

Karcinom kůry nadledvin

M. Kršek

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Karcinom kůry nadledvin je vzácné onemocnění, které je však obvykle diagnostikováno až v pokročilých stádiích a jehož prognóza bývá často nepříznivá. Tento přehledový článek shrnuje současné poznatky o etiopatogenezi tohoto onemocnění, které mohou vést ke zlepšení léčebných strategií a pokud možno i výsledků léčby. Dále je podán souhrn klinického obrazu, diagnostických přístupů a současných možností léčby pacientů s karcinomem kůry nadledvin. Pro úspěšnou péči o pacienty s karcinomem kůry nadledvin a zlepšení jejich nepříznivé prognózy je nutný multidisciplinární přístup a centralizace péče.

Klíčová slova: nadledvina – kůra – karcinom – etiologie – diagnostika – léčba

Adrenal cancer

Summary: Adrenal cancer is a rare disease which is often diagnosed at a late stage and usually has a poor prognosis. This review article gives a current knowledge on the etiopathogenesis, which could lead to the improvement of therapeutic strategies and possibly outcomes of therapy. Further, clinical presentation, diagnostic approach and current treatment options in patients with adrenal cancer are summarized. The multidisciplinary approach as well as centralized care is necessary for successful management of patients with adrenal cancer and for improvement of their poor prognosis.

Key words: adrenal – cortex – cancer – aetiology – diagnosis – treatment

Úvod

Tumory kůry nadledvin se v populaci vyskytují často a většinou jsou diagnostikovány náhodně při vyšetřeních zobrazovacími metodami z jiných indikací, než je podezření na onemocnění nadledvin. Jedná se však většinou o adenomy. Karcinom kůry nadledvin je onemocnění poměrně vzácné, jeho prevalence v dospělé populaci se odhaduje na 4–12 případů na 1 000 000 obyvatel a incidence na 1–2 případy na 1 000 000 obyvatel a rok [23,53,56], patří však mezi onemocnění s velmi nepříznivou prognózou [39]. Nejdůležitějším prognostickým faktorem je rozsah onemocnění v době diagnózy [20,40]. Pro zlepšení perspektivy pacientů je proto nutné zaměřit se na včasné stanovení diagnózy a léčbu. Pokud není možná radikální léčba chirurgická, není tč. k dispozici žádný lék a/nebo léčebný postup, který by byl přesvědčivě účinný u většiny pacientů. Proto je nutné zaměřit se na studium etiopatogeneze karcinomu kůry nadledvin, jehož výsledky by mohly jak zlepšit diagnostiku tohoto onemocnění, tak přispět k objevení nových

a účinnějších léčebných postupů. Jelikož jde o onemocnění vzácné, je nutná mezinárodní spolupráce a kooperativní studie zahrnující dostatečné množství pacientů. V tomto přehledném článku jsou shrnuty současné poznatky týkající se etiopatogeneze, klinického obrazu, diagnostických a terapeutických postupů, které máme v současnosti k dispozici.

Etiologie a patogeneze

Pochopení etiologie a patogeneze adrenokortikálního karcinomu je nutné ke zlepšení současných a rozvoji nových diagnostických a terapeutických možností. V současnosti se tento výzkum opírá především o molekulárně-biologické metody [37].

Adrenokortikální karcinomy jsou charakterizovány monoklonální proliferací buněk, což dokazuje, že vznikají z jedné buňky, která získala díky genetické alteraci růstovou výhodu oproti buňkám ostatním. Tím se karcinomy liší od adenomů, u nichž byla kromě monoklonální proliferace prokázána i proliferace polyklonální, což svědčí pro to, že na patogenezi adenomů se

kromě genetické alterace mohou podílet i faktory stimulující buňky kůry nadledvin [10].

Na etiopatogenezi adrenokortikálního karcinomu se podílí genetické alterace vedoucí k inaktivaci nádorových supresorových genů nebo aktivace onkogenů [17,52]. Nejčastěji studovanými onkogeny jsou gen pro inzulin podobný růstový faktor-II (IGF-II), β -catenin, ras onkogen a geny některých růstových faktorů. Mezi nejčastěji studované nádorové supresorové geny patří gen TP53, MEN-1 gen, gen pro R1A regulační podjednotku cAMP dependentní proteinkinázy A (PRKAR1A), studován je též gen receptoru pro adrenokortikotropní hormon (ACTH-R).

Gen pro IGF-II je lokalizován v oblasti 11p15 a je exprimován pouze z paternální alely (maternální imprinting). Kromě něj je v chromozomální oblasti 11p15 lokalizován gen H19 a p57kip2, které jsou naopak exprimovány z maternální alely (paternální imprinting). IGF-II je důležitý pro rozvoj a diferenciaci kůry nadledvin a v řadě studií byla prokázána významně zvýšená exprese mRNA pro IGF-II v naprosté většině (asi

Tab. 1. Výskyt karcinomu kůry nadledvin. Upraveno podle [62].

sporadický (izolovaný) výskyt (běžný)**výskyt v rámci genetických syndromů (vzácný)**

Liův-Fraumeniho (ACC)
 Beckwithův-Wiedemannův (ACC)
 Gardnerův (ACC; ACA vzácně)
 mnohočetné endokrinní neoplazie;
 MEN-I (ACA; ACC vzácně)

ACA – adenom kůry nadledvin, ACC – karcinom kůry nadledvin

90 %) karcinomů nadledvin [11,20], a to nejen v porovnání s normální kůrou nadledvin, ale i s tkání adrenokortikálních adenomů [15]. Mechanismem zodpovědným za nadměrnou expresi IGF-II je ztráta maternální alely (paternální idiosomie) nebo méně často ztráta imprintingu. Kromě zvýšené exprese IGF-II je v tkáni adrenokortikálního karcinomu často prokazována i zvýšená exprese IGF receptoru I. typu, prostřednictvím něhož vykonává IGF-II své mitogenní účinky [57]. Biologická aktivita IGF-II je kromě jiného modifikována vazebnými proteiny pro IGF (IGFBPs), které jí mohou snižovat, ale za určitých okolností i zvyšovat. V této souvislosti je zajímavé, že v adrenokortikálních karcinomech je prokazováno zvýšené množství IGFBP-2, které dle některých studií koreluje se stadiem tumoru [11]. Co se týče dalších genů chromozomálního lokusu 11p15,

byla v tkáni adrenokortikálních karcinomů prokázána paternální idiosomie H19 a snížená exprese p57kip2. Alterace tohoto lokusu je spojována se zvýšeným rizikem rekurence onemocnění [12,19,20]. Genetické a epigenetické změny v oblasti 11p15 vedoucí ke zvýšené expresi IGF-II a mutace p57kip2 jsou spojovány s rozvojem Beckwithova-Wiedemannova syndromu (tab. 1 a 2) [35,59].

