ACT trial, mitotane plus etoposide, doxorubicin, and cisplatin is now the established first-line cytotoxic therapy. However, most patients will experience progress and require salvage therapies [51]. It is possible to use combination therapies with cisplatin in cases which mitotane is ineffective, *e.g.* docetaxel and cisplatin [52]. Studies are in progress to investigate and hopefully may lead to new treatment options. Currently, only four intervention trials are recruiting patients (NCT01832974, NCT01048892, NCT00777244, and NCT01898715) [5].

Radiotherapy

Some experts recommend radiotherapy as a palliative treatment, especially in advanced stages with symptomatic bone metastases. Meta-analysis suggests that radiotherapy should be performed to the tumour bed in patients with a high risk of local recurrence [53]. Until better evidence is available, scientists recommend a total dose > 40 Gy (grays) with single fractions of 1.8–2 Gy, even 4 Gy in some cases (including a boost volume of 50–60 Gy) [43,54]. There are a few findings that suggest the potential benefit of palliative treatment of brain metastases or vena cava obstruction [54]. However, the role of radiotherapy remains controversial and is still discussed, especially in recurrent disease [52, 53, 54].

Management of endocrine syndromes

It is important to treat endocrine syndromes as they significantly impact upon the patient's quality of life and well-being. In most cases, the management

includes treatment of CS. Metyrapone, ketoconazole, and etomidate remain the most effective. Cabergoline, pasireotide, and mifepristone are rarely used due to their low efficacy [55].

Targeted therapy

Poor understanding of the molecular alterations in tumour development is the cause of preclinical investigations and clinical trials to seek a target therapy of ACC. Many of the investigations concern tyrosine kinase inhibitors and antiangiogenic compounds.

As previously mentioned, the activation of IGF pathway takes place in ACC. Based on this knowledge, several preclinical studies involving IGF-IR inhibition have been initiated. A study concerning the IGF1R antagonist NVP-AEW541 showed a significant dose-dependent inhibition of ACC growth [56]. Another study by Doghman et al. concerning β -catenin antagonists (PKF115-584), still at a preliminary preclinical stage, showed that antagonist inhibited the transcription and proliferation of ACC cell line [57].

Target therapy aimed at growth factors is supposed to inhibit increased angiogenesis, cell migration and proliferation. Bevacizumab is a monoclonal humanised antibody binding to VEGF. Wortmann et al., in a study of ten patients with advanced ACC, reported no response to a combination of bevacizumab with capecitabine. The therapy is not recommended. There was also a minor response for patients with advanced ACC for therapy: EGFR inhibitor erlotinib plus gemcitabine [58]. There are still investigations concerning another EGFR and IGF1R inhibitors ongoing.

Follow up

According to ENSAT, CT or MRI are recommended every 2–3 months depending on the treatment. According to Fassnacht et al., after the first two years of follow up, they gradually increase imaging intervals. However, in patients without evidence of disease, follow up for a minimum of ten years after surgery is recommended [5]. The usefulness of USP in structured follow-up after surgery is currently being assessed by the ENSAT group under Prof. W. Arlt at Birmingham.

Conclusion

ACC is a rare (0.5–2: 1 million) and malignant tumour with unclear pathogenesis and a poor prognosis. The five-year survival rate does not exceed 30% of patients. This should be borne in mind in a case of excessive secretion of adrenal hormones and

an adrenal gland tumour. Literature on the subject points towards surgery as the treatment of choice. In addition, the use of chemotherapy (mitotane) gives the best results immediately after surgery. Early detection of changes in the early stage gives the best chance of total resection, and therefore the greatest chances of survival of the patient.

Therefore, it is necessary to combine a number of diagnostic methods such as diagnostic imaging, laboratory diagnostics and molecular tests, to achieve the earliest possible diagnosis and treatment.

Our own experience

Patients with ACTs represent about 10% of our patient cohort seen in our Department. Every year, we see nearly 120 adrenal lesions: 97.5% benign *vs.* 2.5% malignant, 15% hormonally active. More than 90% of our cases are incidentalomas. Our ACC series includes more than 40 cases in total. In our hands, the diagnosis and treatment of ACC happens within a multi-disciplinary environment, working alongside biochemists, radiologists, surgeons, pathologists, oncologists and palliative care specialists.

We have developed a strong research interest in adrenal pathology and currently run a research programme (supported by the Foundation for Polish Science and the 7th Framework Programme of the European Union) related to pre-clinical assessment of targeted therapies in ACC in collaboration with King's College London, Barts and the London, QMUL and OCEDEM.

We selected three cases from our ACC cohort to underline some challenges that clinicians can face when dealing with malignant adrenal tumours. In the first case, we wanted to show a rapid progression of disease despite de-bulking surgical intervention, use of mitotane and chemotherapy. We presented also a rare para-neoplastic syndrome of IGF-2 mediated non-islet cell tumour hypoglycaemia (NICTH), which can develop in ACC.

The second case showed the usefulness of plasma steroids in the detection and follow up of ACC and also possible success of combined therapy with surgery, mitotane and radiotherapy, even in a case of R1 resection of the primary lesion. Interestingly, our second patient was diagnosed at the age of 27 with a negative family history of ACC. Further genetic testing might be considered, not only for research, but also for genetic counselling purposes in this case.

The third case underlines that even though the tumour was excised radically, the local and distant spread of disease occurred during mitotane adjuvant therapy. Further oncological interventions (chemotherapy and radiotherapy) slowed down disease progression; however, thrombo-embolic complications confirmed disease

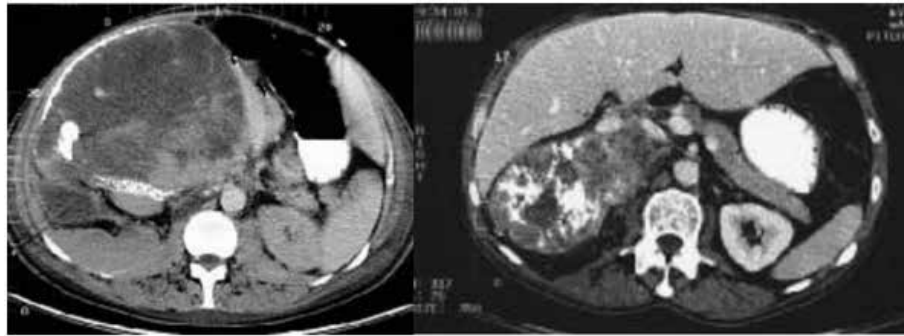


Figure 1. 85 × 70 × 110 mm heterogenous lobulated enhancing mass lesion with areas of necrosis and pathological vessels at the right adrenal gland. The tumour was attached to the inferior vena cava with suspicion of local invasion

Table III. Hormonal and clinical characteristics of three patients with ACC

	P1 F/59	P2 F/27	P3 F/27
T	6.01	4.25	4.99
17OH-PG	–	3.2	–
A	14.5	3.8	3.61
DHEA-S	5.0	312	286
UFC	3,400.3	440	1,510
Cortisol 8.00/20.00	1,556/1,759	378.5/151.7	588/614
ACTH 8.00/20.00	< 10/< 10	49.6/13	11.3/< 10
1mg Dexamethasone suppression test	2,790.9	78.4	579
Normetanephrine daily urinary excretion	–	289/115	98.9/17.7
17-KS	36.6	39.0	28.1
Observation time	15 months	3 years	5 years
Outcome	Died	NED	DP

Normal ranges: Serum testosterone (T): 0.31–4.5 nmol/L; Serum 17 OH-Progesterone (17-OH PG): < 1.3 ng/mL; Serum androstendione (A): 0.3–3.5 ng/mL; Serum DHEAS: 34–430 µg/dL; 24-hour cortisol urinary excretion (UFC): 12–486 nmol/24 h; Serum cortisol: 8.00 am 101–536 nmol/dL; Plasma ACTH: 15–46 pg/mL; 1 mg dexamethasone suppression test < 50 nmol/L; 24-hour normetanephrines urinary excretion: < 600 µg/24 h; 24-hour metanephrines excretion: < 350 µg/24 h; 24-hour 17-ketosteroids excretion (17-KS): 6–14 nmol; NAD — no evidence of disease; DP — disease progression

activity. In such a case, one might wonder whether a targeted therapy might be an option as a next step, and also if genetic tests are required.

Case 1

In July 2005, a 59-year-old female patient was admitted to our clinic. She presented with Cushing's syndrome and simultaneous pulmonary metastases. Patient stated that her symptoms had started six months before she presented to us and included: hypertension, weight gain with central obesity, plethora, purple striae and hirsutism. She suffered also from shortness of breath which became more apparent on exertion shortly before admission to our institution. Initially, the patient was hospitalised at the Department of Pneumology, where a routine chest X-ray (followed by chest CT) showed disseminated interstitial lesions consistent with metastatic disease. Due

to adrenal tumour which was visualised by ultrasound, the patient was transferred to our Department.

On the day of admission to our ward, the patient was in critical condition. Abdominal CT and magnetic resonance imaging (MRI) were performed and showed a 85 × 70 × 110 mm heterogenous, lobulated, enhancing mass lesion with areas of necrosis and pathological vessels at the right adrenal gland. The tumour was attached to the inferior vena cava with suspicion of local invasion. There was no evidence of abdominal lymph nodes invasion (Fig. 1).

The blood and urine evaluation confirmed Cushing's syndrome (elevated early morning serum cortisol levels, lack of 24h cortisol rhythm, lack of cortisol suppression during overnight dexamethasone suppression test, high level of steroids in serum and in 24-hours urine samples) (Table III).

After hormonal preparation (aminoglutethimide 250 mg, four times a day, one tablet, for two weeks), control of hypercortisolaemia was achieved and the patient was referred for right adrenalectomy through the open laparotomy. Complete resection of the tumour was not possible due to the fact that the mass was attached to the inferior vena cava. Even though metastatic disease and potential invasion of vena cava were confirmed on imaging prior to surgery, the decision about surgery was based on willingness to de-bulk the tumour and control its hormonal production. Microscopic examination confirmed ACC with Ki-67 at 25% (T4N1M1). Therapy with mitotane was started (9 g/24 h) along with substitution of hydrocortisone and prednisone (40 mg and 10 mg).

