






# Pierwotne chłoniaki nadnerczy jako interdyscyplinarny problem endokrynologiczny i hematologiczny — praktyczne wskazówki w zakresie diagnostyki i leczenia

## Primary adrenal lymphomas as interdisciplinary endocrinological and hematological problem: practical guidance on diagnosis and treatment

Joanna Szydełko<sup>1</sup>, Michał Litwińczuk<sup>2</sup>, Magdalena Szydełko<sup>3</sup>,  
 Monika Podhorecka<sup>4</sup>, Agnieszka Szymczyk<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 4 w Lublinie

<sup>3</sup>Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>5</sup>Zakład Transplantologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

### Streszczenie

*Mimo że pierwotne chłoniaki nadnerczy (PAL) są zaliczane do rzadko spotykanych nowotworów, to należy je uwzględnić w diagnostyce różnicowej niedoczynności kory nadnerczy oraz przypadkowo wykrytych zmian ogniskowych w obrębie gruczołów nadnerczowych, zwłaszcza zlokalizowanych obustronnie. Pierwotne chłoniaki nadnerczy cechują szybki wzrost, agresywny przebieg i złe rokowanie. Najczęściej są rozpoznawane w 6.–7. dekadzie życia, 2–7 razy częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. W obraz kliniczny wpisują się gorączka o nieznannej przyczynie, dolegliwości bólowe brzucha, ogólne osłabienie i utrata masy ciała, a w przypadku zmian zlokalizowanych obustronnie stosunkowo często obserwuje się objawy niedoczynności kory nadnerczy. Pierwotne chłoniaki nadnerczy mogą również przebiegać w sposób niemy klinicznie i być wykrywane jako incydentaloma. Badaniem z wyboru w diagnostyce PAL jest tomografia komputerowa (CT) jamy brzusznej celowana na nadnercza, połączona z oceną hormonalną. „Złotym standardem” w rozpoznawaniu PAL jest przeszczątkowa biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą ultrasonografii lub CT, która pozwala na postawienie ostatecznej diagnozy. Histopatologicznie zdecydowaną większość przypadków stanowi rozlany chłoniak z dużych komórek B. W leczeniu PAL zaleca się łączenie różnych rodzajów terapii, w tym immunochemioterapii/chemioterapii, leczenia chirurgicznego z następczą immunochemioterapią/chemioterapią i/lub radioterapią. W pracy dokonano interdyscyplinarnej analizy obrazu klinicznego, patogenety, metod diagnostycznych oraz strategii terapeutycznych, z uwzględnieniem rokowania dla poszczególnych podtypów PAL.*

**Słowa kluczowe:** gruczoły nadnerczowe, chłoniak pozawęzłowy, chłoniaki nie-Hodgkina, niedoczynność nadnerczy

**Hematologia 2020; 11, 3: 125–165**

**Adres do korespondencji:** Joanna Szydełko, Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin, tel. +48 81 72 44 668, faks +48 81 72 44 669, e-mail: jszydelko@interia.pl

## Abstract

*Primary adrenal lymphomas (PAL) are rare neoplasms that should be considered in the differential diagnosis of adrenal insufficiency and incidentally detected focal lesions within the adrenal glands, especially those located bilaterally. PAL are tumors characterized by a rapid growth, an aggressive course and a poor prognosis. The disease usually develops in the elderly, most often in the 6<sup>th</sup>–7<sup>th</sup> decade of life, 2–7 times more often in men than in women. The etiopathogenesis of PAL is complex, multifactorial and still not fully understood. The most commonly reported symptoms include fever of unknown origin, abdominal pain, fatigue, and weight loss. In the case of lesions localized on both sides, symptoms of adrenal insufficiency are relatively common. PAL may also be clinically silent and be detected as incidentalomas. The examination of choice in PAL diagnostics is computed tomography (CT) of the abdominal cavity aimed at the adrenal glands and combined with hormonal assessment. The gold standard in the diagnosis of PAL is percutaneous fine-needle aspiration biopsy under ultrasound or CT guidance, which allows for the final diagnosis. Histopathologically, the vast majority of cases are diffuse large B-cell lymphoma. It has been suggested to combine various methods of treatment, including immunochemotherapy/chemotherapy, surgery with subsequent immunochemotherapy/chemotherapy and/or radiotherapy. The purpose of the following systematic review was to perform an interdisciplinary analysis of the clinical picture, pathogenesis, diagnostic methods and current therapeutic strategies, taking into account the prognosis for individual PAL subtypes.*

**Key words:** adrenal glands, extranodal lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, adrenal insufficiency

*Hematologia 2020; 11, 3: 125–165*

## Wprowadzenie

Choroby nowotworowe układu limfatycznego wywodzące się pierwotnie z gruczołów endokrynych są bardzo rzadko rozpoznawane w codziennej praktyce klinicznej. Szacuje się, że stanowią mniej niż 8% wszystkich chłoniaków pozawęzłowych. Spośród narządów wydzielania wewnętrznego najczęściej rozpoznaje się pierwotne chłoniaki tarczycy [1].

Wtórne zajęcie gruczołów nadnerczowych uwidaczniane w trakcie diagnostyki radiologicznej jest stwierdzane w przebiegu 4–5% przypadków, jednak w badaniach autopsyjnych wykazuje się obecność procesu limfoproliferacyjnego w tej lokalizacji nawet u 25% pacjentów z chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) [2–4]. Pierwotne chłoniaki nadnerczy (PAL, *primary adrenal lymphoma*) są wyjątkowo rzadko rozpoznawane — stanowią zaledwie 0,5% wszystkich zmian ogniskowych zlokalizowanych w obrębie nadnerczy [5]. Do tej pory w dostępnej literaturze anglojęzycznej opisano nieco ponad 250 przypadków PAL zróżnicowanych pod względami histopatologicznym i klinicznym [3].

Mimo że pierwsze wzmianki na temat anatomii i roli układu chłonnego nadnerczy pojawiły

się w 1966 roku, to nadal w obecnej klasyfikacji nie ma jednoznacznych kryteriów rozpoznania PAL [6–9]. Większość autorów definiuje je jako potwierdzone histologicznie chłoniaki lokalizujące się jedno- lub obustronnie, bez jednoczesnego zajęcia węzłów chłonnych oraz innych narządów w okresie co najmniej 6 miesięcy od postawienia diagnozy, a także bez zaburzeń w obrazie morfologii i badaniu immunofenotypowym krwi obwodowej. Ponadto PAL można rozpoznać, gdy zajęte są węzły chłonne lub inny narząd pozawęzłowy, ale tylko w sytuacji, gdy zmiany ogniskowe w nadnerczach są jednoznacznie dominującą manifestacją chłoniaka [6, 10]. Mimo znacznego postępu w diagnostyce obrazowej, histopatologicznej, immunohistochemicznej, ocenie cytometrycznej, molekularnej i cytogenetycznej, ze względu na niespecyficzny obraz kliniczny, rozpoznanie PAL nadal stanowi wyzwanie kliniczne [6–10].

Ze względu na rzadkość występowania PAL oraz ich dynamiczny przebieg kliniczny stanowią one interdyscyplinarny, ważny problem w praktyce klinicznej lekarzy różnych specjalności (endokrynologów, hematologów, radiologów, chirurgów). Dane literaturowe dotyczące PAL obejmują opisy pojedynczych przypadków klinicznych oraz nielicznych serii przypadków. W artykule omówiono

epidemiologię, etiopatogenezę, najczęstsze manifestacje kliniczne, proponowane metody diagnostyczne oraz strategie postępowania terapeutycznego na podstawie dostępnej literatury z lat 2019–2020. W analizie uwzględniono artykuły w całości opublikowane w języku angielskim w bazach *PubMed* i *Medline*, które przeanalizowano przy użyciu słów kluczowych: „gruczolę nadnerczowe”, „chłoniak pozawęzłowy”, „chłoniak nie-Hodgkina”, „niedoczynność nadnerczy”.

## Epidemiologia i etiopatogeneza

Chłoniaki pozawęzłowe pierwotnie zlokalizowane w gruczolach nadnerczowych stanowią mniej niż 1% NHL i około 3% pierwotnych chłoniaków pozawęzłowych [11–14]. Są rozpoznawane 2–7 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, przy czym w przypadku chorych ze zmianami obustronnymi stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 2:1 [15–20]. Choroba rozwija się zwykle w 6.–7. dekadzie życia, a mediana zachorowań przypada na 68. rok życia, jednak mogą występować także u osób młodych [21–23]. Istnieją pojedyncze doniesienia literaturowe oparte na analizie pojedynczych przypadków klinicznych i ich serii, wskazujące na częstsze występowanie PAL wśród mieszkańców Azji (54%) niż Europy (21%), Ameryki Północnej (20%), Australii (2%), Ameryki Południowej (2%), czy Afryki (1%), jednak brakuje większych badań potwierdzających ewidentne uwarunkowania etniczne [5, 7].

Szacuje się, że około 78% przypadków PAL stanowi chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*) [24]. Innym podtypem pozawęzłowego chłoniaka z komórek B, który niezwykle rzadko może się lokalizować w nadnerczach, jest chłoniak z komórek płaszcz (MCL, *mantle cell lymphoma*) — w tym przypadku przebieg kliniczny jest bardzo zróżnicowany, tj. od postaci niemej klinicznie do agresywnej, cechującej się pierwotną opornością na leczenie [25]. Z kolei pozawęzłowe chłoniaki wywodzące się z obwodowych komórek T występują u 5–7% chorych z PAL [26]. Warto podkreślić, że opisywano także pojedyncze przypadki PAL wywodzących się z komórek T/NK, ale w przypadku nadnerczy stanowią one kazuistykę [27, 28]. Bardzo rzadko dokonywane jest również rozpoznanie pierwotnego chłoniaka śródnaczyniowego z dużych komórek B (IVLBCL, *intravascular large B-cell lymphoma*) manifestującego się jako *incidentaloma* nadnerczy [29, 30].

Etiopatogeneza PAL jest wieloczynnikowa i wciąż nie w pełni wyjaśniona. Istnieje wiele czyn-

ników o prawdopodobnym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym infekcyjne, immunologiczne, genetyczne i jatrogenne, jednak niekiedy nie można wykluczyć działania kilku mechanizmów patogenetycznych jednocześnie. W związku z tym, że prawidłowe gruczolę nadnerczowe nie zawierają utkania chłonnego, uważa się, że u podłoża rozwoju pierwotnych chłoniaków leżą przewlekłe choroby zapalne wywołujące długotrwałą stymulację układu odpornościowego, głównie autoimmunizacyjne zapalenie nadnerczy (AIA, *autoimmune adrenalitis*) związane z naciekiem limfocytów i stanowiące jednocześnie najczęstszą przyczynę niewydolności kory nadnerczy [4, 31]. Na podstawie metaanalizy dokonanej przez Rashidi i wsp. [7], obejmującej 187 przypadków, coraz częściej hipoteza ta jest podważana z powodu braku odnotowanych przypadków PAL poprzedzonych autoimmunizacyjnym procesem zapalnym w obrębie nadnerczy [7]. Niektórzy autorzy wskazują także na możliwą rolę krwiotwórczej tkanki spoczynkowej zbliżonej strukturą do *myelolipoma* występującego w nadnerczach, jednak do tej pory — ze względu na rzadkość występowania PAL — koncepcja ta nie została wystarczająco dobrze potwierdzona [19, 31, 32]. Kolejnymi czynnikami predysponującymi do rozwoju PAL są zaburzenia układu odpornościowego związane z wywiadem nowotworowym (15%), schorzeniami o podłożu autoimmunizacyjnym (13%), a także zakażeniami wirusowymi, w tym wirusem Epsteina-Bárr ([EBV, *Epstein-Bárr virus*] 50%), ludzkim wirusem niedoboru odporności ([HIV, *human immunodeficiency virus*] 4%), i poliowirusem Johna Cunninghama (JCV, *John Cunningham virus*) [1, 5, 24, 33–39]. Co prawda wprowadzenie terapii antyretrowirusowej HIV (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) przyczyniło się do zmniejszenia częstości występowania NHL, będących drugim co do częstości nowotworem u pacjentów zakażonych HIV (zaraz po mięsaku Kaposiego), jednak wciąż wzrasta liczba chorych z chłoniakami związanymi z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*) [35, 36]. Ponadto w okresie rozwiniętej już choroby, najprawdopodobniej w wyniku znacznego upośledzenia odporności, zakażenie HIV sprzyja wystąpieniu innych infekcji wirusowych oraz kumulowaniu się aberracji cytogenetycznych prowadzących do transformacji chłoniakowej. Zakażenie EBV, zwykle związane z predyspozycją do rozwoju endemicznej, sporadycznej postaci chłoniaka Burkitta, jest również ważnym czynnikiem etiologicznym innych NHL, zwłaszcza u osób z niedoborami odporności [1]. W pewnych warunkach, a zwłaszcza na skutek

upośledzonej odporności organizmu, stosowania leków steroidowych czy immunosupresyjnych, może dojść do reaktywacji, czyli przejścia wirusa z cyklu latentnego w lityczny i stymulacji proliferacji komórek docelowych przez EBV, co może sprzyjać rozwojowi choroby nowotworowej. Istnieją również pojedyncze doniesienia wskazujące na zależność między różnymi lekami immunosupresyjnymi, stosowanymi zarówno po transplantacji narządów, jak i w terapii chorób reumatologicznych, a występowaniem chłoniaków [1, 34]. Związek między przewlekłym podawaniem nawet małych dawek metotreksatu u chorych leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów a zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków był opisywany w literaturze, jednak zależność ta nie jest w pełni wyjaśniona. Duże znaczenie w patogenezie PAL mogą mieć również zaburzenia na poziomie molekularnym, a zwłaszcza mutacje w obrębie genów *p53* i *c-kit* [9]. W literaturze opisano jednak także liczne przypadki PAL nieoprowadzone przewlekłym procesem zapalnym, autoimmunizacyjnym czy zakażeniem o podłożu wirusowym, co skłania do poszukiwania kolejnych szlaków patogenetycznych pozwalających wyjaśnić etiologię PAL w tej grupie chorych [9].

### Obraz kliniczny — różne manifestacje pierwotnych chłoniaków nadnerczy

Pierwotne chłoniaki nadnerczy charakteryzują się zróżnicowanym obrazem klinicznym — od niemego klinicznie guza nadnercza, wykrywanego przypadkowo w badaniach obrazowych jamy brzusznej wykonywanych z innych przyczyn, po objawy wstrząsu krwotocznego [1, 5, 23]. W zdecydowanej większości przypadków PAL cechuje się szybkim wzrostem i agresywnym przebiegiem klinicznym, co pokazuje przeprowadzona przez autorów niniejszej pracy analiza 221 chorych (tab. 1) [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72]. Szacuje się, że tylko 1% PAL wykrywa się przypadkowo jako *incidentaloma* u pacjentów bez objawów [17, 21, 36]. U 46% chorych występuje gorączka, 26% pacjentów zgłasza dolegliwości bólowe brzucha, a u 24% stwierdza się utratę masy ciała z towarzyszącym osłabieniem i pogorszeniem stanu klinicznego [5, 23]. W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym we Francji w latach 1994–2014, obejmującym 28 chorych, wykazano, że u prawie 77% badanych obserwowano pogorszenie ogólnego samopoczucia, u 77% utratę masy ciała, natomiast u 42% występował

ból brzucha [40]. Niekiedy ból brzucha promieniujący do okolicy lędźwiowej może sugerować pierwotnie napad kolki nerkowej, będącej często pierwszym objawem kamicy nerkowej lub, w przypadku lokalizacji w prawej okolicy podżebrowej, wskazywać na epizod kolki żółciowej, co wymaga wnikliwej diagnostyki różnicowej [1, 18, 24, 32]. Guz rzadko jest zmianą wyczuwalną w badaniu palpacyjnym jamy brzusznej [5]. Zwykle w przypadku PAL nie stwierdza się hepatomegalii, splenomegalii ani powiększenia regionalnych i obwodowych węzłów chłonnych. W chwili rozpoznania limfadenopatia jest stwierdzana jedynie u 18% pacjentów z PAL, a zajęcie szpiku kostnego u 6% [39].