β-catenin je klíčovou součástí tzv. Wnt signální kaskády, účastní se v procesech vzájemné adheze buněk a slouží také jako transkripční faktor aktivující transkripci genů této kaskády. Aktivace Wnt signální kaskády byla prokázána u familiární adenomatózní polypózy tračníku (Gardnerův syndrom) spojené se zárodečnou mutací APC genu. Familiární adenomatózní polypóza je také sdružena se zvýšeným výskytem tumorů kůry nadledvin (tab. 1 a 2). Jak u adenomů, tak u kar-

cinomů byla prokázána zvýšená přítomnost β-cateninu, svědčící pro abnormální aktivaci Wnt kaskády. U části tumorů kůry nadledvin byla prokázána přímo somatická mutace genu pro β-catenin [10,55].

Ras onkogen patří mezi onkogeny, jejichž mutace je v souvislosti s karcinogenezou prokazována nejčastěji. Jeho úloha ve vztahu k rozvoji tumorů kůry nadledvin však není dosud zcela objasněna. Mutace K-ras byla prokázána u přibližně 50 % connovských adenomů.

Kromě faktorů uvedených v předchozí části se v rozvoji karcinomů kůry nadledvin pravděpodobně podílí řada tzv. růstových faktorů. Nejčastěji jsou v literatuře zmiňovány: bazický fibroblastový růstový faktor (b-FGF-2), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a transformující růstový faktor β1 (TGF-β1) [3,6,11,57].

TP53 gen je nádorový supresorový gen lokalizovaný v oblasti 17p13. Jeho mutace jsou spojovány s rozvojem řady maligních nádorů u člověka. Zárodečné mutace TP53 jsou nacházeny až u 70 % pacientů s Lióvým-Fraumeniho syndromem (tab. 1 a 2) [25]. U několika pacientů s tímto familiárním nádorovým syndromem byly prokázány i mutace genu hCHK2 kódujícího kinázu, která je schopna přímo fosforylovat TP53, u těchto pacientů se však jako součást syndromu nevyskytl adre-

Tab. 2. Genetické syndromy spojené s výskytem karcinomu kůry nadledvin. Upraveno podle [37].

Gen a chromozomální lokalizace	Familiární syndrom	Součásti syndromu
TP53 (17p13) (hCHK2)	Liův-Fraumeniho syndrom	sarkomy měkkých tkání, karcinomy prsu, tumory mozku, leukemie, karcinom kůry nadledvin
menin (11q13)	syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie 1. typu (MEN1)	tumory příštítných tělísek, hypofýzy, pankreatu, tumory kůry nadledvin (adenomy, vzácně karcinomy)
CDKN1C (p57kip2) mutace KCNQ10T1 (epigenetický defect) H19 (epigenetický defect) 11p15 (alterace lokusu) IGF-II (nadměrná exprese)	Beckwithův-Wiedemannův syndrom (BWS)	omfalokéla, makroglosie, makrosomie, hemihypertrofie, Wilmsův tumor ledviny, tumory kůry nadledvin
APC (5q12-22)	Gardnerův syndrom (familiární adenomatózní polypóza – FAP)	mnohočetná adenomatózní polypóza tlustého střeva; extraintestinální manifestace: periampulární karcinom, tumory štítné žlázy, hepatoblastom, adenom kůry nadledvin (i mnohočetný či bilaterální), vzácně karcinom kůry nadledvin, kongenitální hypertrofie retinálního pigmentového epitelu

nokortikální karcinom. Kromě familiálních nádorových syndromů jsou zárodečné mutace genu TP53 prokazovány u 50–80 % dětí postižených adrenokortikálním karcinomem. Na jihu Brazílie se vyskytuje adrenokortikální karcinom u dětí asi 10krát častěji než ve zbytku světa. U těchto dětí je nacházena specificky zárodečná mutace 10. exonu genu TP53. U sporadického adrenokortikálního karcinomu v dospělosti jsou somatické mutace genu TP53 nacházeny podle různých studií ve 25–70 % případů. Asi u 85 % adrenokortikálních karcinomů a pouze u asi 30 % adenomů byla prokázána ztráta heterozygosity lokusu 17p13. Uvedené alterace korelovaly s horší prognózou pacientů, a mohly by tak být použity jako ukazatel malignity [20].

MEN-1 gen lokalizovaný v oblasti 11q13 je považován za nádorový supresorový gen. Kóduje protein MENIN a jeho zárodečné mutace jsou prokazovány asi u 90 % pacientů se syndromem MEN-1 (tab. 1 a 2). Syndrom MEN-1 je kromě jeho základních součástí také spojen s častějším výskytem tumorů kůry nadledvin, běžné jsou však hyperplazie a adenomy, karcinomy jsou poměrně vzácné. Somatické mutace MEN-1 genu jsou prokazovány u tumorů kůry nadledvin vzácně. Ztráta heterozygosity lokusu 11q13 je však odchylkou nacházenou až v 90 % adrenokortikálních karcinomů, ale pouze asi ve 20 % u adenomů [51].

Gen pro PRKAR1A je lokalizován v oblasti 17q22–24 a jeho inaktivující zárodečné mutace jsou prokazovány až u přibližně 45–65 % pacientů s Carneyho komplexem (tab. 1 a 2). Somatické mutace genu pro PRKAR1A byly prokázány u sporadických hormonálně aktivních adenomů kůry nadledvin. Ztráta heterozygosity lokusu 17q22–24 byla pozorována u sporadických adrenokortikálních adenomů. Tento gen tak pravděpodobně nemá podstatný význam v patogenezi maligních tumorů kůry nadledvin [12].

