
Bojan Marković¹, Mirjana Stojković^{1,2}, Sanja Klet¹, Tamara Janić¹,
Jovana Babić¹, Ivana Đurković¹, Biljana Nedeljković Beleslin^{1, 2},
Jasmina Cirić^{1, 2}, Milos Zarković^{1, 2}

BRZORASTUĆI TUMOR NADBUBREŽNE ŽLEZDE KOD PACIJENTKINJE SA OPERATIVNO LEČENIM KARCINOMOM DEBELOG CREVA

Sažetak: Adrenokortikalni karcinom predstavlja retku malignu bolest, koja se javlja u 0,5-2/1.000.000 slučajeva godišnje. Klinički znaci mogu nastati kao posledica autonomne hormonske hipersekrecije tumorske promene, ali takođe i zbog lokalnih kompresivnih smetnji u stomaku.

Uspeh lečenja, zavisi od momenta ranog postavljanja dijagnoze, a preporuke za lečenje su definitivna adrenelektomija. Pored hirurgije, neizostavnu strategiju u daljem lečenju ovako kompleksnih maligniteta je hemioterapija mitotanom. Daljim istraživanjima o nadbubrežnim žlezdama doprineće bolji pristupu u otkrivanju i lečenju adrenokortikalnih carcinoma.

Prikazali smo pacijentkinju kod koje je tokom praćenja zbog operisanog adenokarcinoma kolona CT-om uočena promena desne nadbubrežne žlezde koja je zbog veličine i rezultata hormonskih analiza, su odgovarali supkliničkom Cushing-u operisana, a histopatološki nalaz je pokazao da se radi o adrenokortikalnom karcinomu. S obzirom na dokazani adrenokortikalni karcinom uvedena je terapija mitiotanom.

Uvod:

Adrenokortikalni karcinom (ACC) predstavlja redak maligni tumor nadbubrežnih žlezda sa nepovoljnom prognozom i često letalnim ishodom. Javlja se svega u 0,5-2/1.000.000 slučajeva godišnje. Uobičajena prezentacija ovog tumora je u vidu hiperkorticizma, virilizacije i kompresivnih smetnji, te se u 45% slučajeva može da

¹ Bojan Marković, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski Klinički centar Srbije, Odeljenje za bolesti štitaste žlezde.

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija.

se manifestuje kao Kušingov sindrom, a u 10% slučajeva samo sa prezentacijom virilizacije. Ove tumorske mase mogu da se šire lokalno i da zahvate okolne krvne sudove, a retko mogu da formiraju trombne tumorske mase, putem kojih dolazi do udaljenih komplikacija od primarnog mesta lokalizacije. Uspeh lečenja zavisi od trenutka postavljanja dijagnoze.

Prikaz slučaja:

Pacijenkinja OM, 46 godina bila je hospitalizovana na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u cilju ispitivanja tumorske promene desnog nadbubrega. Od aprila 2022. g. učinjena je resekcija sigmoidnog kolona, *PH Adenocarcinom coli*, koji je bio umereno diferentovan uz naknadno sporovođenje hemoterapijske senase. U toku radiografskog stejdžinga, CT jun-decembar 2022. godine je bio uredan. Na CT-u abdomena iz jula 2023. godine na desnoj nabubrežnoj žlezdi opisana je ovalana jasno ograničena promena vel. 28x46x46 mm, a poređenjem sa prethodnim CT nalazom promena je postojala ali nije opisana, vel. 25x18x25mm. Kasnije je promena ultrazvučno praćena, a veličina se kretala od 7x5,6mm do 9,2x8,5mm sa suspektnim poljima nekroze. Tokom hospitalizacije na Klinici u novembru 2023. g, učinjen je CT na kom je opisana heterodenzna centralno nekrotična promena desne nadbubrežne žlezde, vel. 92x98x122mm, koja se utiskuje u desni lobus jetre, ali očuvanog okolnog masnog plana, bez CT znakova aktivne ekstrasvazacije kontrastnog sredstva. Leva nadbubrežna žlezda je b.o. Funkcionalnim testiranjem je zaključeno da postoji autonomna kortizolska sekrecija (ACTH: 10; Bazni kortizol: 419, **dex screening, kortizol: 113.0**) uz nešto više vrednosti testosterona i DHEA-s (Testosteron U: 2.61...4.5; Testosteron F: 3.51; DHEA-S: 12.0...16.5). Nije bilo kateholaminskog ekscesa, dok su aldo i PRA u referentnom opsegu (aldo/PRA 5,26). Hromorganin je bio pozitivan (CGA 111.8 ng/mL).

