

# Súčasný názory na liečbu karcinómu kôry nadobličiek

doc. MUDr. Ján Ľupták, PhD., prof. MUDr. Ján Švihra, PhD., MUDr. Boris Eliáš, PhD.,  
MUDr. Ján Kliment jr., PhD., prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.

Urologická klinika JLF UK a UNM

Karcinóm kôry nadobličky je zriedkavý malígny nádor s heterogénnymi prejavmi, nedostatočne poznanou patogenézou, vo všeobecnosti so zlou prognózou vyskytujúci sa u 1 – 2 pacientov na milión obyvateľov. Žiadny konsenzus týkajúci sa diagnostiky a liečebných kritérií karcinómu nadobličky neexistuje. Radikálna chirurgická liečba je jediná kuratívna modalita, zatiaľ čo systémová liečba je len paliatívna. Napriek kompletnej resekcii nádorov v štádiu I – III, približne u 40 % pacientov sa vytvoria metastázy v priebehu dvoch rokov. Nové možnosti cieľenej liečby sú v štádiu výskumu a môžu zlepšiť súčasné liečebné alternatívy. Publikácia prehodnocuje úlohu chirurgickej liečby, rádioterapie, systémovej chemoterapie, ako aj nových liekov na cieľnú liečbu.

**Kľúčové slová:** karcinóm nadobličky, liečba, prognóza.

## Contemporary possibilities of adrenocortical carcinoma treatment

Adrenocortical cancer (ACC), a rare malignant tumor with a heterogeneous presentation, incompletely understood pathogenesis, and generally poor prognosis, occurs (occurring) in 1-2 people per million inhabitants. No general consensus on the diagnostic and therapeutic measures for ACC exist. Radical surgery is the only curative modality, while systemic therapeutic tools remain as palliative options. Despite complete resection in stage I-III tumors, approximately 40 % of patients develop metastasis within 2 years. New targeted therapies are under investigation and may improve current treatment options. The role of surgical treatment, radiotherapy, systemic chemotherapy and novel targeted agents are reviewed.

**Key words:** adrenocortical carcinoma, treatment, prognosis.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(1): 36–40

## Úvod

Zhubné nádory nadobličiek (C 74) môžu mať svoj pôvod v kôre alebo dreni nadobličky. Primárny karcinóm kôry nadobličky (C 74.0; ACC – adrenocortical carcinoma) patrí medzi zriedkavé malígne ochorenia, ktorého biologické správanie je však veľmi agresívne. Charakterizuje ho vysoká rekurencia a rýchly rast. Primárny ACC predstavuje len 0,02 % všetkých zhubných nádorov (1), a preto doterajšie skúsenosti s liečbou tohto ochorenia vychádzajú predovšetkým z retrospektívnych nerandomizovaných štúdií (2, 3), prípadne sa liečba riadi len názormi expertov a ich skúsenosťami. Doteraz bolo publikovaných len niekoľko klinických prospektívnych štúdií (4, 5) a v súčasnosti sa očakávajú výsledky práve prebiehajúcich štúdií vo fáze III, testujúcich a porovnávajúcich dva aktívne liečebné režimy, ako aj prvé skúsenosti s cieľnou biologickou liečbou (tzv. „targeted therapy“) karcinómov kôry nadobličiek. Medzi malígne nádory drene nadobličky (C 74.1) patrí neuroblastóm – agresívny nádor prevažne detského veku z neuroblastových buniek prekursorov neurónov a feochromocytóm – nádor z chromafínných buniek drene nadobličky, prípadne iných častí sympatického nervového systému, ktorý je asi v 10 % prípadov malígny.

## Epidemiológia ACC

Incidenca nádorov nadobličiek (C 74) sa zaznamenáva v 1 – 2 prípadoch na 1 milión obyvateľov. Relatívne vysokú incidenciu nádorov vykazuje u detí do 5. roku života (neuroblastóm) a potom u dospeljej populácie medzi 4. a 5. dekadou života (ACC). Ochorenie sa v celosvetovom meradle častejšie pozoruje u žien (pomer ženy : muži je 1,5 : 1). Z posledných dostupných epidemiologických údajov na Slovensku v roku 2007 (6) malo diagnózu C 74 (zhubný nádor nadobličky) 12 mužov (0,4/100 000) a 6 žien (0,1/100 000). V skupine incidentalómov (incidentalóm je náhodne zistená lézia nadobličky pri vyšetrovaní dutiny brušnej vykonanom z inej príčiny, ako je vizualizácia nadobličky) sa jeho výskyt udáva menej ako 5 % pacientov a jeho prevalencia závisí od veľkosti nádoru. Ak je incidentalóm ≤ 4 cm, výskyt sa udáva asi v 2 %, pri incidentalómoch veľkosti 4,1 – 6 cm je výskyt asi v 6 % a pri léziách väčších ako 6 cm sa karcinóm nadobličky vyskytuje až u 25 % prípadov (7).