Gen pro receptor pro ACTH (ACTH-R), lokalizovaný v oblasti 18p11.2, je rovněž

studován v souvislosti s kancerogene-
zou v kůře nadledvin. Jeho up-regulace je popisována u sekrečně aktivních adenomů kůry nadledvin a jeho down-regulace u afunkčních adenomů a u karcinomů kůry nadledvin [46].

Klinický obraz

Karcinomy kůry nadledvin se u člověka v naprosté většině vyskytují sporadicky. Kromě sporadického výskytu se však mohou vyskytovat jako součást několika familiálních nádorových syndromů, jejichž charakteristiky jsou uvedeny formou tabulky (tab. 1 a 2) [37]. Karcinom kůry nadledviny se může projevit příznaky hormonální hypersekrece, příznaky vyplývajícími z lokální expanze, případně generalizace [1,39], nebo je asymptomatický a je nacházen náhodně při zobrazovacím vyšetření z jiné indikace jako tzv. incidentalom nadledviny [18,23,33,39]. Velikost karcinomu nadledviny v době diagnózy většinou přesahuje velikost 5 cm.

Většina adrenokortikálních karcinomů je sekrečně aktivních, produkuje steroidní hormony, především glukokortikoidy a androgeny a steroidní intermediární metabolity. Může však produkovat i mineralokortikoidy a estrogény. Sekrečně aktivní karcinomy kůry nadledvin mají horší prognózu než karcinomy neaktivní [1].

Nadprodukce glukokortikoidů je nejčastější manifestací endokrinně aktivních adrenokortikálních karcinomů. Projevuje se jako tzv. Cushingův syndrom, diferencially diagnosticky patří do skupiny ACTH-independentního Cushingova syndromu. Cushingův syndrom je charakterizován klinicky trunkální obezitou s tenkými končetinami, charakteristickou distribucí tukové tkáně, svalovou slabostí a atrofií, steroidní atrofií kůže, striemi, podkožními hematomy, případně akné a hirsutizmem, zhoršeným hojením ran, arteriální hypertenzí, poruchou glukózové tolerance, úbytkem kostní hmoty a psychickými poruchami. U těžkých forem nacházíme i hypokalemii a hypokalemickou alkalózu. Laboratorní

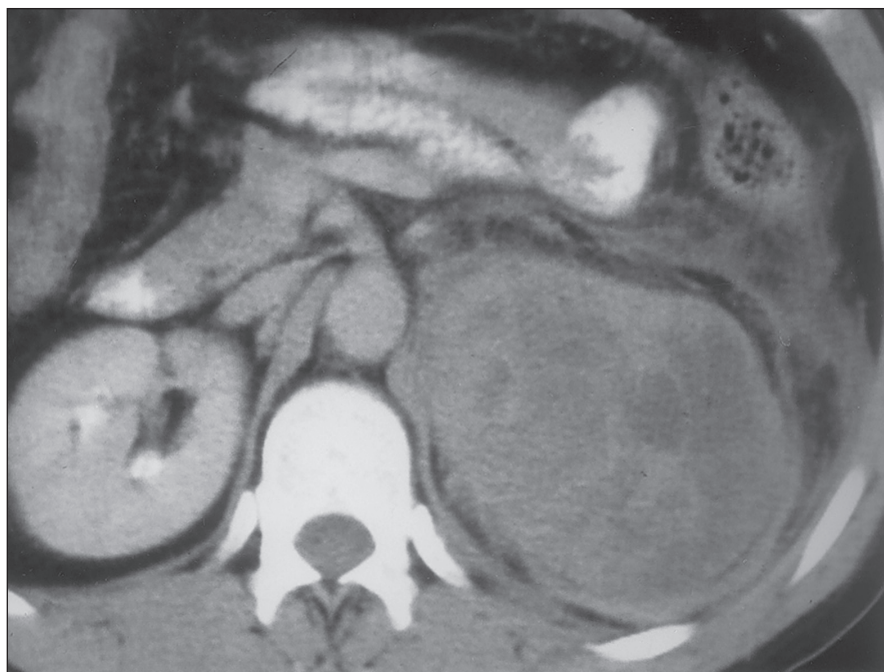
diagnostika spočívá v průkazu zvýšeného vylučování volného močového kortizolu/24 hod, nepřítomnosti nočního poklesu kortizolemie a nedostatečné supresibility sekrece kortizolu v dexametazonovém supresním testu s jeho nízkou dávkou. Vzhledem k autonomní nadprodukcí kortizolu tumorem nadledviny jsou plasmatické koncentrace ACTH suprimované [33,43].

Nadprodukce androgenů zpravidla doprovází nadprodukcí glukokortikoidů. V případě karcinomu kůry nadledvin je však často velmi významná a může i převažovat, klinicky se u žen vyskytuje hirsutismus až virilizace, alopecie, akné, poruchy menstruačního cyklu, infertilita. Laboratorně nadprodukcí androgenů diagnostikujeme podle zvýšených sérových koncentrací dehydroepiandrosteronu a jeho sulfátu, zvýšený bývá i testosteron u žen [43].

Z mineralokortikoidů jsou nejčastěji produkovány prekurzory s mineralokortikoidní aktivitou, zejména deoxykortikosteron. Nadbytek mineralokortikoidů se projevuje těžkou arteriální hypertenzí, která je kontinuální, zpravidla s vymizením nočního poklesu arteriálního krevního tlaku, laboratorně je častá hypokalemie a hypokalemická alkalóza. Laboratorně je dále zvýšený příslušný mineralokortikoid a suprimovaná plasmatická reninová aktivita [33].

Málo častá je nadprodukce estrogenů tumorem, která může vést u mužů k poruše libida a gynekomastii a u žen k metrorrhagii.

Sekrečně neaktivních adrenokortikálních karcinomů je méně, neprojevují se klinicky příznaky hormonální hypersekrece, někdy můžeme biochemicky diagnostikovat zvýšené koncentrace steroidních prekurzorů, např. 17-OH-progesteronu. Tato skupina karcinomů se může projevit příznaky z lokální expanze, příznaky z generalizace a progresu tumoru, nebo je naopak asymptomatická a zjistí se často náhodně jako tzv. incidentalom nadledviny [18,31,33,39]. Příznaky z lokální



Obr. 1. CT snímek levostranného karcinomu kůry nadledviny.

expanze jsou málo časté a objevují se často až při pokročilém tumoru. Patří mezi ně: pocit tlaku či bolesti v místě tumoru, resp. v příslušném podžebří, někdy si pacient tumor sám nahmatá. Pokročilé tumory mohou vést k příznakům z obstrukce v. cava inferior, někdy se vyskytuje trombóza v. portae. Často se karcinom nadledviny projeví až obecnými příznaky pokročilého nádorového onemocnění [1].

