

# KARCINOM NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

KSENIJA KRANJČEVIĆ

*Dom zdravlja Zagreb Zapad, Ordinacija obiteljske medicine, Zagreb, Hrvatska*

Iako je karcinom nadbubrežne žlijezde rijedak, radi se o agresivnom karcinomu s visokom stopom smrtnosti i kompleksnim liječenjem. Može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi s nešto većom učestalosti u žena. Čimbenici rizika za njegov razvoj nisu u potpunosti poznati. Najčešće je smješten u korteksu (adrenokortikalni karcinom) nadbubrežne žlijezde i može biti aktivan i neaktivan, ovisno o izlučivanju hormona. Simptomi adrenokortikalnog karcinoma mogu biti različiti, a ovise o tome je li on hormonski aktivan te koju vrstu hormona izlučuje (najčešće kortizol, u 50-80 % oboljelih). Zbog češće učestalosti dobroćudnih tumora nadbubrežne žlijezde, dijagnosticiranje adrenokortikalnog karcinoma je veliki izazov. Ono obuhvaća detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, slikovne metode (CT ili MR) te eventualno biopsiju. Liječenje ovisi o raširenosti tumora, a obuhvaća potpuno kirurško odstranjivanje nadbubrežne žlijezde i okolnih struktura, hormonsku terapiju, kemoterapiju i biološke lijekove. Nakon provedenog liječenja važno je bolesnika redovno pratiti multidisciplinskom suradnjom liječnika obiteljske medicine, endokrinologa, onkologa i kirurga jer su oboljeli od adrenokortikalnog karcinoma u povećanom riziku obolijevanja od drugih vrsta karcinoma kao i zbog visokog postotka povratka samog adrenokortikalnog karcinoma (i do 80 %). Posebnu skupinu tumora nadbubrežne žlijezde čine tzv. incidentalomi, koji, iako rijetko, mogu biti i maligni, a otkrivaju se slučajno tijekom dijagnostičke evaluacije nekog drugog kliničkog stanja.

**Ključne riječi:** tumori nadbubrežne žlijezde, adrenokortikalni karcinom, incidentalom

**Adresa za dopisivanje:** Ksenija Kranjčević, dr. med.  
Dom zdravlja Zagreb Zapad  
Ordinacija obiteljske medicine  
H. Macanovića 2a  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: ksenija.kranjcevic@inet.hr

## UVOD

Karcinom je drugi najznačajniji uzrok smrtnosti u Hrvatskoj od kojeg umire svaki četvrti stanovnik, a stopa incidencije je u porastu (1). Učestalost karcinoma nadbubrežne žlijezde u svijetu je rijetka uz incidenciju od 0.5 do 2 oboljelih na milijun stanovnika godišnje (2). U Hrvatskoj su 2013.godine bila 24 novooboljela (3). Karcinom nadbubrežne žlijezde može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi s nešto većom učestalosti u žena. Čimbenici rizika za njegov razvoj nisu u potpunosti poznati. Pretpostavlja se da neke nasljedne bolesti poput multiple endokrine neoplazije tipa 2 (engl. *Multiple endocrine neoplasia type 2*, MEN2), Li-Fraumeni i Von Hippel-Lindau sindromi te neurofibromatoza tip 1 povećavaju rizik za obolijevanje kao i pušenje, prehrana bogata mastima te sedentarni način života. Najčešće je smješten u korteksu (adrenokortikalni karcinom) nadbubrežne žlijezde i može biti hormonski aktivan i neaktivan. U oko polovine pacijenata oboljelih od kar-

cinoma nadbubrežne žlijezde, simptomi su izazvani hormonima koje on izlučuje, dok se u ostalih simptomi javljaju zbog pritiska na okolne organe. U ranoj fazi, najčešće se otkrivaju slučajno tijekom dijagnostičke obrade drugih simptoma te je zbog kasnog otkrivanja i agresivnosti samog karcinoma petogodišnje preživljavanje od 16 % do 40 % (2). Pravodobnim postavljanjem dijagnoze povećava se mogućnost preživljavanja, no zbog svoje agresivnosti i ograničenih mogućnosti liječenja smrtnost je i dalje visoka (4). Iako je karcinom nadbubrežne žlijezde rijedak, zbog njegove visoke smrtnosti cilj ovog rada bio je prikazati najčešću simptomatologiju, mogućnosti dijagnostike i liječenja.

