

Adrenokortikální karcinom

MUDr. Marek Broul¹, MUDr. Jan Schraml¹, MUDr. Eva Sticová², MUDr. Milouš Derner³

¹Urologické oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem a Centrum robotické chirurgie KZ, a.s., Ústí nad Labem

²Oddělení patologické anatomie MNUL, KZ a.s., Ústí nad Labem

³Radiodiagnostické oddělení MNUL, KZ a.s., Ústí nad Labem

Adrenokortikální karcinomy jsou maligní nádory, které vycházejí z buněk kůry nadledvin. Často bývají hormonálně aktivní. Jsou častou příčinou klinicky zřejmého ACTH-independentního Cushingova syndromu. Jejich růst je většinou velmi rychlý. Buňky těchto karcinomů nadledvin jsou obvykle málo diferencované. Pokud se jedná o hormonálně aktivní tumor, projeví se nadprodukcí některého z hormonů. Můžeme se tedy setkat s hyperaldosteronizmem, hyperkortikalizmem bez virilizace nebo s hyperandrogenizmem. Adrenokortikální karcinomy jsou vysoce maligní. K jejich diagnostice je třeba jak zobrazovacích metod, tak i specifických testů. Léčba je operační a adjuvantní léčba nebývá příliš účinná.

Klíčová slova: adrenokortikální karcinom, zhoubný nádor kůry nadledvin, adenom nadledviny, Cushingův syndrom, ACTH-independentní Cushingův syndrom, karcinom nadledviny, hyperkortikalismus, mineralokortikoidy, aldosteron, glukokortikoidy, kortizol, adrenální androgeny, estrogeny, MEN I.

Adrenocortical carcinoma

Adrenocortical carcinomas are malignant tumours arising from the cells of the adrenal cortex. It is common for them to be hormonally active. They are a frequent cause of clinically evident ACTH-independent Cushing's syndrome. Their growth is typically very rapid. The cells of these adrenal carcinomas are usually poorly differentiated. If the tumour is hormonally active, it is manifested by overproduction of some of the hormones. Thus, hyperaldosteronism, hypercorticalism without virilization or hyperandrogenism can be encountered. Adrenocortical carcinomas are highly malignant. Both imaging methods and specific tests are required to diagnose them. The treatment is surgical and adjuvant therapy usually fails to have the desired effect.

Key words: adrenocortical carcinoma, malignant tumour of the adrenal cortex, adrenal adenoma, Cushing's syndrome, ACTH-independent Cushing's syndrome, adrenal carcinoma, hypercorticalism, mineralocorticoids, aldosterone, glucocorticoids, cortisol, adrenal androgens, oestrogens, MEN I.

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(4): 200–203

Úvod

Adrenokortikální karcinomy jsou maligní nádory vycházející z buněk kůry nadledvin. Karcinomy kůry nadledvin jsou v naší populaci málo časté. Jejich incidence je 1 až 2 případy na 1 000 000 obyvatel a rok. Vyskytují se v každém věku, s převahou v dětství a poté v dospělosti ve 4. a 5. dekádě. Na rozdíl od adenomů nadledvin jsou často hormonálně aktivní. V literatuře je popisováno, že takto hormonálně aktivních karcinomů kůry nadledvin je až 50%. Tyto karcinomy jsou častou příčinou klinicky zřejmého ACTH-independentního Cushingova syndromu (40–50%). U prepubertálních dětí jsou tumory nadledvin nejčastější příčinou endogenního Cushingova syndromu (až 65%). U těchto dětí značně převažují karcinomy nad adenomy v poměru 3–4:1. Incidence klinicky zřejmého Cushingova syndromu v důsledku přítomnosti karcinomu nadledvin v populaci se odhaduje na 1 případ na 1 000 000 obyvatel a rok. Stejně jako adenomy i karcinomy kůry nadledvin postihují převážně ženy, a to v poměru 1,5–2:1. Pokud jsou tyto tumory hormonálně

inaktivní, prvním příznakem bývá bolest břicha nebo hmatný útvar v břišní krajině. Příznaky hyperkortikalizmu se většinou objevují až u větších tumorů.