W 60–70% przypadków PAL zmiany obejmują oba nadnercza, choć mogą się także lokalizować tylko w jednym z nich, jednak wówczas częściej przebiegają bezobjawowo [13, 16, 19, 35–37, 41–47]. U ponad połowy chorych z PAL zlokalizowanych obustronnie stwierdza się cechy niedoczynności kory nadnerczy, w przeciwieństwie do lokalizacji jednostronnej, w której raczej nie obserwuje się klinicznych czy biochemicznych wykładników niewydolności gruczołów nadnerczowych, co prowadzi do opóźnienia rozpoznania [6, 7, 15, 20]. Niedoczynność nadnerczy rozwija się wtedy, gdy zajęte jest około 90% tkanki nadnerczowej na skutek nacieku i całkowitej jej destrukcji przez komórki limfoidalne [16, 31, 32]. Warto zauważyć, że nawet w przypadku obustronnych przerzutów nowotworowych do nadnerczy niedoczynność pojawia się jedynie w około 1% przypadków. Niektórzy autorzy sugerują, że jej częstsze występowanie w przebiegu PAL, nawet niezależnie od wielkości guza wahającej się od 4 do 17 cm<sup>2</sup>, może być związane z rozwojem PAL na tle występującego uprzednio autoimmunizacyjnego zapalenia nadnerczy lub bezpośrednio spowodowane przez cytokiny, wydzielane przez komórki chłoniaka, które — poprzez parakrynnie oddziaływanie w obrębie mikrośrodowiska gruczołów nadnerczowych — prowadzą do powstawania zaburzeń w ich obrębie [4, 7, 16, 20, 31]. Pierwotna niedoczynność kory nadnerczy najczęściej manifestuje hiperpigmentacją skóry (> 90%), zwłaszcza w okolicach eksponowanych na światło słoneczne, z brunatnym przebarwieniem łokci, linii zgięć na dłoniach i grzbiecie rąk, otoczek brodawek sutkowych, blizn, a niekiedy brązowych plam na błonie śluzowej jamy ustnej spowodowanych nadmiernym wydzielaniem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) i melantropiny (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*) wskutek niedostatecznego hamowania zwrotnego

**Tabela 1.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/PI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
1	M/58	DLBCL	Niedokrwistość od po- nad roku, zaburzenia funkcji wątroby, ból pleców, nocne poty, ogólne osłabienie, jadalność, F.UO, ciężka hipoglikemia, hipotensja	Obecna	Zmiany homo- genne, w T2WI w centrum zmia- ny wskazujące na martwicę i/lub krwotok, SUV maks. = 8,8 (PET/CT)	Obustronna	10	10	IV, 3 (2)	Biopsja igłowa pod kontrolą CT	Terapia substy- tucyjna GKS, 1 cykl CHOP, 6 cykli R-CHOP, radioterapia OUN (39 Gy), terapia DHAP	Początkowo CR po 6. cyklu, nawrót z przerzutami do mózgu oraz pojawienie się obustronnych zmian w nad- nerczach, zgon w 264. dniu od przyjęcia	Horiguchi, 2010 [41]
2	M/51	DLBCL	Ból brzucha	Nieobecna	Zmiany heterogenne	Obustronna	14	11	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą USG	6 cykli R-CHOP	CR (po 3 cy- klach), 6 mie- sięcy, żyje	Yang, 2010 [42]
3	K/69	DLBCL z zespo- łem he- mofago- cytowym	Zespół hemofagocy- towy, gorączka od miesiąca, jadalność, utrata masy ciała, zmęczenie, bicytopenia w badaniach labo- ratoryjnych (normo- chromiczna, mikrocycy- tarna niedokrwistość, małopłytkowość), ból w lewej okolicy łę- dźwiowej	Nieobecna	Hiperintensywne i homogenne zmiany bez martwicy, nie- prawidłowości sygnału tkanki tłuszczowej za- otrzewnowej	Obustronna	6,5	6,5	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą USG	6 cykli CHOP co 3 tygodnie — 2 cykle COP, na- stępnie 4 cykle 4 R-mini-CEOP z rytuksyma- bem	CR, 12 miesie- cy, chora żyje	Alaoua, 2011 [5]
4	K/55	DLBCL	Ból brzucha od 2 mies., bladeść powłok skórnych, utrata masy ciała	Obecna	Lite zmiany mar- twicze	Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja aspi- racyjna cien- koigłowa pod kontrolą USG	Terapia substy- tucyjna GKS	Zmarła, BD	Aggarwal, 2011 [22]
5	M/33	PTCL	Ból brzucha, gorączka, utrata masy ciała	Nieobecna	Zmiany hetero- genne, P: SUVmaks. = 13,3; L: SUVmaks. = 14,1	Obustronna	8,3 × 9 × 6	5,4 × 7,2 × 4	BD	Biopsja lapa- roskopowa	3 cykle: cyklo- fosfamid, hy- droksymocznik, winkrystyna, prednizolon	Żyje, kontynua- cja CHT	Santhosh, 2011 [26]

**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/PI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
6	K/74	DLBCL	BD	BD	BD	Jednostronna	Zajęte	–	BD	Chirurgiczna eksploracja i biopsja	BD	Ezer, 2011 [43]	
	M/62		BD	BD	Obustronna	BD	BD	BD	BD	BD	BD	BD	
7	M/53	DLBCL	Utrata masy ciała, gorączka, ból w lewej okolicy lędźwiowej od 2 mies.	Nieobecna	Zmiana w L nad- nerczu SUVmaks. = 17, zmiana 5 cm w okolicy bieguna dolnego nerki P z SUVmaks. = 6.3 (PET/CT)	Jednostronna	–	11	BD	Laparotomia z resekcją guza nadnercza L i P nerki ( <i>oncocytoza</i> ) (w kontrolnym CT po operacji progresja — zmiana w P nadner- czu), 6 cykli R-CHOP; na- stępnie 2 cykle rytuksymabu w monote- rapii, 3 cykle R-IEV 75%, ASCT	CR, 4 miesiące	Spyroglo, 2011 [44]	
M/62	DLBCL centrobla- styczny	Ból w lewej okolicy lędźwiowej, gruczo- lakorak gruczołu kro- kowego w wywiadzie, choroba Rendu-Oslera- -Webera	Obecna	Zmiany hetero- genne z części- wą martwicą, SUVmaks. P = 8; L = 11	Obustronna	7 × 3,5	10 × 7	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą USG	Terapia substy- tucyjna GKS, 3 cykle R-CHOP	PR po 3 cyklach		
K/60	DLBCL	Pogorszenie stanu ogólnego, utrata masy ciała, nocne poty, zmęczenie, ból w nadbrzuchu, ból w ramieniu, duszność wysiłkowa	Nieobecna	Symetryczne powiększone nadnercza, zmia- ny częściowo niehomogenne	Obustronna	BD	BD	BD	Adrenalekto- mia	Terapia substy- tucyjna GKS, obustronna adrenalekto- mia, 2 cykle CHOP	Zmarła 4 mies. od rozpoznania		
M/80	DLBCL wysokiego stopnia	Ból brzucha od 3 mies., wyczuwalna palpacyjnie masa tętniowa	Nieobecna	Heterogenna, płatowata zmia- na z martwicą	Jednostronna	–	12 × 11 × 7	BD	Biopsja cien- koigłowa pod kontrolą USG	8 cykli CHOP	CR, 60 miesięcy	Bhansali, 2011 [57]	



**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
9	K/41	DLBCL	Przejęciowy ból w L okolicy lędźwiowej, guz wykryty przypad- kowo	Nieobecna	Zmiana ognisko- wa z komponent- ną torbielowatą	Jednostronna	-	5 x 6 x 7	BD	Adrenalek- tomia lapa- roskopowa, R-EPOCH	CR, 6 mies., żyje	Smith, 2011 [69]	
10	M/56	DLBCL	Utrata masy ciała, zmęczenie	Obecna	P zmiana okrągła, dobrze odgrani- czona, UE: 26 HU, AP: 47 HU, PP: 75 HU, L zmiana owalna, słabo odgraniczona, UE: 28 HU, AP: 45 HU, PP: 76 HU, obie heterogenne, umiarkowanie wzmocniające się, T1WI: słabo hipointensywne, T2WI: hiperinten- sywne	Obustronna	6,1	7,9	BD	Adrenalekto- mia, 4 cykle CEOP	Progresja, zmarł po 10 mies.	Zhou, 2012 [6]	
	M/40		Ból brzucha, gorącz- ka, utrata masy ciała, zmęczenie		Owalne, dobrze odgraniczone zmiany, nieco nie- jednorodne, P: UE: 31 HU, AP: 39 HU, PP: 54 HU, L: UE: 35 HU, AP: 43 HU, PP: 56 HU, T1WI: nieznacznie hipointensywne, T2WI: hiperinten- sywne		10,8	12,3	BD	Adrenalekto- mia, 3 cykle CHOP	Progresja, zmarł po 7 mies.		

↑

**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2, cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
	K/70			Nieobecna	Podłużna, dobrze odgrani- czona zmiana, homogenna, nieznacznie wzmacniająca się, UE: 42 HU, AP: 58 HU, PP: 67 HU	Jednostronna	-	14,8	BD		Adrenalekto- mia, 4 cykle CHOP	CR, żyje 36 mies.	
	M/77		Ból brzucha, utrata masy ciała, zmęczenie		Zmiany nieregu- larne (P dobrze odgraniczona, UE: 37 HU, AP: 45 HU, PP: 55 HU, L słabo ograniczona, UE: 36 HU, AP: 47 HU, PP: 58 HU), nieco niejednorodne, nieznacznie wzmacniające się. T1WI: izoin- tensywne, T2WI: hiperintensywne	Obustronna	10,1	11,3	BD		Adrenalekto- mia, 6 cykli CHOP	Progresja, zmarł po 8 mies.	
	M/72		HE		Okragła zmia- na, dobrze odgraniczona, homogenna, nieznacznie wzmacniająca się, UE: 34 HU, AP: 42 HU, PP: 57 HU	Jednostronna	-	6,3	BD		Adrenalekto- mia, 4 cykle CHOP	CR, żyje 28 mies.	





**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
	M/61		Gośćka, utrata masy ciała, zmęczenie	Nieobecna	Owalna zmia- na, dobrze odgraniczona, homogenna, umiarkowanie wzmocniająca się, UE: 43 HU, AP: 56 HU, PP: 78 HU	Jednostronna	–	7,5	Biopsja igłowa	6 cykli CHOP	Częściowa odpowiedź, zmarł po 22 mies.		
11	M/62	DLBCL	Ból pleców, ból brzucha w P górnym kwadrancie od 8 tyg., sugerujące epizod kol- ki nerkowej, wymioty, utrata masy ciała	Nieobecna	Heterogenna, słabo wzmocnia- jąca się zmiana	Jednostronna	11 × 10 × 7,7	–	BD	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą CT	Zmiana nieresekcyjna, 6 cykli R-CHOP i radioterapia	CR 5 mies. od rozpoznania	Tanpi- tukpongse, 2012 [18]
12	K/32	DLBCL	Zlokalizowany ból kręgosłupa od 5 mies., ból brzucha z wyczu- walnym obustronnym oporem patologicz- nym, objawy wstrząsu krwotocznego, utrata masy ciała	Nieobecna	Hipodensyjne zmiany	Obustronna	7	10	BD	Biopsja aspiracyjna igłowa pod kontrolą CT	CHT, schemat – BD	Zmarła po 1. cyklu CHT	Bouchikh, 2012 [23]
13	K/79	CD56-ne- gatywny ENKTCL	Kaszel, krwista plwo- cina, płyn w jamie opłucnowej, przewle- kły ropniak opłucnej, ogólne złe samopo- czucie, hipotensja, hiperpigmentacja skó- ry, ból w klatce pier- sowej — migotanie przedstonków z szybką akcją komór (znane klinicznie)	Obecna	Ropniak opłuc- nej, powięk- szenie zmian w nadnerczach ciągu kilkunastu dni w kontrol- nym CT, BD	Obustronna	5,5 × 3,1 (5,7 × 5,4)	5,7 × 3,2 (7,4 × 4,5)	BD	Badanie au- topsyjne 5 h po stwierdze- niu zgonu (R: 9 × 6,5; L: 8,5 × 6 ze zmia- nami martwi- czymi, nacie- kającymi obie nerki, żyłę główną dolną i śledzionę)	Terapia substy- tucyjna GKS	Zmarł 33 dni po rozpoznaniu wstępnym i 11 dni po wdoro- żeniu terapii substytucyjnej GKS	Tsukahara, 2012 [28]

**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
14	K/54	DLBCL	Ból brzucha od miesią- ca, wyczuwalna palpa- cyjnie masa tkankowa, nadciśnienie tętnicze	BD	BD	Obustronna	BD	20 x 15 x 12	BD	Biopsja cien- koigłowa pod kontrolą CT, adrenalekto- mia	1 cykl CHOP; adrenalekto- mia obustron- na z resekcją w obrębie nadbrzusza zmodyfiko- waną metodą Appleby, 3 cykle CHT adjuwantowej	Progresja, zmarła 8 mies. po operacji	Wang, 2012 [45]
15	K/60	DLBCL	Nudności, wymioty, osłabienie, gorączka, utrata masy ciała, cięż- ka hiponatremia, SLE w wywiadzie	Obecna	Zmiany homo- genne o wyso- kiej gęstości w skali HU	Obustronna	6 x 3	4 x 7	BD	Biopsja igłowa	Terapia substy- tucyjna GKS, brak zgody na leczenie	Progresja, zmarł przed diagnozą	Holm, 2012 [49]
16	n = 31 (M = 23/ K = 8)/ /64 (36- -78)	DLBCL non-GCB (15/16; 93,7%)	Ból brzucha (n = 16/31; 51,6%), utrata masy ciała (n = 10/31; 32,2%), przypadek jako <i>incidentaloma</i> (n = 3/31; 7,7%), objawy B (n = 15/31; 51,7%)	Obecna (6/16 ocenionych; 37,5%)	'Bulky disease'	Obustronna (n = 19/31; 61,3%) Jednostronna (n = 12/31; 38,7%)	2-29,8 (Me = 8,4)	I — 10/31 II — 9/31 IV — 12/31, niski/umiarko- wany IPI — 21/31 wysoki IPI — 10/31 ECOG PS 0-1 — 27/31 2-4 — 4/31	Adrenalekto- mia (n = 7), średnio 6 cykli R-CHOP (1-8 cykli), dodat- kowo u nie- których: ASCT, radioterapia	CR 17/31, PR 10/31, zmarło 4 po I linii leczenia, po okresie obserwacji 1-93 miesięcy, Me = 18) — 8 zmarło	Kim, 2012 [67]		
17	M/79	DLBCL	Ból brzucha, gru- czolakorak płuca (pT2G2pN0pM0) w wywiadzie	Nieobecna	Homogenna, owalna zmia- na dobrze odgraniczona, nieznacznie wzmacniająca się po podaniu kontrastu, guz o niskiej inten- sowności w T1WI i izointensywna w T2WI	Jednostronna	-	6	BD	Adrena- lektomia	Laparosko- powa lewo- stronna adre- nalektomia, 6 cykli R-CHOP (z uwagi na zaawansowa- ny wiek i stan ogólny, zmniejszono dawki cyklo- fosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny do 80%, pełną dawkę predni- zolonu)	CR, 8 mies., żyje	D'Antonio, 2013 [33]



**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
18	M/76	DLBCL	Zespół paraneoplas- tyczny z objawami neurologicznymi (ból głowy, dezorientacja, niepokój, zaburzenia pознавче, nieade- kwatne ruchy ciała, problemy z mową) od 3 tyg., ból brzucha, jadłowstręt, gorączka, ogólne osłabienie	Nieobecna	BD, regresja zmiany po lecze- niu 3,2 x 2	Jednostronna	-	8,6 x 6,8 x 13	BD	Biopsja	R-CHOP, radioterapia	Remisja, 12 mies.	Dasararaju, 2013 [51]
19	M/75	DLBCL	Otępienie, stan pa- dawkowy z drgawka- mi w przebiegu wtór- nego zajęcia OUN	BD	BD	Obustronna	3,2 x 5,3	3 x 3,3	BD, 4	Biopsja cien- koigłowa pod kontrolą CT	Leczenie prze- ciwdrgawko- we, przeciw- obrzękowe, radioterapia OON, 3 cykle R-COP	Zmarł, 6 mies.	Aydlin, 2013 [52]
20	M/81	DLBCL	Dezorientacja, częste upadki, utrata masy ciała, obrzęk L kończy- ny dolnej (rozległa za- krępicza żył głębokich)	Nieobecna	BD	Obustronna	Do maks. 3,4	Do maks. 3,4	BD	Biopsja pod kontrolą CT	Brak zgody na leczenie	Zmarł	Rashidi, 2013 [61]
21	BD, n = 5	DLBCL	BD	BD	BD	Jednostronna	4; 4,5; 5; 6; 6	5; 6; 6	BD	Adrenalekto- mia laparo- skopowa	Remisja 8–96 mies. (64 mies.)	Sroka, 2013 [68]	
22	n = 4/ /M = = 2; K = 2 65 (60– –76)	DLBCL	BD	Nieobecna	BD	BD	BD	BD	I–II n = 3 III–IV n = 1, wysokie IPI n = 4 (100%) ECOG PS 0, 1: n = 1 ≥ 2: n = 3	Adrenalekto- mia biopsja igłowa pod kontrolą CT (n = 2)	Adrenalekto- mia (n = 2; 50%), CHOP±R (n = 4; 100%)	Niepotwierdzo- na CR (n = 1) i PR (n = 2) — na- wrót po 2,5 mies. od lecze- nia, brak odpo- wiedzi (n = 1) OS = 6 mies., zmarli (100%)	Hajjiharissi, 2013 [72]

**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/PI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
23	M/56	DLBCL	Objawy B, ból brzucha od 2 mies., hiperpigmentacja skóry	Nieobecna	BD	Obustronna	14,5 × 9	14,5 × 9	IV, wysoki stopień	Biopsja igłowa pod kontrolą CT	Terapia substytucyjną GKS i mineralokortykosteroidami, immunochemioterapia — 6 cykli R-CHOP-14 i anty-CD20, MTX i.t. i hydrokortyzon jako profilaktyka zajęcia OUN, ASCT po uprzednim kondycjonowaniu BEAM	Po 5. cyklu w kontroli bez cech guza, CR 24 mies. po ASCT, żyje	Kacem, 2014 [20]
24	M/73	DLBCL non-GCB ( <i>double hit</i> )	Ból brzucha, zmęczenie, utrata masy ciała, bledność powłok skórnych	Nieobecna	BD	Jednostronna	–	9 × 7	BD	Adrenalektomia	Laparotomia — lewostronna adrenalektomia, 6 cykli R-CHOP ze zmniejszoną dawką dokсорubicyny	CR, 20 mies., żyje	Marković, 2014 [65]
25	K/62	DLBCL z wrodzoną sferocytą	Łagodna/umiarkowana sferocytoza w wywiadzie z szybką progresją objawowej niedokrwistości w ciągu 3 tyg., nudności, wymioty, powiększenie węzłów chłonnych podżuchwowych, zajęcie PMR z obustronnym osłabieniem kończyn dolnych i parastezjami, bez zmian w MRI mózgu	Początkowo nieobecna, rozwinęła się w trakcie trwania choroby	Homogenne zmiany	Obustronna	3,2 × 1,4 × (7 × 9) (FDG- <sup>18</sup> F-PET/ <sup>18</sup> F-PET/CT)	5,2 × 3 (8 × 12) (FDG- <sup>18</sup> F-PET/ <sup>18</sup> F-PET/CT)	IV, 4	Początkowo biopsja węzłów chłonnych pachowych, następnie biopsja igłowa nadnerczy	I linia CHT: 2 cykle R-CHOP, II linia CHT: 4 cykle HyperCVAD/MA-R wraz z CHT i.t., III linia CHT: 12 cykli R-GemCEBOM co tydzień przez 12 tyg., terapia paliatywna: duże dawki metyloprednizolonu, napromienianie nadnerczy, leczenie przeciwbólowe	Zmarł 4 tyg. po przyjęciu na oddział paliatywny i 12 mies. od postawienia diagnozy	Rizzo, 2015 [1]



