

Anna Skrzypczyk

Oddział Chemioterapii, ZOZ MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

Zastosowanie leczenia ograniczającego unaczynienie w przypadku olbrzymiego guza przerzutowego z raka kory nadnercza do okolicy nadobojczykowej wobec niepowodzenia standardowych metod postępowania terapeutycznego

Appliance of antiangiogenic treatment in the huge metastatic tumor of adrenocortical carcinoma into supraclavicular area in comparison of conventional therapies inefficacy

Adres do korespondencji:

lek. Anna Skrzypczyk
Al. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn
tel.: (089) 539 85 13 lub 0 608 450 219
faks: (089) 535 88 47
e-mail: s.ann@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak kory nadnercza jest rzadko występującym nowotworem o wysokiej złośliwości oraz — co należy podkreślić — bardzo różnorodnym przebiegu klinicznym. Ponieważ większość przypadków wykrywa się w zaawansowanym stadium choroby, rokowanie odległe jest niepomyślne. Wyniki paliatywnego leczenia systemowego z zastosowaniem mitotanu czy polichemioterapii opartej na cisplatynie są zdecydowanie niezadowolające i wciąż najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest możliwość radykalnej resekcji chirurgicznej wczesnie rozpoznanego guza pierwotnego. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 53-letniego chorego na raka kory nadnercza w stadium uogólnionym, przyjętego na Oddział Chemioterapii ZOZ MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie w celu diagnostyki i leczenia guza okolicy nadobojczykowej prawej o znacznych rozmiarach, który okazał się przerzutem z raka kory nadnercza. Prezentacja ta jest niewątpliwie potwierdzeniem znacznej agresywności tego nowotworu, jego wysokiej oporności na chemioterapię oraz możliwości nietypowej, zaskakującej manifestacji klinicznej.

Słowa kluczowe: rak kory nadnercza, mitotan, cisplatyna, doksorubicyna

ABSTRACT

Adrenocortical carcinoma is a rare neoplasm characterized by high malignancy and — it is very important — by heterogenous clinical course. In most cases the disease is recognized in an advanced stage and it is the main reason of definitely poor prognosis. The results of palliative systemic treatment with mitotane or cisplatin-based chemotherapy are very disappointing and the most important prognostic agent is still possibility of total resection of an early diagnosed primary tumor. This article presents the case of a 53-years-old metastatic adrenocortical carcinoma patient, who was admitted to Chemotherapy Department of ZOZ MSWiA of Warmińsko-Mazurskie Oncology Centre in Olsztyn, in order to diagnose and start treatment of a large tumor localized in supraclavicular area, that occurred to be a metastasis of adrenocortical carcinoma. This presentation undoubtedly confirms a very aggressive character of this disease, its high resistance to chemotherapy and atypical and unforeseeable clinical manifestation.

Key words: adrenocortical carcinoma, mitotane, cisplatin, doxorubicin

Onkol. Prak. Klin. 2008; 4: 29–33

Wstęp

Zgodnie z danymi Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie [1] standaryzowany współczynnik zachorowań na nowotwór złośliwy nadnerczy (ICD 10–C74) powyżej 20 roku życia wyniósł w Polsce w 2005 r. 0,4. W danych tych nie dokonano różnicowania rozpoznania na poszczególne typy histologiczne nowotworów, w związku z tym nie ma obecnie dostępnych aktualnych informacji o częstości występowania w Polsce raka kory nadnerczy. Bez wątpienia jest to choroba rzadka — dane epidemiologiczne w piśmiennictwie szacują, że stanowi ona 0,05–0,2% wszystkich nowotworów złośliwych, co oznacza 1–2 przypadki na milion osób rocznie. Kobiety zapadają na ten nowotwór 1,5-krotnie częściej niż mężczyźni, przy czym istnieją dwa szczyty zachorowań — pierwszy w dzieciństwie — zwykle poniżej 5 roku życia, drugi — w 4. lub 5. dekadzie życia [2–4].