Karcinom kůry nadledvin v dětství je raritní, jeho klinická manifestace u dětí má však některé zvláštnosti. Častěji se vyskytuje u dívek než u chlapců, má bifazickou věkovou distribuci s maximy mezi 3. a 4. rokem věku (50–60%) a po 13. roce věku (15–20%). Endokrinně aktivní karcinomy výrazně převažují (asi 90%). Klinicky většinou dominuje nadprodukce androgenů (80–90% endokrinně aktivních karcinomů) s předčasnou pseudopubertou, u chlapců izosexuální, u dívek heterosexuální s virilizací. Pokud převažuje nadprodukce glukokortikoidů (10–20% endokrinně aktivních karcinomů), většinou se nevyvíjejí typické klinické příznaky Cushingova syndromu, ale dominuje rozvoj obezity a porucha růstu. Endokrinně afunkční karcinomy jsou u dětí málo časté (asi 10%) [61].

Diagnostika

Zobrazovací metody

Základními zobrazovacími metodami používanými při zobrazení nadledvin jsou ultrasonografie (USG), výpočetní tomografie (CT) a magnetická rezonance (MR), v některých indikacích je možno použít metody nukleární medicíny (scintigrafie, pozitronová emisní tomografie – PET).

USG je metodou nejlevnější a nejdostupnější, nezatěžující pacienta. Její velkou výhodou je možnost posouzení dynamických vztahů k okolním orgánům. Mezi nevýhody patří zejména závislost na zkušenosti a pečlivosti vyšetřujícího lékaře, kvalitě přístroje a individuální vyšetřitelnosti každého jednotlivého pacienta [32].

CT je nejpoužívanější metodou při zobrazení nadledvin. Je levnější a dostupnější než MR, ale představuje pro pacienta vysokou radiační zátěž a nebezpečí alergické reakce vyplývající z intravenózního podání kontrastní látky. Při zobrazení tumorů nadledvin pro adrenokortikální karcinom svědčí nativně nehomogenní struktura a vysoká denzita tumoru (nad 10 HU), která se dále výrazně zvyšuje po podání kontrastní látky (zpravidla nad 40 HU), tento enhancement je opět většinou ne-

homogenní [13]. Pro karcinomy je dále typický nízký obsah lipidů, vyšší vaskularizace, častá přítomnost degenerativních pseudocyst a mohou se v nich vyskytovat kalcifikace. Obtížná může být diferenciální diagnostika oproti ostatním tzv. non-adenomům, tedy zejména oproti feochromocytomům a metastázám do nadledvin.

MR je dražší a méně dostupná než CT, ale nepředstavuje pro pacienta žádnou radiační zátěž a riziko alergické reakce po podání gadoliniové kontrastní látky je zanedbatelné. MR je kontraindikována u pacientů s kardiostimulátorem, implantabilním kardioverterem-defibrilátorem, kochleárním implantátem a feromagnetickým kovem v některých lokalizacích. V MR obraze jsou karcinomy kůry nadledvin opět nehomogenní s nízkým obsahem lipidů, vaskularizované a výrazně enhancující po podání kontrastní látky. Senzitivitu a specifitu v diagnostice karcinomů zvyšuje použití tzv. „techniky chemického shiftu“, která je považována za nejspolehlivější v diferenciální diagnostice adenomů a karcinomů se senzitivitou 80–100% a specificitou 94–100% [26].

Z metod nukleární medicíny je možno v diagnostice a diferenciální diagnostice karcinomů kůry nadledvin použít scintigrafii s použitím jodocholesterolu jako radiofarmaka, kdy u adenomů nadledvin dochází k vysokému vychytávání radiofarmaka, u karcinomů bývá vychytávání obvykle velmi nízké [22]. Vzhledem k nízké výtěžnosti a poměrně vysoké ceně vyšetření se však scintigrafie využívá v diagnostice karcinomů nadledvin velmi málo. Pro klinickou praxi je perspektivnější PET s použitím fluorodeoxyglukózy jako radiofarmaka, které je zvýšeně vychytáváno karcinomy a je přínosné při pátrání po relapsu onemocnění nebo po metastázách [36].

Biopsie nadledvin

Biopsie nadledvin je používána poměrně zřídka, neboť senzitivita a specifita vyšetření vzorků z biopsie nadledvin v diagnostice karcinomů nadledvin

je srovnatelná s CT a MR vyšetřením. V některých nejasných případech může však být z diferenciálně diagnostických důvodů indikována. Provádí se obvykle pod CT kontrolou [45]. Před provedením biopsie je nutné biochemicky vyloučit feochromocytom.

