

Chirurgická terapia je spojená s lepším prežívaním pri adrenokortikálnom karcinóme, dokonca aj pri metastatickej chorobe

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav, Bratislava

Adrenokortikálny karcinóm (ACC) je zriedkavý, ale agresívny nádor. Odhady prežívania sa zvyčajne uvádzajú ako prežívanie od doby operácie. Odhady podmieneného prežívania bez ochorenia (CDFS) môžu byť klinicky dôležitejšie tým, že sa zohľadní zmena pravdepodobnosti prežitia bez ochorenia (DFS) v závislosti od času, ktorý uplynul po operácii. V ACC je chirurgia spojená so zlepšeným prežívaním, dokonca aj pri metastatických ochoreniach. Chirurgia by sa mala zväziť u vybraných pacientov ako súčasť multimodálnej terapie.

Kľúčové slová: adrenokortikálny karcinóm, metastatické ochorenie, chirurgická terapia, prežívanie

Surgical therapy is associated with better survival in adrenocortical carcinoma, even in metastatic disease

Adrenocortical cancer (ACC) is a rare but aggressive tumor. Survival estimates are usually reported as survival from the time of surgery. Conditional disease-free survival CDFS estimates may be more clinically relevant by accounting for the changing likelihood of disease-free survival (DFS) according to time elapsed after surgery. In ACC, surgery is associated with improved survival, even in metastatic disease. Surgery should be considered for select patients as part of multi-modality treatment.

Key words: adrenocortical cancer, metastatic disease, surgical therapy, survival

Slov. chir., 2018;15(1):22-24

S rastúcim používaním zobrazovacích metód pri vyšetovaní brušnej dutiny sú častokrát identifikované lézie nadobličiek vyskytujúce sa až u 4 až 6 % ambulantnej populácie (1, 2). Naopak, malígne nádory nadobličiek sú extrémne zriedkavé s výskytom približne 1 – 2 prípady na milión (1, 2, 3). Napriek svojej zriedkavosti sú dôsledky rakoviny nadobličiek veľmi závažné. Takmer všetci pacienti majú rozsiahlu metastatickú chorobu a títo pacienti umierajú v priebehu pár mesiacov od stanovenia diagnózy (1, 2, 3). Malignity v nadobličkovej žľaze nie je možné predikovať, pokiaľ neprerastajú do blízkych štruktúr alebo nemetastázujú (1, 2, 4). Perkutánná biopsia nie je diagnostická, okrem potvrdenia metastatického nádoru extra-adrenálneho pôvodu (5).

Veľkosť nádoru väčšia ako 4 – 6 cm, heterogenita štruktúry, nepravidelný povrch na zobrazení a hypersekrécia hormónov zvyšujú pravdepodobnosť malignity. Aj po chirurgickej resekcii je malígný potenciál histologicky ťažko diagnostikovateľný. Možno ho aproximovať pomocou Weissových kritérií, ale malignita sa veľakrát potvrdí len vtedy, keď nádor recidivuje alebo metastázuje (6, 7). Z toho dôvodu vyvstávajú hlavné

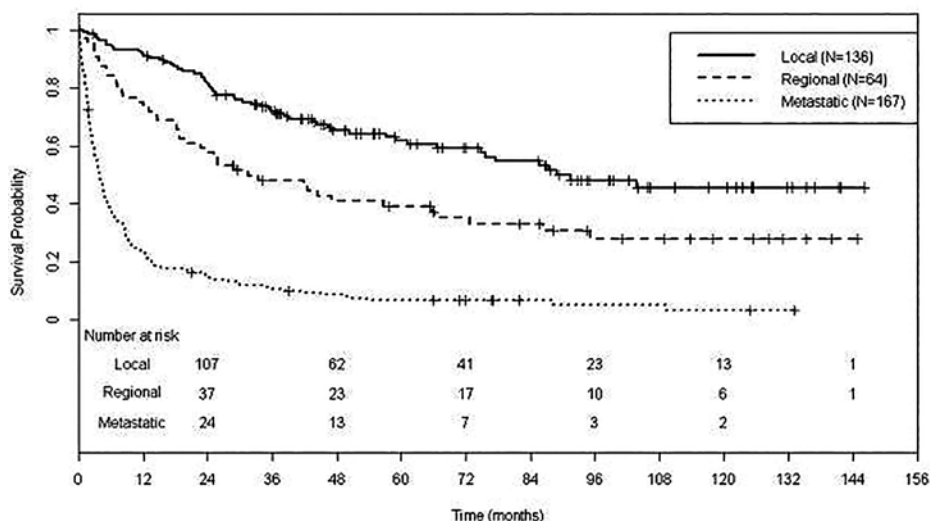
diagnostické dilemy pri hodnotení pacientov so solitárnymi tumorom nadobličky.