In November 2005, despite the mitotane treatment and the following thermo-ablation of the liver metastases, her disease progressed further (a local progression with infiltration of inferior vena cava with associated disseminated thrombosis from renal vessels to right atrium and remarkable tumour re-growth size to 140 × 110 × 70 mm). New metastatic lesions were found in the liver. Despite the fact that the steroidogenesis inhibitors were used in treatment (mitotane and aminoglutethimide simultaneously), symptoms of hypercortisolaemia along with myopathy and dyspnoea were still present.

In July 2006, the patient demonstrated symptoms of hypoglycaemia with serum glucose level below 29 mg%, decreased levels of C-peptide and insulin, and high secretion of IGF2. A diagnosis was made of IGF-2 mediated non-islet cell tumour hypoglycaemia (NICTH). Based on clear progression of disease, a decision was made to proceed with chemotherapy and the patient received five cycles of: cisplatin (50mg for three days) with etoposide (170mg for one day). Reduction of steroids and normalisation of glucose levels as well as normokalaemia were achieved.

In November 2006, in spite of chemotherapy, further progression was observed in consecutive imaging. Right hemiplegia, aphasia and coma led to the patient's death that month.

Case 2

A 27-year-old mother of a four-month-old child was hospitalised in our Department in 2011. On admission, the patient was still breast feeding. Before and after pregnancy, her blood pressure and weight were normal and her periods were regular. The patient had suffered left flank pain since the fourth month of pregnancy. She did not have any features of virilisation or hypercortisolaemia on the day of admission. Abdominal ultrasound and subsequent CT showed a right adrenal gland tumour measuring 107 × 94 × 115 mm with heterogenous contrast enhancement (from 20–40 HU to 30–70 HU). Tumour impressed the left kidney, adhered



Figure 2. Left adrenal gland tumour measuring 107 × 94 × 115 mm with heterogenous contrast enhancement (from 20–40 HU to 30–70 HU). Tumour impressed the left kidney, adhered to the spleen and caudal part of pancreas

to the spleen and caudal part of pancreas. There was no evidence of abdominal lymph nodes invasion (Fig. 2).

The blood test evaluation revealed slightly elevated androstendione, 17-OH progesterone and partial suppression of overnight dexamethasone suppression test (Table III). Due to the fact that ACC was highly suspected, left adrenalectomy was performed through open laparotomy. A 10 cm tumour was removed. Histopathological examination confirmed ACC diagnosis with Ki-67 index at 15% (T4N×Mx). Due to the fact that the histopathological examination revealed infiltration of adrenal capsule, nearby tissues and vessels, the decision of radiotherapy to the tumour bed was made and the patient received a total dose of 54Gy (in 27 fractions). Immediately after surgery, mitotane was administered (2.5 g/24 h, under the control of serum level), along with substitution of hydrocortisone.

The surgery, followed by radiotherapy and administration of mitotane, resulted in normalisation of ACC diagnostic markers specific for this patient including androstendione (0.5 ng/mL) as well as 17-OH progesterone (1.3 ng/mL). The follow up imaging (CT, MRI) performed every six months showed no evidence of recurrent disease still today. She has remained under our follow-up for the last three years. Her biochemical indicators of ACC (which normalised after complete treatment) are checked every three months and remain negative. A family history of ACC is negative.

Case 3

A 27-year-old female was referred to our clinic in May 2009 due to the presence of left adrenal gland tumour. In her previous medical history, it was known that three years previously she suffered from extensive

pulmonary embolism following cholecystectomy. Two months before admission, abdominal ultrasound and computed tomography was performed due to complaints about abdominal pain. This showed a 59 mm left adrenal gland tumour with regular borders, compressing nearby organs, with a mean density of 27–33 HU and heterogeneous enhancement of 53–120 HU.

On admission, features of hypercortisolaemia were present including 'moon' facies, buffalo hump, central obesity and hirsutism. Hormonal studies revealed increased 24-hour free cortisol levels and elevation of urinary excretion 17-ketosteroids. Additionally, lack of circadian rhythm of cortisol secretion, low ACTH plasma levels and non-suppressible overnight dexamethasone test were established (Table III). Based on these findings, ACTH-independent Cushing's syndrome was diagnosed and the decision was made on surgical intervention.

Complete left adrenalectomy was performed two weeks later, in June 2009. Histopathological findings concerning areas of tumour necrosis along with high mitotic rate (8/50) as well as proliferation index (Ki-67 at 20%) confirmed an adrenocortical cancer diagnosis. Mitotane-based chemotherapy was administered with the aim of serum level control. Moreover, hydrocortisone and prednisolone were added to the treatment, and regression of hypercortisolism symptoms was observed. Meanwhile, the patient was followed up regularly.

Unfortunately, six months after surgery a local recurrence and liver metastases were found (Fig. 3).

There was no clinical sign of hypercortisolism. The patient was re-operated three times after the first surgery; the following were resected: a tumour that recurred locally, liver segments 2 and 3, the spleen, caudal part of the pancreas, part of the left diaphragm, and a left kidney tumour. In all histopathological samples, disease recurrence was confirmed. The patient received four cycles of chemotherapy including streptozocin and 5-FU along with mitotane.

In spite of treatment, tumour progression was observed. The patient suffered from subsequent pulmonary embolism and DVT of the right lower limb. In further imaging, there was evidence of lung and mediastinal metastases. Therefore, the patient received mediastinal radiotherapy (20 Gy in five fractions) and another chemotherapy scheme including eight cycles of: doxorubicin, etopozide, and cisplatin during the following eight months. In follow up imaging (CT), a considerable regression was observed (PFS was about five months.). The next CT showed the progression of lung metastases. Due to that fact, another chemotherapy scheme was administered: cisplatin and etopozide. Unfortunately, after the third cycle, another pulmonary embolism occurred. In echocardiography, right

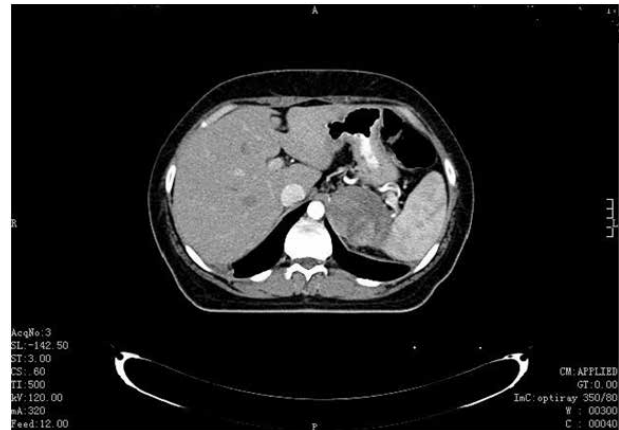


Figure 3. Heterogenous oval mass located in the tumour bed. Two focal lesions located in the left hepatic lobe

heart overload, general hypokinesia with EF of 30% was stated, which was the reason for chemotherapy discontinuation.

Currently, the patient is in a good condition, and regularly followed up. Mitotane is administered under serum level control. Moreover, the patient receives hydrocortisone, prednisolone and fludrocortisone as well as anticoagulant therapy. Further oncological therapy is considered after control echocardiography.

Acknowledgements

Dorota Dworakowska M.D. was supported by the Foundation for Polish Science within the grant 'Bridge' (POMOST/2012-5/3), which is co-financed by the European Union within its Regional Development Programme. Dr Agata Pilecka is a PhD student to Dr Dworakowska within the frame of this grant.

References

1. Stigliano A, Cerquetti L, Sampaoli C et al. Current and emerging therapeutic options in adrenocortical cancer treatment. *J Oncol* 2012; 2012: 408131.
2. Patalano A, Brancato V, Mantero F. Adrenocortical cancer treatment. *Horm Res* 2009; 71 (Suppl. 1): 99–104.
3. Audenet F, Mejean A, Chartier-Kastler E et al. Adrenal tumours are more predominant in females regardless of their histological subtype: a review. *World J Urol* 2013.
4. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2027–2037.
5. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4551–4564.
6. Hisada M, Garber JE, Fung CY et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 606–611.
7. Babinska A, Sworzczak K, Wisniewski P et al. The role of immunohistochemistry in histopathological diagnostics of clinically "silent" incidentally detected adrenal masses. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 246–251.
8. Jain M, Rechache N, Kebebew E. Molecular markers of adrenocortical tumors. *J Surg Oncol* 2012; 106: 549–556.
9. Lehmann T, Wrzesinski T. The molecular basis of adrenocortical cancer. *Cancer Genet* 2012; 205: 131–137.
10. Varley JM. Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* 2003; 21: 313–320.