**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and ex-tranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/PI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
26	M/57	DLBCL	Nawracająca gorączka przez 3 mies.	Nieobecna	BD	Jednostronna	–	8,9 × × 6,3	BD	Adrenalectomia lewostronna z następczymi 6 cyklami R-CHOP iniekcje przez 5 dni co 3 tyg.	CR, 24 mies.	Khurana, 2015 [13]	
27	M/71	DLBCL	Zmęczenie, hipotensja, utrata masy ciała w ciągu 6 mies.	Obecna	Nierregularny wychwyty radio- znacznika z po- wodu centralnej martwicy, SUV maks. = 24,6 (SUV w prawidł- owym miększu wątroby = 1,7) (PET/CT)	Obustronna	Do 17 w najw. wymia- rzu	–	Biopsja pod- czas laparo- tomii	Laparotomia	BD	Martinez- -Esteve, 2015 [14]	
28	M/57	DLBCL+ guz chro- mochlon- ny	Ból brzucha zlokalizo- wany po P sugerujący kamieć żółciową, wyczuwalna boles- na masa tkankowa, nudności, zmęczenie, utrata masy ciała	Początkowo nieobecna, rozwi- nęła się w wyniku progresji choroby — zajęcia L nad- nercza	Homogenna zmiana, 51 HU w fazie prze- glądowej, ze współczynnikiem wypłukiwania kontrastu 30% po 10 min, zmia- na w L nadner- czu homogenna o wysokim HU	Jednostronna	13,2 × 11 × 11	–	Adrenalectomia	Alfa-adrenolityk — doksa- zosyna 4 mg/d., pra- wostronna adrenalecto- mia metodą klasyczną z jednoczesną prawostronną nefrektomią, CHOP przez 10 mies., tera- pia substytu- cyjna GKS i fludrokorty- zolem	Zmarł, 10 mies.	Babinska, 2015 [24]	

**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
29	M/70	EBV-do- datni B-komór- kowy LPD związany z MTX	Przypadkowo stwier- dzona zmiana ogni- skowa, w wywiadzie RZS w trakcie terapii MTX (12 mg/tydz.) od ok. 8 lat	Nieobecna	Zmiana słabo unaczyniona po podaniu kontra- stu, T1WI hipoin- tensywna, T2WI hiperintensywna, wzmacniająca się na obwodzie w fazie późnej, naciekająca 7. segment wątroby	Jednostronna	4	-	IE, BD	Laparotomia zwiadowcza — adrenalek- tomia	Żyje, CR, 12 mies.	Ohkura, 2015 [34]	
30	M/83	DLBCL	Utrata masy ciała, zmęczenie	Nieobecna	W CT aorty ho- mogenne zmiany o nieregularnym obrysie, P: 6,5 i L: 5, w fazie przeładowej > 10 HU (53,2 HU i 64,8 HU), szybko powięk- szające się w ciągu 2 mies.	Obustronna	12,3 × 7,6 × × 11,2	7,3 × 7,3 × × 7,8	-	Biopsja gru- boigłowa pod kontrolą CT	CHOP	Żyje, CR, BD (19–20 mies.)	Simpson, 2015 [56]
31	K/44	DLBCL	Ból brzucha od 4 tygodni	Nieobecna	Heterogenna zmiana ze słabym do umiarkowanego wzmocnieniem kontrastowym	Jednostronna	-	10 × 8	BD	BD	6 cykli R-EPOCH + EBRT	CR, zmarł — progresja cho- roby, 12 mies. po zakończeniu terapii	Kasaliwal, 2015 [71]
	M/60		Objawy B, ból brzucha od 2 tyg.	Obecna	BD	Obustronna	4,4 × 4	7,8 × × 7,3			2 cykle R- EPOCH	Zmarł — pro- gresja choroby mimo wstępnej odpowiedzi po 2 cyklach, po których na- stąpił nawrót	



**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and ex-tranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
31	M/42	DLBCL	Objawy B, ból brzucha od 16 tyg.	Obecna	Heterogenne zmiany z umiarkowanym wzmocnieniem kontrastowym; PET/CT — P: SUVmaks. = = 15,1; L: SUVmaks. = = 15,9	Obustronna	6,9 x x 6,3	9 x x 7,9	BD	Leczenie obja- wowe	Zmarł przed rozpoczęciem CHT — szybka progressja		
M/41		ENKTCL	Objawy B, ból brzucha od 12 tyg.	Nieobecna	Heterogenne zmiana ze slabym do umiarkowanego wzmocnieniem kontrastowym	Jednostronna	–	8 x 6,9		6 cykli SMILE + EBRT	CR, żyje, 6 mies. po CHT		
M/54		DLBCL	Objawy B, ból brzucha od 24 tyg.	Nieobecna	Homogenne zmiany ze sł- bym wzmocnie- niem kontrasto- wym	Obustronna	5,9 x x 4,4	6,5 x x 3,2		6 cykli R- -EPOCH + + EBRT	CR, żyje, 8 mies. po CHT		
M/48			Objawy B, ból brzucha od 12 tyg.	Nieobecna	Heterogenne zmiany ze sł- bym do umiarko- wanego wzmoc- nieniem kontra- stowym; PET/CT – P: SUVmaks. = = 32; L: SUVmaks. = 15	Obustronna	7,4 x x 6,4	„Bulky”		6 cykli R- -EPOCH + + EBRT	CR, żyje, 6 mies. po CHT		
M/60			Objawy B, ból brzucha od 24 tyg.	Nieobecna	Heterogenne zmiana z rozle- głą martwicą z niejednołitymi obszarami o dobrym wzmocnieniu	Jednostronna	13,2 x 10,3	–		6 cykli CHOP, następnie ICE, oczekuje na miejscową ra- dioterapię	CR, żyje, 8 mies. po CHT		

↑

**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
32	M/41	ENKTCL	Ból lewostronny od miesiąca	Nieobecna	BD	Jednostronna	-	8 × 7	-	Biopsja pod kontrolą CT	4 cykle SMILE	CR, BD	Kabnurka, 2016 [10]
33	M/78	DLBCL	Astenia, jądłowstręt, utrata masy ciała, wysoka gorączka	Obecna	Heterogenne zmiany	Obustronna	6	6	IIIB, 3	Przeškórną biopsja typu <i>tru-cut</i>	5 cykli R-CHOP i 1 cykl R-CVP, terapia substy- tucyjna GKS i fludrokorty- zolem	CR, zmarł po 24 mies. (rak płuca z meta do mózgu, rozpoznany po PAL)	De Miguel Sánchez, 2016 [19]
34	M/64	DLBCL	Zmiana w nadnerczu stwierdzona w kontrolnej CT 9 mies. po resekcji gru- czolakoraka okolicy (pT3N0M0) i CHT	BD	Owalna zmiana, szybko powięk- szająca się, w PET/CT SUVmaks. = 16,47	Jednostronna	-	BD	-	Adrenalek- tomia lapa- roskopowa lewostronna, 6 cykli R- -CHOP, profi- laktyka i.t.	CR, 12 mies.	Sagara Cebolla, 2016 [21]	
35	M/63	DLBCL <i>non-GCB</i>	Gorączka, duszność, silne zmęczenie, ból pleców, zajęcie PMR z dezorientacją i splę- taniem, bez zmian w MRI mózgu w wywiadzie chłoniak jelita grubego 3 lata temu (w kontrolnym CT 2 lata po leczeniu gruczolaki nadnerczowe bez zmian) i zakażenie HIV 7 lat temu	Nieobecna	Dobrze odgrani- czone homogen- ne zmiany	Obustronna	5 × × 7,4 (7,6)	5,7 × × 8,3 (8,7)	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą CT	Terapia HAART (tenofowir/ /emtricytabi- na, darunawir, ryfonawir), terapia substy- tucyjna GKS, bez możliwoś- ci wdrożenia CHT z uwagi na zły stan ogólny	Zmarł, 3 tyg. od rozpoznania histologicznego i 3 mies. od pierwszych objawów	Malik, 2016 [35]





**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
36	M/55	DLBCL <i>non-GCB</i>	Od 3 miesięcy ból w L boku, nudności, wymioty, utrata masy ciała, bladeść skóry, hipotensja ortostatycz- na, wyczuwalny opór patologiczny w okolicy łędźwiowej, bolesny przy palpacji	Obecna	Heterogenne, dobrze odgra- niczone zmiany, w MRI w T1WI wykazujące in- tensywność od umiarkowanej do niskiej, w fa- zie T2WI wysoką intensywność	Obustronna	6 × 7 × 6 (MRI × 8,7 7,5 × 5,5)	BD	BD	Terapia substy- tucyjna GKS, 3 cykle R-CHOP	CR — redukcja wymiarów zmian R: 5 × 2 L: 7 × 3	Ekhzajmy, 2016 [37]	
37	M/81	DLBCL	Ciężka hiponatremia (Na = 115 mEq/l) spełniająca kryterium SIADH, gorączka, ogólne zmęczenie, jadłowstręt od 3 mies.	Nnieobecna (retrospektywna analiza wskazy- wała najpraw- dopodobniej na zaburzenia osi adrenokortyko- tropowej)	BD, w wywiadzie 15 mies. wcześ- niej rozpoznany gruczolak nad- nercza lewego w CT	Obustronna	BD	BD	Biopsja igłowa	Terapia substy- tucyjna GKS	Progresja, zmarł po 8 tyg.	Itaya, 2016 [48]	
38	M/34	PAL, BD	Ból pleców od 2 mies., liczne przerzuty do kręgosłupa	BD	BD	Obustronna	BD	BD	Adrenalekto- mia	Obustronna adrenalekto- mia, 3 cykle CHT	Zmarł po 3 cy- klach CHT	Gunbey, 2016 [53]	
39	K/83	DLBCL	Utrata masy ciała, jadłowstręt, nudności, astenia od miesiąca	Obecna	Heterogenne zmiany o gęsto- ści 35 HU w fazie prześwietlowej, współczynniki wyplukiwania 35%, hipointen- sywne w T1WI i umiarkowanie hiperintensywne w T2WI, pro- gresja zmian w ciągu 1 mies.	Obustronna	4,7 (6,3)	BD	Biopsja pod kontrolą CT	Terapia substy- tucyjna GKS i fludro- kortyzonem, w trakcie 2. cyklu R-CHOP	BD, żyje, w trakcie 2. cyklu CHT	de Sousa Lages, 2016 [62]	

**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
40	M/53	DLBCL	Ból brzucha, jądło- wstęć, nudności od miesiąca, utrata masy ciała, hiperpigmenta- cja skóry, hipotensja	Obecna	Heterogennie wzmacniające się zmiany po po- daniu kontrastu, P: w fazie prze- glądowej 73 HU, L: w fazie prze- glądowej 65 HU, bez znacznego wyplukiwania kontrastu	Obustronna	8,5 × 6,5	7,5 × 5,7	BD	Przeżytkowa sub- stytucyjna GKS i fludrokorty- zolem, 3 cykle CHT	Przeżytkowa po- prawa kliniczna mimo braku regresji wymia- rów guzów, zmarł, 5 miesię- cy od rozpoczę- cia CHT	Karimi, 2017 [4]	
41	M/82	DLBCL <i>non-GCB</i>	Zmęczenie, utrata masy ciała, utrata apetytu, hiponatremia	Obecna	Homogenne, nieulegające wzmocnieniu; T1WI niższa niż mięszu wątroby, T2WI taka sama jak intensywność mięszu nerki, DWI wysoka	Obustronna	8,2 × 5,2	8,2 × 5,2	4A, wysoki	Biopsja cien- koiglowa pod kontrolą CT	Terapia substy- tucyjna GKS i fludrokorty- zolem, 6 cykli R-CHOP, wczesny nawrót — terapia z zastosowa- niem akcelera- torów ciężkich jonów	Początkowo postępowa chro- roby, CR, żyje 38 mies.	Harada, 2017 [12]
	M/49	DLBCL GCB	Zmęczenie, utrata ape- tytu, hiperpigmentacja	Obecna	Homogenne, nieulegające wzmocnieniu, SUVmaks. = 31,4 (PET/CT)	Obustronna	2,2 × 1,7	2,2 × 1,7	4A, średnio- wysoki	Biopsja pa- chowego węzła chłonnego	Terapia substy- tucyjna GKS, 6 cykli R-CHOP, profilaktyka OUN: CHT i.t. + 2 × duże dawki MTX	CR, żyje 65 mies.	



**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/PI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
	M/41	DLBCL <i>non-GCB</i>	Ból w prawym boku	Nieobecna	Heterogenna, nieznacznie wzmocniająca się; T1WI niższa niż miąższu wątroby, T2WI wysoka, hetero- genna, DWI wy- soka; SUVmaks. = 38,6 (PET/CT)	Jednostronna	8,8 × 7,3	–	4A, średnio- -wysoki	Adrenalecto- mia metodą klasyczną	Progresja cho- roby, zmarł, 6 mies.		
	M/71		Wykryty przypadkowo w badaniu USG, w trakcie CHT pojawiły się hipotensja, zmę- czenie	Początkowo nieobecna, rozwi- nęła się w trakcie CHT	Heterogenna, nieznacznie wzmocniająca się; T1WI niższa niż miąższu wątroby, T2WI wysoka, hetero- genna, DWI wy- soka; SUVmaks. = 18,8 (PET/CT)	Obustronna	8,3 × 6,5	8,3 × 6,5	2EA, średnio- -wysoki	Biopsja cien- koigłowa pod kontrolą CT	6 cykli R- -CHOP, profi- laktyna OUN: CHT i.t. + 2 × duże dawki MTX, terapia substytucyjna GKS	CR, żyje, 18 mies.	
	K/72		Wykryty przypadkowo w badaniu CT	Nieobecna	Homogenna, nieulegające wzmocnieniu; SUVmaks. = 24,7 (PET/CT)	Obustronna	4,4 × 2,4	4,4 × 2,4	3EA, wysoki	6 cykli R-CHOP	CR, żyje, 18 mies.		

↑

**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzusznej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji Ann Arbor/IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — follow-up, mies.	Piśm.
							P	L					
42	M/42	DLBCL	Objawy B od 10 mies., ból brzucha w L gór- nym kwadrancie, prze- wlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka spo- wodowane infekcją <i>Helicobacter pylori</i>	Nieobecna	Lita zmiana z jednorodnym wzmocnieniem kontrastowym, sięgająca linii pośrodkowej, obejmująca pięć trzewny i żyłę śledzionową, przemieszcza- jąca trzustkę i śle- zionę ku przod- dowi, regresja zmiany ognisko- wej o > 50-60% w porównaniu z wymiarem wyj- ściowym	Jednostronna	-	9,8 x 9,7 (USG)	BD	Przezkórna biopsja typu tru-cut pod kontrolą USG	CR, BD	Altair, 2017 [15]	
43	K/52	DLBCL	Ból brzucha w L odcinku lędźwiowym od 2 tyg., jadłowstręt, utrata masy ciała	Nieobecna	BD	Obustronna	5,3 x 2,7	13,2 x 11,9 x 10,1	BD	Biopsja przezkórna	Brak zgody na leczenie (ope- rację, CHT, radioterapię)	BD	Chen, 2017 [16]
44	M/59	DLBCL non-GCB	Nadciśnienie tętnicze, ból w nadbrzuszu, utrata masy ciała w ciągu 6 mies., pot- liwość, wyczuwalne masy tkankowe w gór- nych kwadrantach po- obu stronach, wywiad rodzinny w kierunku wczesnie występującej choroby niedokrwien- nej serca, czermiak skó- ry w wywiadzie, obraz kliniczny sugerujący obustronny PHEO	Obecna	P: 60 HU w fazie przeładowej L: 67 HU w fazie przeładowej nieznacznie wzmacniające się po poda- niu kontrastu, bez istotnego wyplukiwania w fazie opóź- nionej, zmiana lewostronna otaczająca lewe naczynia nerko- we, w PET/ CT zmiany z we- wnętrzną mar- twicą SUVmaks. 19-19,5	Obustronna	5,6 x 5,7 x 7,2 (8,5 x 7,7 w PET/ CT)	10,9 x 8 x 11,9 (15,5 x 7,7 w PET/ CT)	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą CT	Po 4 cyklu CHT zmniejszenie zmian P: 3,4 x 1,6; L: 6,2 x 5,3 wskazu- jące na częściową odpowiedź na leczenie, ale bez ustąpienia choroby po 6. cyklu, żyje, oczekuje na kontrolne badanie, BD	Joseph, 2017 [17]	



**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznych i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
45	M/28	ENKTCL	Ból brzucha, wyczuwalna masa tkankowa po L jamy brzusznej	BD	BD	Jednostronna	-	10 × 9	BD	Adrenalektomia metodą klasyczną z jednoczesną lewostronną nefrektomią (pozostała zmiana tkankowa 2,7 × 5,5 w L przestrzeni zaotrzewnowej), „kanapowa” terapia adjuwantowa: 4 cykle CHOP; radioterapia (50 Gy w 25 frakcjach), 2 cykle CHOP	CR, 26 mies., żyje	Hu, 2017 [27]	
46	M/72	DLBCL	Objawy B, krwiotłucie od 2 mies., nudności, hipotensja	Obecna	BD, powiększenie wymiarów w kontrolnym CT po 6 tyg.	Obustronna	5,1 (8,8)	3,9 (6)	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą USG	Terapia substytucyjna GKS, 7 cykli CHOP z MTX jako profilaktyka zajęcia OUN	Zmarł po 7 cyklach CHT w przebiegu posocznicy	Hii, 2017 [32]
47	n = 28/ /BD	BD	Pogorszenie ogólnego stanu (77%), utrata masy ciała (77%), ból brzucha (42%)	Obecna (73%, 8/11 z ocenioną osią adrenokortykotropową)	Zmiany hipointensyjne w T1WI, hiperintensyjne w T2WI	Obustronna (71%, 20/28)	Do 18		BD	BD	CHT, adrenalektomia	OS 2-letnie u 61,9%	Laurent, 2017 [40]