Kasnije u decembru 2023. g, učinjena je desnostrana adrenalektomija, a histopatološka dijagnoza je bila adrenokortikalni karcinom (ACC), inkapsuliran tumor, *high grade* histološkog gradusa, vel. 115x82x85mm sa oskudnim fragmentima masnog tkiva na periferiji, na preseku sa velikim poljima neroze i krvarenja, tumor infiltriše kapsulu, ali je ne probija, limfovaskularna invazija prisutna, margine bez tumorskog tkiva. U periglandularnom masnom tkivu i tkivu jetre nije nađeno tumorsko tkivo (pT2NxMx. IHH: CK, CAM5 2 tehnički neuspeo, SF1+, Calretinin+, Inhibin+, Melanin A+, Synaptofizin+, NSE+, Vimentin+, INSM 1+). Postoperativno joj je uveden Hidrocortison 15+5mg. Prilaže hormone HPA (ACTH 1.4pmol/L; Kortizol 145nmol/L; Testosteron 0.29nmol/L; DHEA-S 0.4umol/L). U fizikalnom nalazu nisu nađeni značajni patološki klinički znaci. Rezultati laboratorijskih analiza ukazuju na granično niže vrednosti HGB i negativan zapaljenski sindrom. Nema poremećaja glikoregulacije ni retencije azotnih

materija, elektroliti i tumor marker su uredni (tabela 1). Nakon operacije uredne vrednosti su bile testosterona uz niže vrednosti DHEA-S (Testosteron, ukupan: 0.55; DHEA-S: 0.8). Uredne vrednosti baznog ACTH (ACTH: 2.42pmol/L), a profil kortizola ukazuje na adekvatnu supstituciju Hidrocortisonom (Kortizol: 256...932; 125...473; 129; <27,6nmol/L).

Tabela 1. Postoperativne analize

CRP	2,3
WBC	5,3
HGB	121
PLT	164
GLC	5
HB1C	5,9
Na	142
K	4,3
Testosteron	0,55
DHEA-S	0,8
AFP	< 2.00
CEA	3,1
CA 125	6
CA 19-9	11
NSE	4,4
CT	<0,5

Radiografija pluća, srca i ultrazvuk vrata su bili bez osobitosti, međutim subkapsularno u SVI jetre vidi se **hiper do heteroehogena promena 12x18mm**. Zbog specifične opisane promene, a i u svetlu postoperativnog radiografskog praćenja učinjen je kontrolni CT abdomena: Jetra je normalne veličine, KK promera desnog režnja 136mm, homogena, bez jasnog izdvajanja fokalnih promena. Na granici S7/S6 vidi se klips, uz koji se izdvaja hipodenzna zona 7x18mm, koja kroz preseke menja oblik (razvlači se) i ista je u svim fazama pregleda, najpre artefakt od klipseva. Desna nadbubrežna žlezda operisana, lokalno nema znakova rest recidiva. Detektuju se jedan klipse u loži, pravi artefakte u S6 i S7 lobusu jetre. Leva nadbubrežna žlezda je normalne CT morfologije. Tokom hospitalizacije je učinjeno morfološko i funkcionalno ispitivanje nakon desnostrane adrenalektomije. Zbog ultrazvučno videne fokalne promene

u jetri učinjen CT abdomena koji je pokazao da se radi o klipsu. U ličnoj anamnezi, histerektomija sa adneksektomijom (CA cervixa) 2018.g. Porodična anamneza je pozitivna za CA kolona. Prilikom hemioterapije javio joj se osip u predelu vrata sa gušenjem. Pušač je 20 cigareta po danu.