11. Jain M, Rechache N, Kebebew E. Molecular markers of adrenocortical tumors. *J Surg Oncol*. 2012; 106: 549–556.
12. Fassnacht M, Wittkekind C, Allolio B. Current TNM classification systems for adrenocortical carcinoma. *Pathologie* 2010; 31 (5): 374–378.
13. Lafemina J, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma: Past, present, and future. *J Surg Oncol* 2012;106: 586–594.
14. Arlt W, Biehl M, Taylor AE et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3775–3784.
15. Czajka I, Zgliczyński W, Kasperlik-Zaluska A et al. Gynecomasty as a first sign of adrenal carcinoma — case report. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 940–944.
16. Ishikura K, Takamura T, Takeshita Y et al. Cushing's syndrome and big IGF-II associated hypoglycaemia in a patient with adrenocortical carcinoma. *BMJ Case Rep* 2010; 2010.
17. Hubalewska-Dydejczyk A, Jabrocka-Hybel A, Pach D et al. Current and future medical therapy, and the molecular features of adrenocortical cancer. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* [Internet] 2012; 7: 132–145.
18. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22: 838–845.
19. Ghataore L, Chakraborti I, Aylwin S et al. Effects of mitotane treatment on human steroid metabolism: implications for patient management. *Endocr Connect* 2012; 1: 37–47.
20. Bielska M, Parviainen H, Kiiveri S et al. Review paper: origin and molecular pathology of adrenocortical neoplasms. *Vet Pathol* 2009; 46: 194–210.
21. Soon PS, Sidhu SB. Molecular basis of adrenocortical carcinomas. *Minerva Endocrinol* 2009; 34: 137–147.
22. Macfarlane DA. Cancer of the adrenal cortex. The natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl* 1958; 23: 155–186.
23. Podgórska J, Cieszanowski A, Bednarczuk T. Adrenal imaging. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 71–81.
24. Harrison B. The indeterminate adrenal mass. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2012; 397: 147–154.
25. Kebapci M, Kaya T, Gurbuz E et al. Differentiation of adrenal adenomas (lipid rich and lipid poor) from nonadenomas by use of washout characteristics on delayed enhanced CT. *Abdom Imaging* 2003; 28: 709–715.
26. Johanssen S, Fassnacht M, Brix D et al. Adrenocortical carcinoma. Diagnostic work-up and treatment. *Urologe A* 2008; 47: 172–181.
27. Reibetanz J, Kroiss M, Deutschbein T et al. German adrenocortical carcinoma registry. Surgical therapy results and follow-up treatment. *Chirurg* 2012; 83: 528–535.
28. Ozcan Kara P, Kara T, Kara Gedik G et al. The role of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiating between benign and malignant adrenal lesions. *Nucl Med Commun* 2011; 32: 106–112.
29. Lee J, Evans D, Hickey R et al. Unknown primary cancer presenting an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of incidentalomas. *Surgery* 1998; 124: 115–119.
30. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF et al. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 2001; 25: 914–926.
31. Kasperlik-Zaluska AA, Słowińska-Szrednicka J, Rosłonowska E et al. Bilateral, incidentally found adrenal tumours — results of observation of 1790 patients registered at a single endocrinological centre. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 69–73.
32. Bittner IV JG, Brunt LM. Evaluation and management of adrenal incidentaloma. *J Surg Oncol* 2012; 106: 557–564.
33. Glinicki P, Jeske W, Bednarek-Papierska L et al. Chromogranin A (CgA) in adrenal tumours. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 358–362.
34. Else T, Williams Ar, Sabolch A et al. Adjuvant therapies and patient and tumor characteristics associated with survival of adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 99: 455–461.
35. Berruti A, Fassnacht M, Haak H et al. Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 832–838.
36. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22: 838–845.
37. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg* 2012; 255: 363–369.
38. Icard P, Goudet P, Charpenay C et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001; 25: 891–897.
39. Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60: 1055–1065.
40. Berruti A, Fassnacht M, Baudin E et al. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. *J Clin Oncol*. 2010; 28: e401–402; author reply e403.
41. Chortis V, Taylor AE, Schneider P et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 α -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 161–171.
42. Kasperlik-Zaluska AA, Cichoński A. Clinical role of determination of plasma mitotane and its metabolites levels in patients with adrenal cancer: Results of a long-term follow-up. *J Exp Ther Oncol* 2005; 5: 125–132.
43. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 2816–2823.
44. Kasperlik-Zaluska AA, Zgliczyński W, Słapa RZ et al. Retroperitoneal hemorrhage from adrenocortical carcinoma as a poor prognostic factor. *Int J Biomed Sci* 2008; 4: 78–81.
45. Słapa RZ, Kasperlik-Zaluska AA, Polanski JA et al. Three-dimensional sonography in diagnosis of retroperitoneal hemorrhage from adrenocortical carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2004; 23: 1369–1373.
46. Ghataore L, Chakraborti I, Aylwin SJ et al. Effects of mitotane treatment on human steroid metabolism: implications for patient management. *Endocr Connect* 2012; 1: 37–47.
47. Lehmann T, Wrzesiński T, Jagodzinski P. The effect of mitotane on viability, steroidogenesis and gene expression in NCI-H295R adrenocortical cells. *Mol Med Rep* 2013; 7: 893–900.
48. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 263–270.
49. Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 386–394.
50. Baszko-Błaszyk D, Ochmańska K, Waśko R et al. Pregnancy in a patient with adrenocortical carcinoma during treatment with mitotane — a case report. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 186–188.
51. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2189–2197.
52. Urup T, Pawlak WZ, Petersen PM et al. Treatment with docetaxel and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma, a phase II study. *Br J Cancer* 2013; 108: 1994–1997.
53. Fassnacht M, Hahner S, Polat B et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4501–4504.
54. Ho J, Turkbey B, Edgerly M et al. Role of radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer J* 2013; 19: 288–294.
55. Juszcak A, Grossman A. The management of cushing's disease - from investigation to treatment. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 166–174.
56. Almeida MQ, Fragoso MCBV, Lotfi CFP et al. Expression of insulin-like growth factor-II and its receptor in pediatric and adult adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3524–3531.
57. Doghman M, Cazareth J, Lalli E. The T cell factor/beta-catenin antagonist PKF115-584 inhibits proliferation of adrenocortical carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3222–3225.
58. Quinkler M, Hahner S, Wortmann S et al. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2057–2062.

Polish version

Wstęp

Rak kory nadnercza (ACC, *adrenocortical cancer*) jest nowotworem złośliwym występującym z częstością 0,5–2 przypadków na milion rocznie [1, 2]. Częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn (wskaźnik zachorowań kobiet w stosunku do mężczyzn wynosi około 2,5–3:1) [3].

Guzy czynne hormonalnie występują częściej u kobiet niż u mężczyzn. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: w pierwszej oraz piątej dekadzie życia [1, 2, 4]. W ciągu dwóch ostatnich dekad dokonał się znaczący postęp w rozumieniu biologii molekularnej ACC, jakkolwiek nadal ma to niewielki wpływ na przeżycie pacjentów. Wydaje się, że najczęstsze zaburzenia w ACC dotyczą dwóch

szlaków sygnałowych: szlaku Wnt/ kateniny oraz szlaku IGF-2. Jednakże dotychczasowe dane wskazują, że prawdopodobnie zaburzenia te nie są wystarczające do powstania transformacji nowotworowej. Jednak główne czynniki odpowiedzialne za patogenezę ACC nadal pozostają nieznane [5]. Rzadkość występowania choroby podziałała stymulująco na rozwój w kierunku wynalezienia nowych metod terapeutycznych. Niezwykle potrzebne są nowe koncepcje leczenia ACC. Obecnie wysiłek wielu grup ma charakter międzynarodowy i skierowany jest na rozszerzenie genomiki oraz sekwencjonowania nowej generacji. Mijamy nadzieję, że doprowadzi to do lepszego zrozumienia patogenezy ACC i tym samym do stworzenia lepszych opcji terapeutycznych [5].

Patogeneza i aspekty molekularne

Guzy nadnerczy występują często jako jedna ze składowych zespołów dziedzicznych, genetycznie uwarunkowanych, takich jak: zespół Li-Fraumeni (LFS) (mutacja genu *TP53* 17p13), zespół Beckwitha-Wiedemanna (defekt imprintingu genomowego 11p15), zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN1) (mutacja genu *MEN1* 11q13), zespół Carneya (CNC) (mutacja genu *PRKAR1A* 17q23-q24), czy zespół nadnerczowo-płciowy. Geny biorące udział w rozwoju powyższych zespołów odgrywają także rolę w patogenezie guzów nadnerczy występujących sporadycznie. Rak kory nadnerczy również występuje w postaciach zarówno sporadycznej, jak i powstającej na podłożu dziedzicznych zespołów genetycznych, szczególnie zespołu Li-Fraumeni, zespołu Beckwitha-Wiedemanna, zespołu Gardnera (zmiany w zakresie 5q21, genu *APC* i szlaku Wnt), MEN 1, zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2) (mutacja genu *RET*), zespołu McCune'a-Albrighta (mutacja genu *GNAS1* 20q13) oraz CNC [6–9]. Mutacje białka p53 w komórkach germinalnych występują u około 4% pacjentów z ACC i u około 70% pacjentów z LFS [10]. Innym istotnym genem biorącym udział w patogenezie ACC jest *CTNNB1* (3p21) dla β -kateniny [11]. Dwoma najczęstszymi zaburzeniami obserwowanymi dotychczas w ACC są nadekspresja IGF-2 oraz konstytutywna aktywacja szlaku Wnt/ β -katenina [5]. Gen *IGF2* (11p15) jest odpowiedzialny za wzrost oraz apoptozę komórek poprzez interakcję IGF-2 z receptorem IGF-1. Połączenie IGF-2 z receptorem IGF-1 aktywuje dwa szlaki biorące udział w karcynogenezie PI-3/AKT/mTOR oraz Raf/MEK/MAPK działające poprzez inicjację proliferacji oraz migracji komórek. W wielu typach komórek aktywacja receptora IGF-1 koreluje z progresją guza oraz złym rokowaniem [9]. Ponadto akumulacja β -kateniny wykrywana na drodze znakowania immunohistochemicznego w więcej niż 50% przypadków chorych

z gruczolakiem nadnerczy (ACA, *adrenocortical adenoma*) i ACC wiąże się z gorszym całkowitym przeżyciem [5, 9]. Inne szlaki potencjalnie związane z patogenezą ACC wiążą się ze ścieżką sygnałową Notch i zaburzeniami na poziomie microRNA [5]. Obniżony poziom miR-195 i podwyższony poziom miR-483 były obserwowane u pacjentów z najgorszym rokowaniem [9]. Dalsze wyczerpujące informacje o zaburzeniach molekularnych obserwowanych w ACC przedstawiono w dostępnych już doniesieniach [5, 9].

Klasyfikacja kliniczna

Klasyfikacja TNM dla ACC została zaproponowana w latach 2003 i 2004 przez *Union for International Cancer Control* (UICC), a następnie została zweryfikowana przez *European Network for the Study of Adrenal Tumors* (ENSAT). Ze względu na fakt, że klasyfikacja ENSAT lepiej odzwierciedla rokowanie pacjentów, jest zalecana zarówno do stosowania w praktyce klinicznej, jak i do celów naukowych [12].

Stadia

Zgodnie z klasyfikacją ENSAT, stadia I oraz II dotyczą pacjentów z guzami nieinwazyjnymi o wymiarach odpowiednio ≤ 5 cm i > 5 cm, bez zajęcia węzłów chłonnych i bez przerzutów odległych. Do stadium III kwalifikuje się pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych, naciekaniem okolicznych tkanek, czy obecnością zatorów z komórek nowotworowych. Stadium IV dotyczy chorych, u których stwierdza się towarzyszące przerzuty odległe [12].