↑

**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynnosc kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopecz awansowania w klasyfikacji Ann Arbor/PI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — follow-up, mies.	Pism.
							P	L					
48	M/60	DLBCL z wspol- istniejacym pierwotnym NHL kosc udowej (PBL)	Goraczka, utrata masy ciala, bol i obrzek prawej kosc udowej od roku	Obecna	BD	Obustronna	BD	BD	IVB, BD	Biopsja kosc, odstepiono od biopsji nadnerczy z uwagi na koniecznosc wdrozenia terapii	Terapia sub- stytucyjna GKS, 6 cykli R-CHOP przez ponad 5 mies.	CR, 6 mies., zyje	Iwahara, 2017 [46]
49	K/78	DLBCL	Dezorientacja, nudnosc, wymioty od 4 tyg., hiponatremia, hipoglikemia, bol brzucha, sepsa w przebiegu zakazenia ukladu moczowego, infekcja drog oddechowych, tyreotoksyczna koza (AIT typ 2)	Obecna	Heterogenne zmiany z obszarami martwicy i niejednorodnego wzmocnienia, glownie obwodowo w fazie tetcznej	Obustronna	6,6 x 3,4 (hist.- pat.: 9,5)	7 x 5,2 (hist.- pat.: 13,5)	BD	Nadnercza niedostepne w biopsji — trudnosc anatomiczne i techniczne, badanie autopsyjne	Terapia sub- stytucyjna GKS	Zmart	Roque, 2017 [50]
50	K/52	DLBCL non-GCB	Goraczka od 3 tyg., utrata masy ciala	Obecna	Homogenne zmiany	Obustronna	5,5 x 2,7 x 5,9	3,7 x 5,4 x 6,4	IV, 1 (ECOG 0)	Przeszkorna biopsja cienkoiglowa pod kontrola CT	Terapia sub- stytucyjna GKS, 6 cykli R-CHOP, 4 cykle MITX i.t.	CR, 5 mies., zyje	Meyyur Aravamudan, 2017 [59]
51	M/45	DLBCL	Goraczka, zmeczenie od 3 mies., wyczuwalny, niebolesny opor patologiczny w jamie brzusznej	Nieobecna	Zmiany hipoechogeniczne	Obustronna	12,5 x 9,2 x 4,5	15,5 x 10,6 x 5,5	BD	Laparotomia chirurgiczna z pobraniem wycinka do badania histopat.	CHOP	CR, 12 mies., zyje	Nigam, 2017 [64]
52	M/50	DLBCL	Bol brzucha i uczucie sytosci w L gornym kwadrancie, oslabienie, zmeczenie, nudnosc, utrata apetytu, utrata masy ciala	Nieobecna	Heterogenne, wzmacniająca się zmiana	Jednostronna	–	7,1 x 5,6 x 9,5	BD, niski do sredniego	Adrenalectomia	Lewostronna adrenalectomia, 6 cykli CHOP	CR, zyje	Ram, 2017 [66]



**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
53	M/82	DLBCL	Ogólne osłabienie, jadalowstręt, gorączka, wymioty od tygodnia, umiarkowana stenoz aortalna w wywiadzie na podłożu wrodzonej wady dwupłatkowej zastawki aortalnej	Obecna (rozpoznana po-śmiertnie)	BD	Obustronna	3 × 2 (ba-danie auto-psyjne)	5 × 4 (badanie auto-psyjne)	BD	Badanie au-topsyjne	Bez terapii, diagnoza po-śmiertna	Zmarł	Hata, 2018 [2]
54	K/55	MCL (podtyp DLBCL) wysokiego stopnia non-GCB	Oslabienie, gorączka, senność, utrata masy ciała od 6 mies., hipotensja	Obecna	BD, regresja wymiarów guza w badaniu FDG PET/CT po CHT, bez wychwytu FDG	Obustronna	7,8 × 12	10,3 × 12,2	BD (ECOG 0), 1	Biopsja grubo-igłowa	Terapia sub-stytucyjna GKS, 6 cykli R-CHOP, 4 cykle MTX i.t., ASCT, podtrzymują-ca terapia RTX (1 iniekcja i.v. 375 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała co 2 mies.)	CR metabolicz-na w PET/CT po CHT, żyje	Doroudinia, 2018 [25]
55	M/38	DLBCL	Ból brzucha, nudności, wymioty, utrata masy ciała, gorączka od miesiąca	Obecna	Dobrze odgra-niczone, homo-genne zmiany, słabo wzmacnia-jące się, szybka progresja wy-miarów guzów	Obustronna	11,5 × 6,6	6,5 × 4,3	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą CT	6 cykli R-CHOP	Częściowa od-powiedź, BD	Raoofzaee, 2018 [39]
56	M/56	Pierwotny chłoniak z komórek T, nie-określony inaczej	Ból brzucha, duszność, utrata masy ciała, spontaniczny zespół lizy guza	Obecna	BD	Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą USG	Terapia substy-tucyjna GKS	Zmarł, BD	Karam, 2018 [47]

↑

**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
57	n = 15 = 15 (M = 8 = 8 K = 7)/ /Me = 62 (43–73, > 60 n = 9)	DLBCL	Objawy B (n = 7), ryzyko zajęcia OUN (średnie n = 4, wyso- kie n = 11), wystąpiło n = 3 (20%)	BD	BD	Obustronna (53,3%; 8/15)	BD	BD	I + II (n = 3), III + IV (n = 12)/średnie = 12/średnie = 4, średnie-wysokie n = 2, wy- sokie n = 9	Biopsja	CHT bez RTX n = 4, CHT z RTX n = 9, CHT z ope- racją n = 0, profilaktyka zajęcia OUN (iniekcje i.t. n = 5, MITX i.v. n = 5, profilaktyka łączona n = 2)	Czas przeżycia bez progresji choroby 10 mies. (1–50), OS 14 mies. (2–94)	Shen, 2018 [54]
58	M/79	DLBCL+ miejscowo inwazyjny guz chromochłonny	Ból w nadbrzuszu po posiłku, utrata masy ciała od ponad miesiąca, wczesne uczucie sytości, zmniejszony apetyt, zmęczenie, zawroty głowy, nietolerancja zimna, wyczuwalna palpacyjnie bezbolesna masa tkankowa po L jamy brzusznej	Nieobecna	Heterogenna, torbielowata, lita zmiana ze zwapnieniami, elementy stałe zlokalizowane obwodowo, a płyn wykazujący stłumienie w centrum o gęstości w fazie przegładowej 100 HU, umiarkowanie wzmacniają się po podaniu kontrastu	Jednostronna	–	17	–	Adrenalektomia	Fenoksybenzamina, lewostronna adrenaletomia (en block) metodą klasyczną z jednoczesną resekcją dy stalnej części trzustki, śledziony, kąta żołądka (guzy: PAL o wymiarach 17 x 10,5 x 13,2 i PHEO 9,5)	BD	Oraibi, 2018 [58]





**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
59	K/59	DLBCL <i>non-GCB</i> (n = 13) i GCB (n = 1)	Hiperpigmentacja skóry	Obecna	BD	Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja igłowa	CHOP	Żyje z chorobą, 7 mies.	Zhang, 2018 [63]
	M/69		Ból brzucha	Obecna		Obustronna	BD	BD		Biopsja igłowa	R-CHOP	Żyje z chorobą, 12 mies.	
	K/44		Ból brzucha	Obecna		Jednostronna	–	BD		Biopsja igłowa	CHOP	Żyje z chorobą, 1 mies.	
	M/59		Ból brzucha	Obecna		Jednostronna	–	BD	IV, BD	Adrenalecto- mia	CHOP	Zmarł, 4 mies.	
	M/43		Guz nadnercza	Nieobecna		Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja igłowa	R-CHOP	CR, 87 mies.	
	K/68		Ból brzucha, biegunka	Obecna		Obustronna	BD	BD	IV, BD	Biopsja igłowa	CHOP	Zmarła, 2 mies.	
	M/60		Guz nadnercza	BD		Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja igłowa	BD	BD	
	M/45		Ostabienie kończyn	Obecna		Obustronna	BD	BD	IV, BD	Biopsja igłowa	Wspomaga- jące	Zmarł, 1 mies.	
	M/67		Zmęczenie	Obecna		Obustronna	BD	BD	IV, BD	Biopsja igłowa	Wspomaga- jące	Zmarł, 2 mies.	
	K/68		Guz nadnercza	Nieobecna		Jednostronna	–	BD	BD	Biopsja igłowa	R-CHOP	Żyje z chorobą, 50 mies.	
	K/61		Nadciśnienie	Nieobecna		Jednostronna	BD	–		Adrenalecto- mia	R-CHOP + MTX	CR, 52 mies.	
	M/63		Zmęczenie, utrata masy ciała	Obecna		Obustronna	BD	BD		Biopsja igłowa	R-CHOP + MTX	Żyje z chorobą, 27 mies.	
	K/62		Guz nadnercza	Nieobecna		Obustronna	BD	BD		Biopsja igłowa	R-CHOP + MTX + ASCT	CR, 42 mies.	
	M/45		Ból pleców	Nieobecna		Obustronna	BD	BD		Biopsja igłowa	R-CHOP+MTX	CR, 24 mies.	

↑

**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
60	M/70	DLBCL	Ból brzucha, wymioty, ogólne osłabienie, zmniejszony apetyt, objawy B	Nieobecna	Dobrze odgra- niczone zmiany — P: 37 HU, L: 33 HU	n	7 × 6,5 × 5,5	IVb, wysoki	Biopsja igłowa pod kontrolą badania obra- zowego	6 cykli rytku- symab–benda- mustyna	CR, BD	Singh, 2018 [70]	
61	M/77	DLBCL	Gorączka, utrata masy ciała	BD	BD	Jednostronna	BD	IEB, niski IPI	BD	6 cykli R- -CEOP-21	CR, żyje, BD	Boussios, 2018 [78]	
62	n = 20 (M = 14; K = 6) 48 (27– –70)	DLBCL = 17 (GCB n = 1; ABC n = 12; nieocenia- ne n = 4) PTCL = 1 Nieznany = 1 HL = 1	Ból brzucha (100%), objawy B (12/20; 60%)	Obecna (6/10 ocenionych; 60%)	BD	Jednostronna  Obustronna	n = 7 (35%)  n = 11 (55%)	Ann Arbor 1–2: n = 7, 3–4: n = 13 ECOG 0–1: n = 17, 2–4: n = 3	Biopsja igłowa	DLBCL — R- -CHOP (n = = 17), PTCL — CHOP-L (n=1), HL — ABVD (n = 1), nieznane po- chodzenie PAL — CHOP (n = 1), ASCT (n = 2) — PR, terapia kon- solidacyjna), wszyscy — i.t. MTX + Ara- -C + DXM, radioterapia miejscowa (n = 2)	n = 2 zmarło — progresja przed leczeniem, n = 9 CR, n = 6 PR, n = 2 choroba stabil- na, n = 2 zmar- ło z powodu infekcji związa- nej z CHT, n = 6 zmarło z powo- du choroby, n = 1 z PR zmarł po 12 mies.	Yuan, 2019 [3]	
63	M/46	DLBCL	Utrata masy ciała, zmęczenie, obniżenie nastroju od 12 mies., w wywiadzie nowo zdiagnozowane zaka- żenie HIV	Nieobecna	BD, zmniejszenie wymiarów guza po zastosowaniu terapii HAART, co sugerowało pod- łoże infekcyjne (HIV), jednak w ciągu kilku mie- sięcy masa guza powiększyła się	Jednostronna	3,2	BD	Adrenalekto- mia — niecal- kowita resek- cja guza (6 cm guz z otaczającą tkanką tłuszcz- ową)	Terapia HA- ART, subtotal- na adrenalek- tomia, R-CHOP	BD	Britto, 2019 [36]	



**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6; 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]	Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/PI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
64	n = 28 (M = 17 K = 11) /Me = 61,5 (20–82)	DLBCL (n = 25), w tym <i>non-GCB</i> (n = 17/ /25) PTCL (n = 3)	Objawy u 21 pacjen- tów: ból brzucha lub pleców (n = 13/27; 48,1%), gorączka (n = 5/27; 18,5%), osłabienie (n = 2/27; 7,4%), utrata masy ciała i hiperpigmenta- cja (n = 1/27; 3,7%), w wywiadzie: rak jaskrówkowy nerki + gorączka (n = 1), zapalenie wątroby + gorączka (n = 1), HIV + ból pleców (n = 1)	obecna (n=7/21; 33,3%)  Nieobecna	Słabe wzmoc- nienie w fazie tętnicznej (n = 27; 96,4%) i w fazie mięż- szowej (n = 26; 92,9%), zmiany homogenne (n = 12; 42,8%), nieznacznie nie- jednorodne (n = 14; 50%), heterogenne (n = 2; 7,1%) w obu fazach	Obustronna (n = 21/28; 75%)  Jednostronna (n = 7/28; 25%)	Maks. wymiar 3,9–17,7 (Me = 9,18)  Maks. wymiar 4,3–14,9 (Me = 8,6)	BD	BD	BD	Yang, 2019 [60]	
65	M/70	DLBCL	Utrata masy ciała, nudności, jadłowstręt, ortostazyjne zawroty głowy, ból stawów, hipotensja	Obecna	BD	Obustronna	4,3 × 2,5	BD	Biopsja igłowa	Terapia sub- stytucyjna GKS i fludrokorty- zonem, 6 cykli CHOP, radiote- rapia	Zmarł ok. 5 mies. po rozpoznanie chłoniaka OUN, który zdiagno- zowano 9 lat po leczeniu PAL	Grønning, 2020 [8]
	M/79		Utrata masy ciała, zmęczenie, nudności, wymioty, 6 mies. póź- niej gorączka, tachy- kardia, hipotensja, ból brzucha, rak jąder i pęcherza moczowe- go w wywiadzie		P: w fazie prze- glądowej część brzusza 25 HU, część grzbietowa 30 HU i wyplu- kiwaniem od- powiednio 74% i 55% (6 mies. później hetero- genna zmiana) L: 32 HU w fazie przełądowej i wyplukiwaniem 32%		Część brzusz- na: 1,8 część grzbie- towa: 1,6 (6 mies. póź- niej: 6 × 7 × 12)	BD	Biopsja igłowa	Terapia sub- stytucyjna GKS i fludrokorty- zonem, 6 cykli R-CHOP, radio- terapia	CR, 24 mies., żyje	



**Tabela 1. cd.** Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

**Table 2. cont.** Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
66	M/62	DLBCL	Ogólne osłabienie, utrata masy ciała, ból brzucha od 5 mies., senność z następczym zajęciem tkanki podskórnej w obrębie grzbietu prawej dłoni i lewej kończyny dolnej	BD	Hipodensyjne, homogenne zmiany	Obustronna	10 x 7	11,5 x 7	BD	Biopsja aspiracyjna cieniokoiłowa pod kontrolą USG	BD	Zmarł w ciągu kilku tyg.	Rakheja, 2020 [9]
67	M/70	DLBCL PAL + NL	FUO od 3 mies., zle samopoczucie, nasępnie obustronna neuralgia kończyn górnych i dolnych, tetraplegia, dysfagia, diplopia, w wywiadzie pierwotny hiperaldosteronizm (jednostronny guz)	BD	BD, powiększone nadnercza P: 4,3 x 1,6; L: 4 x 2,5	Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja szpiku	1 cykl R-CHOP; RT x	Zmarł (zachyłowe zapalenie płuc) w 77. dniu	Nishikawara, 2020 [55]

przez kortyzol, a także jako epizody hipotensji ortostatycznej (90%) [8, 23]. Jednak w większości opisanych przypadków PAL ze współistniejącą niedoczynnością nadnerczy przebarwienia skóry z reguły się nie stwierdza (tab. 1). Ponadto w jej przebiegu może występować wiele niespecyficznych objawów, takich, jak: ogólne osłabienie, przewlekłe zmęczenie i utrata masy ciała (100%), objawy ze strony przewodu pokarmowego — jadłowstręt, nudności, wymioty (80–90%), ochota na spożywanie słonych pokarmów czy też bladeść, a nawet odbarwienie skóry, co powoduje, że wczesne postawienie diagnozy jest często trudne [8, 19, 22]. Zarówno brak patognomicznych objawów PAL, jak i wiązanie powszechnie występujących symptomów, takich jak: nudności, wymioty, utrata masy ciała, ból brzucha, jedynie z masą guza, a mogących maskować niedoczynność kory nadnerczy, prowadzi do opóźnienia ustalenia rozpoznania [37]. Niekiedy diagnostyka ciężkiej hiponatremii ( $\text{Na} < 120 \text{ mmol/l}$ ), która obok hiperkaliemii i hipoglikemii jest typowym zaburzeniem w przebiegu pierwotnej niedoczynności nadnerczy, prowadzi do rozpoznania PAL [28, 48, 49].

Warto zwrócić jednak uwagę na fakt, że utajona niewydolność kory nadnerczy występuje u prawie 2/3 chorych, a jej rozpoznania dokonuje się dopiero na podstawie nieadekwatnej odpowiedzi w krótkim teście stymulacji z syntetyczną kortykotropiną, mimo prawidłowego stężenia kortyzolu w surowicy krwi [4, 5, 37, 47]. Ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadnerczowego, stanowiącego stan zagrożenia życia, w każdym przypadku podejrzenia PAL nawet asymptomatyczna pierwotna niedoczynność nadnerczy wymaga wczesnego wdrożenia terapii substytucyjnej glikokortykosteroidami (GKS, *glucocorticosteroids*), co wiąże się z poprawą rokowania [19]. Przełom nadnerczowy, będący niekiedy pierwszą manifestacją PAL, może się rozwinąć nie tylko w wyniku infekcji, nieodpowiedniej do zapotrzebowania dawki substytucyjnej GKS, ale także wskutek współistniejącej tyreotoksykozy [50].

W chwili rozpoznania choroba jest zwykle ograniczona do gruczołów nadnerczowych, jednak może ulegać uogólnieniu i prowadzić do zajęcia innych regionów pozawęzłowych, takich jak: wątroba, żołądek czy ośrodkowy układ nerwowy (OUN) [20, 51–53]. Wówczas ekspansywnemu wzrostowi masy guza mogą towarzyszyć objawy kliniczne związane z uciskiem i przemieszczeniem sąsiadujących narządów jamy brzusznej, a także naciekaniem nerwów obwodowych oraz struktur w obrębie OUN [7, 54, 55].