## RASPRAVA

Kora nadbubrežne žlijezde izlučuje tridesetak različitih hormona. Svi su oni po svojoj kemijskoj građi steroidni

hormoni, a prema djelovanju mogu biti mineralokortikoidi, glukokortikoidi i spolni hormoni (androgeni i estrogeni). Mineralokortikoidi sudjeluju u regulaciji koncentracije natrija i kalija u tjelesnim tekućinama. Glavno mjesto njihova djelovanja su distalni i sabirni kanalići nefrona bubrega gdje pojačavaju izlučivanje kalija i reapsorpciju natrija. Aldosteron je glavni predstavnik mineralokortikoida. Glukokortikoidi sudjeluju u regulaciji metabolizma hranjivih tvari i u sudjelovanju posljedica iznenadnih štetnih podražaja (stresa), a glavni predstavnik je kortizol. Srž nadbubrežne žlijezde luči adrenalin i noradrenalin. Njihovo djelovanje je slično djelovanju simpatičkog živčanog sustava.

Simptomi adrenokortikalnog karcinoma mogu biti različiti, a ovise o tome je li on hormonski aktivan te koju vrstu hormona izlučuje (najčešće kortizol, u 50-80 % oboljelih) ili je inaktivan. Karcinomi koji izlučuju aldosteron manifestiraju se povišenim krvnim tlakom i niskom koncentracijom kalija u krvi. Za karcinome koji proizvode kortizol karakterističan je nagli porast tjelesne težine u oboljelih, pojava ljubičastih strija po koži uz stvaranje modrica već nakon manjeg udarca, moguća prisutnost Cushingovog sindroma, šećerne bolesti, a kod žena i poremećaj menstrualnog ciklusa. Karcinomi koji izlučuju androgene dovode do pojačanog rasta dlaka, promjene u libidu i promjene genitalija. Karcinomi nadbubrežne žlijezde koji izlučuju adrenalin i noradrenalin uzrokuju karakteristične napadaje povišenog krvnog tlaka, ubrzanog rada srca, znojenja i glavobolje. Neaktivni karcinom uzrokuje simptome koji se javljaju zbog pritiska na okolne organe poput osjećaja pritiska i punoće ili boli u abdomenu. U djece su karcinomi nadbubrežne žlijezde uglavnom aktivni uzrokujući najčešće pojačano izlučivanje androgena što u djevojčica dovodi do pojačane dlakavosti i povećanja klitorisa, a u dječaka povećanje penisa. Ako je dominantno izlučivanje estrogena, u djevojčica će se ranije javiti pubertet, a u dječaka povećane grudi (5).

Zbog češće učestalosti dobroćudnih tumora nadbubrežne žlijezde, dijagnosticiranje adrenokortikalnog karcinoma je veliki izazov. Kao i kod svake bolesti dijagnostika započinje detaljnom anamnezom i fizikalnim pregledom gdje je uloga liječnika obiteljske medicine iznimno važna jer su oni najčešće liječnici prvog kontakta s bolesnicima zbog svoje dostupnosti u zdravstvenom sustavu. Ako liječnik posumnja na poremećaj nadbubrežne žlijezde potrebno je u bolesnika odrediti hormone u krvi i urinu te uputiti ga da učini jednu od slikovnih metoda: CT ili magnetsku rezonanciju (MR) uz pregled specijalista endokrinologa i kirurga (2). Različita su mišljenja stručnjaka u svezi biopsije novootkrivene tumorske mase. Većina ih ne preporučuje biopsiju zbog povećanog rizika rasapa tumorskih stanica i životno ugrožavajućih simptoma koji se mogu javiti tijekom biopsije, ali rezultati novijih istraživanja poka-

zuju smanjeni rizik uz prethodnu adekvatnu pripremu bolesnika blokadom katekolamina (6).