Objawy

Większość ACC występuje pod postacią znacznej wielkości guza. U tych pacjentów objawy zwykle są związane z masą guza i uciskiem na okoliczne tkanki. Pierwszymi dolegliwościami zwykle są: utrata masy ciała, nudności, uczucie pełności w jamie brzusznej, bóle pleców oraz inne związane z przerzutami odległymi najczęściej lokalizującymi się w płucach (45%), wątrobie (42%) i węzłach chłonnych (24%) [13].

Chociaż w 60–70% ACC to guzy aktywnie wydzielające hormony, nie zawsze towarzyszą im kliniczne objawy nadczynności kory nadnerczy związane z hiperkortyzolemią, wirylizacją czy ginekomastią (tab. I). Można tłumaczyć to niedostateczną produkcją hormonów steroidowych, związaną ze zwiększoną produkcją jedynie ich prekursorów. U 30–40% dorosłych pacjentów obserwuje się kliniczny obraz zespołu Cushinga z klasycznymi objawami bawolego karku, twarzy księżycowatej, osteoporozy, nadciśnienia oraz świeżo rozpoznanej cukrzycy. Pozostałe 20–30% pacjentów

Tabela I. Częstość występowania objawów związanych z guzem nadnerczy (za zgodą [4])

Objaw	Częstość występowania
Zespół Cushinga	30%
Androgenizacja	22%
Feminizacja	10%
Pierwotny hiperaldosteronizm	2,5%
Mieszane zaburzenia hormonalne	35%
Policytomia	< 1%
Hiperkalcemia	< 1%
Hipoglikemia	< 1%

prezentuje objawy w postaci wirylizacji z towarzyszącym hirsutyzmem, zaburzeniami cyklu miesięcznego, czy zaburzeniami libido [14]. U mężczyzn nadprodukcja estrogenów może prowadzić do rozwoju ginekomastii lub obniżenia libido [15]. W niektórych rzadkich przypadkach, grożących ciężkimi powikłaniami może dojść do rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej bądź też hipoglikemii niezwiązanej z występowaniem guza insulinowego (NICTH) [16].

Guzy nadnerczy u dzieci przeważają u dziewczynek i często towarzyszą im objawy kliniczne, wśród których najczęstszym objawem jest wirylizacja (84,2%). Z kolei zespół Cushinga bez cech wirylizacji u dzieci występuje niezwykle rzadko (5,5%) [17, 18].

Diagnostyka

Badania laboratoryjne

W obecnej chwili diagnostyka biochemiczna guzów nadnerczy obejmuje badanie stężenia hormonów steroidowych w osoczu i w moczu, a także ocenę dobowego rytmu i możliwości zahamowania ich wydzielania (tab. II).

Wstępna diagnostyka dotyczy oceny stężenia hormonów w osoczu, co potencjalnie może służyć również jako marker biochemiczny nawrotu ACC w poszczególnych grupach pacjentów.

Do różnicowania zmian kory i rdzenia nadnerczy stosuje się zarówno badania biochemiczne (osoczowe stężenia katecholamin i metanefryn), jak i diagnostykę obrazową (CT oraz scyntyografię). Określanie profilu steroidów w moczu (USP, *urinary steroid profiling*) jest bardzo skuteczną metodą różnicującą ACC od pozostałych zmian w nadnerczach. Profilu steroidów w moczu może również służyć do diagnostyki niewydolności kory nadnerczy po zabiegu chirurgicznym oraz monitorowania nawrotu choroby [14]. Dostępność do badań USP w zaledwie kilku ośrodkach na świecie (np. Kings College London w Wielkiej Brytanii) jest związana jedynie z wysoką ceną badania.

Tabela II. Zalecane badania hormonalne u pacjentów z podejrzeniem lub wykrytym ACC (zalecenia według ACC working group of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT, Maj 2005)

Testy hormonalne	
Nadmierne wydzielanie Glukokortykoidów (minimum 3 z 4 testów)	— test hamowania deksametazonem „test krótki” (1 mg, 23:00 h) — wolny kortyzol w moczu (zbiórka dobową — 24 h) — stężenie kortyzolu w surowicy — stężenie ACTH w surowicy
Steroidy płciowe oraz prekursor steroidowe	— DHEA-S (surowica) — 17-OH-progesteron (surowica) — androstenedion (surowica) — testosteron (surowica) — 17beta-estradiol (surowica, jedynie u mężczyzn oraz u kobiet w okresie postmenopauzalnym)
Nadmierne wydzielanie Mineralokortykoidów	— potas (surowica) — wskaźnik aldosteron–renina (tylko u pacjentów z obecnością nadciśnienia tętniczego i/lub hipokaliemią)
Wykluczenie pheochromocytoma	— wydzielanie metoksykatecholamin z moczem (dobowa zbiórka moczu — 24h) — meta- i normetanefryny (osocze)
Diagnostyka obrazowa	
	— CT lub MRI jamy brzusznej oraz CT klatki piersiowej — scyntygrafia kości (w przypadku podejrzenia zmian o charakterze metastatycznym) — FDG-PET (opcjonalnie)
Monitorowanie pacjenta „follow-up”	
	— CT or MRI jamy brzusznej oraz CT klatki piersiowej, co 2–3 miesiące (w zależności od zastosowanej metody leczenia)

W Kings College Hospital USP jest stosowane rutynowo w diagnostyce przed zabiegiem operacyjnym. Jeśli wyniki USP normalizują się tuż po zabiegu radykalnego usunięcia guza, metoda ta może posłużyć jako narzędzie diagnostyczne we wczesnym wykrywaniu wznowy choroby nowotworowej. Interesujące jest to, że mimo wpływu mitotanu na test USP, nadal może on być wykorzystywany do wczesnego wykrywania nawrotu choroby [19].

Histopatologia

Wynik badania histopatologicznego powinien zawierać informacje potwierdzające pochodzenie zmiany z tkanki kory nadnerczy (np. w barwieniu SF1), dostar-

czać informacji o skali Weissa, doszczętności resekcji, markerze proliferacji Ki-67. Ma to na celu wytyczenie prawidłowych ścieżek dalszego leczenia. Dwa duże badania przeprowadzone przez ENSAT wykazały, iż stopień proliferacji oceniany przy pomocy markera Ki-67 jest najbardziej istotnym markerem prognostycznym, zarówno w przypadku stadiów ograniczonych do nadnerczy, jak i inwazyjnych ACC [5]. Skala Weissa, która należy obecnie do najczęściej stosowanych, łączy w sobie dziewięć parametrów morfologicznych, z których trzy dotyczą morfologii (struktura cytoplazmy, architektonika guza, obecność martwicy), trzy kryteria są cytologiczne (atypia jądrowa, aktywność mitotyczna, obecność mitoz atypowych), trzy związane ze stopniem naciekania okolicznych tkanek (inwazja zatok żylnych, sinusoid i torebki). Choć istnieją ściśle określone kryteria dla każdej z cech, niektóre przypadki są całkowicie jasne i klarowne, a inne pozostają dyskusyjne (architektonika guza, obecność martwicy, inwazja naczyń lub torebki). Klasyfikacja guzów onkocytarnych i guzów występujących u dzieci stanowi nawet większe wyzwanie, ponieważ nie wszystkie wyżej wymienione cechy skali Weissa mają takie same znaczenie rokownicze w guzach tego typu. Punktacja w skali Weissa powyżej 2 sugeruje ACC. Wymagane jest, aby oceniał ją patolog z dużym doświadczeniem. Dlatego też, odkrycie specyficznych markerów molekularnych, jak na przykład ekspresja IGF-2 jest nadal wyczekiwane [20, 21].

Wysoka aktywność mitotyczna, atypia jądra komórkowego, obecność mitoz atypowych i naciekanie naczyń sugerują wysoki stopień złośliwości. Podczas diagnostyki stosuje się także skalę McFarlane, w której stadia 1 i 2 wiążą się z lepszym przeżyciem niż stadia 3 i 4, związane z przerzutami odległymi [22].

Immunohistochemia

Badania wskazujące na rolę Ki-67 w rozróżnianiu zmian łagodnych od złośliwych guzów nadnerczy zaznaczają, że znacząco wyższa ekspresja Ki-67 (> 10%) koreluje z gorszym rokowaniem. Co więcej, charakteryzuje się wysoką wartością diagnostyczną. Utrata funkcji supresorowej genu *TP53* jest częstą molekularną podstawą powstawania nowotworów złośliwych u człowieka. Badania dowodzą ponadto o statystycznie znamiennej korelacji między ekspresją p53, p21 i wartości Ki-67, a diagnostyką różnicową pomiędzy gruczolakiem i rakiem kory nadnerczy [7]. Najlepsze rezultaty osiągnięto poprzez zastosowanie połączenia stopnia ekspresji IGF-2 z wartością Ki-67, uzyskując czułość na poziomie 96% i 100% swoistości w diagnozowaniu ACC [23].

Metody obrazowe

Współczesne metody obrazowania znacznie ułatwiają diagnostykę i ocenę stopnia zaawansowania klin-

icznego chorych z ACC. Metodami stosowanymi z wyboru są tomografia komputerowa (CT) oraz rezonans magnetyczny (MRI). Ich rola w różnicowaniu raka kory nadnerczy i gruczolaków ma coraz większe znaczenie. Coraz częściej pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem 18-fluorodeoksyglukozy (FDG-PET) również jest pomocna w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych.