Okolo 60% przypadków raka kory nadnerczy to guzy czynne hormonalnie, najczęściej objawiające się postacią gwałtownie przebiegającego zespołu Cushinga. Chorzy, u których występuje postać hormonalnie nieaktywna, zwykle wskazują na niespecyficzne dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej oraz bóle brzucha, które spowodowane są — znaczną już w momencie pojawienia się pierwszych objawów — masą guza pierwotnego [2, 4]. Są to tylko niektóre z wielu objawów raka kory nadnerczy, którego przebieg niemal zawsze wiąże się z niepomyślną prognozą odległą [2]. Wśród patologicznych cech o negatywnym znaczeniu prognostycznym wymienia się: znaczne rozmiary guza (> 120 mm), obecność ognisk martwicy oraz krwawień do guza, wysoką wartość indeksu mitotycznego, inwazję torebki i naczyń żylnych oraz naciekanie sąsiednich narządów [3].

Wciąż większość rozpoznań dotyczy choroby w znacznym stopniu zaawansowania, najczęściej gdy obecne są już przerzuty odległe — zwykle do płuc i węzłów chłonnych, w dalszej kolejności do wątroby i kości [4]. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym pozostaje więc możliwość radykalnego leczenia chirurgicznego guza pierwotnego. W zaawansowanej chorobie podejmuje się próby paliatywnej radioterapii oraz leczenia systemowego z zastosowaniem mitotanu i schematów wielolekowych opartych na cisplatinie, jednak wskaźniki obiektywnych odpowiedzi wynoszą zaledwie około 20–30%, a wieloletnie przeżycia należą do rzadkości — średni czas przeżycia w IV stadium zaawansowania choroby wynosi jedynie 28 miesięcy [4, 5].

Opis przypadku

Na początku kwietnia 2007 r. do Wojewódzkiej Przychodni Onkologicznej przy ZOZ MSWiA z Warmińsko-

Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie zgłosił się 53-letni chory w celu diagnostyki i ewentualnego rozpoczęcia leczenia guza zlokalizowanego w okolicy nadobojczykowej po prawej stronie. Twardy, nieprzesuwalny guz o owrzodzonej powierzchni miał wówczas wymiary około 6 × 6 cm.

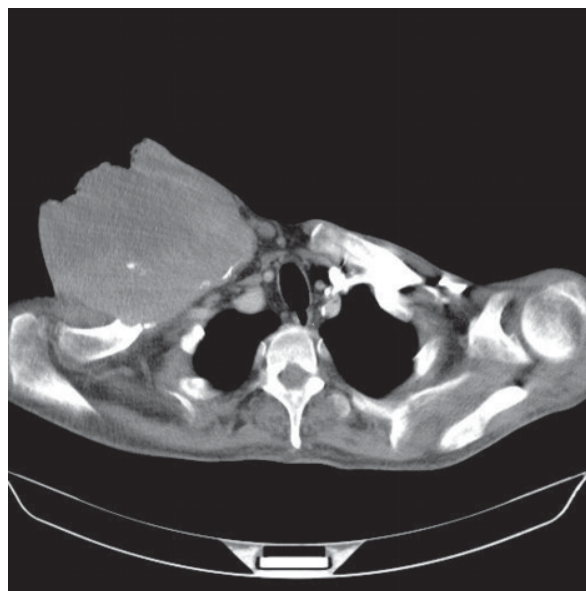
Na podstawie wywiadu oraz dostarczonej przez pacjenta dokumentacji ustalono, że 1 marca 2006 r. przebył on radykalną operację usunięcia dużego (w protokole operacyjnym: 25 × 15 cm), otorebkowanego guza wypełniającego całkowicie przestrzeń zaotrzewnową, wychodzącego z nadnercza, ważącego po usunięciu 2300 g. Guz usunięto wraz z prawą nerką. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka kory nadnercza, przy czym opisano obecność ognisk martwicy w guzie oraz wykluczono naciekanie nerki. Po uwzględnieniu przebiegu klinicznego postawiono ostateczne rozpoznanie raka nadnercza nieczynnego hormonalnie.

Pacjenta objęto obserwacją, objawów aktywnej choroby nowotworowej nie stwierdzano do końca marca 2007 r., kiedy zaistniała konieczność wykonania dodatkowych badań diagnostycznych z powodu pojawienia się guza w okolicy prawej nadobojczykowej. W badaniach tomograficznych (CT, *computed tomography*) opisano wówczas obecność patologicznej masy w okolicy prawego obojczyka o wymiarach 5,3 × 5,6 × 5,8 cm, niszczącej strukturę kostną obojczyka oraz drugą zmianę o podobnym charakterze i wymiarach 4,0 × 2,0 cm, widoczną w okolicy VIII prawego żebra w rzucie linii pachowej środkowej. Jednocześnie rozpoznano także obecność ognisk przerzutowych w mięszu obu płuc, w wątrobie oraz obecność wznowy w łożu pooperacyjnej. W wycinku guza pobranego z okolicy nadobojczykowej rozpoznano w badaniu mikroskopowym przerzut raka kory nadnercza.