Přehled morfologie

Každá nadledvina má hmotnost 3–7 g a je asi 4 × 2,5 × 0,5 cm velká. U žen jsou nadledviny asi o 30% větší než u mužů. Každá nadledvina má korovou a dřevnou část. Kůra tvoří 80–90% hmotnosti nadledviny. Korová část pochází z celomového mezodermu, jehož buňky prolifерují do mezenchymové tkáně. Dřevné buňky pocházejí z neurální lišty a tvoří dobře oddělitelnou část žlázy. U dospělého člověka jsou rozpoznatelné 3 zóny korové části. Pod povrchovou kapsulou je zona glomerulosa, pod ní zona fasciculata a pod ní, s dřevnou částí sousedící zona reticularis. Buňky v jednotlivých zónách mají odlišné enzymové vybavení, takže ten samý steroidní substrát se může měnit na různé konečné steroidy. V buňkách zona glomerulosa se tvoří mineralokortikoidy (aldosteron), zona fasciculata produkuje glukokortikoidy (kortikosteron a korti-

zol) a zona reticularis secernuje adrenální androgeny a estrogeny. Hlavním produktem dřene je adrenalin (epinefrin) společně s noradrenalinem (norepinefrin) a dopaminem.

Krevní zásobení. Zdrojem arteriální krve jsou: arteria suprarenalis superior, media a inferior. A. suprarenalis superior pochází z arteria parenica inferior, druhá arterie je přímou větví z aorty a třetí se odděluje z arteria renalis. Krev se takto dostává do bohaté kapilární tkáně zahrnující široce rozvětvené sinusoidy. Tyto se poté sbírají do žilní sítě končící ve vena suprarenalis, která bývá jen jedna. Tato žíla ústí zprava přímo do vena cava inferior a vlevo většinou do vena renalis sinistra.

Nervové zásobení. Korové buňky nejsou ovlivňované nervovým systémem. Kůra nadledviny tedy nedostává žádná nervová vlákna. Dřen je naopak inervována bohatě.

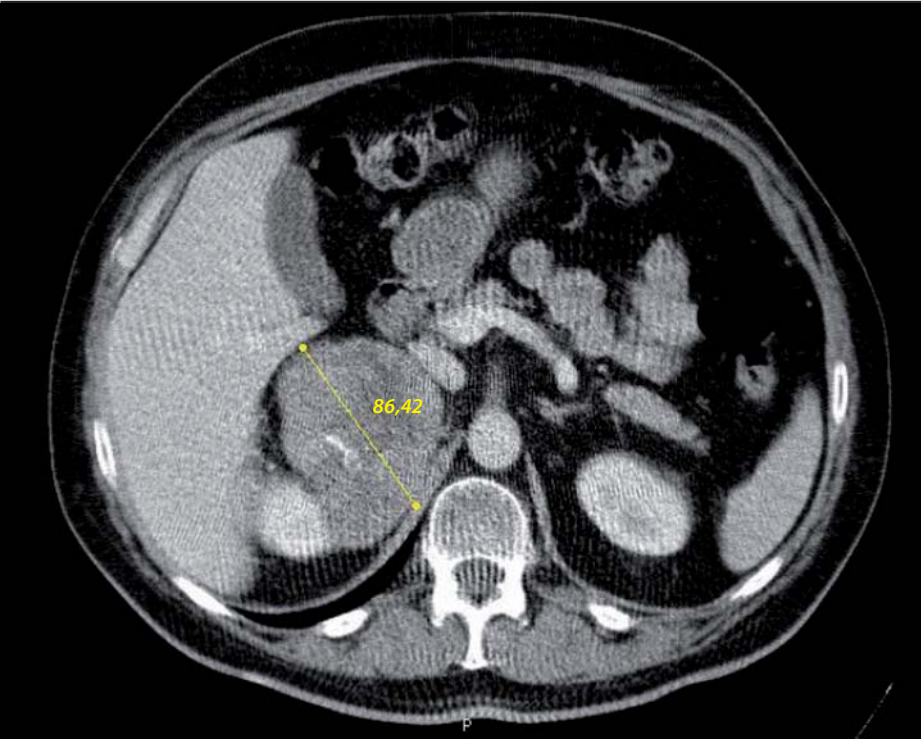
Patologie

Karcinomy kůry nadledvin jsou obvykle opouzdřené tumory, ale často je patrná invaze do pouzdra či do okolních orgánů. Růst karci-