Unazad nekoliko desetljeća razvojem dijagnostičke tehnologije i novih lijekova došlo je do značajnog povećanja stope petogodišnjeg preživljavanja bolesnika za većinu karcinoma, no to nije slučaj za adrenokortikalni karcinom. Kako se radi se o iznimno agresivnom karcinomu koji je kompleksan za liječenje uz ponovno obolijevanje u čak 80 % bolesnika, u novije vrijeme povećao se interes za istraživanje signala koji dovode do proliferacije tumorskih stanica nadbubrežne žlijezde i razvoja lijekova koji bi taj signal blokirali poput ciklitolimab koji blokira inzulinu sličan čimbenik rasta (engl. *insulin-like growth factor 2, IGF2*), za koji se sumnja da potiče rast tumorskih stanica nadbubrežne žlijezde (7). Liječenje ovisi o raširenosti tumora, a u procjeni se koristi TNM klasifikacija (tablica 1). Temelj liječenja je potpuno kirurško odstranjivanje tumorske mase nadbubrežne žlijezde i okolnih struktura (8). Kirurško odstranjivanje nadbubrežne žlijezde može biti praćeno brojnim komplikacijama poput pojačanog krvarenja i visokog krvnog tlaka tijekom kirurškog zahvata, a zbog pojačanog lučenja katekolamina. S obzirom da nadbubrežna žlijezda luči brojne hormone, potrebna je primjena brojnih lijekova prije, tijekom i nakon kirurškog zahvata a radi blokiranja suvišnog izlučivanja hormona (metyrapon, metyrosin, spironolakton i streptozocin). Osim kirurškog zahvata primjenjuju se i ostale metode liječenja poput hormonske terapije, kemoterapije, radioterapije (zračenjem) i biološko liječenje ovisno o raširenosti bolesti i stanju bolesnika.

Tablica 1.  
TNM klasifikacija adrenokortikalnog karcinoma\*

T	Dubina invazije karcinoma
Tx	Ne može se procijeniti
T0	Bez prisutnosti primarnog tumora
T1	Tm vel. ≤5 cm lokaliziran unutar nadbubrežne žlijezde
T2	Tm vel >5 cm lokaliziran unutar nadbubrežne žlijezde
T3	Tm bilo koje veličine uz prodor u okolinu nadbubrežne žlijezde, ali bez zahvaćanja okolnih organa
T4	Tm bilo koje veličine uz prisustvo metastaza u bubrege, dijafragmu, krvne žile, gušteraču, jetru, slezenu
N	Zahvaćenost limfnih čvorova
Nx	Zahvaćenost lokalnih limfnih čvorova se ne može procijeniti
N0	Karcinom nije zahvatio lokalne limfne čvorove
N1	Karcinom je zahvatio lokalne limfne čvorove
M	Metastaze
M0	Metastaze nisu prisutne
M1	Dokazane udaljene metastaze

\* American Cancer Society

Nakon kirurškog liječenja provodi se obvezno kemo-terapija. U današnje vrijeme najbolju je učinkovitost pokazao mitotan koji smanjuje količinu hormona koje luči adrenokortikalni karcinom (9). Najčešće nuspojava koje se javljaju tijekom terapije mitotanom su mučnina, povraćanje, proljev i osip te liječnik obiteljske medicine mora to imati na umu i pomoći bolesniku u smanjenju ovih simptoma. Radioterapija se provodi rjeđe, samo kao adjuvantna terapija zbog velike otpornosti stanica tumora na x zrake. Kao što je već ranije napomenuto, s obzirom na agresivnost adrenokortikalnog karcinoma i ograničene mogućnosti liječenja provode se brojna istraživanja, a u novije vrijeme polažu se nade u učinkovitost metformina čijom primjenom se uspjela smanjiti proliferacija tumorskih stanica uz apoptozu već postojećih u određenog broja bolesnika oboljelih od adrenokortikalnog karcinoma (10).