## Różnicowanie

Rozwój technik obrazowania sprawił, że rozpoznania PAL obecnie dokonuje się znacznie częściej. Nieprawidłowe masy tkankowe w nadnerczu o średnicy co najmniej 1 cm, wykrywane przypadkowo w badaniach obrazowych wykonywanych z innych przyczyn, są definiowane jako *incidentaloma* [73]. Zmiany te są najczęściej zlokalizowane jednostronnie [49]. W większości przypadków są to łagodne guzy o fenotypie nieczynnych hormonalnie gruczolaków, a tylko mniej niż 5% z nich wykazuje cechy złośliwości [15, 18, 32, 49]. Jedynie 10–15% przypadkowo wykrywanych guzów nadnerczy jest zlokalizowanych obustronnie [52, 56]. Wtórne zajęcie nadnerczy w przebiegu zaawansowanych NHL jest znacznie częściej stwierdzane w badaniach autopsyjnych niż pierwotne i występuje zazwyczaj jednostronnie [4–6, 13, 16, 18, 19, 42, 52].

Stwierdzenie szybko powiększających się, obustronnych zmian nadnerczy powinno zawsze nasuwać podejrzenie PAL [23]. W największym, jak dotąd, badaniu w ramach programu SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), przeprowadzonym w latach 1973–2013, obejmującym 4695 pacjentów z pierwotnymi nowotworami nadnerczy, tylko u 202 (4,3%) z nich zdiagnozowano NHL, w tym aż 33,2% guzów — w przeciwieństwie do gruczolaków kory nadnerczy, guzów chromochłonnych i przywojaków, *neuroblastoma* oraz mięsaków, które najczęściej występowały jednostronnie — było zlokalizowanych obustronnie [73].

Ze względu na bogate unaczynienie nadnercza są dość częstym miejscem przerzutowania nowotworów — między innymi: raka płuc, piersi, nerki, pęcherza moczowego, trzustki, okrężnicy czy skóry [4, 20, 34, 37, 50]. Szacuje się, że u chorych ze znanym klinicznie nowotworem przypadkowo stwierdzone zmiany w nadnerczach nawet w 50–75% mogą się okazać przerzutami i stosunkowo często są zlokalizowane obustronnie [49, 73].

W diagnostyce różnicowej obustronnego powiększenia nadnerczy, poza zmianami przerzutowymi, należy wziąć pod uwagę obustronne guzy chromochłonne, choroby infekcyjne (gruźlica, histoplazmoza, blastomykoza, kokcidiodomykoza, kryptokokoza, zakażenie wirusem cytomegalii [CMV, *cytomegalovirus*], kandydoza), amyloidoza, hemochromatoza, sarkoidoza, chłoniaki, rzadko ACTH-zależny zespół Cushinga, wrodzony przerost nadnerczy (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*), *myelolipoma*, rak kory nadnerczy, torbiele i krwotok do nadnerczy [1, 9, 15, 17, 21–23, 27,

**Tabela 2.** Diagnostyka różnicowa jedno- i obustronnych zmian ogniskowych nadnerczy [1, 4, 8, 9, 12, 15, 17, 20–23, 27, 32, 34, 37, 50, 52, 57]**Table 2.** Differential diagnosis of unilateral and bilateral adrenal focal lesions [1, 4, 8, 9, 12, 15, 17, 20–23, 27, 32, 34, 37, 50, 52, 57]

Jednostronne zmiany ogniskowe nadnerczy	Obustronne zmiany ogniskowe nadnerczy
Nieczynny hormonalnie gruczolak nadnerczy	Przerzuty nowotworowe: rak płuca, piersi, nerki, pęcherza moczowego, okrężnicy, trzustki, jajnika, czerniak
Gruczolaki czynne hormonalnie wydzielające kortyzol lub aldosteron	Chłoniak
Guz chromochłonny	Guz chromochłonny
Przerzuty nowotworowe	Choroby infekcyjne (gruźlica, histoplazmoza, blastomykozy, kokcidioidomykozy, kryptokokozy, CMV, kandydoza), choroby naciekowe (amyloidoza, hemochromatoza, sarkoidoza)
Rak kory nadnerczy	ACTH-zależny zespół Cushinga
Chłoniak	Pierwotny hiperaldosteronizm
Ganglioneuroma, onkocytoza	Obustronny wielkoguzkowy rozrost nadnerczy, wrodzony przerost nadnerczy
Torbiele	Krwotok do nadnerczy

CMV (cytomegalovirus) — wirus cytomegalii; ACTH (adrenocorticotropic hormone) — hormon adrenokortykotropowy

32, 52, 57]. Z kolei PAL o lokalizacji jednostronnej należy różnicować z gruczolakiem i rakiem kory nadnerczy, guzem chromochłonnym, chorobami ziarniniakowymi, torbielą, *myelolipoma* czy w rzadkich przypadkach nawet z gruczolakiem kwasochłonnym nerki [50]. Diagnostykę różnicową najczęściej występujących zmian ogniskowych nadnerczy o lokalizacji jedno- i obustronnej podsumowano w tabeli 2.

Niekiedy proces diagnostyczny jest utrudniony poprzez współwystępowanie dwóch rodzajów nowotworów umiejscowionych nawet w obrębie tego samego nadnercza, a rozpoznanie guza wydzielającego katecholaminy i PAL stanowi kazuistykę. W dostępnej literaturze są jedynie dwa przypadki: 57-letniego mężczyzny z jednostronnym PAL i klinicznie niemym *pheochromocytoma* zlokalizowanym w tym samym nadnerczu, manifestującym się wyłącznie subklinicznym, nieznacznie zwiększonym wydalaniem metanefryny i kwasu wanilinomigdałowego w dobowej zbiórce moczu oraz podwyższonym stężeniem androstendionu oraz 79-letniego mężczyzny z niecharakterystycznymi objawami pod postacią dolegliwości bólowych brzucha, pojawiających się po posiłku, z utratą masy ciała, wczesnym uczuciem sytości, zmniejszonym apetytem, ogólnym zmęczeniem, zawrotami głowy, nietolerancją zimna, z wyczuwalną palpacyjnie bezbolesną masą tkankową po lewej stronie jamy brzusznej i prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, ale z typowymi zaburzeniami biochemicznymi w badaniach laboratoryjnych, takich jak:

znacznie podwyższone stężenie normetanefryny w osoczu i 24-godzinnej zbiórce moczu około 22 razy (13,5 razy powyżej górnej granicy normy), nieznacznie podwyższone stężenie norepinefryny w osoczu, przy prawidłowym stężeniu metanefryny, u którego zdiagnozowano PAL z inwazyjnym guzem chromochłonnym [24, 58]. Pierwotne chłoniaki nadnerczy niezwykle rzadko przebiegają z nadciśnieniem tętniczym, które budzi wówczas podejrzenie *pheochromocytoma* i zawsze wymaga pogłębienia diagnostyki [45]. Przypadek 54-letniej kobiety z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego, dolegliwościami bólowymi brzucha i wyczuwalną masą tkankową w obrębie jamy brzusznej, u której stwierdzono podwyższone stężenie norepinefryny i nieznaczne epinefryny w surowicy, mimo nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych sugerujących wstępnie zaburzenia czynności hormonalnej rdzenia nadnerczy, doprowadził ostatecznie do rozpoznania PAL i wykluczenia guza chromochłonnego [45].

Chociaż cechą charakterystyczną PAL jest ograniczenie procesu chorobowego do jednego narządu, to opisano kilka przypadków, w których zmiany pozawęzłowe obejmowały niesąsiadujące ze sobą struktury, ale bez naciekania węzłów chłonnych. W takich przypadkach trudno jest niekiedy ustalić, który narząd stanowi pierwotną lokalizację procesu chorobowego. Do tej pory najprawdopodobniej zidentyfikowano 5 przypadków współistnienia PAL zlokalizowanych jedno- lub obustronnie z jednoczesnym występowaniem pierwotnych

chłoniaków pozawęzłowych w innych lokalizacjach, takich jak żołądek (3 chorych), jama nosowa i zatoki przynosowe (1 chory) oraz kość udowa (1 chory). We wszystkich powyższych przypadkach w badaniu histologicznym potwierdzono fenotyp DLBCL [46].

## Diagnostyka

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (ESE, *European Society of Endocrinology*) badania obrazowe i ocena hormonalna są niezbędnymi elementami wstępnej diagnostyki wszystkich zmian ogniskowych nadnerczy [59]. Ogólnie dostępnym i najprostszym narzędziem diagnostycznym jest ultrasonografia jamy brzusznej, która często stanowi pierwsze badanie wykonywane z powodu zgłaszanych dolegliwości bólowych w tej okolicy, jednak obraz sonograficzny nie jest charakterystyczny. Najczęściej nacieki chłoniaka opisuje się jako heterogenne, hipoechogeniczne masy tkankowe w obrębie nadnerczy [39]. Każda zmiana ogniskowa wykryta w ten sposób musi być potwierdzona za pomocą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) nadnerczy, najczęściej bez podania środka kontrastowego, ale w połączeniu z oceną gęstości lub w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) nadnerczy. W CT, stanowiącym badanie z wyboru, PAL są zwykle uwidaczniane jako duże, owalne, homogenne, dobrze odgraniczone zmiany ogniskowe, mogące przyjmować postać zarówno pojedynczych, odrębnych ognisk lub obejmować niemal całe nadnercze z jednoczesnym zachowaniem jego pierwotnego kształtu [6, 18, 21]. W literaturze opisywane są przypadki, w których PAL radiologicznie manifestuje się jako pogrubienie nadnerczy, co może pierwotnie sugerować rozpoznanie hiperplazji gruczołów nadnerczowych [6]. Chłoniaki nadnerczy mogą naciekać sąsiadujące struktury, takie jak żyła główna dolna, czy nerki. Pierwotne chłoniaki nadnerczy w badaniach obrazowych CT i MRI są zróżnicowane nie tylko pod względem wielkości (od 4 do nawet 17 cm), ale także gęstości; w obraz mogą się wpisywać obszary martwicy i krwotoki oraz zmiany torbielowate w obrębie masy tkankowej [21, 35, 37, 50]. W CT charakteryzują się niską gęstością i po podaniu kontrastu wykazują wzmocnienie kontrastowe od słabego do umiarkowanego stopnia [1, 8, 39]. Uwidocznienie heterogennych guzów o gęstości ponad 10 jednostek Hounsfielda (HU, *Hounsfield units*), a zwłaszcza ponad 30 HU w fazie przeglądowej, niskim współczynnikiem wypłukiwania poniżej 50%

i średnicy ponad 4 cm, o nieregularnym kształcie, z obecnością zwapnień lub zwyrodnienia torbielowatego budzi podejrzenie ich złośliwości [4, 17, 22, 23, 37]. Uważa się, że wypłukiwanie środka kontrastowego w 50% lub więcej po 10 minutach od jego podania wskazuje ze 100-procentową czułością i swoistością na łagodny charakter *incidentaloma* [37]. Z kolei w badaniu MRI zwykle PAL są izo- lub hipointensywne w obrazach T1-zależnych i heterogenicznie hiperintensywne w obrazach T2-zależnych [6, 8, 12, 18, 21]. Stosunkowo nową techniką obrazowania MRI jest obrazowanie dyfuzyjne (DWI, *diffusion weighted imaging*), pozwalające na ocenę dyfuzji cząsteczek wody w przestrzeni pozanaczyniowej (głównie zewnątrzkomórkowej), które w przyszłości może być także wykorzystane w ocenie odpowiedzi zmian nowotworowych na zastosowaną terapię. W przypadku PAL nie zbadano go jeszcze dokładnie, jednak w nielicznych opisach przypadków, w których oceniano zmiany ogniskowe z zastosowaniem tej metody, potwierdzono, że chłoniaki nadnerczy, podobnie jak w obrębie OUN, zwykle wykazują wysoką intensywność sygnału w DWI [12].

Innym badaniem obrazowym, które ma zastosowanie w przypadku podejrzenia PAL, jest wielorzędowa tomografia komputerowa (MDCT, *multi-row-detector computed tomography*; MSCT, *multi-slice computed tomography*) [60]. Analiza 28 pacjentów z PAL wykazała, że ich głównymi cechami stwierdzanymi w MDCT był duży rozmiar mas tkankowych o jednorodnej lub nieznacznie niejednorodnej gęstości, wykazujących umiarkowane wzmocnienie zarówno w fazie tętnicznej, jak i miąższowej, otaczających naczynia krwionośne, z zachowanym charakterystycznym trójkątnym kształtem nadnerczy przypominającym literę V lub rozwidlonym w kształcie litery Y, występującym we wszystkich trzech płaszczyznach: osiowej, czołowej i strzałkowej (n = 20; 71,4%). Nie zaobserwowano różnic między chłoniakami typu DLBCL (25 chorych) i PTCL (3 chorych) w MDCT. Badaniem obrazowym zalecanym w diagnostyce wstępnej, w tym różnicowaniu zmian pierwotnych i wtórnych, ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz identyfikacji lokalizacji węzłowych i pozawęzłowych, jest pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) sprzężona z CT, w której PAL wykazują zwiększone gromadzenie fluorodeoksyglukozy ( $^{18}\text{F}$ -FDG) w obrębie nadnerczy w przypadku DLBCL i umiarkowane gromadzenie w przypadku PTCL [10, 19, 21, 26, 32]. Ponadto  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT odgrywa rolę w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz stopnia zaawansowania po leczeniu

[10, 23, 26]. W związku z tym, że stopień gromadzenia  $^{18}\text{F}$ FDG koreluje z typem histologicznym chłoniaka, wynik badania ma znaczenie prognostyczne w określaniu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i przeżycia bez progresji PFS, *progression-free survival*), bez niepomyślnych zdarzeń [10]. Cistaro i wsp. wykazali, że PET-CT całego ciała cechuje się większą dokładnością (100%) niż CT z podaniem środka kontrastowego (CECT, *contrast enhancement computer tomography*) (74,41%) u chorych z PAL [74]. Ze względu na rzadkość występowania PAL rola PET-CT nie została jeszcze dokładnie poznana, jednak badanie charakteryzuje się 100-procentową czułością, 94-procentową swoistością i 96-procentową dokładnością w ocenie mas tkankowych w nadnerczach [10]. Z kolei w wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym przez Cistaro i wsp. [74], obejmującym 68 pacjentów z pierwotnymi nowotworami nadnerczy, w tym 2 z PAL, zanotowano czułość 75%, swoistość 100%, dokładność 82%, z jednoczesną 100-procentową wartością predykcijną dodatnią i 63-procentową wartością predykcijną ujemną w badaniu PET-CT w porównaniu z wynikami powyższych wskaźników ocenionych w CECT (odpowiednio 59%, 100%, 65%, 100%, 27%). Uważa się, że wysoki standaryzowany współczynnik gromadzenia znacznika (*SUVmax, maximum standardized uptake value*), jak również obecność ognisk zwiększonego gromadzenia znacznika w obrębie kości i szpiku kostnego korelują ze zmniejszoną przeżywalnością i wiążą się z gorszym rokowaniem [74]. Istnieją jednak pewne ograniczenia związane z oznaczaniem standaryzowanego współczynnika gromadzenia znacznika. *SUVmax*, którego prawidłowa wartość dla gruczołu nadnerczowego mieści się w zakresie 0,95–2,46, może się zmieniać zależnie od budowy i składu ciała, czasu między iniekcją radioznanika a wykonaniem badania, stężenia glukozy we krwi żyłnej, a nawet użytych metod rekonstrukcji obrazu czy artefaktów, dlatego istotne jest, aby kolejne badania przeprowadzać w tym samym ośrodku z zastosowaniem identycznych procedur. Coraz częściej w przypadku badania PET-CT są także stosowane inne radioznaniki (np.  $^{67}\text{Ga}$ ), charakteryzujące się zwiększonym wychwytem przez guzy nadnercza, wskazującym na zwiększoną aktywność metaboliczną [8, 37, 41]. W nielicznych przypadkach wykonuje się badanie angiograficzne uwidaczniające zwykle niewielkie unaczynienie PAL [8]. W diagnostyce różnicowej wykorzystuje się niekiedy metajodobenzylguanidynę- $^{131}\text{I}$  (MIBG- $^{123}\text{I}$ ) w celu wykluczenia guza chromochłonnego i przyzwojaków [17].