Laboratorní endokrinologické vyšetření

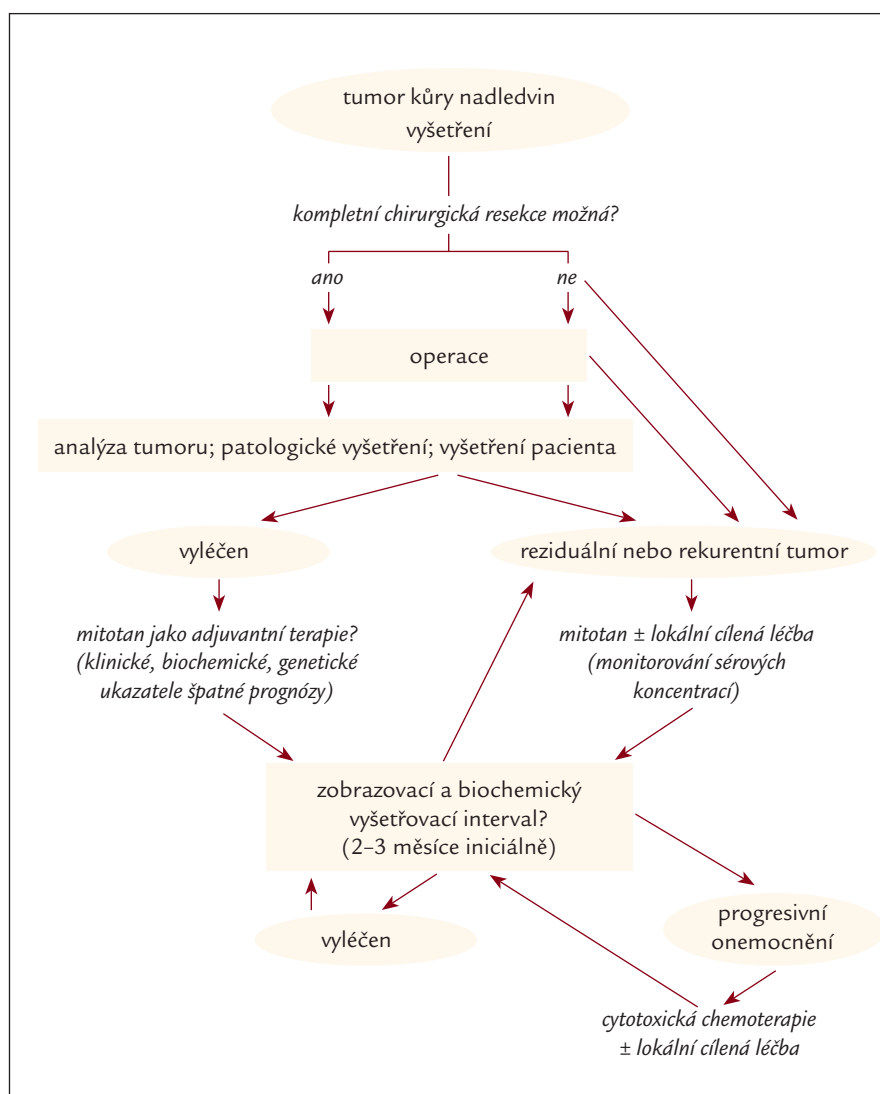
Základní informace týkající se endokrinní aktivity tumorů nadledvin a jejího biochemického hodnocení byly uvedeny v odstavci o klinickém obrazu. V tab. 3 je uvedeno spektrum laboratorních vyšetření u pacientů s adrenokortikálním karcinomem tak, jak jej doporučuje Pracovní skupina pro adrenokortikální karcinom ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors). Pravděpodobně toto schéma však není ideální a může být optimalizováno či upravováno podle zvyklostí jednotlivých pracovišť.

Patologicko-anatomické vyšetření

Makroskopicky je většina karcinomů kůry nadledvin v době stanovení diagnózy větší než 5 cm a váží více než 100 g. Při mikroskopickém vyšetření se hodnotí řada parametrů, především počet nekrotizací, mitózy a jejich charakter, architektura tumoru, angioinvaze, invaze pouzdra a některé další parametry [34,54]. Pravděpodobně nejpožívanější při patologicko-anatomickém vyšetřování a klasifikaci adrenokortikálních karcinomů jsou histopatologická kritéria podle Weiss [4,58]. Kromě těchto základních kritérií se při histologické diferenciální diagnostice vzorky tumoru vyšetřují imunohistochemicky, stanovuje se proliferací index Ki-67 a je možno stanovovat řadu dalších ukazatelů, např. přítomnost p53, IFG-II, cyklinu E, β -catenin, chromograninu A apod., jejichž podrobný rozbor přesahuje rámec této publikace [29,44,48,49].

Staging

Na základě vyšetření pacientů s adrenokortikálním karcinomem se provádí staging onemocnění. Nejvíce použí-



Obr. 2. Algoritmus diagnostiky a terapie pacientů s karcinomem kůry nadledvin. Upraveno podle [62].

Tab. 3. Doporučené endokrinologické vyšetření u pacientů s karcinomem kůry nadledvin. Upraveno dle doporučení Pracovní skupiny pro adrenokortikální karcinom ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors). Předpokladem je předchozí vyloučení feochromocytomu.

Skupina hormonů	Vyšetření
glukokortikoidy	vylučování volného močového kortizolu/24 hod dexametazonový supresní test s nízkou dávkou dexametazonu (1 mg) bazální koncentrace ACTH v plazmě bazální koncentrace kortizolu v plazmě/séru
sexuální steroidy	testosteron (u žen) estradiol (u mužů a postmenopauzálních žen) androstendion DHEA-S (DHEA)
prekurzory	17-OH-progesteron
mineralokortikoidy	poměr P-aldosteron/P-reninová aktivita

ACTH – adrenokortikotropní hormon, DHEA – dehydroepiandrosteron, DHEA-S – dehydroepiandrosteronsulfát

Tab. 4. Klasifikace karcinomu kůry nadledvin podle Mc Farlanea.
Upraveno podle [40].

Stadium	tumor
I	velikost tumoru ≤ 5 cm
II	velikost tumoru > 5 cm
III	jakákoliv velikost tumoru a mobilní metastaticky postižené lymfatické uzliny (N1, M0) nebo infiltrace dosahující k okolním orgánům bez postižení lymfatických uzlin (N0, M0)
IV	invaze do okolních orgánů nebo tumor jakékoliv velikosti a fixované metastaticky postižené lymfatické uzliny (N1, M0) nebo tumor jakékoliv velikosti s jakýmkoliv postižením uzlin a extralymfatickými metastázami (Nx, M1)

vaná je klasifikace dle Mc Farlanea (tab. 4) [40].

Léčba

Základní metodou léčby karcinomu kůry nadledvin je léčba chirurgická. Pokud není tato léčba kurativní nebo není proveditelná, máme k dispozici léčbu medikamentózní, případně některé specializované metody lokální léčby.

Chirurgická léčba

Chirurgická resekce adrenokortikálního karcinomu je metodou první volby u většiny pacientů, a pokud je to možné, měla by být provedena u všech pacientů v I.–III. stadiu onemocnění dle Mc Farlanea. U pacientů ve IV. stadiu je rozhodování o chirurgické léčbě individuální a je předmětem diskuze, neboť střední doba přežití těchto pacientů je přibližně 5 měsíců. Chirurgické řešení se zvažuje i u metastatického postižení jater, pokud jsou metastázy resekabilní a není jich více než 3. Chirurgickou intervencí je nutné zvážit při porůstání tumoru do v. cava inferior [27].