Z końcem kwietnia 2007 r. u chorego rozpoczęto leczenie z zastosowaniem mitotanu w osłonie hydrokortyzonu. Pacjent otrzymał 3 cykle terapii, podczas których nie obserwowano istotnych działań niepożądanych. W terminie 4 cyklu rozpoznano progresję kliniczną — guz w okolicy nadobojczykowej wyraźnie się powiększył (ok. 10 × 10 cm) oraz pogłębiło się owrzodzenie na jego powierzchni, co wiązało się z przewlekłym krwawieniem i znaczną, wymagającą transfuzji koncentratu krwinek czerwonych, niedokrwistością (HGB = 5,6 g/dl). Powiększył się także guz w okolicy łuku żebrowego, powodując silne dolegliwości bólowe. Chorego zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii. Pod koniec czerwca 2007 r. pacjent przebył napromienianie obszaru guza okolicy nadobojczykowej prawej (2000 cGy w 5 frakcjach) oraz guza okolicy dolnych żeber po stronie prawej (800 cGy w 1 frakcji). Uzyskano efekt przeciwbólowy, jednak nie zahamowało to przewlekłego krwawienia z guza, w związku z czym konieczne były dalsze transfuzje koncentratu krwinek czerwonych.

Pod koniec lipca 2007 r. wdrożono leczenie systemowe II rzutu — pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii według schematu PE (cisplatyna + etopozyd). Podano 2 cykle leczenia z dobrą tolerancją. Na krótko przed terminem 3 cyklu chorego przyjęto na Oddział Chemioterapii z powodu osłabienia w stopniu 2 oraz ponownej głębokiej niedokrwistości. Przeprowadzono kolejne transfuzje koncentratu krwinek czerwonych i wykonano kontrolne badanie CT klatki piersiowej (ryc. 1). Opisano w nim nowe liczne cienie okrągłe i owalne w mięszu obu płuc, rozpoznano także obecność masy węzłowej między pniem płucnym a lewą tętnicą płucną. Wymiary guza w okolicy nadobojczykowej prawej (ryc. 2) wynosiły: 13,1 × 12,9 cm, uwidoczniło naciekanie mięśni piersiowych. Guz w okolicy dolnych żeber po prawej stronie (ryc. 3) miał wielkość 10,0 × 8,2 cm i w znacznym stopniu modelował mięsz prawego płata wątroby. W związku z ewidentną progresją choroby oraz istotnie obniżającą się jakością życia chorego — głównie z powodu objawowej niedokrwistości, ale także z powodu samej obecności ogromnego, rozpadającego się guza — zwrócono się z prośbą do specjalisty torakochirurgii o rozważenie paliatywnej resekcji przerzutowej masy. Po dokładnym przeanalizowaniu aktualnego badania CT chorego zdecydowano o leczeniu operacyjnym, stwierdzając, że resekcja — nawet częściowa — wiązałaby się z bar-

dzo wysokim ryzykiem masywnego, zagrażającego życiu krwawienia. W związku z taką decyzją pacjenta skierowano na konsultację u specjalisty chirurgii naczynio-



Rycina 2. Obraz tomograficzny guza prawej okolicy nadobojczykowej — badanie z września 2007 r.

Figure 2. The tomographic image of tumour in the right supraclavicular area — assessment performed in September 2007



Rycina 1. Tomogram klatki piersiowej wykonany u opisywanego pacjenta we wrześniu 2007 r., na podstawie którego rozpoznano progresję choroby po 2 cyklach chemioterapii według schematu PE

Figure 1. The presented patient's chest tomogram performed in September 2007, when disease progression after 2 cycles of PE scheme chemotherapy was found



Rycina 3. Obraz tomograficzny guza okolicy prawego łuku żebrowego — badanie z września 2007 r.

Figure 3. The tomographic image of tumour in the area of right lower ribs — assessment performed in September 2007

wej, w wyniku której chorego zakwalifikowano do zabiegu obliteracji doguzowych naczyń, który przeprowadzono bez powikłań 21 września 2007. Bezpośrednim następstwem było zaobserwowane wkrótce istotne zmniejszenie się krwawienia z guza.