Diskusija:

Zahvaljujući tehnološkom razvoju i širokoj primeni vizuelizacionih tehnika abdomena, tumori ili mase nadbubrežnih žlezda poznati kao incidentalomi su postali uobičajni medicinski izazov u kliničkoj praksi. Slučajno otkrivene lezije treba morfološki i funkcionalno ispitati, odnosno proceniti da li su hormonski aktivne i da li imaju karakteristike maligniteta. Svega 10% incidentaloma je funkcionalno, dok 2% slučajeva je ACC.

Adrenokortikalni karcinom (ACC) je redak malignitet nadbubrežnih žlezda, koji se javlja u bilo kom uzrastu, ali sa najvećom prevalencom između 40 i 60 godina. Česće se javlja kod ženskog pola i može se manifestovati kao funkcionalno hormonski aktivna nadbubrežna žlezda kod 50-60% pacijenata. U najvećem broju slučajeva pacijenti mogu imati tipičan fenotipski izgled prekomerne autonomne sekrecije kortizola, tj. Kušingovog sindroma, dok u 30-40% pacijenata tegobe mogu biti u vidu nelagodnosti u stomaku uz bolove u leđima.

Rano postavljanje dijagnoze je važan prediktor za uspeh lečenja i prognoze ACC. Petogodišnje preživljavanje je 60-80% za ACC koji su ograničeni na nadbubrežne lože, dok je 35-50% za lokalno uznapredovalu bolest. Međutim, u slučaju metastatske bolesti, preživljavanje je još niže i u rasponu je 0-28%.

Dijagnoza i procena funkcionalnosti se postavlja na osnovu laboratorijskih analiza: 1. glukoza i elektroliti u serumu, 2. kortizol u serumu, 3. androgeni nadbubrežnih žlezda, 4. kateholamini i metaboliti u urinu, 5. *Screening i potvrđnih testova*, i na osnovu radioloških metoda kao što su CT i MR abdomena (Shema 1). Komplikacije su moguće kao i kod drugih maligniteta, u smislu lokalne invazije, kaheksije, bola u slučaju metastaza u kostima, i sistemskih efekata kao posledica hipersekrecije hormona, ili paraneoplastičkog sindroma. Nažalost, u trenutku postavljanja dijagnoze ACC većina pacijenata ima uznapredovalu bolest, stoga je važno da se ispituju incidentalomi odnosno mase nadbubrežnih žlezda.

U literaturi postoje jasna morfološka obeležija ACC, to su: nepravilan oblik, veličina preko 4cm, intralezijski kalcifikati i hemoragija ili nekroza, jednostrana lokalizacija, lokalna invazija i *CT Hounsfield jedinica > 20 HJ*. U cilju ispitivanja funkcionalnosti nadbubrežnih masa potrebno je uraditi screening-potvrđne testove, kao što su prekonocni supresioni test sa 1 mg deksametazona i test izlučivanja kortizola u 24h urinu. U slučaju da su rezultati nekonkluzivni, evaluacija se može proširiti na merenje dnevnog ritma kortizola u serumu ili salivarnog kortizola uz

dotatne supresione testove. Adrenokortikotropni hormone (ACTH) može biti smanjen u slučaju autonomne produkcije kortizola. Takođe evaluacija mora da obuhvati ispitivanje u pravcu mogućeg feohromocitoma na osnovu merenja kateholamina i metabolita u 24h urinu, a obzirom da ove supstance u serumu imaju kratak poluživot, rutinski se ne određuju. Ponekad, u biohemijskim nalazima se registruju snižene vrednosti kalijuma, kao posledica prekomernih vrednosti kortizola, koji svoj efekat ostvaruje i preko mineralokortikoidnih receptora. Za virilizacione i feminizacione sindrome se mere: serumski adrenalni androgeni, testosteron, estradiol i 17- ketosteroid u 24h urinu.