Cílem chirurgické léčby je, pokud je to možné, radikální odstranění tumoru. Technika výkonu a přístup se zvažuje individuálně u každého pacienta, především na základě velikosti tumoru, jeho vztahu k okolním orgánům, cévám apod. Vzhledem k tomu, že adrenokortikální karcinomy jsou již v době diagnózy většinou velké tumory, které jsou navíc křehké a často s nejasným vztahem k okolním orgánům, je u většiny pacientů indikována otevřená operace ze subkos-

tálního přístupu. U rozsáhlých tumorů, zejména těch, které jsou v intimním kontaktu s bránicí, může být indikován torako-abdominální přístup. Předmětem diskuze je indikace laparoskopického výkonu u pacientů s adrenokortikálním karcinomem. Laparoskopický výkon je obecně považován za akceptovatelný u tumorů menších než 6 cm, bez známek prorůstání do okolních orgánů a metastazování, tedy v praxi ve většině případů u pacientů operovaných pro tzv. incidentalomy, kdy není jasné, že jde o karcinom [21,50]. Při rozhodování o technice výkonu je nutno zohlednit poměrně vysokou operační mortalitu, přibližně 6–8%, s přihlédnutím k tomu, že v těchto případech se většinou jedná o pacienty ve III. a IV. stadiu onemocnění [1,28]. U hormonálně aktivních tumorů s nadprodukcí glukokortikoidů je nutné připomenout nutnost perioperačního a pooperačního zajištění hydrokortizonem k zamezení projevů hypokortikalizmu [33].

Chemoterapie

Mitotan (o,p'DDD; orto,para,dichloro, difenyl, dichloro etan), jehož adrenolytický účinek byl popsán již v roce 1949 [42], je do současné doby základním lékem v medikamentózní léčbě adrenokortikálního karcinomu. Kromě přímého toxického účinku na buňky kůry nadledvin je mitotan zároveň účinným blokátorem steroidogenezy (způsobuje blokádu přeměny cholesterolu na pregnenolon a 18-hydroxylaci v buňkách kůry nadledvin), čehož lze s úspěchem vyu-

žít ke zlepšení klinického stavu pacientů s hormonálně aktivními karcinomy, především s nadprodukcí glukokortikoidů (Cushingův syndrom). Na léčbu mitotaniem lépe reagují endokrinně aktivní karcinomy [1]. Celkově na léčbu mitotaniem ale reaguje příznivě přibližně pouze 20–30% pacientů [24,38,39]. Při léčbě mitotaniem je třeba počítat s četnými nežádoucími účinky, mezi které patří především nechutenství, nauzea, zvracení, vertigo, apatie, poruchy artikulace, poruchy koncentrace, ataxie [24]. Pro tyto nežádoucí účinky je nutné postupně dle tolerance zvyšovat dávkování na cílovou dávku až 6–10 g mitotanu denně za současného monitorování sérových koncentrací mitotanu, za terapeutické rozmezí jsou považovány koncentrace 14–20 mg/l.

Kromě monoterapie mitotaniem byly předmětem klinických studií různé kombinace chemoterapeutik, jejichž součástí byly cisplatina, etoposid, doxorubicin a streptozotocin [7]. Na kombinovanou léčbu mitotaniem a streptozotocinem reagovalo příznivě 36% pacientů [30]. Na léčbu kombinací mitotan, cisplatina, etoposid, doxorubicin reagovalo příznivě 48% pacientů, což ukazuje na pravděpodobné zlepšení účinku této kombinace oproti monoterapii mitotaniem [8] a tato kombinace se zdá být nejúčinnější z dosud zkoušených chemoterapeutických kombinací [2].

Kromě uvedených chemoterapeutik byla zkoušena i některá další, např. inhibitor topoizomerázy I irinonectan [5] a paclitaxel [16].

Vzhledem k neuspokojivým výsledkům léčby dosud v klinické praxi používanými chemoterapeutiky a jejich kombinací se do budoucna uvažuje o dalších možnostech, např. o použití inhibitorů angiogenezy (monoklonální protilátka anti-VEGF bevacizumab), blokátorů EGF receptoru (cetuximab) nebo inhibitorů tyrozinkinázové aktivity EGF receptoru (erlotinib).

Metody lokální léčby

Kromě výše uvedených systémových metod protinádorové léčby adrenokor-

tikálního karcinomu máme v současné době k dispozici některé metody lokální léčby.

Radiofrekvenční ablace je metodou, která vede k lokální destrukci nádorových buněk teplotou přibližně 60 °C, které se dosahuje po zavedení jehlové elektrody do nádorového ložiska [41]. Tato metoda je vhodná především k destrukci metastáz, zejména jaterních, plicních a kostních, je však možno ji použít i v lokalizaci adrenální, spíše při lokálních relapsech než jako primární léčbu [61].

Transarteriální chemoembolizace je další z lokálních metod, které lze použít při protinádorové léčbě. Vhodná je zejména při léčbě jaterních metastáz, kdy se intraarteriálně zavedeným katétreem lokálně aplikuje chemoterapeutikum emulzifikované v Lipiodolu [14]. Kontraindikací léčby intrahepatálních metastáz je jaterní insuficience a metastatické postižení více než 60 % jaterního parenchymu [47].

Prognóza

Prognóza pacientů s karcinomem kůry nadledvin zůstává nepříznivá. Hlavním prognostickým ukazatelem zůstává stadium onemocnění v době diagnózy, resp. v době začátku léčby [1]. Dalšími prognostickými kritérii jsou např. sekreční aktivita tumoru (endokrinně aktivní tumory mají horší prognózu), věk pacienta (starší pacienti mají horší prognózu nežli mladší) a počet mitóz v tumoru (čím větší počet mitóz, tím horší prognóza).

Závěr

Karcinom kůry nadledviny je onemocnění vzácné a jeho prognóza je většinou nepříznivá. Pacienti s karcinomem nadledviny mohou být diagnostikováni lékaři řady odborností, především pak internisty, endokrinology, urology, onkology a řadou dalších. Pro správnou diagnostiku a diferenciální diagnostiku a optimální péči o pacienty je nutná její centralizace do specializovaných center disponujících internisty, endokrinology, radiology, chirurgy či urology

a onkology, kteří mají s tímto onemocněním dostatek zkušeností a zároveň mají k dispozici adekvátní vybavení tak, aby byla schopna o tyto závažně nemocné pacienty dostatečně kvalitně pečovat, a tím vylepšit jejich prognózu a kvalitu života.