## Klinické príznaky ACC

Asi dve tretiny pacientov majú príznaky z nadprodukcie hormónov nadobličiek, ktoré sa často dramaticky prejavujú už vo včasnom štádiu ochorenia. Hlavne zvýšená sekrécia ste-

roidov je vždy vysoko suspektná z prítomnosti karcinómov nadobličiek. Ak nádor produkuje zvýšené množstvo kortizolu, pacient má prejavy Cushingovho syndrómu (centripetálna obezita, pletora v tvári, slabosť, hypertenzia, psychické poruchy, hirsutizmus, kožné strie, hyperglykémia, hypokalémia, hypertenzia). Diagnóza Cushingovho syndrómu s anamnézou kratšou ako rok od prvých klinických príznakov je vždy podozrivá z karcinómu nadobličky (nutné vylúčiť aj ektopické malígne nádory produkujúce adrenokortikotropný hormón) (8).

Aldosterón produkujúce karcinómy nadobličky sa prejavujú hypertenziou, hypokalémiou a celkovou slabosťou. Nádory produkujúce androgény u žien spôsobujú hirsutizmus, akné, prehĺbenie hlasu, oligomenoreu a virilizáciu. Príznaky sa môžu (ale nemusia) súčasne vyskytovať aj s Cushingovým syndrómom. U mužov zvýšená produkcia androgénov je zvyčajne bez významných klinických prejavov. Estrogény produkujúce nádory spôsobujú u mužov gynekomastiu a atrofiu semenníkov (9).

Hormonálne inaktívne karcinómy nadobličiek (ACCs) sa prezentujú ťažkosťami súvisiacimi s rastom nádorovej masy v retroperitoneu a jej tlakom na okolité štruktúry. Najčastejšími príznakmi tejto skupiny nádorov sú bolesti

brucha a diskomfort pri trávení, bolesti chrbta, nauzea, vracanie, úbytok hmotnosti a teplota pri krvácaní do nádoru. Tieto príznaky sú charakteristické pre pokročilé ochorenie, kedy nádory často presahujú veľkosť 10 cm (8, 9).

## Diagnostika ACCs

Dôležitou súčasťou diagnostiky ACCs je zodpovedať dve otázky: 1) či ide o hormonálne aktívny nádor a 2) aký je rozsah ochorenia, na základe ktorého sa následne určí liečebný plán. U pacientov s podozrením na ACC bol navrhnutý diagnostický postup na určenie hormonálnej aktivity ENSAT (the European Network for the Study of Adrenal Tumours), ktorý bol schválený a akceptovaný aj mimo európskymi odborníkmi (tabuľka 1). Vyšetrenia hladín hormónov pred operáciou a po nej slúžia ako markery. Súčasne informujú o komplexnosti, prípadne nedostatku operatívnej liečby alebo o metastatickom ochorení. U všetkých pacientov s nádorom nadobličiek je nutné pred operačnou liečbou vylúčiť feochromocytóm (nádor vychádzajúci z buniek drene nadobličky) stanovením hladín metanefrínov v plazme a moči (10, 11).

V rámci diagnostiky, ako aj na určenie rozsahu ochorenia sa v praxi využíva CT (počítačová tomografia) a NMR (magnetická rezonancia) vyšetrenie (12). Na ACC je nutné myslieť pri nádoroch nadobličiek > 4 cm v priemere s nepravidelným okrajom a heterogénnou skladbou nádoru. Pri nekонтastnom CT vyšetrení majú karcinómy o 10 HU (Hounsfield Unit) viac ako adenómy, čo je považované za dôležitý diferenciálno-diagnostický znak medzi adenómom nadobličky a ACC. Toto je podmienené prítomnosťou tukového tkaniva v adenómoch, na rozdiel od ACC, ktoré tukové tkanivo neobsahujú. Ak z natívneho CT vyšetrenia nie je jasné, či ide o benígnu, alebo malígnu léziu, odporúča sa urobiť CT vyšetrenie s KL (kontrastnou látkou). Ak sa 15 minút po podaní KL vyplaví viac ako 60 % KL, najskôr ide o benígnu léziu. Pre malígne lézie je charakteristické vyplavenie 35 – 50 % KL (13). Pred chirurgickou liečbou sa odporúča urobiť aj CT vyšetrenie hrudníka najmä pri nádoroch > 6 cm, ktoré majú významnú schopnosť vytvárať MTS (metastázy), pretože prítomnosť pľúcnych MTS zmení liečebný postup.