Nakon provedenog liječenja važno je bolesnika redovno pratiti multidisciplinskom suradnjom liječnika obiteljske medicine, endokrinologa, onkologa i kirurga. Oboljeli od adrenokortikalnog karcinoma su u povećanom riziku obolijevanja od karcinoma pluća, bubrega, muškarci karcinoma prostate, a žene melanoma. U bolesnika koji su oboljeli od adrenokortikalnog karcinoma prije 45. godine života povećan je i rizik obolijevanja od karcinoma dojke, sarkoma, tumora mozga i akutne leukemije.

U bolesnika kod kojih je adrenokortikalni karcinom metastazirao važna je palijativna skrb kako bi se poboljšala kvaliteta života, a u kojoj liječnik obiteljske medicine uz ostale suradnike ima važnu ulogu. Palijativna skrb uključuje adekvatnu medikamentnu terapiju, poboljšanje nutritivnog statusa bolesnika, pružanje psihološke podrške bolesniku i njegovoj obitelji.

Iako su najčešće dobroćudnog karaktera, zbog njihove sve češće prisutnosti u općoj populaciji potrebno je osvrnuti se i na tzv. incidentalome nadbubrežne žlijezde. Incidentalomi nadbubrežne žlijezde su tumori otkriveni tijekom dijagnostičke evaluacije nekog drugog kliničkog stanja. Tehnološki napredak radioloških uređaja, usavršavanje metoda pregleda i njihova sve veća upotreba u svakodnevnoj kliničkoj praksi dovela je do češćeg otkrivanja ovih tumora čineći njihovu dijagnostiku i liječenje jednim od velikih izazova (11). Najveći broj incidentaloma nadbubrežne žlijezde dijagnosticira se u razdoblju između 50-te i 80-te godine života. U središtu kliničkog pristupa ovim bolesnicima razlikovanje je adenoma od karcinoma nadbubrežne žlijezde s obzirom na visoku stopu smrtnosti kod ovog potonjeg. Stoga je Europsko endokrinološko društvo (engl. *European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline*) u suradnji s Europskom mrežom za istraživanje tumora adrenalne žlijezde (engl. *The European Network for the Study of Adrenal*

*Tumors*) donijela preporuke o postupanju u takvih bolesnika. Prije svega potrebno je odrediti je li otkriveni tumor dobroćudan ili zloćudan i isključiti ili potvrditi prisutnost supkličičkog Chusingovog sindroma. Iako u tih bolesnika nije prisutna karakteristična klinička slika hiperkortizolizma, rezultati brojnih istraživanja upućuju na dugoročne posljedice supkličičke hipersekrecije kortizola kao što su inzulinska rezistencija, šećerna bolest, hipertenzija uz povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti i osteoporozu. Najčešće se nalazi poremećaj dnevnog ritma lučenja kortizola uz povišene večernje koncentracije. Prekonoćni test supresije sa 1 mg deksametazona rabi se kao test probira za autonomnu sekreciju kortizola u bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde (12). U čitavom nizu kliničkih istraživanja provedenih u različitim populacijama analizirana je etiologija ovih tumora. Talijanska studija u koju su bila uključena 1004 bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde pokazala je da je 85 % ovih tumora nefunkcionalno, u 2 % bolesnika riječ je bila o supkličičkom Cushingovom sindromu, u 2 % o feokromocitomu, dok je 1,6 % bolesnika imalo aldosteronom. Prema istoj studiji, od 380 bolesnika u kojih je kirurški odstranjen tumor 12 % ih je imalo karcinom nadbubrežne žlijezde (11). Slično istraživanje provedeno u Hrvatskoj pokazalo je da je tijekom praćenja oboljelih od incidentaloma samo 5 % razvilo adrenokortikalni karcinom (13).

## ZAKLJUČAK

Iako je karcinom nadbubrežne žlijezde rijedak, radi se o agresivnom karcinomu s visokom stopom smrtnosti i kompleksnim liječenjem koje zahtijeva multidisciplinski pristup, uključujući liječnika obiteljske medicine, endokrinologa, kirurga i onkologa. Pravodobnim prepoznavanjem simptoma i dijagnosticiranjem povećava se mogućnost petogodišnjeg preživljavanja i poboljšava kvaliteta života oboljelih. U novije vrijeme sve je veća prisutnost slučajno otkrivenih tumora nadbubrežne žlijezde, tzv. incidentaloma koji, iako rijetko, mogu biti maligni. Stoga je važno da liječnik obiteljske medicine zna kako postupiti prilikom slučajnog otkrića ovog patološkog stanja u bolesnika.