Vzhledem k řídkému výskytu karcinomu kůry nadledvin je v mezinárodním měřítku nutno spoléhat na kooperativní studie a mezinárodní registry, jakými jsou v současnosti zejména ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors; <http://www.ensat.org>) a národní registry (COMETE ve Francii, GANIMED v Německu a NIS-GAD v Itálii) a dále International Adrenal Cancer Symposium: Clinical and Basic Science; <http://www.med.umich.edu/intmed/endocrinology/acs.htm>.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NR 9438-3.

Literatura

1. Abiven G, Coste J, Groussin L et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenal cortical carcinoma. Poor outcome of cortisol secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2650–2655.
2. Allolio B, Hahner S, Weissmann D et al. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 273–287.
3. Arnaldi G, Fredi S, Mancini T et al. Transforming growth factor beta1: implications in adrenocortical tumorigenesis. *Endocr Res* 2000; 26: 905–910.
4. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1612–1619.
5. Baudin E, Docao C, Gicquel C et al. Use of a topoisomerase I inhibitor (irinotecan, CPT-11) in metastatic adrenocortical carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1806–1809.
6. Bernini GP, Moretti A, Bonadio AG et al. Angiogenesis in human normal and pathologic adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4961–4965.
7. Berruti A, Terzolo M, Pia A et al. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2194–2200.
8. Berruti A, Terzolo M, Sperone P et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus Op'DDD in the treatment of advanced

adrenal cortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 657–666.

9. Beuschlein F, Reincke M, Karl M et al. Clonal composition of human adrenocortical neoplasm. *Cancer Res* 1994; 54: 4927–4932.

10. Blakker H, Sutter C, Kadmon M et al. Analysis of somatic APC mutations in rare extracolonic tumors of patients with familial adenomatous polyposis coli. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 41: 93–98.

11. Boulle N, Logie A, Gicquel C et al. Increased levels of insulin-like growth factor II (IGF-II) and IGF-binding protein-2 are associated with malignancy in sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1713–1720.

12. Bossis I, Stratakis CA. Minireview: PR-KAR1A: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004; 145: 5452–5458.

13. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002; 222: 629–633.

14. de Baere T, Dufaux J, Roche A et al. Circulatory alterations induced by intra-arterial injection of iodized oil and emulsions of iodized oil and Doxorubicin: Experimental study. *Radiology* 1995; 194: 165–170.

15. de Fraipont F, El Atifi M, Cherradi N et al. Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using cDNA microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1819–1829.

16. Fallo F, Pilon C, Barzon L et al. Paclitaxel is an effective antiproliferative agent on the human NCI-H295 adrenocortical carcinoma cell line. *Chemotherapy* 1998; 44: 129–134.

17. Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* 2007; 11: 13–28.

18. Fryšák Z, Zátura F, Benýšek L et al. Incidentalomy nadledvin. Klinické zkušenosti. *Vnitř Lék* 1998; 44: 538–540.

19. Gao ZH, Suppola S, Liu J et al. Association of H19 promoter methylation with the expression of H19 and IGF-II genes in adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1170–1176.

20. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 6762–6767.

21. Gonzales RJ, Shapiro S, Sarlis N et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery* 2005; 138: 1078–1085.

22. Gross MG, Shapiro B, Francis IR. Scintigraphic evaluation of clinically silent adrenal masses. *J Nucl Med* 1994; 35: 1145–1152.

23. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass („incidentaloma“). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424–429.
24. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 1994; 69: 947–951.
25. Hisada M, Garber JE, Fung CY et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 606–611.
26. Hussain HK, Korobkin M. MR imaging of the adrenal glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2004; 12: 515–544.
27. Chiche L, Dousset B, Kieffer E et al. Adrenal cortical carcinoma extending into the inferior vena cava: presentation of a 15-patient series and review of the literature. *Surgery* 2006; 139: 15–27.
28. Icard P, Goudet P, Charpenay C et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patients series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001; 25: 891–897.
29. Jorda M, De MB, Nadji M. Calretinin and inhibin are useful in separating adrenocortical neoplasms from pheochromocytomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002; 10: 67–80.
30. Khan TS, Sundin A, Juhlin C et al. Vincristine, cisplatin, teniposide, and cyclophosphamide combination in the treatment of recurrent or metastatic adrenal cortical carcinoma. *Med Oncol* 2004; 21: 167–177.
31. Kloos RT, Gross RT, Francis IR et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16: 460–484.
32. Kršek M, Matějovská H. Diferenciální diagnóza incidentalomů nadledvin a úloha zobrazovacích metod. *Vnitř Lék* 2002; 48: 409–415.
33. Kršek M. Incidentalomy nadledvin. *Vnitř Lék* 2007; 53: 821–825.
34. Lack EE. Recommendations for the reporting of tumors of the adrenal cortex and medulla. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Virchows Arch* 1999; 435: 87–91.
35. Lam WW, Hatada I, Ohishi S et al. Analysis of germline CDKN1C (p57kip2) mutations in familial and sporadic Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) provides a novel genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 1999; 36: 518–523.
36. Lebouleux S, Dromain C, Bonniaud G et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 91: 920–925.
37. Libé R, Gicquel C, Bertagna X et al. Molecular genetics of adrenal cortical carcinoma. 13–23. In: Bertagna X. Adrenal cancer. France, Montrouge: John Libbey Eurotext 2006, 133 s.
38. Luton JP, Cerdas S, Billaud L et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1195–1201.
39. Luton JP, Martinez M, Coste J et al. Outcome in patients with adrenal incidentaloma selected for surgery: an analysis of 88 cases investigated in a single clinical center. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 111–117.
40. MacFarlane DA. Cancer of the adrenal cortex; natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl* 1958; 23: 155–186.
41. McGahan J, Browning P, Brock J et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* 1990; 25: 267–270.
42. Nelson AA, Woodard G. Severe adrenal cortical atrophy (cytotoxic) and hepatic damage produced in dogs by feeding 2,2-bis-(parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane (DDD). *Arch Pathol* 1949; 48: 387.
43. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605–1617.
44. Pan CC, Chen PC, Tsay SH et al. Differential immunoprofiles of hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma, and adrenocortical carcinoma: a systemic immunohistochemical survey using tissue array technique. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13: 347–352.
45. Paulsen SD, Nghiem HV, Korobkin M et al. Changing role of imaging-guided percutaneous biopsy of adrenal masses: evaluation of 50 adrenal biopsies. *Am J Roentgenol* 2004; 182: 1033–1037.
46. Reincke M, Beuschlein F, Menig G et al. Localization and expression of adrenocorticotrophic hormone receptor mRNA in normal and neoplastic human adrenal cortex. *J Endocrinol* 1998; 156: 415–423.
47. Roche A, Girish BV, de Baere T et al. Trans-catheter arterial chemoembolisation as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol* 2003; 13: 136–140.
48. Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 1990; 323: 1401–1405.
49. Saeger W. Histopathological classification of adrenal tumors. *Eur J Clin Invest* 2000; 30 (Suppl 3): 58–62.
50. Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. *Lancet Oncol* 2004; 5: 718–726.
51. Schulte KM, Mengel M, Heinze M et al. Complete sequencing and messenger ribonucleic acid expression analysis of the MEN 1 gene in adrenal cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 441–448.
52. Soon PSH, McDonald KL, Robinson BG et al. Molecular markers and pathogenesis of adrenocortical cancer. *Oncologist* 2008; 13: 548–561.
53. Soreide JA, Braband K, Thoresen SO. Adrenal cortical carcinoma in Norway, 1970–1984. *World J Surg* 1992; 16: 663–667.
54. Stojadinovic A, Brennan MF, Hoos A et al. Adrenocortical adenoma and carcinoma: histopathological and molecular comparative analysis. *Mod Pathol* 2003; 16: 742–751.
55. Tissier F, Cavard C, Groussin L et al. Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signalling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumours. *Cancer Res* 2005; 65: 7622–7627.
56. Venkatesh S, Hickey RC, Sellin RV et al. Adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 1989; 64: 765–769.
57. Weber MM, Auernhammer CJ, Kiess W et al. Insulin-like growth factor receptors in normal and tumorous adult human adrenocortical glands. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 296–303.
58. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 163–169.
59. Wiedemann HR. Tumors and hemihypertrophy associated with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 129.
60. Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population. A clinical and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 867–881.
61. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL et al. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. *Cancer* 2003; 97: 554–560.
62. Libé R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocrine-Related Cancer* 2007; 11: 13–28.