Wykazano jednakową czułość CT oraz MRI. Tomografia komputerowa bez użycia kontrastu pozwala na wykrycie 95% guzów nadnerczy oraz ocenę stopnia złośliwości większości z nich [23]. Nadal wielkość zmiany mierzona w CT czy MRI jest najbardziej specyficznym wskaźnikiem złośliwości guza. Guzy o rozmiarach 5–6 cm stanowią jednak wyzwanie diagnostyczne. Tomografia komputerowa pozwala na dokładną ocenę cech guza, takich jak jego wielkość, kształt, homogenność oraz obecność zwapnień. Wielkość guza ma istotny związek z ryzykiem złośliwości zmiany [23]. Wprowadzenie badań dynamicznych, przy użyciu MRI z kontrastem, wnosi dodatkowe informacje o znalezionych już zmianach. Obrazowanie wolumetryczne 3T-MRI jest związane z nadzieją udoskonalenia czułości i specyficzności diagnozowania ASA o niskiej zawartości tkanki tłuszczowej [24]. Przy użyciu powyższych technik prawdopodobnie możliwe będzie diagnozowanie ubogich w tkankę tłuszczową, nieheterogennych gruczolaków o dużych rozmiarach [25–27]. Rak kory nadnercza zwykle występuje pod postacią jednostronnego guza wielkości powyżej 5–6 cm (średnia wielkość w momencie rozpoznania to ok. 10 cm), zwykle uciskającego nerwę. Poza wielkością guza jego heterogenność, obecność ognisk martwicy, brak wyraźnego odgraniczenia, niska zawartość tkanki tłuszczowej, wysoka gęstość, występowanie pseudotorbieli oraz zwapnień zdają się korelować ze stopniem złośliwości [26, 27]. Co więcej, zmiany o gęstości > 10 jednostek Hounsfielda (HU) w CT z kontrastem, zmiany z opóźnionym > 50% lub około 35HU wypłukiwaniem kontrastu powinno się podejrzewać ACC [4, 13, 23, 26]. Scyntygrafia kości ma istotne znaczenie w wykrywaniu przerzutów do kości, jakkolwiek może dawać fałszywie pozytywne wyniki u pacjentów z zespołem Cushinga z uwagi na przebudowę tkanki kostnej i możliwe złamania. Najnowsze doniesienia mówią o użyteczności 18-FDG-PET w różnicowaniu zmian łagodnych od złośliwych w guzach nadnerczy [28]. W przypadkach guzów z SUV max > 10 powinno się podejrzewać ACC [24]. Co więcej, trwają badania dotyczące użyteczności 11C-metomidatu w diagnostyce ACC i ASA [26,28].

Inne metody diagnostyczne

BAC (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa)

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa nie jest stosowana w codziennej praktyce klinicznej przede wszystkim

ze względu na wysokie ryzyko rozsiewu nowotworu w przypadku guzów złośliwych [29–31] z wyjątkiem podejrzenia obecności zmian przerzutowych w nadnerczach [29]. Uważa się także, że biopsja może skutkować powikłaniami mogącymi utrudnić zabieg operacyjny. Wskazaniem do BAC są podejrzenie infekcji lub przerzutów do nadnerczy [32]. Według Fassnacht i wsp. potencjalna korzyść z biopsji istnieje w przypadku pacjentów z rozsianą chorobą niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, u których nie udało się zdiagnozować choroby innymi dostępnymi metodami, oraz u pacjentów z podejrzeniem nieaktywnych hormonalnie guzów, a także chorobą nowotworową o innym punkcie wyjścia niż nadnercza [5].

Jeśli niezbędne jest wykonanie biopsji, sprawą niezwykle ważną jest wykluczenie najpierw obecności guza chromochłonnego, by zapobiec potencjalnemu rozwojowi przełomu katecholaminergicznego [33].

Markery prognostyczne

U osób dorosłych to produkcja kortyzolu, wysoki stopień zaawansowania oraz stopień złośliwości histologicznej są głównymi negatywnymi czynnikami rokowniczymi w ACC, mającymi wpływ na całkowite przeżycie oraz możliwy nawrót choroby [34].

Chociaż czynniki prognostyczne są istotne podczas podejmowania decyzji o wdrożeniu terapii adjuwantowej, niewiele z nich zostało określonych u pacjentów poddanych zabiegowi całkowitej resekcji ACC.

W najnowszych badaniach prowadzonych przez Berutti i wsp., po uwzględnieniu płci, wieku, stopnia zaawansowania klinicznego guza oraz terapii mitotaniem, wartość prognostyczna nadmiernego wydzielania kortyzolu była jednakowo wysoka, zarówno dla przeżycia wolnego od nawrotu RFS (ryzyko względne [HR, hazard ratio]: 1,30; 95% przedział ufności [CI, confidence interval], 1,04–2,62; istotność statystyczna $p = 0,02$), jak i całkowitego przeżycia OS (HR: 1,55; 95% CI, 1,15–2,09; $p = 0,004$). Interesujące jest to, że zastosowanie mitotanu miało związek z redukcją postępu choroby (sumowane HR: 0,65; 95% CI, 0,49–0,86; $p = 0,003$), ale nie zależało od aktywności hormonalnej guza jawnej klinicznie. Głównym ograniczeniem badania (na które zwrócili uwagę sami autorzy) jest fakt, że jedynie pacjenci prezentujący objawy zostali zakwalifikowani do grupy z hiperkortyzolemią, stąd też brak informacji o prognostycznej roli hiperkortyzolemii u pacjentów bez klinicznych objawów podwyższonego stężenia kortyzolu.

Podsumowując wykazano, że hiperkortyzolemia przebiegająca z objawami klinicznymi może być nowym czynnikiem prognostycznym u pacjentów po całkowitej resekcji ACC. Co ciekawe kliniczna jawność hiperkortyzolemii zdaje się nie mieć wpływu na skuteczność terapii adjuwantowej mitotaniem [35].

Międzynarodowy Pediatriczny Rejestr Guzów Nadnerczy (IPACTR, *International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry*), bazując na wieloczynnikowych analizach, donosi, że w guzach kory nadnerczy wykrytych w dzieciństwie stopień zaawansowania klinicznego, objawowe zaburzenia endokrynologiczne oraz wiek są, niezależnie od siebie, związane z rokowaniem [36].

Postępowanie

Ze względu na rzadkość występowania ACC, a także ograniczoną liczbę badań, istnieje niewiele opracowanych strategii postępowania terapeutycznego. Obecne stosowane standardy leczenia opracowano na podstawie opinii ekspertów z ośrodków specjalizujących się w prowadzeniu pacjentów z ACC. Ewaluacja najlepszych opcji terapeutycznych oraz badania dostarczające bardziej obszernych dowodów są w toku.

Obecnie wysiłek wielu międzynarodowych grup badawczych skierowany jest na rozszerzenie wiedzy o genomice i funkcji specyficznych białek w onkogenezie guzów nadnerczy oraz na użyciu metod nowej generacji podczas sekwencjonowania DNA, co ma przyczynić się do lepszego zrozumienia patogenezы oraz w efekcie doprowadzi do rozwoju skuteczniejszych terapii [5]. Jeśli tylko jest to możliwe, pacjenci powinni być leczeni według schematów badań klinicznych dostępnych na stronie www.clinicaltrials.gov.

Leczenie chirurgiczne

Nadal doszczętna resekcja pozostaje metodą leczenia z wyboru w wielu przypadkach nowotworów, w tym ACC. Najlepsze wskaźniki przeżycia dla I i II stadium osiąga się po zastosowaniu leczenia chirurgicznego [1]. Celem operacji jest przeprowadzenie doszczętnej resekcji (R0), na równi z resekcją *en bloc* zajętych tkanek i węzłów chłonnych [26, 37]. Jednak nawet po osiągnięciu resekcji R0 nawrót choroby jest częsty i występuje w około 85% [27, 37].

Pięcioletnie przeżycie dla ACC zależy od stadium zaawansowania choroby i wynosi odpowiednio dla stadium I — 60%, II — 58%, III — 24%, IV — 0% [38]. Resekcja całkowita R0 z odpowiednimi marginesami tkankowymi przeprowadzona przez doświadczony zespół chirurgów daje najlepsze wyniki u pacjentów w stadiach I–III. Proponuje się, aby kierownikiem zespołu operacyjnego był specjalista przeprowadzający powyżej 20 adrenalectomii w ciągu roku [5]. Wyższość zastosowania laparotomii wobec metod laparoskopowych nadal jest przedmiotem dyskusji. W przypadkach guzów nieinwazyjnych o wielkości < 10 cm metoda laparoskopowa powinna być uznana za metodę równie skuteczną co adrena-

lektomia przeprowadzona drogą laparotomii z dojścia bocznego czy piersiowo-brzusznego, które uznane są za standardowe [27, 37, 39]. W niektórych ośrodkach wykonanie adrenalektomii drogą laparotomii wpłynęło na poprawę przeżycia całkowitego pacjentów [32]. Nawet jeśli przeprowadzono zabieg radykalnego usunięcia guza, u większości pacjentów dojdzie do rozwoju przerzutów w przeciągu 6–24 miesięcy [28].

Wszyscy pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu powinni otrzymać mitotan jako leczenie z wyboru. U pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do leczenia operacyjnego terapia mitotaniem powinna być stosowana jako leczenie adjuwantowe [27, 39–41].

Badania wykazują, że leczenie chirurgiczne z długoterminową terapią adjuwantową mitotaniem okazały się najbardziej efektywną formą terapii pacjentów z ACC [42]. Według Niemieckiego Rejestru Raka Kory Nadnerczy (*German Adrenocortical Carcinoma Registry*) zalecane jest stosowanie terapii mitotaniem u pacjentów w stadiach I oraz II nawet po przeprowadzeniu resekcji doszczętniej i z Ki-67 < 10% [27, 39]. U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (np. po niedoszczętniej mikroskopowo resekcji — R1) powinna zostać zastosowana radioterapia łoży pooperacyjnej [43]. Nawet w przypadku wydłużenia czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby w wyniku zastosowania mitotanu, z dalszą poprawą osiągniętą w wyniku zastosowania radioterapii adjuwantowej, terapia łączona nie miała znaczącego wpływu na czas całkowitego przeżycia pacjentów, dlatego też nadal ten schemat leczenia pozostaje kontrowersyjny [34]. Ze względu na fakt, że ryzyko nawrotu choroby jest wysokie, wizyty kontrolne powinny być przeprowadzane przez minimum 5 lat [6]. Rak kory nadnercza jest często wykrywany w stadium bardzo zaawansowanym, więc pierwszym objawem choroby może być nawet nagły krwotok zaotrzewnowy będący zdarzeniem zagrażającym życiu. Jego wystąpienie jest złym czynnikiem prognostycznym [44]. Krwawienie zaotrzewnowe może być wykryte za pomocą trójwymiarowej ultrasonografii 3D. Co więcej ultrasonografia 3D power Doppler jest lepszą metodą niż ultrasonografia 2D, szczególnie w wypadku potrzeby identyfikacji unaczynienia guza [45].