## L I T E R A T U R A

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu. Zagreb, 2016.
2. Creemers SG, Hofland LJ, Korpershoek E i sur. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: 43-69.

3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Bilten 38, Zagreb, 2015.
4. McDuffie LA, Aufforth RD. Adrenocortical carcinoma: modern management and evolving treatment strategies. *Int J Endocr Oncol* 2016; 3: 161-74.
5. <http://www.cancer.org/>. Datum pristupa informaciji 30. listopada 2015.
6. Bancos I, Tamhane S, Shah M i sur. Diagnosis of endocrine disease: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 65-80.
7. Konda B, Kirschner LS. Novel targeted therapies in adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23: 233-41.
8. Terzolo M, Daffara F, Ardito A i sur. Management of adrenal cancer: a 2013 update. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 207-17.
9. Postlewait LM, Ethun CG, Tran TB i sur. Outcomes of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A 13-Institution Study by the US Adrenocortical Carcinoma Group. *J Am Coll Surg* 2016; 222: 480-90.
10. Poli G, Cantini G, Armignacco R, Fucci R i sur. Metformin as a new anti-cancer drug in adrenocortical carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Jul 6. doi: 10.18632/oncotarget.10421. [Epub ahead of print]
11. Kaštelan D, Dusek T, Aganović I i sur. Dijagnostika i liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde. *Lijec Vjesn* 2010; 132: 71-5.
12. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I i sur. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 1-34.
13. Kaštelan D, Kraljević I, Dusek T i sur. The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 275-82.

## SUMMARY

### ADRENOCORTICAL CARCINOMA

K. KRANJČEVIĆ

*Zagreb-Zapad Health Center, Office of Family Medicine, Zagreb, Croatia*

Adrenocortical carcinoma is a rare entity. However, it is the most common type of cancerous adrenal gland tumor with poor prognosis. Approximately 4 to 12 per 1 million people develop this type of tumor, which begins in the adrenal cortex. Adrenocortical carcinoma can occur at any age. Women tend to be diagnosed slightly more often than men. In most cases, the cause of cancerous adrenal gland tumor remains unknown. However, people with certain hereditary conditions have a higher risk. Adrenocortical carcinoma can be a functional or nonfunctional tumor. If the tumor is functional, it may produce hormones causing symptoms such as high blood pressure, low potassium level, heart palpitations, nervousness, feelings of anxiety or panic attacks, excessive perspiration, diabetes, Cushing syndrome, unexplained weight gain or weight loss, weakness, abdominal stretch marks, excessive hair growth, changes in genitalia, change in libido, etc. If the tumor is nonfunctional, symptoms occur because the tumor has grown so large that it exerts pressure on the nearby organs, causing abdominal pain or a feeling of fullness. To diagnose adrenocortical carcinoma, in addition to thorough physical examination, the following tests are used: blood and urine tests to help determine whether the tumor is functional or nonfunctional, and imaging tests (computed tomography scan or magnetic resonance imaging). The treatment depends on cancer stage. Two major staging systems are used: the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system and the ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) staging system. Both are based on the same TNM categories. The main types of treatment for adrenal cancer are surgery (the main treatment), chemotherapy and targeted therapy. Radiation therapy is not used often as the main initial treatment for adrenal cancer because the cancer cells are not easy to kill with x-rays. Radiation may be used as adjuvant therapy. By definition, adrenal incidentaloma is an asymptomatic adrenal mass detected on imaging not performed for suspected adrenal disease. In most cases, adrenal incidentalomas are nonfunctional adrenocortical adenomas, but may also represent conditions requiring therapeutic intervention (e.g., adrenocortical carcinoma, pheochromocytoma, hormone-producing adenoma, or metastasis).

**Key words:** adrenal cortex tumors, adrenocortical carcinoma, incidentaloma