Tabulka 1. Možné příčiny vzniku karcinomu nadledvin

1. Syndrom Liův-Fraumeniho (defekt tumorového supresorového genu p53)
2. Syndrom Beckwithův-Wiedemannův, familiární nebo sporadický (nadměrná exprese genu pro IGF-II)
3. Abnormální aktivita β-adrenergických receptorů
4. Abnormální aktivita V1 receptorů pro vasopresin
5. MEN-I
6. Neznámá příčina
IGF-II – inzulinu podobný růstový faktor II
MEN-I – syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie I. typu

Obrázek 1. CT obraz adrenokortikálního karcinomu



nomů kůry nadledvin je většinou rychlý. Jejich velikost v době diagnózy obvykle přesahuje 50 mm a hmotnost 100 g. Mohou ale často vážit až několik kilogramů. Často bývá popisována invaze do cév, okolních orgánů i metastazování. Buňky karcinomů nadledvin jsou obvykle málo diferencované. Stereogeneze v těchto buňkách bývá chaotická a v klinickém obraze se kromě příznaků z nadprodukce glukokortikoidů setkáváme i s příznaky androgenní nadprodukce.

Etiologie vzniku těchto karcinomů není přesně známa. Byly prokázány ztráty alel v oblastech chromozomů 11p, 13q a 17p. Uvažuje se o možnosti vlivu zvýšené aktivity V₁ receptoru na vasopresin v kůře nadledvin. Karcinomy nadledvin bývají také součástí syndromu Liova-Fraumeniho (defekt antionkogenu p53), Beckwithova-Wiedemannova (nadměrná exprese IGF-II) a syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie typu I (MEN-I) (tabulka 1).

Adrenokortikální karcinomy, zvláště jejich diferencované formy, nelze vždy spolehlivě od-

lišit od adenomu kůry nadledviny nejen makroskopicky, ale ani mikroskopicky. Diferencované karcinomy kůry bývají opouzdřené, nepravidelně ovoidní, velikosti 5–10 cm. Morfologicky jsou karcinomy většinou tvořené žlutooranžovou až žlutohnědou uzlovitou masou. Barva tumoru závisí na obsahu lipidů v nádoru. Často se v nádorech nachází i ložiska nekrózy a hemoragie nebo ložiska cystické degenerace. Velké nádory často prorůstají do okolních tkání a orgánů (ledviny, játra). Vzdálené metastázy vznikají nejčastěji v plicích a játrech.

Histologicky mohou diferencované karcinomy připomínat korové adenomy, a to jak svým cytologickým složením, tak i architektonikou. Někdy bývá zachována schopnost hromadit v cytoplazmě lipidy, ačkoli častěji převažují nádorové korové buňky kompaktního typu. Buněčné atypie mohou zcela chybět nebo mohou být přítomny ložiskovitě. Mikroskopická struktura, zpravidla trabekulární nebo solidně alveolární, se také příliš neliší od struktury větších adenomů.

Tabulka 2. Klinické příznaky svědčící pro hyperkortikalismus

1. Obezita centrálního typu (79–97 %)
2. Hypertenze (74–87 %)
3. Pletora (50–94 %)
4. Poruchy metabolismu glukózy (39–90 %)
5. Svalová slabost (29–90 %)
6. Strie, hematomy, hirsutismus, akné (64–84 %)
7. Osteoporóza (22 %)
8. Neuropsychické změny (31–86 %)
9. Gonadální dysfunkce (55–80 %)
10. Otoky (28–60 %)
11. Polydipsie, polyurie (25–40 %)
12. Poruchy růstu

Tabulka 3. Klinické příznaky svědčící pro primární hyperaldosteronismus

1. Hypertenze (často těžká – 100 %)
2. Hypokalemie (0–60 %)
3. Svalová slabost až rabdomyolýza
4. Arytmie
5. Metabolická alkalóza

Klinické projevy adrenokortikálních karcinomů

Asi polovina těchto karcinomů bývá hormonálně inaktivní. Pokud se jedná o hormonálně aktivní tumor, projeví se klinickou symptomatologií vyplývající z nadprodukce některého z hormonů, které nadledviny normálně produkují. Obvykle se jedná o nadprodukcí pouze jednoho typu steroidních hormonů, a proto se můžeme setkat s hyperaldosteronismem, hyperkortikalismem bez virilizace nebo s hyperandrogenismem. Adrenokortikální karcinomy jsou vysoce maligní. Není zcela jasné, zda nefunkční karcinomy mají horší prognózu než nádory funkční.