MITOTAN [1-chloro-2-[2,2-dwuchloro-1-(4-chlorofenilo)-etylo]-benzen], izomer pestycydu DDD, toksyczny bezpośrednio dla komórek nadnerczy

Mitotan pozostaje głównym chemioterapeutykiem w terapii ACC stosowanym już od ponad 50 lat [28]. Podawany jest doustnie w formie tabletek 500 mg (Lysodren; HRA Pharma Paris, Bristol-Myers Squibb). Ze względu na wysoką specyficzność w stosunku do komórek raka kory nadnerczy jest lekiem z wyboru

u pacjentów z przerzutami odległymi, w terapii adjuwantowej, a także w przypadkach nawrotu choroby [27, 40, 41].

Kasperlik-Załużka i Cichocki w pracy poglądowej opierającej się na 40 latach doświadczenia w leczeniu ACC wykazują, że mitotan podany niezwłocznie po zabiegu operacyjnym wydaje się być bardziej skuteczny, niż w przypadku włączenia terapii w późniejszym terminie. Co więcej, znajduje zastosowanie z dobrym rezultatem w leczeniu zespołu Cushinga o etiologii nienowotworowej u pacjentów ze złą tolerancją antykortykosteroidów [42]. Mitotan wykazuje specyficzne działanie cytotoksyczne wobec mitochondriów komórek kory nadnerczy. Z doniesień wiadomo, że hamuje on biosyntezę kortyzolu *in vitro* oraz wzmacnia produkcję wydalanego z moczem 6β-hydroksykortyzolu oraz niezwiązanych polarnie metabolitów powstających z egzogenego kortyzolu [46]. Z ostatnich badań przedklinicznych wiadomo, że mitotan redukuje przeżywalność komórek NCIH295R (ludzka linia komórek ACC) poprzez indukcję apoptozy spowodowaną zwiększeniem aktywności kaspazy 3 oraz kaspazy 7. Badanie to wykazało, że mitotan znacząco hamuje ekspresję genów biorących udział w steroidogenezie, sekrecji kortyzolu oraz DHEAS [47]. Dokładny mechanizm tego działania w komórkach ludzkich wciąż jest badany. Mitotan ponadto zaburza obwodowy metabolizm steroidów, działa inhibicyjnie na pregnenolon i syntezę kortyzolu, hamuje odłączanie bocznych łańcuchów cholesterolu i reakcje 11-β-hydroksylacji, co indukuje CYP3A4 oraz hamuje 5-reduktazę, przyczyniając się do inaktywacji więcej niż 50% suplementowanego podczas terapii hydrokortyzonu [41]. Indukcja CYP3A4 ma znaczący wpływ na opiekę nad pacjentami z ACC poprzez obniżanie we krwi stężenia wielu stosowanych leków podawanych łącznie z mitotaniem [5]. Mitotan powoduje bezpośrednie hamowanie kory nadnerczy bez destrukcji jej komórek. Ghataore i wsp. doszli do wniosku, że mitotan powoduje trwale zmiany w metabolizmie kortyzolu, z których większość nie była uprzednio zauważona. Indukcja 6β-hydroksylacji tłumaczy raportowane spadki biodostępności kortyzolu. Mitotan jest także potencjalną sondą metaboliczną zachodzenia procesu 20β-hydroksylacji [46].

Kiedy stosować mitotan?

Mitotan jest zalecany w przypadkach nieoperacyjnego ACC zarówno aktywnych, jak i niemych metabolicznie guzów. W badaniach kontrolnych nadmierne wydzielanie hormonów występuje u 70–75% pacjentów. Monitorowanie stężenia leku (referencyjne wartości terapeutyczne wynoszą 14–20 mg/l) jest niezwykle istotne, ponieważ dobra odpowiedź na leczenie jest zależna od poziomu stężenia leku w osoczu [48, 49].

W długofalowych badaniach pacjentów z miejscowo zaawansowanym i przerzutowym ACC wykazano, że stężenie dwuchlorodwufenylotrzychloroetanu (O,P'-DDT, metabolit mitotanu) były ściślej związane z kliniczną poprawą lub remisją niż stężenie dwuchlorodwufenylodwuchloroetanu (O,P'-DDD; mitotan) [42]. Około 40% leku jest wchłaniane, 10% dawki jest wykrywalne w moczu jako rozpuszczalny w wodzie metabolit. W związku z akumulacją leku w tkance tłuszczowej osoczowy czas połowicznego rozpadu wynosi pomiędzy 18 a 159 dni. Ponadto mitotan jest wykrywalny we krwi nawet kilka miesięcy po zakończeniu terapii [26]. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki leku aż do momentu osiągnięcia jej maksymalnego dobrze tolerowanego stężenia w przypadkach uzyskania odpowiedzi klinicznej oraz wystąpienia tolerancji [50]. Możliwe działania niepożądane terapii mitotaniem to: wzrost aktywności aminotransferazy i fosfatazy alkalicznej, spadek stężenia leukocytów, erytrocytów i płytek krwi, w kilku opisanych przypadkach wystąpiła miastenia [42]. Co więcej u wszystkich pacjentów rozwija się niewydolność nadnerczy, co powoduje konieczność prowadzenia suplementacji dużymi dawkami hydrokortyzonu [5]. Spodziewane w bieżącym 2014 roku publikacje wyników badania ADIUVO (*Efficacy of Adjuvant Mitotane Treatment in Prolonging Recurrence-free Survival in ACC Patients at Low-intermediate Risk of Recurrence*) mają określić korzyści z zastosowania mitotanu w terapii adjuwantowej.

Terapia łączona

W zaawansowanym ACC mitotan nadal pozostaje standardem leczenia. Na bazie badania FIRM-ACT mitotan wraz z etopozydem, doksyrubicyną i cisplatyną stanowią linię pierwszego rzutu leczenia cytotoksycznego. Jednak szacuje się, że u większości pacjentów nastąpi progresja i konieczne będzie włączenie terapii kolejnego rzutu [51]. Możliwe jest zastosowanie terapii łączącej mitotan z na przykład docetaksem lub cisplatyną w przypadkach, gdy monoterapia mitotaniem nie przynosi efektów [52]. Trwające badania kliniczne, z których cztery aktualnie rekrutują pacjentów (NCT01832974, NCT01048892, NCT00777244, NCT01898715), dają nadzieję na wprowadzenie do praktyki nowych terapii łączonych [5].

Radioterapia

Niekiedy radioterapia jest zalecana jako leczenie paliatywne, w szczególności u chorych w zaawansowanych stadiach z objawowymi przerzutami do kości. Przeprowadzone metaanalizy sugerują, że radioterapia łoża pooperacyjnej powinna być stosowana u pacjentów z wysokim ryzykiem miejscowego

nawrotu [53]. W świetle aktualnej wiedzy, naukowcy zalecają zastosowanie terapii o całkowitej aktywności > 40 Gy (włącznie z pierwszą, bolusową dawką o wartości nawet do 50–60 Gy), stosując frakcje 1,8–2 Gy, do 4 Gy podczas pojedynczego podania [45, 56]. Istnieje kilka doniesień sugerujących potencjalną korzyść z paliatywnej radioterapii przerzutów do mózgu lub naciekania żyły głównej dolnej [56]. Jakkolwiek wartość radioterapii nadal pozostaje nie w pełni określona i ciągle trwają dyskusje szczególnie dotyczące jej zastosowania w przypadku nawrotu choroby [52–54].

Postępowanie w zespołach endokrynologicznych

Niezwykle istotne jest leczenie zespołów endokrynologicznych towarzyszących ACC, jako że mają one znaczący wpływ na jakość życia pacjenta i jego samopoczucie.

W większości przypadków dotyczy to chorych z zespołem Cushinga, u których zastosowanie metyraponu, ketokonazolu, etomidatu pozostaje najskuteczniejsze. Kabergolina, pazireotyld, mifepriston są rzadko stosowane ze względu na mniejszą skuteczność [55].

Terapia celowana

Wciąż słaby stopień poznania zaburzeń molekularnych biorących udział w rozwoju guza jest motorem wprowadzania kolejnych badań przedklinicznych i klinicznych mających na celu poszukiwanie punktów uchwytu dla terapii celowanych ACC. Wiele z nich dotyczy inhibitorów kinazy tyrozynowej i czynników antyangiogennych. Jak wcześniej wspomniano, aktywacja drogi IGF ma miejsce w ACC, co wpłynęło na rozpoczęcie kilku badań przedklinicznych związanych z hamowaniem IGF-1R. Badania dotyczące antagonisty IGF-1R NVP-AEW541 wykazały zależne od dawki hamowanie wzrostu ACC [56]. Badanie dotyczące antagonisty β -kateniny (PKF115-584) prowadzone przez Doghmana i wsp. już na etapie wstępnych badań przedklinicznych wykazało hamowanie transkrypcji oraz proliferacji linii komórek ACC [57]. Terapia celowana, ukierunkowana na czynniki wzrostu, powinna hamować wzmożoną angiogenezę, migrację komórek oraz ich proliferację. Wortmann i wsp. w badaniu 10 pacjentów z zaawansowanym ACC wykazali brak odpowiedzi na terapię łączoną bevacizumabem (monoklonalnym ludzkim przeciwciałem wiążącym VEGF) z capecytabiną. Terapia ta nie jest zalecana. Odnotowano jednak niewielką odpowiedź u pacjentów z zaawansowanym ACC na terapię erlotynibem (inhibitorem EGFR) połączonym z gemcytabiną [58]. Nadal trwają badania dotyczące innych inhibitorów EGFR i IGF-1R.

Kontrola po zakończeniu leczenia

Wytyczne ENSAT zalecają przeprowadzanie badań CT lub MRI co 2–3 miesiące w zależności od zastosowanej metody leczenia. Według Fassnacht i wsp. po pierwszych dwóch latach takiej oceny efektów leczenia można stopniowo wydłużyć przerwy między kolejnymi badaniami obrazowymi, jakkolwiek u pacjentów bez objawów choroby, zalecana jest kontrola minimum przez 10 lat od momentu zabiegu operacyjnego [5]. Grupa badawcza ENSAT pod przewodnictwem prof. Arta bada przydatność USP w ramach badań kontrolnych.