Kompletná chirurgická resekcia zostáva jedinou kuratívnou liečbou ACC, zatiaľ čo adjuvantná liečba chemoterapiou a/alebo žiarením môže dosiahnuť mierne zlepšenie prežívania (8). Hlavným prediktorom dlhodobého prežívania je ochorenie I. alebo II. štádia a možnosť úplnej resekcie nádoru (2, 9, 10). Päťročné prežívanie sa pohybuje od 16 do 34 % celkovo a iba u 32 – 62 % pacientov, ktorí podstúpili „kuratívnu“ resekciu. Prežitie v prípade neúplnej resekcie je len 9 % (1). Je pomerne komplikované hľadať optimálnu liečbu ACC, najmä kvôli jeho zriedkavému výskytu. Väčšina odporúčaných pokynov sa zameriava na hodnotenie a odstránenie funkčných nemetastatických nádorov nadobličiek. Bohužiaľ neexistuje štandardizovaný prístup k liečbe malígnych nádorov nadobličiek, najmä ak sú v čase stanovenia diagnózy už metastázujúce. Úloha chirurgickej resekcie (S) bola považovaná viac menej za kontroverznú, ak jej cieľom nebol liečebný zámer. Ak sa perioperačné riziká považujú za prijateľné, je rozumné kvôli zmierneniu príznakov bebulkizovať funkčný ACC. Malé série pacientov však

preukázali možný prínos chirurgickej resekcie na prežívanie u lokálne recidivujúcich alebo metastatických ACC (11, 12). Operácia môže mať určitý prínos, aj keď sa nedá dosiahnuť úplná resekcia primárneho tumoru a všetkých metastáz, musí sa však zväziť oproti perioperačnému riziku a oneskoreniu začatia systémovej liečby (1). Livhits a kol., vzhľadom na nedostatok údajov o tejto zriedkavej, ale veľmi agresívnej chorobe, vo svojej štúdii zhodnotili výsledky terapie pacientov s diagnózou ACC s použitím veľkého súboru registrovaných onkologických ochorení v priebehu desaťročného obdobia. Cieľom bolo zistiť, ako sú uvedené terapie: chirurgia, chemoterapia a/alebo radiačná liečba spojené s prežívaním jednotlivých štádií ACC. Novodiagnostikované prípady ACC boli zaradené z prospektívne zozbieraného kalifornského onkologického registra (CCR) v rokoch 1999 až 2008. Záznamy boli prepojené na nemocničné a ambulantné záznamy vedené Kalifornským úradom pre celoštátne plánovanie a vývoj v oblasti zdravia pomocou pacient-ských identifikátorov. To umožnilo dlhodobé sledovanie každého pacienta od času stanovenia diagnózy onkologického ochorenia. Táto štúdia bola schvá-