W połowie października 2007 r. u pacjenta przeprowadzono powtórne napromienianie, na obszar guza okolicy łuku żebrowego prawego, którego celem było zmniejszenie natężenia bólu, oraz zakwalifikowano go do paliatywnej chemioterapii kolejnego rzutu, stosując pierwszy wlew doksorubicyny w monoterapii. Wkrótce — prawdopodobnie głównie w następstwie przeprowadzonego zabiegu naczyniowego — doszło do autoamputacji niemal połowy masy guza. Powierzchnia guza miała wówczas barwę brunatnoczarną, nie obserwowano krwawienia, a jedynie niewielką ilość surowiczko-ropnej wydzieliny (ryc. 4). Znacząco zmniejszył się też — dotychczas bardzo nasilony — przykry zapach guza. Jednocześnie chory wskazywał na zmniejszenie dolegliwości bólowych ze strony żeber po stronie prawej, a wymiary zlokalizowanej tam zmiany przerzutowej (ryc. 5) były porównywalne do opisywanych w ostatnim badaniu CT. Pacjent otrzymał drugi wlew doksorubicyny.

Niestety podczas kolejnej planowej hospitalizacji na początku grudnia 2007 r. ponownie rozpoznano progresję choroby — w zuchwie po stronie prawej pojawił się nowy guz przerzutowy o średnicy około 2 cm. Pacjenta poddano radioterapii na ten obszar i jednocześnie odstąpiono od dalszej chemioterapii.

W związku z wyczerpaniem standardowych możliwości terapeutycznych pacjentowi, będącemu wciąż w dobrym stanie ogólnym, na podstawie nielicznych doniesień z piśmiennictwa zaproponowano leczenie z zastosowaniem talidomidu. Autorce niniejszej pracy szczególnie zachęcający wydał się wówczas opis przypadku prezentowany w *Journal Clinical Oncology* z 2005 r. [5], gdzie u 40-letniej chorej na uogólnionego raka kory nadnerczy, u której włączono talidomid jako leczenie paliatywne II rzutu, uzyskano wielomiesięczną częściową remisję przy jednoczesnej bardzo dobrej tolerancji terapii. W związku z tym pod koniec grudnia 2007 roku u chorego zalecono pierwszą dawkę talidomidu, czyli 100 mg/dobę. Wczesna tolerancja leczenia była bardzo dobra, jednak już na początku 2. cyklu terapii chory zgłosił się z powodu osłabienia w stopniu 2 oraz uogólnionych obrzęków, przy prawidłowych wynikach podstawowych badań biochemicznych. Guz okolicy nadobojczykowej



Rycina 4. Stan po autoamputacji fragmentu guza w wyniku chirurgicznej obliteracji jego naczyń

Figure 4. The state after self-amputation fragment of tumour as consequence of surgical obliteration of its vessels



Rycina 5. Guz okolicy prawego łuku żebrowego — stan po radioterapii, w czasie chemioterapii z doksorubicyną

Figure 5. The tumour of right costal arch — state after radiotherapy and in the time of chemotherapy with doxorubicin

uległ w tym czasie dalszej autoamputacji i wprawdzie nie obserwowano krwawienia z jego powierzchni, jednakże w badaniu morfologii krwi stwierdzono ponownie niedokrwistość. Pacjenta hospitalizowano na Oddziale Chorób Wewnętrznych, gdzie prowadzono leczenie objawowe, a niedługo po wypisaniu chorego ze szpitala autorzy uzyskali telefoniczną informację od jego rodziny, że przyjęto go na Rejonowy Oddział Neurologii z powodu napadu drgawkowego. Wkrótce potem otrzymano wiadomość o zgonie pacjenta.