Wnioski

Mając do czynienia z pacjentem z nadmierną sekrecją hormonów nadnerczy oraz guzem nadnercza w badaniach obrazowych, powinno się mieć na uwadze, że ACC jest rzadkim (0.5–2:1 milion), złośliwym guzem o niejasnej patogenezie i złym rokowaniu. Pięcioletnie przeżycie nie przekracza 30%. Piśmiennictwo wskazuje na leczenie chirurgiczne jako leczenie z wyboru. Dodatkowo zastosowanie chemioterapii (mitotan) daje najlepsze rezultaty, gdy jest włączone tuż po zabiegu operacyjnym. Wykrywalność na wczesnym etapie choroby daje najlepsze szanse na przeprowadzenie zabiegu radykalnego, a zatem największe szanse na poprawę przeżycia pacjenta. W celu jak najwcześniejszego postawienia diagnozy oraz jak najszybszego podjęcia leczenia tak istotne jest połączenie diagnostycznych metod obrazowych, badań laboratoryjnych oraz testów molekularnych.

Doświadczenia autorów pracy

Rocznie autorzy pracy obserwują prawie 120 przypadków chorych ze zmianami w nadnerczach. Pacjenci z gruczolakami nadnerczy stanowią około 10% pacjentów oddziału. W 97,5% opisuje się zmiany łagodne, natomiast około 2,5% stanowią chorzy ze zmianami złośliwymi, przy czym jedynie 15% wszystkich zmian to zmiany hormonalnie aktywne. Powyżej 90% przypadków stanowią zmiany odkryte przy okazji wykonywania innych badań, incydentalomy. W historii pracy oddziału opisano łącznie powyżej 40 przypadków ACC. Diagnoza oraz leczenie ACC odbywa się w toku współpracy specjalistów z wielu dyscyplin, między innymi biochemików, radiologów, chirurgów, patologów, onkologów oraz specjalistów medycyny paliatywnej. Autorzy pracy rozwinęli swoje zainteresowania naukowe wokół patologii nadnerczy, czego owocem jest program naukowy wspierany przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej w ramach siódmej edycji Programu Pomostowego finansowanego przez Unię Europejską

(7th Framework Programme of European Union), związany z zastosowaniem przedklinicznych terapii celowanych w ACC, prowadzony we współpracy z *Kings College London University, Barts and the London, QMUL* oraz OCEDEM.

Z grupy pacjentów z ACC, którymi zajmowali się autorzy pracy, wybrano trzy przypadki najlepiej obrazujące wyzwania, przed którymi staje klinicysta w przypadku zetknięcia się ze złośliwymi guzami nadnerczy.

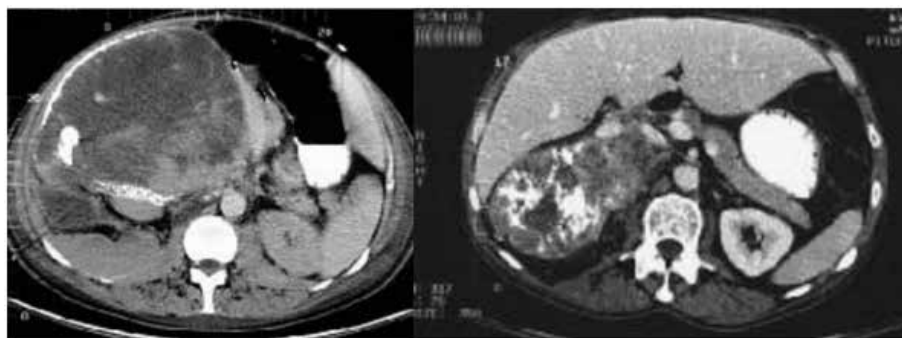
W pierwszym przypadku pokazano szybką progresję choroby, pomimo chirurgicznej resekcji guza i zastosowania chemioterapii mitotanem. Zaprezentowano również rzadki zespół paraneoplastyczny związany ze wzrostem stężenia IGF-2 oraz hipoglikemią niezwiązaną z nowotworem wysp trzustkowych (NICTH), które mogą rozwinąć się u pacjentów z ACC.

Drugi przypadek ukazuje przydatność oceniania poziomów stężenia osocznego steroidów w wykrywaniu oraz monitorowaniu ACC, a także możliwy sukces terapii łączonej przy zastosowaniu leczenia chirurgicznego, terapii mitotanem oraz radioterapii, nawet w przypadku resekcji R1 zmiany pierwotnej. Interesujący jest fakt, że druga pacjentka została zdiagnozowana już w wieku 27 lat, przy braku obciążenia ACC w wywiadzie rodzinnym. Dalsze badania genetyczne mogą być uzasadnione nie tylko dla celów naukowych, ale także w diagnostyce oraz poradnictwie genetycznym w przypadku chorych z wywiadem klinicznym jak w wyżej wspomnianym przypadku.

Trzeci przypadek podkreśla, że nawet po osiągnięciu radykalnej resekcji guza, przerzuty zarówno miejscowe, jak i odległe mogą pojawić się także w trakcie terapii adjuwantowej mitotanem. Dalsze interwencje onkologiczne (chemio- i radioterapia) spowolniły progresję choroby, jakkolwiek komplikacje zakrzepowozatorowe potwierdzały aktywny proces chorobowy. W takim przypadku można zastanawiać się czy terapia celowana mogłaby stać się leczeniem kolejnego rzutu i czy testy genetyczne znalazłyby swoje zastosowanie.

Przypadek 1

W lipcu 2005, 59-letnia pacjentka prezentująca objawy zespołu Cushinga i przerzuty do płuc została przyjęta do Kliniki. Na pierwsze objawy, które wystąpiły około 6 miesięcy wcześniej, składały się nowo zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze, stopniowy przyrost masy ciała, otyłość typu brzuszno-plethora, brunatne rozstępy oraz hirsutyzm. Pacjentka skarżyła się także na duszność, która nasiliła się na krótko przed przyjęciem do szpitala. Początkowo pacjentka była hospitalizowana na Oddziale Pneumonologii, gdzie w rutynowym RTG klatki piersiowej, a następnie CT uwidoczniono rozlane zmiany śródmiąższowe o charakterze sugerującym przerzuty. Ze względu na wykryty w badaniu obrazo-



Rycina 1. Niejednorodnie wzmacniająca się masa o wymiarach 85 × 70 × 110 mm z ogniskami martwicy oraz unaczynieniem patologicznym, obejmująca prawe nadnercze. Guz z uniejszczeniem w okolicy żyły głównej dolnej z podejrzeniem miejscowego nacieku

wym guz nadnercza została przeniesiona na Oddziału autorów pracy. W dniu przyjęcia na Oddział pacjentka była w stanie ciężkim. Zarówno TC jamy brzusznej, jak i MRI wykazały zmianę o wielkości 85 × 70 × 110 mm, heterogennej gęstości z ogniskami rozpadu, silnie wzmacniającą się po podaniu kontrastu, co sugerowało obecność obfitej sieci patologicznych naczyń. Zmiana przylegała do żyły głównej dolnej. Nie można było wykluczyć jej naciekania. Węzły chłonne jamy brzusznej nie były powiększone (ryc. 1)

Badania krwi oraz moczu potwierdziły rozpoznanie zespołu Cushinga (podwyższone poranne stężenie kortyzolu, utrata rytmu dobowego wydzielania kortyzolu, brak hamowania w teście z deksametazonem, wysokie stężenie steroidów w surowicy oraz w dobowej zbiorce moczu) (tab. 3). Po uprzednim hormonalnym przygotowaniu chorej (aminoglutetymid w dawce 250 mg, 4 × dziennie 1 tabl. przez okres 2 tygodni), kontrolę hiperkortyzolemii osiągnięto poprzez adrenalectomię prawostronną na drodze laparotomii. Mimo że całkowita resekcja zmiany nie była możliwa, ze względu na jej bezpośrednie przyleganie do żyły głównej dolnej, podjęto decyzję o przeprowadzeniu zabiegu celem znacznej cytoredukcji masy guza oraz poprawy kontroli aktywności hormonalnej zmiany. W badaniu histopatologicznym potwierdzono rozpoznanie ACC (pT4NxM1). Indeks proliferacji Ki-67 wynosił 25%. Kontynuowano terapię mitotanem (9,0 g/dobę) oraz substytucję hydrokortyzonem i prednizonem (40 mg i 10 mg).

W grudniu 2005 roku, mimo zastosowanej terapii mitotanem oraz następczej termoablacji zmian przerzutowych w wątrobie, doszło do progresji choroby (naciekanie na żyłę główną dolną, obecność rozsianych zmian zakrzepowych w jej obrębie od wysokości żył nerkowych do prawego przedsionka oraz znaczna progresja wielkości guza do 140 × 110 × 70 mm). Pojawiły się również nowe zmiany przerzutowe do wątroby.