lená UCLA (Univerzitou Kalifornia, Los Angeles) a CCR inštitucionálnym review boardom. Priemerný čas sledovania bol 18,8 mesiaca a 80 pacientov malo najmenej 5-ročné sledovanie. V rokoch 1999 až 2008 bolo v Kalifornii identifikovaných 367 pacientov s ACC, ktorí splnili kritériá zaradenia do štúdie. Priemerný vek pri diagnóze bol 53 rokov a 57,8 % bolo žien. Väčšina pacientov bola zdravá s pomerne malou komorbiditou, pričom iba 22,3 % malo skóre Charlsonovho indexu väčšie ako 1 (13). Pri prezentácii mala väčšina pacientov ochorenie, ktoré sa rozšírilo buď regionálne (17,4 %, n = 64), alebo metastaticky (45,5 %, n = 167). Stredná veľkosť nádoru bola 9 cm pre lokálne ochorenie (rozmedzie 0,3 až 34 cm), 12 cm pre regionálne (rozmedzie 2 až 28 cm) a 12 cm pre metastatické ochorenie (rozťah 2 až 34 cm). Priemerný čas od diagnózy po liečbu bol 18,9 dní. Iba 18,0 % (n = 66) bolo identifikovaných ako funkčné nádory a väčšina (77,3 %, n = 51) bola spojená s Cushingovým syndrómom. Z pacientov s metastatickým ochorením, 64,1 % pacientov s funkčnými nádormi bolo liečených chirurgicky s alebo bez chemorádioterapie (CRT), 25,6 % bolo liečených CRT samotnou a iba 10,3 % nemalo žiadnu liečbu. U pacientov s metastatickým ochorením, ktorí mali nefunkčné nádory, bolo menej pravdepodobné, že by mali operáciu buď s CRT alebo bez CRT (34,3 %) a s väčšou pravdepodobnosťou boli liečení buď CRT samostatne (31,3 %), alebo boli bez liečby (34,4 %) (P = 0,0011). Medián prežívania všetkých bol 1,7 roka (7,4 rokov pre lokálne ochorenia, 2,6 rokov pre regionálne a u pacientov s metastázami bolo prežívanie výrazne horšie – 0,3 roka (P < 0,0001) (obrázok 1). Jednoročné prežívanie bolo 91,8 % pre lokálne, 73,4 % pre regionálne a 23,7 % pre metastatické ochorenie. Päťročné prežívanie bolo 61,7 % pre lokálne, 39,1 % pre regionálne a 6,7 % pre metastatické ochorenie. Medzi pacientmi s lokálnym ochorením (69,7 % pre < 10 cm, 62,9 % pre 10 – 20 cm a 60,0 % pre > 20 cm, P = 0,69) neexistovala súvislosť medzi veľkosťou nádoru a 5-ročným prežívaním. Typ liečby bol významným prediktorom prežitia v jednozložkovej analýze. U všetkých pacientov bol chirurgický zákrok s alebo bez systémovej liečby význam-

Obrázok 1. Prežívanie pacientov v závislosti od štádia ochorenia (Kaplan-Meier)



ným prediktorom zlepšeného prežívania v porovnaní so žiadnou liečbou (operácia: HR 0,13, P < 0,0001, S + CRT: HR 0,29, P < 0,0001). U pacientov s lokálnym ochorením bola operácia spojená so zlepšeným prežívaním v porovnaní s neliečením (HR 0,23, P = 0,0021). U pacientov s regionálnym ochorením boli chirurgické zákroky (HR 0,20, P = 0,0002) a S + CRT (HR 0,19, P = 0,0057) spojené so zlepšeným prežitím v porovnaní s neliečenými. Pacienti s metastatickým ochorením mali zlepšené prežitie s chirurgickým zákrokom (HR 0,42, P = 0,0008), CRT (HR 0,56, P = 0,0058) a S + CRT (HR 0,24, P < 0,0001). Analýza prežitia pre všetkých pacientov s použitím Kaplan-Meierovej metódy ukázala, že chirurgický zákrok buď samotný alebo v kombinácii s CRT bol spojený so zlepšeným prežitím. Medián prežitia pre skupinu s lokálnym ochorením bol 8,6 rokov pre pacientov liečených chirurgicky, 3,1 rokov pre S + CRT a 1,0 rok pre žiadnu liečbu (P = 0,0003). Medián prežitia pre regionálnu skupinu ochorení bol 3,7 roka pre operáciu, 4,7 rokov pre S + CRT, 1,1 rokov pre CRT a 0,4 rokov pre žiadnu liečbu (P = 0,0003). Medián prežívania pre metastatické ochorenie bol 0,4 roka pre tých, ktorí boli liečení chirurgickým zákrokom, 0,3 rokov pre CRT, 1,1 rokov pre S + CRT a 0,1 rokov pre žiadnu liečbu (P < 0,001). Podľa špecifickej multivariačnej regresnej analýzy pre pacientov s regionálnou chorobou sa chirurgické výkony (HR 0,13, P < 0,001) a S + CRT (HR 0,15, P = 0,0079) spájali so zlepšeným prežitím v porovnaní s pacientmi bez liečby. Pre