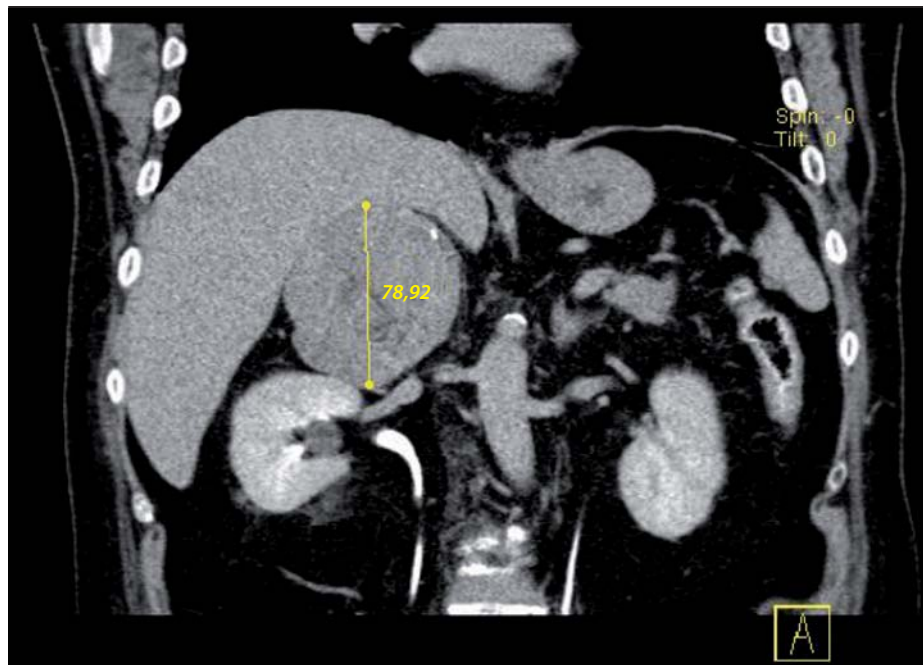
Diagnostika

U pacientů s náhodně zjištěným tumorem nadledviny nejprve musíme vyloučit hormonální nadprodukcí a stanovit další postup (operační či v případě prostého adenomu konzervativní).

Fyzikální vyšetření: všímáme si obrazu Cushingova syndromu (strie, hypertenze, měsícovitý obličej, disproporční otylost, akné), známek virilizace (maskulinizace).

Laboratorní nálezy

- 1. Krevní obraz a diferenciální rozpočet (zvýšený počet erytrocytů zřídka, eosinofilie, lymfopenie – nálezy jsou ale nespecifické)
- 2. Snížená koncentrace kalia, hypochlorémie a metabolická alkalóza

Obrázek 2. CT obraz adrenokortikálního karcinomu

3. Porucha glukoregulace až manifestní diabetes mellitus
4. Dyslipidémie
5. CRP, FW

Specifické testy

Stanovení plazmatického kortizolu – jedná se pouze o screeningové vyšetření. Odebírá se mezi 6–9 hodinou ráno, kdy je nejvyšší koncentrace těchto látek v krvi. Normální hodnoty jsou 200–438 nmol/l. Hladina plazmatického kortizolu má velké fyziologické rozmezí, proto se diagnostika opírá hlavně o změny hladiny kortizolu při funkčních testech.

Stanovení plazmatické hladiny ACTH – tato hladina bývá snižena u hormonálně aktivních tumorů nadledvin s nadprodukcí glukokortikoidů. Ihned po odběru je nutné oddělení plazmy od krevních elementů a plazmu zmrazit. Normální hodnota je 12–55 pg/ml – nejvyšší je ráno, nejnižší před půlnocí.