NMR s použitím gadolína má takisto svoje miesto v diagnostike. V T1 vážení sú nádory izointenzívne s pečňou a nehomogénne. Zvýšenú intenzitu vykazujú v T2 vážení. NMR je presnejšia metóda pri stanovovaní cievnej invazivity, hlavne čo sa týka invázie do v.cava inferior (12). Pri nejasnom náleze môže spresniť diagnózu pozitronová emisná tomografia (PET-CT)

**Tabuľka 1.** Odporúčané vyšetrenie hormónov u pacientov so suspektným/diagnostikovaným karcinómom nadobličky podľa ENSAT (the European Network for the Study of Adrenal Tumours)

Hormóny	Vyšetrenie
Nadbytok glukokortikoidov (min. 3 – 4 testy)	Dexametazónový supresívny test (1 mg; 23 h) Stanovenie voľného kortizolu v moči (24 h moč) Bazálny kortizol (sérum) Bazálny adrenokortikotropný hormón (plazma)
Pohlavné steroidy a ich prekurzory	Dehydroepiandrosterón sulfát (sérum) 17-hydroxy-progesterón (sérum) Androstendión (sérum) Testosterón (sérum) 17-beta-estradiol (sérum; muži a ženy po menopauze)
Nadbytok mineralkortikoidov	Kálium (sérum) Pomer aldosterón/renín (iba u pacientov s arteriálnou hypertenziou alebo hypokalémiou)
Vylúčenie feochromocytómu	Vylučovanie katecholamínov alebo metanefrínu (24 h moč) Meta- a normetanefrín (plazma)

**Tabuľka 2.** Klasifikácia ACC podľa WHO a ENSAT

Štádium	WHO/UICC	ENSAT
I	T1, N0, M0	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0 T1-2, N1, M0	T3-4, N0, M0 T1-4, N1, M0
IV	T3, N1, M0 T4, N0-1, M0 Akékoľvek M1	Akékoľvek M1

WHO – World Health Organisation; UICC – Union Internationale Contre le Cancer; ENSAT – the European Network for the Study of Adrenal Tumours; T1 nádor ≤ 5 cm; T2 nádor > 5 cm; T3 – nádor infiltrujúci okolité tkanivá; T4 – nádor prerastá do okolitých orgánov (ENSAT tiež nádor s trombom vo v.cava inferior alebo v. renalis); N0 – bez MTS v lymfatických uzlinách, N1 – metastázy v lymfatických uzlinách; M0 – vzdialené metastázy nie sú prítomné; M1 – prítomné vzdialené metastázy

s fluorodeoxyglukózou. Neodporúča sa však ako primárne vyšetrenie. V súčasnosti sa na spresnenie diagnózy využíva metomidat. Metomidat sa špecificky viaže na adrenokortikálny enzým Cyp11b, takže tento špecifický indikátor jednoznačne určí pôvod nádoru z kôry nadobličky (14).

Ak pacient nemá MTS a lézia sa dá chirurgicky odstrániť, biopsia nádoru nadobličky tenkou ihlou sa v rámci diagnostiky neodporúča pre riziko implantačných MTS v priebehu punkčného kanála a navyše aj histologické odlišenie benígnej a malígnej lézie nadobličky je problematické. Naopak, pri prítomnosti MTS, po komplexnom endokrinologickom vyšetrení a po vylúčení feochromocytómu sa odporúča bioptické vyšetrenie buď primárnej lézie, alebo metastázy (1).

Pri histopatologickom vyšetrení sa na odlišenie malígnych od benígnych adrenokortikálnych nádorov nadobličiek najviac osvedčili Weissove kritériá (15) pozostávajúce z 9 histopatologických znakov: 1) jadrový grading 3 – 4, 2) mitotická aktivita > 5/50 veľkých zorných polí, 3) atypické mitózy, 4) nádory s ≤ 25 % jasných buniek, 5) solídny rast, 6) mikroskopicky prítomné nekrózy, 7) venózna invázia, 8) sínusoidná invázia, 9) infiltrácia puzdra. Ak sú pri vyšetrení prítomné 3 z 9 uvedených znakov, nádor sa hodnotí ako

malígny. Diagnostika sa spresní imunohistochemickým vyšetrením protilátky MIB-1 priamo proti antigénu Ki-67 (MIB1 gén reguluje apoptózu). Molekulárna analýza presnejšie dokáže určiť, či ide o malígny fenotyp nadobličkových nádorov. Nuclear transcription factor steroidogenic factor 1 dokáže s vysokou pravdepodobnosťou (viac ako > 95 %) určiť povahu nádoru, ale aj prognózu ACCs (1).

## Staging ACCs

Štádium ochorenia je nesmierne dôležité pri rozhodovaní o liečebnom postupe, pretože asi tretina pacientov má už v čase diagnózy metastázy. Chirurgická liečba má význam len vtedy, ak je predpoklad kompletnej resekcii nádoru. V súčasnosti sa používa TNM klasifikácia a ENSAT staging systém, ktorý lepšie predpovedá klinické výsledky u pacientov s ACCs. Obe klasifikácie sú uvedené v tabuľke 2 (10).