pacientov s metastatickým ochorením obe-chirurgia (CR 0,52, P < 0,02) a S + CRT (HR 0,31, P < 0,001) zlepšili prežitie v porovnaní s neliečením, zatiaľ čo CRT súvisela s trendom zlepšenia (HR 0,65, P = 0,0928). U pacientov s metastatickým ochorením bola multimodálna terapia (S + CRT) spojená so zlepšeným prežívaním oproti samotnej CRT (HR 0,47, P = 0,0025) a trendom k zlepšenému prežitiu pri samotnom chirurgickom zákroku (HR 0,59, P = 0,08). Cushingov syndróm bol spojený so zvýšenou úmrtnosťou na lokálne (HR 4,16, P = 0,0045) a regionálne (HR 5,49, P < 0,001) ochorenie, ale nebol významným prediktorom úmrtnosti pri metastatickom ochorení. V analyzovanej skupine pacientov s adrenokortikálnym karcinómom autori štúdie preukázali, že chirurgický zákrok buď samotný alebo v kombinácii s CRT je spojený so zlepšeným prežívaním a predikuje zlepšenie prežitia u pacientov s regionálnym a metastatickým ochorením. U pacientov s metastatickým ochorením bola multimodálna liečba S + CRT účinnejšia ako samotná CRT. S + CRT môže zlepšiť prežívanie v porovnaní so samotným chirurgickým zákrokom u metastatických pacientov, ale v štúdiu sa nepodarilo preukázať štatisticky významný vzťah pravdepodobne kvôli nízkej štatistickej sile. Ako je zrejme z nízkej 30-dňovej pooperačnej mortality v uvedenej kohorte pacientov, operácia sa pre metastatický ACC môže bezpečne vykonať u vhodne vybraných pacientov a jej inkorporovanie do komplexnej terapie zlepšuje liečebné výsledky (14).

Literatúra

1. Proye CA, Armstrong J, Pattou FN. Adrenocortical Carcinoma: Nonfunctioning and Functioning. In: Clark O, Duh QY, Kebebew E, editors. Textbook of Endocrine Surgery. 2nd ed. Elsevier Saunders; Philadelphia: 2005:604-11.
2. Wandoloski M, Bussey KJ, Demeure MJ. Adrenocortical cancer. Surg Clin North Am. 2009;89(5):1255-67.
3. Harari A, Inabnet WB. 3rd. Malignant pheochromocytoma: a review. Am J Surg. 2010.
4. O'Neill CJ, Spence A, Logan B, Suliburk JW, Soon PS, Learoyd DL, et al. Adrenal incidentalomas: risk of adrenocortical carcinoma and clinical outcomes. J Surg Oncol. 2010;102(5):450-3.
5. Grogan RH, Mitmaker E, Vriens MR, Harari A, Gosnell JE, Shen WT, et al. Adrenal incidentaloma: does an adequate workup rule out surprises? Surgery. 2010;148(2):392-7.
6. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol. 1984;8(3):163-9.
7. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. Am J Surg Pathol. 1989;13(3):202-6.
8. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(6):2027-37.
9. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(6):323-35.
10. Bourdeau I, MacKenzie-Feder J, Lacroix A. Recent advances in adrenocortical carcinoma in adults. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20(3):192-7.
11. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. Ann Surg Oncol. 1999;6(8):719-26.
12. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guillaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med. 1990;322(17):1195-201.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
14. Livhits M, Li N, Yeh MW, Harari A. Surgery Is Associated with Improved Survival for Adrenocortical Cancer, Even in Metastatic Disease Surgery. 156(6):1531-1541.

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
tomas.salek@nou.sk