Guzy wykryte przypadkowo są najczęściej nieme klinicznie, a jedynie 1 na 7 z nich wykazuje aktywność wydzielniczą [49]. Zgodnie z wytycznymi ESE i Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE) we wszystkich przypadkach nowo wykrytych zmian ogniskowych nadnerczy powinno się wykonać badania w kierunku hiperkortyzolemii i guza chromochłonnego, natomiast diagnostykę w kierunku hiperaldosteronizmu pierwotnego zaleca się jedynie w razie współwystępowania nadciśnienia tętniczego lub hipokaliemii [37]. Zwykle PAL są guzami nieczynnymi hormonalnie, niewykazującymi nadmiernej produkcji hormonów nadnerczowych, takich jak kortyzol, aldosteron czy katecholaminy, ale u znacznej części pacjentów występuje niedoczynność w zakresie osi przysadkowo-nadnerczowej [39]. Podstawowym badaniem przesiewowym wykonywanym w celu oceny funkcji osi adrenokortykotropowej jest oznaczenie stężenia porannego kortyzolu o godzinie 7:00–9:00 w surowicy krwi żyłnej w warunkach podstawowych, a w przypadku, gdy jest ono graniczne, zaleca się wykonanie krótkiego testu stymulacji z zastosowaniem syntetycznej kortykotropiny (ACTH [SST, *Short Synacthen Test*]) podawanej domięśniowo lub dożylnie w dawce 250  $\mu\text{g}$  [48]. Zgodnie z wytycznymi ESE i PTE stwierdzenie kortyzolemii większej lub równej 500 nmol/l (18,1  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) na którymkolwiek etapie testu (0., 30., 60. min) wyklucza pierwotną niedoczynność kory nadnerczy. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że nawet pozornie prawidłowe stężenie kortyzolu w surowicy krwi nie wyklucza możliwości występowania niedoczynności kory nadnerczy [32]. Stres stymuluje wydzielanie kortyzolu z nadnerczy, dlatego niektórzy autorzy sugerują, aby w grupie osób obciążonych poważnymi chorobami współistniejącymi, z sepsą, w stanach ostrych, z rozległymi urazami, jako kryterium prawidłowej funkcji nadnerczy przyjmować stężenie kortyzolu porannego ponad 25,3  $\mu\text{g}/\text{dl}$  [48]. Obniżenie poniżej 138 nmol/l (5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) lub suboptymalne stężenie kortyzolu we krwi żyłnej, brak odpowiedzi w SST, małe wydalanie kortyzolu w dobowej zbiórce moczu, wysokie stężenie ACTH (najczęściej  $\geq 2$  razy powyżej górnej granicy normy) wskazują na pierwotną niedoczynność kory nadnerczy [17, 19, 59]. Występują również zaburzenia biochemiczne w zakresie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone system*), takie jak niskie stężenie aldosteronu i podwyższone stężenie reniny w osoczu, a także obniżone stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) i androstendionu [4, 8, 17]. W pojedynczych przy-



padkach niedoczynność kory nadnerczy może się rozwinąć dopiero w trakcie chemioterapii lub w miarę progresji choroby, mimo prawidłowej funkcji osi korykotropowej podczas wstępnej diagnostyki, dlatego istotne są stały nadzór endokrynologiczny oraz wnikliwa ocena chorego pod kątem wystąpienia objawów klinicznych niewydolności nadnerczy, jak również wykładników laboratoryjnych, w tym hiponatremii (84–88%), hiperkaliemii (36–64%) i podwyższonego stężenia TSH (50%) [12, 19, 22]. W literaturze opisano do tej pory kilka przypadków ciężkiej hiponatremii w przebiegu niedoczynności kory nadnerczy u pacjentów z obustronnym PAL, a także zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (ADH, *antidiuretic hormone* [SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of ADH*]) produkowanej przez komórki chłoniaków [28, 48, 49]. Warto jednak zwrócić uwagę, że rozpoznanie SIADH wymaga potwierdzenia prawidłowej funkcji osi korykotropowej. Wskazane jest wówczas poszerzenie diagnostyki o ocenę wydalania sodu w dobowej zbiórce moczu, osmolalności moczu i osocza, stężenia ADH, hormonów tarczycy (hormonu stymulującego tarczycę [TSH, *thyroid-stimulating hormone*], wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*), wolnej trijodotyroniny (fT3, *triiodothyronine*), a także wykluczenie wpływu nieosmotycznych czynników stymulujących wydzielanie ADH, między innymi stosowanych leków, bólu, występowania wymiotów [48]. W przebiegu niewydolności nadnerczy stwierdza się również zaburzenia w morfologii krwi, takie jak: niedokrwistość, neutropenia, limfocytoza, monocytoza, eozynofilia, rzadko obserwuje się hiperkalcemię oraz zwiększone stężenia kreatyniny i mocznika. Sporadycznie jej pierwszym objawem może być zespół Waterhouse’a-Friderichsena — nagły stan, spowodowany najczęściej obustronnym krwotokiem do nadnerczy w przebiegu posocznicy i prowadzący do zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym [8].

Przeciwciała przeciwnadnerczowe skierowane najczęściej przeciwko 21-hydroksylazie, potwierdzające autoimmunizacyjne podłoże niedoczynności kory nadnerczy, są zwykle negatywne w PAL, mimo postulowanej koncepcji o autoimmunizacyjnym zapaleniu nadnerczy jako potencjalnym czynnikiem patogenetycznym rozwoju chłoniaków nadnerczy [8]. Zawsze należy wziąć również pod uwagę możliwość rozwoju wtórnej niedoczynności kory nadnerczy, charakteryzującej się niskimi stężeniami kortyzolu i ACTH z jednoczesnym prawidłowym stężeniem aldosteronu, która może wystąpić zwłaszcza w grupie chorych leczonych dużymi dawkami GKS stosowanymi przez ponad 3 tygodnie

jako uzupełnienie schematu chemioterapii [8, 12]. Obecnie, ze względu na krótszy czas podawania GKS, zwykle przez 5 dni w każdym cyklu chemioterapii, ryzyko rozwoju wtórnej niedoczynności w zakresie osi korykotropowej jest bardzo małe [12]. W przypadku podejrzenia nieklasycznej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy jako przyczyny powiększenia gruczołów nadnerczowych należy oznaczyć stężenie 17-OH-progesteronu [17].

Biorąc pod uwagę fakt, że u ponad 12% chorych z przypadkowo wykrytym guzem chromochłonny chorobą może przebiegać bezobjawowo, z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, u wszystkich osób należy oznaczyć stężenie frakcjonowanych metoksykatecholamin w 24-godzinnej zbiórce moczu lub w osoczu w celu wykluczenia *pheochromocytoma*, co jest istotne z punktu widzenia dalszych strategii diagnostycznych i terapeutycznych [17, 24, 32].

Charakterystycznym dla chłoniaków zaburzeniem jest podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) obserwowana w zdecydowanej większości przypadków PAL, co stanowi dodatkowe potwierdzenie rozpoznania [13, 19, 37]. U wszystkich osób z podejrzeniem PAL konieczne jest wykonanie badań serologicznych w kierunku zakażeń HIV, EBV, CMV, kryptokokozy, histoplazmozy, wirusowego zapalenia wątroby (typu B [HBV, *hepatitis B virus*], typu C [HCV, *hepatitis C virus*]) [32, 34]. Rekomenduje się także oznaczenie morfologii krwi obwodowej, ocenę parametrów wydolności wątroby i nerek, kwasu moczowego,  $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy, elektroforezy z immunofiksacją w celu prawidłowej kwalifikacji do leczenia i wyboru schematu dawkowania leków [57]. Nowym biomarkerem, coraz częściej oznaczanym w surowicy krwi, jest rozpuszczalny receptor dla interleukiny 2 (sIL-2R, *soluble interleukin-2 receptor*), którego podwyższone stężenie wiąże się z gorszym rokowaniem w DLBCL [48]. Ze względu na to, że PAL występuje znacznie częściej u osób w podeszłym wieku, obciążonych chorobami współistniejącymi, zaleca się wykonanie przezklatkowej echokardiografii z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory i 12-odprowadzeniowej elektrokardiografii [61].

Mimo że obraz radiologiczny w połączeniu z oceną biochemiczną może nasuwać podejrzenie PAL, zwłaszcza w przypadku jego obustronnej lokalizacji, to jednak nie są one patognomoniczne dla tej jednostki chorobowej i nie pozwalają na postawienie ostatecznej diagnozy. „Złotym” standardem w rozpoznawaniu PAL jest przezskórna biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (FNAB,

*fine-needle aspiration biopsy*; FNAC, *fine-needle aspiration cytology*; BACC) celowana, wykonywana pod kontrolą ultrasonografii (USG) lub CT, która pozwala na pobranie materiału do badania cytologicznego [16, 19, 23, 41, 62]. Wskazania do wykonania biopsji guza nadnercza są bardzo ograniczone i należy ją rozważyć jedynie w przypadku podejrzenia pierwotnego chłoniaka lub przerzutów do nadnerczy nowotworu o niejasnym punkcie wyjścia, o ile ustalenie rozpoznania pozwoli na zmianę postępowania terapeutycznego [8, 9, 62]. Istnieje jednak ryzyko rozprzestrzenienia się procesu nowotworowego wzdłuż toru igły po biopsji, dlatego bezwzględny przeciwwskazaniem do jej wykonania jest podejrzenie raka kory nadnerczy [12, 51]. Wykonanie FNAC pozwala na rozpoznanie PAL u osób w podeszłym wieku, u których adrenalectomia jest często przeciwwskazana z powodu zaawansowanego wieku, współistniejących chorób oraz niewyrażenia zgody na diagnostykę inwazyjną [59]. Adrenalectomii nie zaleca się też jako metody diagnostycznej, gdyż może powodować opóźnienie w podjęciu decyzji o rozpoczęciu chemioterapii [59, 62]. Analiza dostępnych przypadków PAL wskazuje, że przeprowadzenie zabiegu operacyjnego było metodą z wyboru tylko wtedy, gdy początkowo w diagnostyce różnicowej nie podejrzewano chłoniaka. Warunkiem prawidłowego przebiegu procedur związanych zarówno z FNAC, jak i interwencją chirurgiczną jest wcześniejsze wykluczenie aktywności hormonalnej zmian ogniskowych nadnerczy w celu uniknięcia przełomu katecholaminergicznego i krwotoku do nadnerczy [58]. Konieczne jest także potwierdzenie prawidłowej funkcji osi kortykotropowej, a w przypadku stwierdzenia pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy niezbędne jest wdrożenie terapii substytucyjnej GKS, aby zapobiec rozwojowi przełomu nadnerczowego stanowiącego stan bezpośredniego zagrożenia życia [12, 37].

Istotną rolę odgrywa badanie immunofenotypowe z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, które pozwala na różnicowanie chłoniaków ze zmianami odczynowymi oraz z nowotworami wywodzącymi się z komórek nabłonkowych [18, 63, 64, 75]. Rekomenduje się także wykonanie biopsji szpiku w celu wykluczenia jego zajęcia przez proces limfoproliferacyjny, co jest ważne przy różnicowaniu pierwotnego i wtórnego zajęcia nadnerczy w przebiegu chłoniaków [19, 62]. W przypadku podejrzenia wtórnego zajęcia OUN, zwłaszcza ze współistniejącą zwiększoną aktywnością LDH w surowicy, zaleca się punkcję łądźwiowo-krzyżową z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF,

*cerebrospinal fluid*) do badań ogólnego, cytomorfologicznego i immunofenotypowego oraz wykonanie MRI OUN [52].

## Ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne powinno być uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby (CS, *clinical stage*) z zastosowaniem zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji *Ann Arbor* oraz czynników rokowniczych, takich jak wiek, stan zaawansowania choroby, liczba lokalizacji pozawęzłowych, stan sprawności chorego, aktywność LDH w surowicy, wchodzących w skład Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego (IPI, *International Prognostic Index*) [1]. Istnieją jednak doniesienia wskazujące, że powszechnie stosowana skala *Ann Arbor* oraz wskaźnik IPI nie są wystarczająco specyficzne w przypadku PAL. Stwierdzono, że zarówno zakwalifikowanie pacjenta do grupy wysokiego ryzyka według IPI, jak również choroba w zaawansowanym stadium zgodnie z systemem *Ann Arbor* nie odzwierciedlają przewidywania odnośnie do OS [66]. Kim i wsp. [67] zaproponowali zmodyfikowany system punktacji IPI oraz skalę *Ann Arbor* dostosowaną do chłoniaków nadnerczy, które pozwoliły na precyzyjniejszą ocenę OS u pacjentów z PAL typu DLBCL (tab. 3). Chorzy z obustronnymi PAL, bez zajęcia innych okolic pozawęzłowych, we wczesnych stadiach choroby (I lub II) cechowali się dłuższymi OS i PFS. W badaniach podmiotowym i przedmiotowym warto uwzględnić ocenę stanu sprawności chorego według klasyfikacji ECOG (*Eastern Cooperative Study Group*). Uzyskane w ten sposób dane pozwalają na wybór optymalnych metod terapeutycznych, a także ocenę jego skuteczności po zakończeniu leczenia.

## Leczenie

Przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku tygodni do kilkunastu miesięcy, dlatego terapia powinna być wdrożona jak najwcześniej. W wyborze odpowiedniej strategii terapeutycznej uwzględnia się nie tylko stadium zaawansowania choroby, ale także stan ogólny chorego, wiek, choroby współistniejące oraz obecność czynników ryzyka.

Opinie na temat znaczenia adrenalectomii wykonywanej metodą klasyczną lub laparoskopową w leczeniu chłoniaków nadnerczy są rozbieżne. Od momentu przeprowadzenia pierwszej laparoskopowej adrenalectomii w 1992 roku uważa się ją za

**Tabela 3.** Zmodyfikowany Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny (IPI) oraz zmodyfikowana skala obejmująca stopnie zaawansowania klinicznego pierwotnych chłoniaków nadnerczy (wg [67])**Table 3.** Modified International Prognostic Index (IPI) and modified scale of the clinical advancement of primary adrenal lymphomas (acc. to [67])

Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg skali zmodyfikowanej przez Kim i wsp.		Zmodyfikowany IPI dla pierwotnych chłoniaków nadnerczy	
Stopień	Charakterystyka	Grupy ryzyka	Liczba czynników obciążających*
I	Choroba ograniczona tylko do gruczołów nadnerczowych, niezależnie od lokalizacji jedno- lub obustronnej	Niskie	0–1
II	Miejscowe lub odległe zajęcie węzłów chłonnych jamy brzusznej	Pośrednio niskie	2
IV	Rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych lub współistniejące zajęcie węzłów chłonnych zlokalizowanych nadprzeponowo	Pośrednio wysokie	3
Brak III stopnia		Wysokie	4–5

\*Czynniki obciążające: wiek chorego > 60 rż., stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG (Eastern Cooperative Study Group) stan sprawności (PS, performance status) ≥ 2, zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor (III/IV stopień), liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka > 1, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, lactate dehydrogenase) > górnej granicy normy

procedurę referencyjną w leczeniu dużych zmian ogniskowych nadnerczy o średnicy ponad 4 cm, ale nie więcej niż 8 cm o niskim ryzyku złośliwości — zarówno czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie [4, 24, 33, 36, 49, 68, 69]. Przed planowaną resekcją guza nadnercza niezbędne jest wykluczenie aktywności katecholaminergicznej, a w przypadku wątpliwych wyników lub współwystępowania guza chromochłonnego z PAL konieczne jest wdrożenie terapii lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne (fenoksybenzamina w dawce początkowej 10 mg doustnie 2 razy/d., stopniowo zwiększana do dawki maksymalnej 1 mg/kg mc./d. lub doksazosyna w dawce początkowej 2 mg doustnie w 1 dawce lub 2 dawkach podzielonych, stopniowo zwiększanej do dawki maksymalnej 32 mg/d., ewentualnie prazosyna, antagonisty wapnia — amlodypina doustnie w dawce 5–10 mg/d.) przez 10–14 dni jako przygotowanie przed operacją [24]. W związku z tym, że katecholaminy oddziałują nie tylko na receptory alfa-, ale także beta-adrenergiczne, u pacjentów ze znaczną tachykardią wskazane jest dołączenie kardioselektywnego beta-adrenolityku dopiero po zablokowaniu receptorów alfa, co pozwala na uniknięcie ich nadmiernej aktywacji oraz w konsekwencji nagłej hipertensji. Celem tych działań jest nie tylko obniżenie wartości ciśnienia tętniczego i zmniejszenie częstotliwości rytmu serca, ale także opanowanie napadów wzrostów wartości ciśnienia tętniczego i objawów wynikających z nadmiaru krążących katecholamin. Retrospektywna analiza 5 przypadków PAL o średnicy 4–6 cm, leczonych metodą adrenalektomii laparoskopowej, wykazała

dobrych wyniki terapeutyczne z remisją trwającą od 8 do 96 miesięcy (średnio 64 mies.) [68]. Istnieją pojedyncze doniesienia sugerujące, że w przypadku zmian resekcyjnych metodą z wyboru powinno być chirurgiczne usunięcie zmiany połączone z następczą chemioterapią i adjuwantową radioterapią, choć skuteczność napromieniania jest wciąż wątpliwa i zawsze należy rozważyć jej korzyści w stosunku do ryzyka działań niepożądanych, zwłaszcza w zakresie funkcji nadnerczy [19, 21, 65]. Mimo że zwykle — ze względu na zwiększone zachorowalność i śmiertelność oraz ryzyko nawrotu choroby w innej lokalizacji — nie rekomenduje się leczenia operacyjnego w PAL, to jednak wciąż odgrywa ono istotną rolę w diagnostyce z zastosowaniem biopsji otwartej oraz paliatywnym leczeniu objawów uciskowych guza [1, 16, 23, 37, 40, 41, 57, 67]. W każdym przypadku decyzja o leczeniu inwazyjnym powinna być podjęta indywidualnie z uwzględnieniem wieku chorego, schorzeń współistniejących i preferencji pacjenta [59].

W zdecydowanej większości przypadków leczenie pierwszego wyboru, w zależności od podtypu histopatologicznego, stanowi chemioterapia lub immunochemioterapia, połączone niekiedy z uzupełniającą radioterapią na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35–40 Gy) [1, 18]. Rzadkość występowania PAL powoduje, że brakuje jednoznacznych wytycznych i protokołów chemioterapii, dlatego zwykle wykorzystuje się schematy stosowane w leczeniu innych NHL [13]. Wśród najczęściej stosowanych schematów terapeutycznych w przypadku PAL typu DLBCL wymienia się

R-CHOP-21 (rytuksymab, cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon) i R-CHOP-14. Zwykle stosuje się 6–8 cykli leczenia [20, 54, 56, 67, 76].

U chorych w podeszłym wieku zaleca się immunochemioterapię według schematu mini-R-CHOP (ze zmniejszeniem dawek wszystkich leków cytostatycznych poza rytuksymabem), R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub R-CEOP/R-mini-CEOP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) stosowane w przypadku przeciwwskazań do podawania antracykliny [52]. W wybranych przypadkach można również wdrożyć leczenie według schematu BR (bendamustyna, rytuksymab) [70]. U chorych na cukrzycę, u których nie zaleca się stosowania GKS ze względu na ryzyko hiperglikemii i pogorszenia wyrównania gospodarki węglowodanowej, wskazana jest immunochemioterapia według schematu R-CHO (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna). Szczególną grupą chorych są osoby HIV-pozytywne, u których — zgodnie z zaleceniami Brytyjskiego Towarzystwa HIV — chemioterapia według schematu R-CHOP powinna być stosowana łącznie z terapią HAART oraz profilaktyką infekcji oportunistycznych, składających się na typowy obraz kliniczny AIDS [35–36]. Zmniejszenie dawek chemioterapeutyków należy rozważyć jedynie u chorych z obniżoną poniżej  $100/\text{mm}^3$  liczbą limfocytów obwodowych CD4+. Zarówno liczba komórek CD4+, jak i odpowiedź na leczenie HAART wpływają na ostateczny wynik terapii i stanowią ważne czynniki rokownicze. W pojedynczych przypadkach w terapii PAL stosowano schemat MACOP-B (metotreksat, kwas folinowy, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, bleomycyna), R-EPOCH (rytuksymab, etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) i R-IEV (rytuksymab, ifosfamid, epirubicyna, etopozyd) [5, 44, 69, 71]. W sytuacji zajęcia OUN proponowanymi protokołami, stosowanymi jako terapia ratunkowa, są DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon) i R-DHAP, a także schemat R-Hyper-CVAD/MA (rytuksymab, frakcjonowane duże dawki cyklofosfamidu, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon/naprzemiennie duże dawki arabinozydu cytozyny, duże dawki metotreksatu) obejmujący leki penetrujące przez barierę krew–mózg [1, 41].