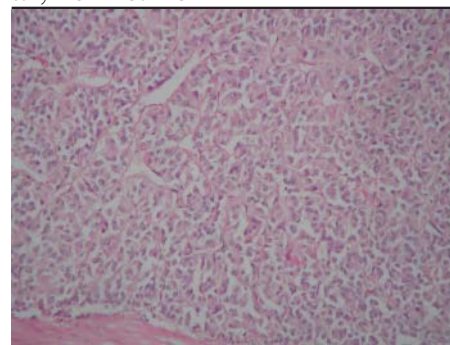
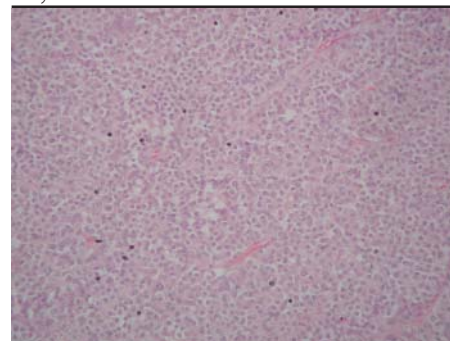
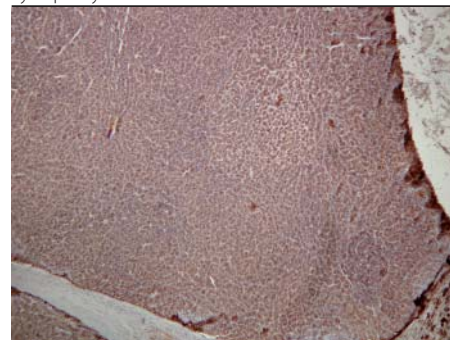
Stanovení koncentrace volného kortizolu v moči. Sběr moče se provádí za 24 hodin. Poté je nutné uchovávat moč v přidáné konzervační látce. Interferujícími látkami jsou dioxin a karbamazepin a fibráty. Nesprávně pozitivní je tento test při chronickém alkoholizmu, stresu, prosté obezitě a depresích. Zvýšené hodnoty volného kortizolu v moči na dvojnásobek normy se považují za pozitivní, zvýšené hodnoty 4x jsou považovány za diagnostické pro Cushingův syndrom. Při tomto sběru můžeme stanovit i 17-ketosteroidy a jiné metabolity glukokortikoidů jako 17-hydroxykortikoidy, pregnantriol a pregnandiol.

1. Diurnální rytmus plazmatického kortizolu – první odběr se provádí ráno mezi 6–9 hodinou a další o půlnoci. Druhá (půlnoční) hodnota má být 50 % ranní hodnoty.
2. Dexametazonové testy – diagnostikují hyperfunkční stavy:
 - a. zkrácený dexametazonový test – také někdy nazvaný noční
 - Večer kolem 23. hodiny se podá 1 mg dexametazonu a ráno mezi 8–9 hodinou se odebere krev na stanovení plazmatického kortizolu. Hodnota ranního kortizolu má klesnout pod 83 nmol/l.
 - b. 8 mg dexametazonový test – odebírá se hladina kortizolu v 8 hodin ráno a potom po podání 8 mg dexametazonu mezi 23. až 24. hodinou a následuje opětovný odběr kortizolu v 8 hodin ráno druhý den.

Zobrazovací metody

Kromě náhodně nalezených incidentalomů je volba zobrazovacích metod určována výsledky laboratorních vyšetření, která vlastní diagnostický algoritmus zahajují.

1. Prostý snímek – možnosti prostého snímku jsou při určování diagnózy značně omezené. Z indikace postižení nadledvin není prostý snímek v současnosti prováděn. Na snímcích zhotovených z jiné indikace lze nalézt kalcifikace v oblasti nadledvin vyskytující se po dříve proběhlém krvácení, tuberkulózní adrenalitě nebo při primárním nádorovém postižení.

Obrázek 3. Histologický nález – barvení hematoxylinem – eozinem**Obrázek 4.** Histologický nález – barvení hematoxylinem – eozinem**Obrázek 5.** Histologický nález – barvení synaptofyzinem

2. Ultrasonografie retroperitonea – UZ může prokázat hyperplazii nebo nádory v oblasti nadledvin. Nevýhodou je nízká specifita tohoto vyšetření. Možnosti ultrasonografie jsou také limitovány velikostí léze. Za dolní hranici se považuje 15 mm.
3. CT – toto vyšetření je výborné pro lokalizaci nádoru, zjištění jeho velikosti, posouzení infiltrace okolních orgánů a zobrazení metastáz. CT vyšetření je dnes zlatým standardem ve vyšetřování patologie nadledvin. Tumory se na CT vyšetření projeví jako ohraničené rozšíření nadledviny. Při velikosti tumoru nad 5 cm, může být problematické určit, zda vychází z nadledviny nebo ze struktury v jejím okolí. Karcinom bývá neostře ohraničený a častá je i přítomnost krvácení, nekrotizace a kalcifikací.
4. NMR – magnetická rezonance má široké klinické využití v diagnostice adrenálních expanzí. Pro vynikající kontrast měkkých tkání

umožňuje dobré morfologické ohraničení adrenálních lézí. Navíc ve strukturálním hodnocení MRI může přispět k rozlišení mezi benigní a maligní etiologií.