Dyskusja

Przedstawiony opis prezentuje przypadek chorego z rzadko występującym i jednocześnie agresywnym nowotworem, jakim jest rak kory nadnercza. Ze względu na nieliczne dane dostępne na ten temat oraz fakt niskiej częstości występowania tej choroby wybór optymalnej terapii dla tych chorych, zwłaszcza leczenia kolejnych rzutów po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem mitotanu, jest trudny [6–8]. Jednocześnie w niniejszym przypadku pojawił się problem nietypowej manifestacji klinicznej rozsiewu procesu nowotworowego — o ile przerzuty do płuc czy wątroby należą do klasycznego obrazu uogólnienia tego raka, o tyle olbrzymie, niesłychanie szybko rosnące guzy przerzutowe do powłok ciała można z całą pewnością uznać za prawdziwą kazuistykę. Dlatego też tak podkreślana w ostatnich latach w praktycznie całym leczeniu onkologicznym indywidualizacja postępowania w tym przypadku nabrała szczególnie istotnego znaczenia. Opisany pacjent niewątpliwie największą korzyść odniósł ze zdecydowanie niestandardowego w tej chorobie naczyniowego zabiegu chirurgicznego, co jeszcze bardziej podkreśla odmiennność obrazu klinicznego raka kory nadnercza w tym przypadku, ale jednocześnie może także być pewnego rodzaju dowodem na — poruszane w piśmiennictwie jako niepozbowione znaczenia — miejsce chirurgii w leczeniu także uogólnionego stadium tego nowotworu [2, 4].

Przedstawiony przypadek, choć nietypowy, jednocześnie potwierdza doniesienia z piśmiennictwa dotyczące oporności raka kory nadnerczy na chemioterapię oraz wymieniane w piśmiennictwie negatywne czynniki rokownicze, które bez wątplenia były u tego pacjenta obecne przy pierwotnej diagnozie choroby (duży guz, obecność ognisk martwicy w guzie) i można, przynajmniej częściowo, wiązać je z dalszym jej przebiegiem [6].

W niniejszym przypadku od momentu rozpoznania rozsiewu procesu nowotworowego do wdrożenia terapii z zastosowaniem talidomidu upłynęło 9 miesięcy, w których porażki terapeutyczne dominowały nad powodzeniem. Biorąc pod uwagę cały zaprezentowany tu obraz kliniczny, a co się z tym wiąże wspomnianą wyżej konieczność szczególnie indywidualnego podejścia względem tego chorego, zrozumiały powinien stać się wybór talidomidu i próba wykorzystania jego antyangiogenego działania. Niestety nie udało się uzyskać choćby częściowej korzyści z wdrożonego leczenia. Być może wynika to z bardzo zaawansowanego już stadium choroby, w którym zdecydowano się włączyć talidomid. Trudno powiedzieć, czy istniała u tego chorego szansa na uzyskanie odpowiedzi na tę terapię, gdyby wdrożono ją na przykład już jako drugi rzut leczenia. Uwzględniając jednak niewątpliwą korzyść kliniczną, jaką odniósł ten chory z zastosowania chirurgicznej metody ograniczającej unaczynienie, z całą pewnością zawsze warto mieć na uwadze szeroko rozumiane leczenie antyangiogenne w takich przypadkach: bogato unaczynionych, opornych na chemioterapię, agresywnych guzów, gdyż nawet jeśli leczenie to nie przełoży się w prosty sposób na wydłużenie czasu przeżycia, to niewątpliwie ma ono szansę w znaczący sposób poprawić jakość życia tych chorych.

Piśmiennictwo

1. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej — Curie w Warszawie. Dostępne na: <http://85.128.14.124./krn/>.
2. Allolio B., Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: Clinical Update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2027–2037.
3. Ciupińska-Kajor M., Ziąja J., Kajor M. i wsp. Charakterystyka morfologiczna i kliniczna chorych na raka kory nadnercza. *Chir. Pol.* 2006; 8: 146–155.
4. Tupikowski W., Bednarek-Tupikowska G., Florczak A. Rak kory nadnerczy i sposoby jego zwalczania. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2004; 58: 27–36.
5. Chacón R., Tossen G., Sanchez Loria F., Chacón M. Response in a patient with metastatic adrenal cortical carcinoma with thalidomide. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1579–1580.
6. Abeloff M.D., Armitage J.O., Niederhuber J.E., Kastan M.B., McKenna W.G. *Clinical Oncology*. Wyd. 3. Elsevier Inc, Philadelphia 2004; 1622–1627.
7. Jonson D.H., Crecco A. Treatment of metastatic adrenal cortical carcinoma with cisplatin and etoposide (VP-16). *Cancer* 1986; 58: 2198.
8. Decker R.A., Elson P., Hogan T.F. i wsp. Eastern Cooperative Oncology Group Study 1989: Mitotane and adriamycin in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1991; 110: 1006.