Z kolei w rzadkich postaciach PAL wywodzących się z komórek T/NK rekomenduje się schemat SMILE (metotreksat, ifosfamid, deksametazon, etopozyd, leukoworyna i L-asparaginaza), nato-

miast w chłoniakach z komórek T — schemat CHOP-L (prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, L-asparaginaza) [3, 10, 71].

Uzupełnienie wielolekowej immunochemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, zwłaszcza w chłoniakach typu DLBCL, ze znacznie podwyższoną aktywnością LDH i wysokim IPI, stanowi profilaktyka zajęcia OUN obejmująca dokanałową chemioterapię lub dożylnie podawanie dużych dawek metotreksatu i napromienianie całego mózgu (40–50 Gy) [12, 52, 54]. W przypadku izolowanego zajęcia OUN ze zmianami o charakterze mięszowym w przebiegu PAL wskazane jest równoległe do chemioterapii systemowej R-CHOP-21 podanie dużych dawek metotreksatu drogą dożylną w 15. dniu cyklu [52]. Warto zauważyć, że w tej grupie chorych dokanałowa terapia ani radioterapia nie przynoszą spodziewanych korzyści, a jedynie nieznacznie łagodzą ogólne objawy ze strony OUN. W badaniu przeprowadzonym przez Kim i wsp. [67] u wszystkich chorych (4/31; 13%), których nie poddano dokanałowej profilaktyce, obserwowano progresję lub nawrót choroby w OUN.

Zastosowanie przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem-cell transplantation*) w terapii PAL nie jest do końca zbadane, choć opisy pojedynczych przypadków wskazują, że metoda ta daje szansę na wyleczenie i może wydłużać czas przeżycia [66]. Procedurę auto-HSCT zaleca się szczególnie w przypadku młodych chorych z rozpoznaniem agresywnych chłoniaków, opornych na standardowe leczenie oraz w razie nawrotu choroby [4, 19, 20].

W leczeniu PAL, poza wymienionymi schematami chemioterapii i/lub immunochemioterapii, radioterapią oraz adrenalektomią, niezbędne jest szybkie wdrożenie terapii substytucyjnej GKS w przypadku stwierdzenia niedoczynności kory nadnerczy, najlepiej jeszcze przed ustaleniem jej przyczyny, co pozwala zapobiec przełomowi nadnerczowemu, stanowiącemu stan zagrożenia życia, oraz wpływa na poprawę rokowania [19, 22]. Terapię substytucyjną należy rozważyć także u chorych z subkliniczną niedoczynnością nadnerczy, gdy wyniki badań podstawowych osi adrenokortykotropowej pozostają jeszcze w zakresie dolnej granicy norm referencyjnych [20]. Leczenie polega na substytucji syntetycznym preparatem hydrokortyzonu w dawkach odpowiadających jego dobowej produkcji (20–30 mg/d.; 5–10 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) i w schemacie odtwarzającym naturalny dobowy rytm wydzielania kortyzolu (największa

dawka rano) w 2 dawkach (15–20 mg rano + 5–10 mg ok. godz. 15:00) lub 3 dawkach podzielnymi (10–15 mg rano + 5–10 mg ok. godz. 13:00 + 5 mg ok. godz. 18:00). W razie wystąpienia chorób o ciężkim przebiegu, wymiotów czy biegunki konieczne jest podawanie hydrokortyzonu dożylnie lub domięśniowo [8]. W nadczynności tarczycy, w tym tyreotoksykozie indukowanej amidaronem (AIT, *amiodarone-induced thyrotoxicosis*) rozwijającej się u około 15% chorych leczonych preparatami amidaronu, występuje niewielka odpowiedź kliniczna na standardowe dawki GKS i zwykle konieczne jest zwiększenie dawek hydrokortyzonu [50]. W przypadku podejrzenia guza chromochłonnego należy unikać stosowania GKS lub ostrożnie prowadzić terapię substytucyjną, gdyż GKS mogą indukować syntezę katecholamin poprzez regulację enzymów zaangażowanych w ich biosyntezę, w tym fenyletanolaminy N-metylotransferazy (PNMT, *phenylethanolamine N-methyltransferase*) przekształcającej norepinefrynę do epinefryny, zależnej od kortyzolu występującego w dużym stężeniu w rdzeniu nadnerczy. W wyniku tego może dochodzić do zwiększonego uwalniania katecholamin z rdzenia nadnerczy, co zwiększa ryzyko przełomu katecholaminergicznego [7, 8, 58]. Warto zwrócić uwagę, że współistniejące w przebiegu niedoczynności kory nadnerczy zaburzenia elektrolitowe, w tym hiponatremia, normalizują się po wdrożeniu terapii substytucyjnej GKS i nie ma konieczności suplementacji 10-procentowym NaCl, a podawanie nawet dużych jej dawek nie przynosi rezultatu [48]. Niekiedy stosuje się również substytucję mineralokortykosteroidami (fludrokortyzon) w dawce 0,025–0,2 mg/dobę. Uzyskanie remisji w PAL nie zawsze wiąże się z powrotem prawidłowej funkcji osi adrenokortykotropowej, dlatego konieczna może się okazać przewlekła substytucja GKS do końca życia [12]. Warunkiem skutecznego leczenia jest edukacja pacjenta w zakresie zasad postępowania w sytuacjach stresowych, zakażeniach, w przypadku zabiegów i badań diagnostycznych wykonywanych w znieczuleniu ogólnym oraz poinformowanie o konieczności posiadania przy sobie pisemnej informacji potwierdzającej rozpoznanie niedoczynności kory nadnerczy.

Głównym celem leczenia jest uzyskanie trwałej, całkowitej remisji (CR, *complete remission*) i wyleczenie. Odpowiedź na zastosowaną terapię ocenia się w badaniu CT z kontrastem lub PET-CT całego ciała i klasyfikuje do jednej z następujących kategorii: CR definiowana jako ustąpienie wszystkich objawów choroby, częściowa remisja (PR, *partial response*) polegająca na regresji mierzalnych

zmian chorobowych i braku nowych ognisk, stabilna choroba (SD, *stable disease*) cechująca się brakiem CR/PR i nawrotu lub progresji choroby, a także nawrót lub progresja choroby związane z pojawieniem się jakiegokolwiek nowej zmiany chorobowej lub zwiększenie o co najmniej 50% w stosunku do nadiru pierwotnych zmian [3]. Najczęściej stosowane protokoły terapeutyczne oraz wyniki leczenia w analizowanych przypadkach przedstawiono w tabeli 1.

## Rokowanie

Mimo postępu w hematologii rokowanie u chorych z PAL jest gorsze niż w przypadku innych chłoniaków pozawęzłowych wywodzących się z gruczołów endokrynych [11, 72, 77]. Średni czas przeżycia wynosi od 3 do 15 miesięcy nawet mimo intensywnej chemioterapii [13, 19, 20, 27, 32, 41, 54, 72]. Zdarzają się jednak pojedyncze przypadki, w których czas przeżycia wynosi nawet 2 lata [13]. Jedynie u 1/3 chorych poddanych terapii obserwuje się CR lub PR [32, 35, 42]. U 34% osób z PAL obserwuje się przeżycie wolne od choroby (DFS, *disease-free survival*) przez przynajmniej 6 miesięcy, a 12-miesięczne u mniej niż 20% [16, 20, 36, 63]. Zdecydowana większość chorych (> 90%) umiera jednak w ciągu roku od rozpoznania [52].

Do najczęściej wymienianych czynników pogarszających rokowanie należą: zaawansowany wiek, występowanie niedoczynności kory nadnerczy w chwili postawienia diagnozy, podwyższona aktywność LDH, zwiększone stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, zwiększone stężenie sIL-2R w surowicy, znaczna wielkość guza, obustronna lokalizacja i zajęcie innych narządów, które mogą wpływać zarówno na wyniki leczenia czy czas przeżycia, jak i ryzyko nawrotu [1, 4, 13, 18, 21, 24, 35, 36, 49, 56–59, 62, 69, 78]. Podtyp z DLBCL z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, *germinal center B-cell-like*) — GCB DLBCL — wydaje się cechować nieco lepszym rokowaniem niż chłoniaki należące do grupy *non*-GCB [1, 37, 63]. Również zaburzenia stwierdzone w badaniu immunohistochemicznym mogą mieć znaczenie prognostyczne. W wieloczynnikowej analizie ekspresję BCL-2 w przeciwieństwie do translokacji BCL-2 uważa się za niezależny predyktor złego rokowania w DLBCL [63]. Szczególnie złym rokowaniem cechują się PAL z podwójną rearanzacją w zakresie genów *MYC* i *BCL2* (*double hit*) [63].

Retrospektywna analiza 1221 pacjentów z DLBCL, w tym 19 (1,6%) z pierwotnymi lub wtórnymi chłoniakami nadnerczy, leczonych wyłącznie

według schematu R-CHOP, ale bez wdrożonej profilaktyki zajęcia OUN, wykazała, że lokalizacja ta wciąż wiąże się nie tylko z gorszymi rokowaniami i OS, ale stanowi również istotny czynnik ryzyka zajęcia OUN [76]. Włączenie rytuksymabu do klasycznej wielolekowej immunochemioterapii znacznie poprawiło rokowanie chorych na PAL. W największym badaniu obejmującym 31 chorych na PAL-DLBCL, u których w terapii zastosowano 6 cykli immunochemioterapii według schematu R-CHOP w pierwszej linii leczenia, CR uzyskano u 54,8%, a PR u 32,3% [67]. W erze rytuksymabu odsetek 2-letnich OS i PFS w przypadku zastosowania immunochemioterapii według schematu R-CHOP wynosił odpowiednio 68,3% i 51,1% [67]. Wykazano, że osiągnięcie CR jest znaczącym predyktorem dłuższych OS i PFS, natomiast wartość IPI, stopień zaawansowania według *Ann Arbor*, obustronna lokalizacja ani adrenalektomia przeprowadzona przed rozpoczęciem chemioterapii nie wpływają na długość przeżycia [7, 67]. W długofalowej obserwacji (149 chorych na PAL o znanym punkcie końcowym) zanotowano 3-, 6- i 12-miesięczne przeżycie u odpowiednio 67%, 46% i 20%, zaś w podgrupie osób z zajęciem OUN odsetki te wynosiły odpowiednio 62%, 46% i 8%, co wskazuje, że wtórne umiejscowienie procesu chorobowego w tej lokalizacji jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [7]. Nie wykazano związku OS w poszczególnych kategoriach czasowych (< 3 miesiące, 3–6 miesięcy, 6–12 miesięcy i > 12 miesięcy) z płcią, wiekiem, obustronną lokalizacją, parametrami biochemicznymi (podwyższona aktywność LDH, EBV+), zajęciem szpiku kostnego, obrazem klinicznym (objawy ogólne, hepatosplenomegalia, limfadenopatia, hiperpigmentacja, uogólnienie procesu chorobowego, wywiad przebytych lub współistniejących nowotworów złośliwych i zaburzeń o podłożu immunologicznym) ani stopniem zaawansowania według *Ann Arbor*. Jedynie, podobnie jak w innych badaniach, potwierdzono zależność między niedoczynnością kory nadnerczy a niekorzystnym rokowaniem [7].

Ponadto w grupie pacjentów zakażonych HIV lub z pełnoobjawowym AIDS infekcja stanowi dodatkowy czynnik pogarszający rokowanie, podobnie jak wyjściowo niska liczba limfocytów CD4 czy brak leczenia HAART [35, 36].

Na podstawie analizy poszczególnych przypadków PAL wiadomo, że wczesne postawienie diagnozy, zanim pojawi się niewydolność kory nadnerczy, a także wczesne rozpoczęcie leczenia wiążą się z mniejszą śmiertelnością i dłuższym OS [20, 41].

## Podsumowanie

Ustalenie rozpoznania PAL stanowi duże wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej ze względu na brak patognomonicznych objawów oraz charakterystycznych cech w badaniach radiologicznych i laboratoryjnych. Biorąc pod uwagę złożoność obrazu klinicznego i procesu diagnostyczno-terapeutycznego, konieczne jest interdyscyplinarne podejście oraz współpraca hematologów i endokrynologów.

## Piśmiennictwo

- Rizzo C, Camilleri DJ, Betts A, et al. Primary bilateral non-Hodgkin's lymphoma of the adrenal gland presenting as incidental adrenal masses. *Case Rep Med*. 2015; 2015: 620381, doi: [10.1155/2015/620381](https://doi.org/10.1155/2015/620381), indexed in Pubmed: 26681947.
- Hata Y, Ishizawa S, Nishida N. Sudden unexpected death with primary adrenal lymphoma. *Leg Med (Tokyo)*. 2018; 35: 25–28, doi: [10.1016/j.legalmed.2018.09.001](https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2018.09.001), indexed in Pubmed: 30243141.
- Yuan L, Sun Lu, Bo J, et al. Systemic and prophylactic intrathecal chemotherapy for primary adrenal lymphoma: a retrospective study of 20 case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(24): e15662, doi: [10.1097/MD.00000000000015662](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015662), indexed in Pubmed: 31192909.
- Karimi F. Primary adrenal lymphoma presenting with adrenal failure: a case report and review of the literature. *Int J Endocrinol Metab*. 2017; 15(4): e12014, doi: [10.5812/ijem.12014](https://doi.org/10.5812/ijem.12014), indexed in Pubmed: 29344029.
- Alaoua A, Gilbert G, Ghannouchi N, et al. Primary bilateral adrenal lymphoma revealed by hemophagocytic syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011; 72(3): 247–250, doi: [10.1016/j.ando.2011.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ando.2011.04.006), indexed in Pubmed: 21640976.
- Zhou L, Peng W, Wang C, et al. Primary adrenal lymphoma: radiological, pathological, clinical correlation. *Eur J Radiol*. 2012; 81(3): 401–405, doi: [10.1016/j.ejrad.2010.11.026](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.11.026), indexed in Pubmed: 21146945.
- Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol*. 2013; 92(12): 1583–1593, doi: [10.1007/s00277-013-1812-3](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1812-3), indexed in Pubmed: 23771429.
- Grønning K, Sharma A, Mastroianni MA, et al. Primary adrenal lymphoma as a cause of adrenal insufficiency; a report of two cases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020 [Epub ahead of print]; 2020, doi: [10.1530/EDM-19-0131](https://doi.org/10.1530/EDM-19-0131), indexed in Pubmed: 32163909.
- Rakheja G, Handa U, Kaur R, et al. Cytological diagnosis of bilateral primary adrenal lymphoma with cutaneous involvement. *Diagn Cytopathol*. 2020; 48(5): 479–482, doi: [10.1002/dc.24390](https://doi.org/10.1002/dc.24390), indexed in Pubmed: 32011792.
- Kabnurkar R, Agrawal A, Epari S, et al. Unilateral primary adrenal natural killer/T-cell lymphoma: role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging and interim response assessment. *Indian J Nucl Med*. 2016; 31(1): 52–54, doi: [10.4103/0972-3919.172363](https://doi.org/10.4103/0972-3919.172363), indexed in Pubmed: 26917897.
- Li S, Wang Z, Wu Z, et al. Clinical characteristics and outcomes of primary adrenal diffuse large B cell lymphoma in a large contemporary cohort: a SEER-based analysis. *Ann Hematol*. 2019; 98(9): 2111–2119, doi: [10.1007/s00277-019-03740-9](https://doi.org/10.1007/s00277-019-03740-9), indexed in Pubmed: 31227873.