## Chirurgická liečba ACCs

Jediná kuratívna liečba lokalizovaného ochorenia je kompletne radikálne chirurgické odstránenie nádoru skúseným chirurgom (OA – otvorená adrenalectómia). Iba kompletne odstránenie nádoru nadobličky s negatívnym

chirurgickým okrajom dáva šancu na vyliečenie pacienta. Parciálna adenektómia sa neodporúča, preto neporušenie kapsuly nadobličky je rozhodujúce kritérium na dlhodobé prežívanie bez recidívy ochorenia. Ak oblička nie je postihnutá ochorením, neodporúča sa robiť súčasne nefrektómiu, pretože nezlepšuje celkové prežívanie pacientov (16). Lacroix (17) udáva, že aj napriek kompletnej resekcii nádoru dochádza asi u 40 % pacientov k recidíve ochorenia alebo tvorbe metastáz do dvoch rokov po operácii.

V prípade, že nádor infiltruje okolité tkanivá a orgány, je indikovaná „en bloc“ resekcia nádoru a postihnutých okolitých tkanív a orgánov (oblička, slezina, pečeň, žalúdok, pankreas, hrubé črevo ako aj stena v.cava inferior) (18). Aj keď sa karcinómy nadobličiek šíria lymfatickými cestami, lymfatické uzliny sú zriedkavo odstránené a histologicky vyšetrené. Reibetanz et al. (2) z German ACC Study Group v retrospektívnej štúdií zistili, že regionálna lymfadenektómia počas primárnej adenektómie štatisticky signifikantne znižuje riziko recidívy ochorenia ( $p = 0,042$ ) a má priaznivejšiu onkologickú prognózu pre pacienta.

Úloha laparoskopickej adenektómie (LA) pri podozrení na ACC (na rozdiel od benígnych nadobličkových lézií, kde je prvou metódou voľby) je stále predmetom diskusie. Prvé výsledky s laparoskopickou liečbou karcinómov nadobličiek boli katastrofálne, pretože dochádzalo k fragmentácii nádorov počas operácie, a preto pacienti mali často lokálnu recidívu ochorenia, MTS v miestach po portoch, ako aj peritoneálnu karcinomatózu. Postupným zdokonalením laparoskopickej techniky, ako aj zdokonalením operačnej techniky a zručnosti chirurgov sa postupne mení názor na LA pri ACCs (19).

Výsledky multicentrických štúdií porovnávajú LA a OA publikovaných v posledných rokoch nezistili významné rozdiely medzi uvedenými liečebnými metódami. Brix et al. (19) publikovali výsledky 152 zaradených pacientov do nemeckej multicentrickej štúdie s mediánom sledovania 39,3 mesiaca. Rekurenciu ochorenia pozorovali u 77 % pacientov po LA a u 69 % pacientov po OA ( $p = 0,36$ ) a úmrtie počas sledovania zaznamenali u 37 % po LA a u 41 % pacientov po OA ( $p = 0,68$ ). Podobné výsledky retrospektívnej štúdie uvádzajú aj autori z Turína Porpiglia et al. (20), ktorí vyhodnotili chirurgickú liečbu ACCs u 43 pacientov v I. a II. štádiu ochorenia. Aj keď súbory neboli celkom homogénne, čo sa týka dĺžky sledovania a počtu pacientov, rekurenciu ochorenia zistili u 64 % pacientov po OA a u 50 % pacientov po LA. Počas sledovania zomrelo 28 % pacientov po OA a 5 % pacientov po LA (20).

Na základe týchto výsledkov sa väčšina autorov zhoduje v tom, že LA je alternatívnou liečbou ACCs menších ako 10 cm v priemere a bez invázie do okolitých štruktúr (21). Súčasne však zdôrazňujú nutnosť vykonávať chirurgické operácie (LA aj OA) v centrách, kde sa robí aspoň 20 adenektómii ročne a pracovisko má skúsenosti aj s operáciami ACCs (22). Nebola doteraz publikovaná štúdia, ktorá by porovnávala retroperitoneálny a transperitoneálny prístup LA. Z doteraz publikovaných výsledkov neboli zistené štatisticky významné rozdiely s ohľadom na použitý prístup k nadobličke. Väčšina autorov však využíva pri laparoskopii transperitoneálny prístup. Výsledky naznačujú, že onkologické výsledky nie sú závislé od prístupu k nadobličke, ale priamoúmerne korelujú so skúsenosťami operátora (19, 20, 22).