Lečenje nefunkcionalnih adrenalnih tumora se bazira na njihovoj veličini, te praktično svi tumori preko 6cm treba da budu uklonjeni. Međutim, hiruršku sivu zonu predstavljaju tumori veličine između 3 do 6 cm, te neki autori smatraju da veličina za adrenalektomiju treba da bude 4 ili 5cm. U slučaju da klinička slika, morfološka i funkcionalna ispitivanja govore u pravcu karcinoma, terapija izbora je totalna hirurška resekcija.

Pored hirurgije, hemioterapija ima neizostavnu ulogu u lečenju ovih pacijenata. Mitotan predstavlja glavni hemoterapijski izbor za lečenje ACC, a koristi se kao primarna, adjuvantna terapija, ali i kod recidiva bolesti. Lečenje se započinje u dozi od 2 do 3 grama kod odraslih, koja se postepeno povećava do postizanja terapijskog okvira u serumu (14-20mg/L). Neophodno je praćenje mitotana u serumu obzirom na neurotoksičnost leka koja nastaje pri prelasku koncentracije leka preko 20mg/L. Terapijska koncentracija se dostiže nakon 3 do 5 meseci od početka primene leka. Ovaj potentan lek kontroliše kortizolsku hipersekreciju tako što inhibira sintezu holesterola i 11 beta oksidaciju. Meta-analizom koja je obuhvatila 1249 pacijenata je pokazala da adjuvantni mitotan predstavlja odličnu postoperativnu strategiju, odnosno da dovodi do dužeg preživljavanja bez recidiva i ukupnog preživljavanja. Neželjeni efekti tokom primene mitotana najčešće su uvidu gastrointestinalnih: mučnina, povraćanje, dijareja, depresija, slaba koncentracija, narušen hepatogram. S obzirom na adrenolitičko dejstvo, treba istaći da pacijenti lečeni mitotanom zahtevaju i egzogenu primenu steroida (Tabela 2).

Nakon lečenja savetuje se praćenje svakog meseca tokom prve dve godine zbog mogućih recidiva kao i pojava metastaza u plućima, što značajno poboljšava dugotrajno preživljavanje. Radiološko praćenje abdomena i najčešća mesta ACC metastaza, treba uraditi tokom prve dve godine na svaka tri meseca, treća i četvrta godina svaka 4 meseca, a u petoj godini na šest meseci.

Metastaze u nadbubrežne žlezde iz drugih organa su čest nalaz, obično su bilateralne, ali mogu biti i jednostrane. Najčešći primarni tumori koji daju metastaze u nadbubrežne žlezde su: 1. karcinom pluća, 2. kolorektalni karcinom, 3.

karcinom dojke i pankreasa; ostali ređi prijavljeni tumori: hepatocelularni karcinom, maligni melanom, osteosarkom, itd. Zato je važno uzeti u obzir bilo koju adrenalnu promenu u celokupnom kliničkom kontekstu, naročito ako pacijent ima ličnu anamnezu o malignitetima.

Zaključak:

Istraživanjima je postignut značajan doprinos razumevanju patologije i patogeneze ACC. Međutim ACC ipak predstavlja komplikovanu bolest sa lošim ishodom. Ključ uspeha lečenja je rano postavljanje dijagnoze, a adrenelektomija predstavlja terapijsku opciju sa definitivnim izlečenjem. Do danas, mitotan kao adjuvantna terapija predstavlja najefikasniji lek. Prikazali smo pacijentkinju kod koje je tokom praćenja zbog operisanog adenokarcinoma kolona CT-om incidentalno uočena promena desne nadbubrežne žlezde koja je zbog veličine i rezultata, koji su odgovarali supkliničkom Cushing-u operisana, a HP je pokazao da se radi o ACC. S obzirom na dokazani ACC uvedena je terapija mitiotanom uz inicijalno povećanje doze hidrokortizona.