12. Harada Ko, Kimura K, Iwamuro M, et al. The clinical and hormonal characteristics of primary adrenal lymphomas: the necessity of early detection of adrenal insufficiency. *Intern Med.* 2017; 56(17): 2261–2269, doi: [10.2169/internalmedicine.8216-16](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8216-16), indexed in Pubmed: [28794358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28794358/).
13. Khurana A, Kaur P, Chauhan AK, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of left adrenal gland — a rare presentation. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(4): XD01–XD03, doi: [10.7860/JCDR/2015/8079.5745](https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/8079.5745), indexed in Pubmed: [26023630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26023630/).
14. Martínez-Esteve A, García-Gómez FJ, Madrigal-Toscano MD, et al. Primary bilateral diffuse large B-cell lymphoma of the adrenals. *Br J Haematol.* 2015; 170(1): 3, doi: [10.1111/bjh.13466](https://doi.org/10.1111/bjh.13466), indexed in Pubmed: [25940677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940677/).
15. Altaïar A, Aslan A, Gündüz N, et al. Unilateral primary adrenal B-cell lymphoma clinically mimicking chronic gastritis. *Pol J Radiol.* 2017; 82: 612–615, doi: [10.12659/PJR.903165](https://doi.org/10.12659/PJR.903165), indexed in Pubmed: [29657624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29657624/).
16. Chen P, Jin Lu, Yang Yu, et al. Bilateral primary adrenal diffuse large B cell lymphoma without adrenal insufficiency: a case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2017; 7(1): 145–147, doi: [10.3892/mco.2017.1264](https://doi.org/10.3892/mco.2017.1264), indexed in Pubmed: [28685093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28685093/).
17. Joseph FG, Cook S, Gowda D. Primary adrenal lymphoma with initial presentation concerning for bilateral adrenal pheochromocytomas. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017, doi: [10.1136/bcr-2017-220549](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220549), indexed in Pubmed: [28830899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830899/).
18. Tanpitukpongse TP, Kamalian S, Punsoni M, et al. Radiology-pathology conference: primary adrenal lymphoma. *Clin Imaging.* 2012; 36(2): 156–159, doi: [10.1016/j.climimag.2011.08.022](https://doi.org/10.1016/j.climimag.2011.08.022), indexed in Pubmed: [22370139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22370139/).
19. De Miguel Sánchez C, Ruiz L, González JL, et al. Acute adrenal insufficiency secondary to bilateral adrenal B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Ecancermedicalscience.* 2016; 10: 634, doi: [10.3332/ecancer.2016.634](https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.634), indexed in Pubmed: [27170834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170834/).
20. Kacem K, Zriba S, Lakhil RB, et al. Primary adrenal lymphoma. *Turk J Haematol.* 2014; 31(2): 188–191, doi: [10.4274/tjh.2012.0125](https://doi.org/10.4274/tjh.2012.0125), indexed in Pubmed: [25035679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25035679/).
21. Sagarra Cebolla E, López Baena JÁ, Carrasco Muñoz S, et al. Primary adrenal lymphoma; a rare entity in the differential diagnosis of suprarrenal tumours. *Cir Esp.* 2016; 94(10): 607–609, doi: [10.1016/j.ciresp.2016.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2016.05.004), indexed in Pubmed: [27296069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27296069/).
22. Aggarwal A, Kotru M, Sharma V, et al. Adrenal insufficiency in primary adrenal lymphoma: Innocuous presentation of a rare sinister illness. *Niger J Clin Pract.* 2011; 14(1): 115–117, doi: [10.4103/1119-3077.79251](https://doi.org/10.4103/1119-3077.79251), indexed in Pubmed: [21494007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21494007/).
23. Bouchikhi AA, Tazi MF, Amiroune D, et al. Primary bilateral non-Hodgkin's lymphoma of the adrenal gland: a case report. *Case Rep Urol.* 2012; 2012: 325675, doi: [10.1155/2012/325675](https://doi.org/10.1155/2012/325675), indexed in Pubmed: [23304624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23304624/).
24. Babinska A, Peksa R, Sworczak K. Primary malignant lymphoma combined with clinically „silent” pheochromocytoma in the same adrenal gland. *World J Surg Oncol.* 2015; 13: 289, doi: [10.1186/s12957-015-0711-6](https://doi.org/10.1186/s12957-015-0711-6), indexed in Pubmed: [26419235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26419235/).
25. Doroudinia A, Bakhshayesh Karam M, Ranjbar M, et al. Mantle cell lymphoma presenting as bilateral adrenal huge masses. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018, doi: [10.1136/bcr-2017-223247](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223247), indexed in Pubmed: [29666081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29666081/).
26. Santhosh S, Mittal BR, Shankar P, et al. (18)F-FDG PET/CT in bilateral primary adrenal T-cell lymphoma. *Hell J Nucl Med.* 2011; 14(2): 166–167, indexed in Pubmed: [21761021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21761021/).
27. Hu L, Xu W, Wang M, et al. A case report of primary unilateral adrenal NK/T-cell lymphoma: good clinical outcome with trimodality treatment. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 15, doi: [10.1186/s12885-016-3019-1](https://doi.org/10.1186/s12885-016-3019-1), indexed in Pubmed: [28056876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056876/).
28. Tsukahara T, Takasawa A, Murata M, et al. NK/T-cell lymphoma of bilateral adrenal glands in a patient with pyothorax. *Diagn Pathol.* 2012; 7: 114, doi: [10.1186/1746-1596-7-114](https://doi.org/10.1186/1746-1596-7-114), indexed in Pubmed: [22931631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931631/).
29. Li W, Lin W, Ma C, et al. A case of intravascular large B-cell lymphoma in the left adrenal and another tumor in the right adrenal detected by (18)F-FDG PET/CT. *Hell J Nucl Med.* 2016; 19(1): 57–59, doi: [10.1967/s002449910342](https://doi.org/10.1967/s002449910342), indexed in Pubmed: [26929945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26929945/).
30. Takahashi Y, Iida K, Hino Y, et al. Silent intravascular lymphoma initially manifesting as a unilateral adrenal incidentaloma. *Case Rep Med.* 2012; 2012: 849285, doi: [10.1155/2012/849285](https://doi.org/10.1155/2012/849285), indexed in Pubmed: [22927863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22927863/).
31. Reddy SV, Prabhudesai S, Gnanasekaran B. Origin of primary adrenal lymphoma and predisposing factors for primary adrenal insufficiency in primary adrenal lymphoma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15(4): 350–351, doi: [10.4103/2230-8210.85604](https://doi.org/10.4103/2230-8210.85604), indexed in Pubmed: [22029014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22029014/).
32. Hii JWs, Page MM, Wesseldine A. Rare cause of adrenal insufficiency. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017, doi: [10.1136/bcr-2016-219136](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-219136), indexed in Pubmed: [29146725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146725/).
33. D'Antonio A, Adesso M, Caleo O, et al. Adrenal gland non-Hodgkin's lymphoma in a patient with pulmonary adenocarcinoma. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013, doi: [10.1136/bcr-2013-009318](https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009318), indexed in Pubmed: [23682088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23682088/).
34. Ohkura Yu, Shindoh J, Haruta S, et al. Primary adrenal lymphoma possibly associated with Epstein-Barr virus reactivation due to immunosuppression under methotrexate therapy. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(31): e1270, doi: [10.1097/MD.0000000000001270](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001270), indexed in Pubmed: [26252293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26252293/).
35. Malik S, Chapman CBP, Drew O. A case of primary adrenal diffuse large B-cell lymphoma in HIV. *Int J STD AIDS.* 2016; 27(8): 687–689, doi: [10.1177/0956462415593000](https://doi.org/10.1177/0956462415593000), indexed in Pubmed: [26113518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113518/).
36. Britto MM, Kang MJY, Goare S, et al. A case of an incidental primary adrenal lymphoma in a patient with newly diagnosed human immunodeficiency virus. *ANZ J Surg.* 2019; 89(3): E106–E108, doi: [10.1111/ans.14078](https://doi.org/10.1111/ans.14078), indexed in Pubmed: [28643858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643858/).
37. Ekhzaimy A, Mujamammi A. Bilateral primary adrenal lymphoma with adrenal insufficiency. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016, doi: [10.1136/bcr-2016-217417](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217417), indexed in Pubmed: [27797844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797844/).
38. Al-Mendalawi MD. Primary bilateral non-Hodgkin's lymphoma of the adrenal gland. *Indian J Urol.* 2019; 35(2): 173–174, doi: [10.4103/iju.IJU\\_359\\_18](https://doi.org/10.4103/iju.IJU_359_18), indexed in Pubmed: [31000929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000929/).
39. Raoofzaee M, Yarmohamadi A, Ahmadian H. Primary bilateral non-Hodgkin's lymphoma of the adrenal gland. *Indian J Urol.* 2018; 34(4): 300–302, doi: [10.4103/iju.IJU\\_113\\_18](https://doi.org/10.4103/iju.IJU_113_18), indexed in Pubmed: [30337789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337789/).
40. Laurent C, Casasnovas O, Martin L, et al. Adrenal lymphoma: presentation, management and prognosis. *QJM.* 2017; 110(2): 103–109, doi: [10.1093/qjmed/hcw174](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw174), indexed in Pubmed: [27795295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27795295/).
41. Horiguchi K, Hashimoto K, Hashizume M, et al. Primary bilateral adrenal diffuse large B-cell lymphoma demonstrating adrenal failure. *Intern Med.* 2010; 49(20): 2241–2246, doi: [10.2169/internalmedicine.49.3941](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3941), indexed in Pubmed: [20962443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20962443/).

42. Yang Y, Li Q, Pan Y. Bilateral primary adrenal lymphoma. *Br J Haematol.* 2010; 150(3): 250, doi: [10.1111/j.1365-2141.2010.08205.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08205.x), indexed in Pubmed: 20456360.
43. Ezer A, Parlakgümüř A, Kocer NE, et al. Primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma: report of two cases. *Turk J Gastroenterol.* 2011; 22(6): 643–647, doi: [10.4318/tjg.2011.0279](https://doi.org/10.4318/tjg.2011.0279), indexed in Pubmed: 22287414.
44. Spyroglou A, Schneider HJ, Mussack T, et al. Primary adrenal lymphoma: 3 case reports with different outcomes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011; 119(4): 208–213, doi: [10.1055/s-0031-1271629](https://doi.org/10.1055/s-0031-1271629), indexed in Pubmed: 21374545.
45. Wang Q, Cao X, Jiang J, et al. Bilateral primary adrenal lymphoma accompanying hypertension. *Urology.* 2012; 79(2): e27–e28, doi: [10.1016/j.urology.2011.06.032](https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.06.032), indexed in Pubmed: 21862117.
46. Iwahara Y, Shinohara T, Naruse K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma involving a femur bone and bilateral adrenal glands alone with adrenal insufficiency. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017, doi: [10.1136/bcr-2016-218222](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218222), indexed in Pubmed: 28143809.
47. Karam JD, Zerbib Y, Meyer ME, et al. Spontaneous tumour lysis syndrome in a primary adrenal lymphoma. *Br J Haematol.* 2018; 181(5): 577, doi: [10.1111/bjh.15143](https://doi.org/10.1111/bjh.15143), indexed in Pubmed: 29479664.
48. Itaya M, Nagata S, Ogino S, et al. A case of primary adrenal diffuse large B cell lymphoma presenting with severe hyponatremia. *CEN Case Rep.* 2016; 5(1): 91–94, doi: [10.1007/s13730-015-0200-3](https://doi.org/10.1007/s13730-015-0200-3), indexed in Pubmed: 28509172.
49. Holm J, Breum L, Stenfeldt K, et al. Bilateral primary adrenal lymphoma presenting with adrenal insufficiency. *Case Rep Endocrinol.* 2012; 2012: 638298, doi: [10.1155/2012/638298](https://doi.org/10.1155/2012/638298), indexed in Pubmed: 22988530.
50. Roque C, Fonseca R, Bello CT, et al. Thyrotoxicosis leading to adrenal crises reveals primary bilateral adrenal lymphoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017; 2017, doi: [10.1530/EDM-17-0002](https://doi.org/10.1530/EDM-17-0002), indexed in Pubmed: 28567296.
51. Dasararaju R, Avery RA. Primary adrenal lymphoma with paraneoplastic syndrome. *N Am J Med Sci.* 2013; 5(12): 721–723, doi: [10.4103/1947-2714.123275](https://doi.org/10.4103/1947-2714.123275), indexed in Pubmed: 24404557.
52. Aydın K, Okutur K, Bozkurt M, et al. Primary adrenal lymphoma with secondary central nervous system involvement: a case report and review of the literature. *Turk J Haematol.* 2013; 30(4): 405–408, doi: [10.4274/tjh.2012.0172](https://doi.org/10.4274/tjh.2012.0172).
53. Gunbey HP, Yucel S, Bekci T, et al. Primary adrenal lymphoma with multiple vertebral metastasis. *Spine J.* 2016; 16(3): e179, doi: [10.1016/j.spinee.2015.10.007](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.10.007), indexed in Pubmed: 26475413.
54. Shen H, Wei Z, Zhou D, et al. Primary extra-nodal diffuse large B-cell lymphoma: a prognostic analysis of 141 patients. *Oncol Lett.* 2018; 16(2): 1602–1614, doi: [10.3892/ol.2018.8803](https://doi.org/10.3892/ol.2018.8803), indexed in Pubmed: 30008843.
55. Nishikawara M, Kawakami T, Sakai H, et al. Magnetic resonance imaging-negative, rituximab-resistant neurolymphomatosis as a paradoxical presentation of relapsed primary adrenal lymphoma. *Intern Med.* 2020; 59(11): 1437–1443, doi: [10.2169/internalmedicine.4085-19](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4085-19), indexed in Pubmed: 32132335.
56. Simpson WG, Babbar P, Payne LF. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma without adrenal insufficiency. *Urol Ann.* 2015; 7(2): 259–261, doi: [10.4103/0974-7796.152942](https://doi.org/10.4103/0974-7796.152942), indexed in Pubmed: 25837497.
57. Bhansali A, Ajithkumar BV, Walia R, et al. Vanishing adrenal mass. *BMJ Case Rep.* 2011; 2011, doi: [10.1136/bcr.01.2011.3757](https://doi.org/10.1136/bcr.01.2011.3757), indexed in Pubmed: 22699463.
58. Oraibi OH, Wharry LI, Lynn AA, et al. Locally invasive pheochromocytoma combined with primary malignant adrenal lymphoma. *AACE Clin Case Rep.* 2019; 5(2): e124–e128, doi: [10.4158/ACCR-2018-0221](https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0221), indexed in Pubmed: 31967016.
59. Meyyur Aravamudan V, Kee Fong P, Sam YS, et al. A rare case of primary bilateral adrenal lymphoma. *Case Rep Med.* 2017; 2017: 1251950, doi: [10.1155/2017/1251950](https://doi.org/10.1155/2017/1251950), indexed in Pubmed: 28757874.
60. Yang L, Zhang M, Zhao S, et al. Correlations between MDCT features and clinicopathological findings of primary adrenal lymphoma. *Eur J Radiol.* 2019; 113: 110–115, doi: [10.1016/j.ejrad.2019.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.02.003), indexed in Pubmed: 30927934.
61. Rashidi A, Bergeron CW, Fisher SI, et al. Primary adrenal de novo CD5-positive diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2013; 92(9): 1281–1282, doi: [10.1007/s00277-013-1690-8](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1690-8), indexed in Pubmed: 23408097.
62. de Sousa Lages A, Bastos M, Oliveira P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of the adrenal gland: a rare cause of primary adrenal insufficiency. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016, doi: [10.1136/bcr-2016-214920](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214920), indexed in Pubmed: 26994055.
63. Zhang J, Sun J, Feng J, et al. Primary adrenal diffuse large B cell lymphoma: a clinicopathological and molecular study from China. *Virchows Arch.* 2018; 473(1): 95–103, doi: [10.1007/s00428-018-2378-1](https://doi.org/10.1007/s00428-018-2378-1), indexed in Pubmed: 29802470.
64. Nigam LA, Vanikar AV, Kanodia KV, et al. Small round tumour cells (CD38, CD 79a positive) in the adrenal gland. *Urol Case Rep.* 2018; 16: 22–24, doi: [10.1016/j.eucr.2017.09.009](https://doi.org/10.1016/j.eucr.2017.09.009), indexed in Pubmed: 29021967.
65. Marković O, Marisavljević D, Jelić S, et al. Double-hit primary unilateral adrenal lymphoma with good outcome. *Vojnosanit Pregl.* 2014; 71(7): 689–692, doi: [10.2298/vsp1407689m](https://doi.org/10.2298/vsp1407689m), indexed in Pubmed: 25109118.
66. Ram N, Rashid O, Farooq S, et al. Primary adrenal non-Hodgkin lymphoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2017; 11(1): 108, doi: [10.1186/s13256-017-1271-x](https://doi.org/10.1186/s13256-017-1271-x), indexed in Pubmed: 28410600.
67. Kim YuRi, Kim JS, Min YH, et al. Prognostic factors in primary diffuse large B-cell lymphoma of adrenal gland treated with rituximab-CHOP chemotherapy from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL). *J Hematol Oncol.* 2012; 5: 49, doi: [10.1186/1756-8722-5-49](https://doi.org/10.1186/1756-8722-5-49), indexed in Pubmed: 22889180.
68. Sroka G, Slijper N, Shteinberg D, et al. Laparoscopic adrenalectomy for malignant lesions: surgical principles to improve oncologic outcomes. *Surg Endosc.* 2013; 27(7): 2321–2326, doi: [10.1007/s00464-012-2772-8](https://doi.org/10.1007/s00464-012-2772-8), indexed in Pubmed: 23355166.
69. Smith A, Eyvazzadeh D, Kavic SM. Laparoscopic adrenalectomy for unsuspected unilateral primary adrenal lymphoma. *JLS.* 2011; 15(3): 427–429, doi: [10.4293/108680811X13125733356639](https://doi.org/10.4293/108680811X13125733356639), indexed in Pubmed: 21985741.
70. Singh A, Udupa K, Madhyastha SP, et al. Bilateral primary adrenal lymphoma successfully treated with non-CHOP chemotherapy regimen. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018, doi: [10.1136/bcr-2017-223078](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223078), indexed in Pubmed: 30108114.
71. Kasaliwal R, Goroshi M, Khadilkar K, et al. Primary adrenal lymphoma: a single-center experience. *Endocr Pract.* 2015; 21(7): 719–724, doi: [10.4158/EP14471.OR](https://doi.org/10.4158/EP14471.OR), indexed in Pubmed: 25716633.
72. Hatjiharissi E, Diamantidis MD, Papaioannou M, et al. Long-term outcome of primary endocrine non-Hodgkin lymphomas: does the site make the difference? *QJM.* 2013; 106(7): 623–630, doi: [10.1093/qjmed/hct048](https://doi.org/10.1093/qjmed/hct048), indexed in Pubmed: 23426729.
73. Chandrasekar T, Goldberg H, Klaassen Z, et al. The who, when, and why of primary adrenal malignancies: Insights into the epide-



- miology of a rare clinical entity. *Cancer*. 2019; 125(7): 1050–1059, doi: [10.1002/cncr.31916](https://doi.org/10.1002/cncr.31916), indexed in Pubmed: [30561782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561782/).
74. Cistaro A, Niccoli Asabella A, Coppolino P, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT in comparison with morphological imaging in primary adrenal gland malignancies — a multicenter experience. *Hell J Nucl Med*. 2015; 18(2): 97–102, doi: [10.1967/s002449910202](https://doi.org/10.1967/s002449910202), indexed in Pubmed: [26187207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187207/).
75. Kuzu I, Dogan A. Immunohistochemical biomarkers in diagnosis of hematolymphoid neoplasms of endocrine organs. *Endocr Pathol*. 2018; 29(2): 176–188, doi: [10.1007/s12022-018-9533-8](https://doi.org/10.1007/s12022-018-9533-8), indexed in Pubmed: [29855797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29855797/).
76. Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M, et al. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer*. 2012; 118(17): 4166–4172, doi: [10.1002/cncr.27381](https://doi.org/10.1002/cncr.27381), indexed in Pubmed: [22213346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22213346/).
77. Padhi S, Sahoo J. Primary adrenal non Hodgkin lymphoma: changing trends. *Turk J Gastroenterol*. 2015; 26(1): 85–86, doi: [10.5152/tjg.2015.4882](https://doi.org/10.5152/tjg.2015.4882), indexed in Pubmed: [25698285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25698285/).
78. Boussios S, Zerdes I, Vassou A, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphomas: A retrospective case series and review of the literature. *Hematol Rep*. 2018; 10(1): 7070, doi: [10.4081/hr.2018.7070](https://doi.org/10.4081/hr.2018.7070), indexed in Pubmed: [29721249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721249/).