Pri pokročilom ochorení s detekovateľnými MTS je chirurgická liečba prvolíniovou liečbou vtedy, ak je možné odstrániť celý nádor aj detekovateľné MTS. Recidíva po kompletnej resekcii je zvyčajne pomalá (pozvoľná), čo umožní odloženie systémovej liečby. Takzvaná „debulking surgery“ je indikovaná len u selektívnej skupiny pacientov, napríklad pri symptómoch z nadmerného vylučovania hormónov nádorom, ktoré sa nedajú ovplyvniť medikamentózne, alebo menej invazívnym spôsobom. Pri recidíve ochorenia po operácii v lôžku po adenektómii alebo v operačnej rane (6 – 12 mesiacov po operácii) treba uvažovať o reoperácii, ak po dôslednom zvážení je možné odstrániť celý nádor. Podobne to platí aj o metastatickom postihnutí. Alternatívnym spôsobom pre liečbu MTS je rádiofrekvenčná ablácia nádorovej masy. Po reoperácii je nutne čím skôr začať systémovú liečbu (1, 23).

### Adjuvantná liečba

Hoci recidíva ochorenia sa vyskytuje u 60 – 80 % pacientov s beznádorovým prežívaním 2,4 roka aj napriek radikálnej chirurgickej liečbe, adjuvantná liečba sa odporúča u väčšiny pacientov (3). V súčasnosti sa hľadajú presné kritériá pre pacientov vyžadujúcich adjuvantnú liečbu. Berruti et al. (24) publikovali konsenzus medzinárodného panelu týkajúceho sa kritérií adjuvantnej liečby u pacientov po radikálnej chirurgickej liečbe. Panel odporúča prehodnotiť štádium ochorenia, kompletnosť resekcie a proliferatívny marker Ki-67 ako kľúčové pri rozhodovaní o nutnosti adjuvantnej liečby. U pacientov s lokalizovaným ochorením, po kompletnej resekcii nádoru s proliferatívnym markerom Ki-67  $\leq 10$  % sa odporúča individuálne zvážiť potrebu adjuvantnej liečby. Všetci ostatní pacienti patria

do „high risk“ skupiny nádorov a mali by byť liečení minimálne mitotanom. Mitotan (o,p-dichlordifenylidichloretan;  $C_{14}H_{10}Cl_4$ ; označovaný v literatúre aj ako „nadobličkový jed“) ovplyvňuje periférny metabolizmus steroidov priamo supresiou kôry nadobličky, takže výsledným efektom je hypokortizmus. Fassnacht et al. (16) odporúčajú vyššie uvedené kritériá na vynechanie adjuvantnej liečby doplniť o veľkosť nádoru, ktorá by mala byť  $< 8$  cm, a histologický nález bez mikroskopickej angioinvázie alebo prerastania nádoru cez jeho kapsulu. Ako adjuvantná liečba prichádza do úvahy liečba mitotanom, mitotan v kombinácii so streptozotocínom a rádioterapia na lôžko po odstránení nádore.

### Rádioterapia

Rádioterapia (RT) nebola v minulosti odporúčaná na liečbu ACCs, pretože prevládala názor, že karcinómy nadobličiek sú rádiorezistentné. Nemecká retrospektívna štúdia však poukázala na pozitívny efekt adjuvantnej RT v zmysle redukcie lokálnej recidívy ochorenia (25). Na preventívny efekt adjuvantnej RT pri lokálnej recidíve ochorenia nezávisle poukázali v poslednom období aj Sabolch et al. (26). Tento fakt niektorí autori vysvetľujú mikroskopicky pozitívnymi resekciami okrajmi, ktoré boli zistené asi u 10 % pacientov pri opakovanom histopatologickom vyšetrení práve u pacientov s pozitívnym efektom adjuvantnej RT.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) odporúča adjuvantnú rádioterapiu na lôžko po adenektómii pri high-grade nádoroch pri pozitívnych resekcijných okrajoch a v prípade, ak je nádor v blízkosti resekcijnej línie (18). Polat et al. (27) zistili dobrú odpoveď na lokálnu paliatívnu rádioterapiu v dávke 60 – 70 Gy až u 57 % pacientov s inoperabilným ochorením. Na základe týchto výsledkov autori odporúčajú adjuvantnú rádioterapiu na oblasť lôžka po adenektómii u rizikových pacientov (pozitívne chirurgické okraje) v celkovej dávke  $> 40$  Gy (jednotlivá dávka 1,8 – 2,0 Gy) a doožarovanie lôžka (BOOST dávka) tak, aby celková dávka dosiahla 50 – 60 Gy. Významný paliatívny efekt RT sa očakáva pri symptomatických nádorových léziách najmä v kostiach, mozgu a pri obštrukcii v.cava inferior. Kontrolné vyšetrenie pomocou CT a NMR, ako aj biomarkerov sa odporúča urobiť každé 3 až 6 mesiacov.