5. Funkční scintigrafie nadledvin – scintigrafii indikujeme při podezření na hormonálně aktivní tumor či k průkazu pooperačních reziduí tkáně nadledvin po adrenalectomii.
6. Angiografie se u tumorů nadledvin rutinně neprovádí. Lze ji ale využít k ozřejmění charakteru cévního zásobení nadledviny.

Operační léčba

Při podezření na maligní nádor nadledviny volíme nejprve operační řešení. Pokud není biologická povaha tumoru nadledviny jasná, je indikací k operaci jednak samotná velikost tumoru a jednak hormonální aktivita. Jednoznačnou indikací k operačnímu řešení je velikost tumoru nad 6 cm. Při této velikosti je až 25 % pravděpodobnost malignity. Další jasnou indikací k operačnímu řešení je hormonálně aktivní tumor.

Operační léčba adrenokortikálního karcinomu zahrnuje adrenalectomii s kompletní exstirpací nádoru spojenou i s širokou excizí okolních orgánů a regionální lymfadenektomii. Menší nádory lze radikálně odstranit laparoskopicky.

U větších nádorů využíváme lumbotomického nebo transperitoneálního přístupu. Při chirurgickém řešení je třeba od začátku operace substitovat glukokortikoidy ve značné dávce a velmi pomalu ji redukovat na udržovací úroveň.

V pooperačním období u hormonálně aktivních tumorů sledujeme hladiny hormonů v séru jako markery časně detekce recidivy onemocnění. Prognóza tohoto karcinomu je všeobecně špatná a pacienti často umírají na lokální recidivu či vzdálené metastázy.

Adjuvantní léčba

Adjuvantní léčba u adrenokortikálních karcinomů nebývá účinná. Jedná se radiorezistentní nádory, jedinou výhodou je paliativní tlášení bolesti. Konvenční chemoterapie není také efektivní. Nejúčinnějším adrenolytikem je mitotan. Ten redukuje hypersekreci kortizolu a působí cytotoxicky na buňky kůry nadledvin. Indukuje protinádorovou odpověď až u 35 % nemocných. Celkové přežití ale nijak neovlivňuje ani u nemocných s metastatickým onemocněním, ani při adjuvantní indikaci. V průběhu léčby mitotaniem se může objevit insuficience nadledvin, a proto jsou nutné časté kontroly hladiny kortizolu a aldosteronu. Limitovanou účinnost mají i cisplatin, suramin, ketoconazol a etoposid.

Literatura

1. Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diab*. 2002; 9: 230–236.
2. Čtvrtlík F, Heřman M. Zobrazovací metody v diagnostice endokrinně aktivních tumorů nadledvin. *Čes. Radiol*. 2005; 59(5): 269–280.
3. Dvořáček J, Babjuk M. *Onkourologie*. Galén, 2005.
4. Fryšák Z. Současný klinický přístup k nádorům nadledvin. *Interní Med*. 2001; 9: 407–409.
5. Hána V. *Endokrinologie – minimum pro praxi*. Triton, 1998.
6. Hrnčiar J. *Klinická endokrinologie*. Osveta, 1982.
7. Kawaciuk I. *Urologie*. Galén, 2009.
8. Kreze A, Langer P, Klimeš I, Lichardus B. *Praktická endokrinologie*. SAP, 1993.
9. Kreze A, Vaňuga P, Pura M. *Přehled testů v endokrinologii*. Georg, 2005.
10. Kreze A. Cushingov syndrom. *Osveta*, 1992.
11. Luton JP, et al. Clinical Feature of Adrenocortical Carcinoma, Prognostic Factors and the Effect of Mitotane Therapy. *New Eng. J. Med*. 1990; 322(17): 1195–1201.
12. Stárka L. *Pokroky v endokrinologii*. Maxdorf, 2007.

Článek přijat redakcí: 14. 1. 2010

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2010

MUDr. Marek Broul

Urologické oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem a Centrum robotické chirurgie KZ, a. s. Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem
marek.broul@mnul.cz