Mimo stosowania terapii inhibitorami steroidogenezy (mitotan łącznie z aminoglutetymidem) utrzymy-

Tabela III. Kliniczne dane i wyniki hormonalne 3 pacjentów z ACC

	P1 F/59	P2 F/27	P3 F/27
T	6,01	4,25	4,99
17OH-PG	–	3,2	–
A	14,5	3,8	3,61
DHEA-S	5,0	312	286
UFC	3400,3	440	1510
Kortyzol 8.00/20.00	1556/1759	378,5/151,7	588/614
ACTH 8.00/20.00	< 10/< 10	49,6/13	11,3/< 10
Test hamowania deksametazonem (1 mg)	2790,9	78,4	579
Normeta/metanefryny – dobowa zbiórka moczu	–	289/115	98,9/17,7
17-KS	36,6	39,0	28,1
Czas obserwacji	15 miesięcy	3 lata	5 lat
Przeżycie	Zgon	Bez objawów choroby	Przetwarzanie danych

Zakresy referencyjne: Serum testosterone (T): 0,31–4,5 nmol/l; Serum 17 OH-Progesterone (17-OH PG): < 1,3 ng/ml; Serum androstendione (A): 0,3–3,5 ng/ml; Serum DHEAS: 34–430 µg/dl; 24-hour cortisol urinary excretion (UFC): 12–486 nmol/24 h; Serum cortisol: 8.00 101–536 nmol/dl; Plasma ACTH: 15–46 pg/ml; 1 mg test hamowania deksametazonem < 50 nmol/l; normeta/metanefryny dobowy zbiórka moczu: < 600 µg/24 h; 24-hour metanephrynes excretion: < 350 µg/24 h; 24-hour 17-ketosteroids excretion (17-KS): 6–14 nmol; NAD — no evidence of disease; DP — disease progression

wały się objawy hiperkortyzolemii, z których najsilniej zaznaczone były miopatia i duszność. W lipcu 2006 roku dołączyły się objawy hipoglikemii z towarzyszącą utratą przytomności przy glikemii 29 mg%. Stężenia C-peptydu oraz insuliny były niskie, przy wysokiej sekrecji IGF-2. Wobec nowego objawu, jakim była bezpośrednio zagrażająca życiu hipoglikemia, która została związana z progresją choroby i objawami zespołu paraneoplastycznego (sekrecja IGF2), chorą zakwalifikowano do chemioterapii cisplatyną (50 mg przez 3 dni) i etopozydem (170 mg przez 1 dzień). Pacjentka otrzymała łącznie

5 cykli, początkowo z istotną poprawą — obserwowano normalizację glikemii, normokaliemię oraz znaczną redukcję stężenia androgenów w surowicy.

W listopadzie 2006 roku, pomimo kontynuowania chemioterapii, w kolejnych badaniach obrazowych obserwowano dalszą progresję choroby z towarzyszącym nawrotem hipoglikemii. Pojawił się niedowład połowiczny prawostronny, afazja i zaburzenia świadomości narastające do śpiączki włącznie, wśród której objawów chora zmarła w grudniu 2006 roku.

Przypadek 2

Chora 27-letnia hospitalizowana w Klinice w 2011 roku 4 miesiące po porodzie, karmiąca piersią. Przed oraz po przebytej ciąży ciśnienie tętnicze krwi było prawidłowe, miesiączkowała regularnie, bez spadku masy ciała. W wywiadzie pacjentka podawała bóle okolicy lędźwiowej lewej występujące od 4 miesiąca ciąży. Przy przyjęciu do Kliniki nie obserwowano klinicznych objawów wirylizacji czy hiperkortyzolemii endogennej. Badanie USG jamy brzusznej, a następnie CT jamy brzusznej uwidocznili obecność guza nadnercza lewego 107 × 94 × 115 mm, ulegającego niejednorodnemu wzmocnieniu po podaniu kontrastu z 20–40 HU do 30–70 HU. Zmiana uciskała i modelowała górny biegun nerki lewej, przylegała do śledziony i ogona trzustki. Nie uwidoczniło patologicznych węzłów chłonnych w jamie brzusznej (ryc. 2).

W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznacznie podwyższone stężenie androstendionu, 17-OH-progesteronu oraz niepełne hamowanie w teście „overnight” z deksametazonem (tab. 3). Wobec klinicznego podejrzenia ACC chorą zakwalifikowano do adrenalectomii lewostronnej. Wypreparowano i usunięto duży, otorebkowany guz przekraczający 10 cm. Badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie ACC (pT3NxMx) z indeksem proliferacyjnym Ki-67 — 15%. Nowotwór miejscowo naciekał torebkę włóknistą nadnercza i wnikał w obręb otaczających tkanek miękkich. Na obrzeżach guza odnotowano obecność zatorów nowotworowych w świetle pojedynczych naczyń krwionośnych.

Wobec wysokiego ryzyka progresji choroby nowotworowej, zdecydowano o rozpoczęciu radioterapii łoży po usunięciu guza nadnercza. Łącznie chora otrzymała 54 Gy w 27 frakcjonowanych dawkach. Od czasu zabiegu włączono chemioterapię mitotanem pod kontrolą jego stężenia w surowicy (2,5 g/d) oraz substytucję hydrokortyzonem i prednizonem.

Po leczeniu chirurgicznym i radioterapii doszło do normalizacji stężenia androstendionu (do 0,5 ng/ml) oraz 17-OH-progesteronu (do 1,3 ng/ml), w związku z czym mogą one stanowić u chorej hormonalny marker progresji choroby. W badaniach obrazowych jamy brzusznej i klatki piersiowej (CT/MRI) wykonywanych



Rycina 2. Guz lewego nadnercza o wymiarach: 107 × 94 × 115 mm z niejednorodnym wzmocnieniem po podaniu kontrastu (od 20–40 HU do 30–70 HU). Guz modeluje lewą nerkę, przylega do śledziony oraz ogona trzustki

co 3 miesiące, nie wykazano, jak dotychczas, wznowy choroby nowotworowej. W rodzinie chorej nie stwierdzono przypadków ACC.

Przypadek 3

Pacjentka w wieku 27 lat została przyjęta do Kliniki w maju 2009 roku z powodu guza nadnercza lewego. W wywiadzie pacjentka 3 lata wcześniej przeżyła zabieg cholecystektomii metodą laparoskopową, powikłany maszyną zatorowością płucną. Zmianę w nadnerczu po raz pierwszy stwierdzono w badaniu USG, a następnie CT jamy brzusznej wykonanym 2 miesiące przed hospitalizacją z powodu dolegliwości bólowych jamy brzusznej, w którym opisano guz w lewym nadnerczu o średnicy 59 mm i gęstościach 27–33 HU, wzmacniający się niejednorodnie do 53–120 HU po podaniu kontrastu, wyraźnie odgraniczony, modelujący narządy sąsiadujące.

Przy przyjęciu pacjentka prezentowała objawy hiperkortyzolemii, takie jak twarz księżycowatą, bawoli kark, otyłość typu brzuszego oraz hirsutyzm. W wykonanych badaniach hormonalnych z odchyłami od wartości referencyjnych stwierdzono utratę rytmu dobowego wydzielania kortyzolu, wysokie dobowe wydalanie kortyzolu i 17-ketosteroidów z moczem, niskie stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) oraz całkowity brak hamowania kortyzolu w teście „overnight” po podaniu 1 mg deksametazonu (tab. 3). Na podstawie obrazu klinicznego i wyników przeprowadzonych badań hormonalnych u pacjentki rozpoznano ACTH-niezależny zespół Cushinga. Podjęto decyzję o leczeniu chirurgicznym.

Zabieg doszczętniej adrenalectomii lewostronnej przeprowadzono 2 tygodnie później, w czerwcu 2009 roku. W badaniu histopatologicznym rozpoznano

ostatecznie ACC. Zwraçały uwagę obszary martwicy oraz wysokie indeksy mitotyczny (8/50) oraz proliferacyjny (Ki-67 wynosiło 20%). Do leczenia włączono mitotan w dawce zależnej od jego stężenia w surowicy krwi oraz w celu substytucji osi glikokortykoidowej początkowo hydrokortyzon, a następnie prednizolon. Obserwowano regresję objawów hiperkortyzolemii. Pacjentka pozostawała pod opieką Poradni Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego oraz Wojewódzkiego Centrum Onkologii w Gdańsku. Jednak 6 miesięcy po zabiegu adrenaektomii stwierdzono obecność zmian wtórnych w wątrobie oraz wznowę miejscową (ryc. 3).

Klinicznie nie obserwowano nawrotu objawów hiperkortyzolemii. Pacjentkę ponownie operowano — usunięto guz z łoży po lewym nadnerczu, 2 i 3 segment wątroby, część przepony po stronie lewej, ogon trzustki, śledzionę oraz zmianę ogniskową w nerce lewej. We wszystkich badaniach histopatologicznych potwierdzono nawrót choroby. Pacjentka otrzymała 4 cykle chemioterapii, w skład której wchodziła streptozatocyna oraz 5-fluorouracyl, a także mitotan.

Mimo zastosowanego leczenia doszło do progresji choroby, w przebiegu której doszło do zakrzepicy głębokiej żył kończyny dolnej prawej powikłanej incydentem zatorowości płucnej. W kolejnych badaniach obrazowych uwidoczniono zmiany przerzutowe w płucach oraz śródpiersiu. W związku z tym pacjentkę zakwalifikowano do radioterapii śródpiersia (20Gy w 5 frakcjach), a następnie kolejnego schematu chemioterapii z zastosowaniem doksorubicyny, etopozydu i cisplatyny, którą pacjentka otrzymywała przez 8 miesięcy (8 cykli). Kolejne CT jamy brzusznej i klatki piersiowej uwidocznili znaczącą regresję zmian w porównaniu z badaniami poprzednimi, znaczne zmniejszenie pakietów węzłowych śródpiersia podobnie jak zmian ogniskowych w płucach i wznowy miejscowej. W kontrolnym CT, po zakończonym leczeniu, ponownie zaobserwowano progresję zmian wtórnych w płucach, w związku z czym zakwalifikowano chorą do ponownego leczenia onkologicznego według schematu



Rycina 3. W łoży pooperacyjnej widoczna owalna niejednorodna masa patologiczna. W lewym płacie wątroby widoczne dwie zmiany ogniskowe o charakterze wtórnym

cisplatyna, etopozyd. Po 3. cyklu chemioterapii u pacjentki wystąpił epizod zatorowości płucnej. W badaniu echokardiograficznym poza cechami przeciążenia jam prawego serca, stwierdzono uogólnioną hipokinezę z frakcją wyrzutową 30%, w związku z czym przerwano chemioterapię.

Obecnie pacjentka jest w dobrym stanie ogólnym, przechodzi regularne kontrole. Otrzymuje mitotan (pod kontrolą jego stężenia w surowicy), ponadto otrzymuje substytucję hydrokortyzonem, prednizolonem, fludrokortyzonem oraz profilaktykę przeciwzakrzepową. Dalsze leczenie onkologiczne uwarunkowane jest wynikami kontrolnego badania echokardiograficznego.

Podziękowania

Dr hab. n. med. Dorota Dworakowska otrzymała wsparcie w ramach programu POMOST/2012-5/3 Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, który współfinansowany jest przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego. Lek. med. Agata Pilecka jest doktorantką dr hab. n. med. Doroty Dworakowskiej w ramach powyższego programu.