### Systémová liečba

Niekoľko desaťročí bol mitotan jediná systémová liečba karcinómov nadobličiek napriek limitovanej úspešnosti a zlej tolerabilite. Len

málo prác prinieslo nové poznatky z oblasti systémovej chemoterapie, pričom išlo najmä o výsledky malých štúdií fázy II, ktoré porovnávali rôzne kombinácie použitých chemoterapeutík. V poslednom období sa pozornosť obrátila aj na možnosť využitia tzv. „targeted therapy“ samej, ako aj v kombinácii s mitotanom a rôznymi chemoterapeutikami. Podobne išlo o štúdie fázy II. Prvé závery štúdie fázy III, ktoré porovnávajú dva aktívne protinádorové liečebné režimy, boli publikované v minulom roku.

## Mitotan

Mitotan (Mitotane – Lysodren HRA, Pharma Paris, Francúzsko) je analóg insekticídu DDT a prvýkrát jeho efekt v liečbe ACCs opísal Bergenstal pred viac ako 50 rokmi (28). Mitotan inhibuje syntézu kortizolu, ale jeho protinádorový mechanizmus nebol doteraz jednoznačne vysvetlený (1). Liečba vyžaduje vysoké dávky mitotanu a je sprevádzaná závažnými vedľajšími účinkami. Najčastejšie sa vyskytujú gastrointestinálne ťažkosti (nauzea, vracanie, anorexia, hnačky), neurologické príznaky (somnia, ataxia a zmätenosť), ako aj primárny hypogonadizmus. V laboratórnych parametroch sa vedľajší efekt liečby prejaví zvýšením pečenej testov, disbalanciou hormónov štítnej žľazy, zvýšením LDL a HDL cholesterolov, prípadne leukopéniou, trombocytopéniou a anémiou. Dlhodobá liečba môže spôsobiť život ohrozujúcu nadobličkovú insuficienciu, ktorú je nutné liečiť relatívne vysokými dávkami hydrokortizonu ( $\geq 50$  mg/d). Na druhej strane sa pri liečbe mitotanom upravujú symptómy podmienené nadprodukciami nadobličkových hormónov nádorom (29).

Vzhľadom na zriedkavosť výskytu karcinómu nadobličky nebola doteraz publikovaná prospektívna randomizovaná štúdia týkajúca sa primárnej liečby pri systémovej ochoreni, ako aj adjuvantnej liečby. Monoterapiou mitotanom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim ochorením bola zistená parciálna odpoveď u 10 – 30 % pacientov. Optimálna dávka a trvanie monoterapie mitotanom pri metastatickom ochorení nebolo doteraz štandardizované, ale niektoré pracoviská odporúčajú perorálnu dávku vytitrovať tak, aby hladina mitotanu v sére bola 14 – 20  $\mu\text{g/ml}$ , ak je tolerovaná pacientom (1).

Najväčšiu retrospektívnu štúdiu týkajúcu sa adjuvantnej liečby mitotanom publikoval Terzolo et al. (30). Talianski a nemeckí autori retrospektívne vyhodnotili 177 pacientov v I. – III. štádiu ochorenia po radikálnej chirurgickej liečbe liečených mitotanom. Zistili, že pacienti liečení

perorálnou dávkou 1 – 5 g mitotanu denne pri mediáne liečby 29 mesiacov mali dlhšie celkové aj ochorenie špecifické prežívanie oproti skupine pacientov bez liečby (30). Niektorí autori odporúčajú dávkovať liečbu podľa sérových hladín mitotanu pre jeho komplikovanú resorbciu z čreva. NCCN odporúčajú adjuvantnú liečbu mitotanom u pacientov po resekcií nádoru. Dlhodobá liečba deficitu kortikosteroidov je pri tejto liečbe nutnosťou (18). V súčasnosti prebieha fáza III. randomizovanej štúdie The Efficacy of Adjuvant Mitotane Treatment (ADIUVO), ktorá plánuje randomizovať 200 pacientov (sledovanie verus mitotan), pričom liečba sa bude dávkovať podľa sérových hladín mitotanu. Primárnym cieľom je porovnať ochorenie špecifické prežívanie (29).

## Chemoterapia

Doteraz bolo overovaných niekoľko schém systémovej chemoterapie zahrnujúcich cisplatinu a etopozid jednak s použitím mitotanu, ako aj bez neho. Berruti et al. (4) v jednej z najväčších štúdií analyzovali kombináciu etopozidu, doxorubicínu a cisplatinu (EDP) v kombinácii s mitotanom ako prvolíniovú liečbu u 72 pacientov s inoperabilným karcinómom nadobličky, pričom zistili celkovú odpoveď na liečbu u 49 % pacientov. U 5 pacientov dosiahli kompletnú remisiu ochorenia a u 30 parciálnu odpoveď na liečbu. Medián do progresie ochorenia bol 9,1 mesiaca. Kompletnú hormonálnu odpoveď na liečbu dosiahli u 16 zo 42 pacientov s hormonálne aktívnym nádorom (4).