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.
www.lf1.cuni.cz
e-mail: michal.krsek@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 5. 9. 2008
Přijato po recenzi: 22. 10. 2008

NovoSeven®

Rekombinantní aktivovaný koagulační faktor VII



N7-34/08

Cílená kontrola krvácení

Zkrácená informace o přípravku NOVOSEVEN® 1,2 mg (60 KIU); 2,4 mg (120 KIU); 4,8 mg (240 KIU): **Složení:** Eptacogum alfa (activatum) 1,2 mg (60 KIU), 2,4 mg (120 KIU) nebo 4,8 mg (240 KIU) v prášku pro přípravu injekčního roztoku v 1 injekční lahvičce. **PL:** chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, glycyglycin, polysorbát 80, mannitol. **Rozpouštědlo:** Voda na inj. **DI:** rekombinantní biosyntetický aktivovaný koagulační faktor VII. **PP:** bílý lyofilizát, čirý, bezbarvý roztok. **Indikační skupina:** Koagulační faktor. **Indikace:** Léčba krvácivých příhod a pro prevenci krvácení při operacích nebo invazivních procedurách u následujících skupin pacientů: s vrozenou hemofilií s inhibitory proti koagulačním faktorům VIII nebo IX > 5 BU, s vrozenou hemofilií, u kterých se očekává vysoká anamnestická odpověď na faktor VIII nebo IX, u pacientů se získaným inhibitem, s vrozeným nedostatkem faktoru VII a u pacientů s Glanzmannovou trombasténií s protilátkami k GP IIb-IIIa a/nebo HLA a s předchozí nebo přítomnou afinitou k transfuzi krevních destiček. **Kontraindikace:** Známá přecitlivělost na aktivní látku, pomocné látky nebo na myši, křeččí nebo hovězí proteiny. **Dávka:** Podává se pouze jako i.v. bolus okamžitě po začátku krvácivé příhody a to 90 µg na kilogram tělesné hmotnosti. Následné injekce mohou být opakovány ve stejné dávce jako počáteční dávka přípravku NovoSeven®. Trvání léčby a interval mezi injekcemi může být četný podle závažnosti krvácení nebo invazivních procedur nebo chirurgických operací. V případě mírných až středně závažných krvácivých příhod (včetně domácí léčby) u pacientů s hemofilií A nebo B s inhibitory je rovněž možno podat jednu jednorázovou injekci o dávce 270 µg na kilogram tělesné hmotnosti. **Nežádoucí účinky:** informaci poskytne podrobný souhrn údajů o přípravku. **Balení:** injekční lahvička s bílým práškem pro roztok pro injekce, injekční lahvička s rozpouštědlem k naředění, sterilní adaptér injekční lahvičky k naředění, sterilní injekční stříkačka k naředění a aplikaci, sterilní infuzní souprava, 2 alkoholové tampony, příbalová informace. **Doba použitelnosti:** 3 roky, po rozpuštění 24 hodin při teplotě 2–8 °C. **Uchovávání:** Při teplotě 2–8 °C, chránit před mrazem a přímým slunečním světlem. **Datum schválení/Prodloužení:** 23. 2. 2006/23. 2. 2006 Datum poslední revize textu 08/2008. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/96/006/001, EU/1/96/006/002, EU/1/96/006/003. **ZPŮSOB HRAZENÍ:** Přípravek je hrazen z prostředků všeobecného zdravotního pojištění, jako B/P. **ADRESA OBCHODNÍHO ZASTOUPENÍ:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, Praha 6, 160 00.

Novo Nordisk s. r. o.
Evropská 33c, 160 00 Praha 6
tel: +420 233 089 611, fax: +420 233 089 613
e-mail: infoline@novonordisk.com
www.novonordisk.cz



Cílená kontrola krvácení