1. Shematski prikaz evaluacije adrenalne mase:

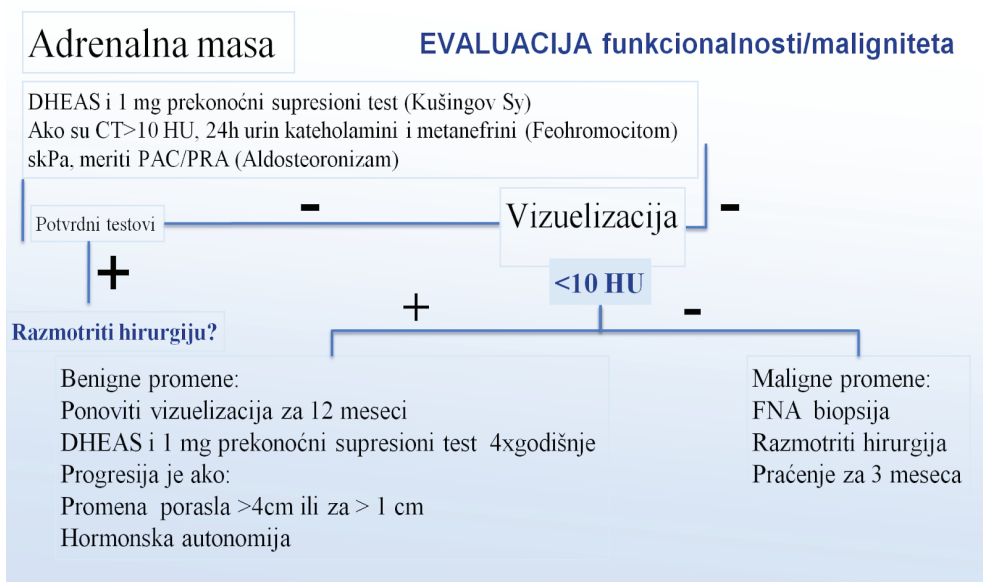


Tabela 2. Preporučeno praćenje kod pacijenata na mitotanu

Parametar	Vremenski interval	Komentar
Preporučeno praćenje		
Nivo mitotana u krvi	Svakih 3-4 nedelje, čim se postigne nivoa u krvi, svakih 2-3 meseca	Cilj nivoa u krvi > 14 mg/L
AST, ALT bilirubin, (gGT)	U početku svakih 3-4 nedelje, nakon 6 meseci svakih 2-3 meseca	Ako su drugi jetreni enzimi naglo povišeni (> 5 puta od osnovne vrednosti) i postoji rizik od insuficijencije jetre: prekinuti mitotan
Krvna slika	U početku nakon 3-4 nedelje, zatim svakih 3-4 meseca	Leukopenija, trombocitopenija i anemija
Predloženo praćenje		
ACTH	Adrenalna insuficijencija	Cilj: ACTH u normalnom rasponu ili blago iznad
TSH, fT4	Na 3-4 meseca	Nadoknada se preporučuje kod kliničkih simptoma hipotiroidizma
Renin	Na 6 meseci	Ako je renin ↑ i prisutni su klinički simptomi hipoaldosteronizma, uvesti fludrokortizon
Holesterol (HDL, LDL)	Na 3-4 meseca	Ako je LDL / HDL ↑↑ razmotriti lečenje statinima u odabranim slučajevima
Testosteron i SHBG kod muškaraca	Na 3-4 meseca	Ako je testosteron nizak i prisutni su klinički simptomi hipogonadizma, dodati testosteron

Reference:

1. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inappropriate adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25:309–340
2. Fassnacht, M., Dekkers, O., Else, T., et al (2018). *European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. European Journal of Endocrinology, EJE–18–0608.*
3. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:1405–1418
4. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2027–2037
5. Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg.* 2006;30:872–878
6. Pianovski MA, Maluf EM, de Carvalho DS, et al. Mortality rate of adrenocortical tumors in children under 15 years of age in Curitiba, Brazil. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:56–60
7. Figueiredo BC, Sandrini R, Zambetti GP, et al. Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline TP53 R337H mutation. *J Med Genet.* 2006;43:91–96
8. Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, et al. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. *Hum Mutat.* 2010;31:143–150