Ďalšia štúdia publikovala skúsenosti s kombináciou streptozocínu a mitotanu ako prvolíniovej liečby u 40 pacientov s pokročilým ochorením (31). Autori dosiahli celkovú 36 % odpoveď na uvedenú liečbu. Z 12 pacientov s pokročilým ochorením došlo u troch k regresii ochorenia a mohli byť následne operovaní. Všetci traja boli stabilizovaní alebo bez známk ochorenia 3 – 18 rokov po operácii. Jeden pacient bol stabilizovaný 3 mesiace po liečbe a ďalších 8 pacientov na liečbu nezareagovalo.

Sperone et al. (32) v multicentrickej štúdií overovali kombináciu gemcitabínu a metronomicky podávaného capecitabínu ako „salvage therapy“. Do štúdie boli zaradení pacienti po inkompletnej resekcií nádoru alebo s metastatickým ochorením, ktorí vykazovali progresiu ochorenia po predchádzajúcej systémovej chemoterapii (jednej alebo dvoch, pričom aspoň v jednej schéme bola základom cisplatin). Počas desaťročného sledovania bolo do štúdie postupne zaradených 28 pacientov. Medián do progresie ochorenia bol 5,3 mesiaca (1 – 43 mes.)

a medián celkového prežívania bol 9,8 mesiaca (3 – 73 mes.). Toxicita liečby bola prevažne hematologická, stredne závažná až závažná.

V poslednom období sa očakávali výsledky FIRM-ACT štúdie (First International Randomized trial in locally advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment) publikované Fassnachtom et al. (5). Išlo o štúdiu fázy III, ktorá porovnávala dve prvolíniové liečby mitotan plus EDP (EDPM) verus mitotan plus streptozocín (SM) pri lokálne pokročilom a metastázujúcom karcinóme nadobličky. Celkovo bolo randomizovaných 304 pacientov a štatisticky významne lepšia odpoveď na liečbu bola u pacientov v ramene EDPM oproti SM (23,2 % vs 9,2 %;  $p < 0,001$ ). Podobne aj čas do progresie ochorenia bol dlhší v skupine pacientov liečených EDPM oproti SM (5,0 mes. vs 2,1 mes.;  $p < 0,001$ ). Neboli však žiadne rozdiely medzi oboma skupinami v celkovom prežívaní pacientov (14,8 mes. vs 12,0 mes.;  $p = 0,07$ ), v toxicite liečby a vo vedľajších účinkoch liečby. Na základe dosiahnutých výsledkov autori odporúčajú v súčasnosti používať liečbu EDPM ako prvolíniovú pri pokročilých a metastázujúcich ACCs a nové liečebné schémy odporúčajú porovnávať so schémou EDPM.

## Cielená biologická liečba (targeted therapy)

Ako pri iných epiteliálnych karcinómoch, aj pri ACC existujú ciele molekularne dráhy, ktoré sú kľúčové v oblasti vzniku, vývoja a rastu nádorov ovplyvňujúce ciele biologickou liečbou zahrnujúcou signálne molekuly najmä EGFR (epidermal growth factor receptor), VEGF (vascular endothelial growth factor), insulin-like growth factor I a II receptor (IGF1R a IGF2R). Aj keď ciele biologická liečba už má v liečbe mnohých nádorov svoje opodstatnené miesto, prvé výsledky pri liečbe karcinómov nadobličiek sú skôr sklamaním (1).

Kombinácie erlotinibu a gemcitabínu, ale aj bevacizumabu a capecitabínu poukázali len limitovaný efekt pri použití následnej (salvage) liečby u pacientov s pokročilým ACC (33, 34). V súčasnosti prebiehajú dve štúdie fázy II s tyrozínkinázovými inhibítormi (monoterapia sunitinibom a kombinácia sorafenibu s paklitaxelom), výsledky ktorých nie sú v súčasnosti k dispozícii. Z patofyziologického hľadiska sa javí ako optimálne ovplyvnenie signálnych molekúl IGF1R a IGF2R. V súčasnosti prebiehajú dve štúdie: jedna s inhibítormi IGF1R s pracovným názvom OSI-906, druhá s humánnou monoklonálnou protilátkou IgG2 so figitumabom (CP-751,871). Predbežné výsledky prvej štúdie naznačujú re-

gresiu ochorenia, u jedného pacienta dokonca o viac ako 80 %. Pri druhej štúdií sa stabilizovalo ochorenie u 57 % pacientov (8 zo 14). Väčšina pacientov mala však zvýšené hladiny inzulínu a rastového hormónu v sére (1, 29).

## Záver

Záveru niektorých prác publikovaných v poslednom období prispeli nielen k lepšiemu porozumeniu patogenézy ACCs, ale zlepšila sa aj diagnostika ochorenia a boli akceptované nové liečebné postupy, ktoré upravili prežívanie pacientov s týmto zákerným ochorením. Je nutné ukončiť začaté prospektívne randomizované štúdie a ich závery uviesť do klinickej praxe, ako aj hľadať nové možné kombinácie liekov, ktoré by zlepšili zlú prognózu ACC. V rámci chirurgickej liečby je nutné zaujať jednoznačné stanovisko k laparoskopickému adenektómii, prípadne určiť, u ktorých pacientov a za akých podmienok je táto liečba indikovaná. Druhým problémom je indikácia lymfadenektómie, a to jednak, či je indikovaná a v akom rozsahu. Prognóza tohto ochorenia nie je dobrá a naďalej vyžaduje pozornosť a medzinárodnú spoluprácu odborníkov v oblasti základného výskumu, ako aj klinických pracovníkov.

Táto práca bola podporená projektom „Dobudovanie Centra excelentnosti pre perinatologický výskum“, ITMS kód: 26220120036, ktorý je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ-ERDF.

## Literatúra

- Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60: 1055–1065.
- Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg*, 2012; 255: 363–369.
- Pommier RF, Breannan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1992; 112: 963–970.
- Berruti A, Terzolo M, Sperone P, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: A large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 657–666.
- Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366(23): 2189–2197.
- Safaei Diba C, Pleško I, Hlava P. (eds.) Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2007. Bratislava NCZI 2012: 135.
- Roman S. Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 36–42.
- Libe R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer*, 2007;14:13–28.
- Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2650–2655.
- Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the International Union Against Cancer staging system: a North American Validation. *Eur J Cancer* 2010; 46: 713–719.
- Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2009; 15: 450–453.
- Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, et al. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer*, 2007;14: 587–599.
- Park BK, Kim CK, Kim B, et al. Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses. *Radiology* 2007; 243: 760–765.
- Okada M, Shimono T, Komeya Y, et al. Adrenal masses: the value of additional fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in differentiating between benign and malignant lesions. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 349–354.
- Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 163–169.
- Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol*, 2011; 7: 323–335.
- Lacroix A. Approach to the patient with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4812–4822.
- NCCN Guidelines version 1.2012. Neuroendocrine Tumors. [online]. Available from: <[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)>.
- Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol*, 2010; 58: 609–615.
- Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol*, 2010; 57: 873–878.
- Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Adrenalectomy in older Americans has increased morbidity and mortality: an analysis of 6,416 patients. *Ann Surg Oncol*. In press. DOI: 10.1245/s10434-011-1757-5.
- Greco F, Hoda MR, Rassweiler J, et al. Laparoscopic adrenalectomy in urological centres—the experience of the German Laparoscopic Working Group. *BJU Int*. 2011; 108: 1646–1651.
- Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery* 1997; 122: 1212–1218.
- Berruti A, Fassnacht M, Baudin E, et al. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. *J Clin Oncol* 2010; 28: 401–402, author reply 403.
- Johanssen S, Hahner S, Saeger W, et al. Deficits in the management of patients with adrenocortical carcinoma in Germany [in German] *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 885–891.
- Sabolch A, Feng M, Griffith K, et al. Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 1477–1484.
- Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 2816–2823.
- Bergental D, Hertz R, Lipsett M, et al. Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p'-DDD. *Ann Intern Med* 1960; 53: 672–682.
- Dreicer R. Systemic therapy for advanced adrenal cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 643–646.
- Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2372–2380.
- Khan T, Imam H, Juhlin C, et al. Streptozotocin and o,p'-DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: Long term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol* 2000; 11: 1281–1287.
- Sperone P, Ferrero A, Daffara F, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 445–453.
- Quinkler M, Hahner S, Wortmann S, et al. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2057–2062.
- Wortmann S, Quinkler M, Ritter C, et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 349–356.

doc. MUDr. Ján Lupták, PhD.

Urologická klinika JLF UK a UNM  
Kollárova 2, 036 59 Martin  
luptak@jfmed.uniba.sk

Libor Zámečník, Petr Macek:

## MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V UROLOGII

### Průvodce ošetřujícího lékaře

Mimořádně aktuální publikace věnovaná šesti hlavním okruhům farmakoterapie v současné urologické praxi 1. Infekce v urologické praxi (cystitida, pyelonefritida, komplikované infekce močových cest, farmakoterapie uroinfekcí v těhotenství a při kojení, uretritida, prostatitida, epididymitida, orchitida, Fournierova gangréna, urosepse) 2. Karcinom ledviny 3. Karcinom prostaty 4. Erektální dysfunkce 5. Androgenní deficit u mužů 6. Moderní farmakoterapie non-neurogeních poruch mikce u mužů

Maxdorf 2012, edice *Farmakoterapie pro praxi*, ISBN: 978-80-7345-276-6, 172 s.



Objednávejte na: Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00 Praha 4, telefonicky: 00420 241011681 alebo emailom: knihy@maxdorf.cz

www.maxdorf.cz