

Received: 2003.06.24

Accepted: 2003.11.17

Published: 2004.02.26

# Rak kory nadnerczy i sposoby jego zwalczania

## Adrenocortical carcinoma and its treatment

**Wiesław Tupikowski<sup>1</sup>, Grażyna Bednarek-Tupikowska<sup>2</sup>, Agnieszka Florczak<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu,<sup>2</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM we Wrocławiu,<sup>3</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych, Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Kędzierzynie-Koźlu

### Streszczenie

Przedstawiono aktualne dane na temat raka kory nadnercza i metod jego leczenia. Choroba występuje rzadko - 1-2 przypadki na rok na milion mieszkańców. Guz ma dużą złośliwość a średni czas przeżycia wynosi 28 miesięcy. Występuje częściej u kobiet (58,6%) niż u mężczyzn (41,4%). Etiologia pozostaje nieznana. Rak ten w większości przypadków jest hormonalnie czynny. Najczęściej wytwarza kortyzol (30%), rzadziej androgeny (20%), estrogeny (10%) lub aldosteron (2%). Typowe jest szybkie narastanie objawów zespołu Cushinga z wirylizacją. Guz często rozpoznaje się w zaawansowanym stadium. Jedynym skutecznym postępowaniem jest leczenie operacyjne. W diagnostyce należy oprzeć się na wynikach badań hormonalnych i obrazowych, które pozwalają też na ocenę stopnia zaawansowania choroby. Stosuje się tomografię komputerową, rezonans magnetyczny lub obie metody łącznie. Chemioterapia obejmuje skojarzone leczenie mitotanem z doksorubicyną, etopozydem i cisplatyną.

Wyniki leczenia są niezadawalające. Prowadzone są wieloośrodkowe badania nad optymalizacją adiuwantowej chemioterapii.

**Słowa kluczowe:****rak kory nadnerczy • leczenie raka kory nadnerczy • chemioterapia kory nadnerczy • mitotan, doksorubicyna • cisplatyna • etopozid**

### Summary

Adrenocortical carcinoma is a rare tumor with an annual incidence of 1 to 2 cases per million people. It is a very aggressive tumor, with a median survival of 28 months, and is slightly more common in women (58.6%) than in men (41.4%). The etiology of disease is still unknown. Most adrenocortical neoplasms are hormone functional. These tumors most commonly produce cortisol (30%), then androgens (20%), estrogens (10%) or aldosterone (2%). The rapid onset of Cushing's syndrome, with its virilizing features, is characteristic of this cancer. Adrenal tumors are often detected at an advanced stage.

In diagnostics, measurement of serum hormone levels and imaging studies, e.g. CT, or MRI, are essential. They also indicate the spread of disease.

Complete surgical resection is the only curative treatment for adrenal cancer. Treatment also includes chemotherapy, especially with mitotane, usually in combination with doxorubicin, etoposide, and cisplatin. Results of treatment are not satisfying, so adjuvant multicenter trials are still underway.

**Key words:****adrenocortical carcinoma • treatment of adrenocortical carcinoma • chemotherapy of adrenocortical carcinoma • mitotane • doxorubicin • cisplatin • etoposide****Full\_text PDF:**[http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_58/4827.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/4827.pdf)**Word count:**

6728

**Tables:**

-

**Figures:**

-

**References:**

48

**Adres autorki:**

Dr hab. n. med. Grażyna Bednarek-Tupikowska, Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: tupikowska@pf.pl



## WSTĘP

Rak kory nadnerczy jest guzem rzadko występującym, o dużej złośliwości i złym rokowaniu. Rozpoznaje się go średnio w 0,05 do 0,2% wszystkich nowotworów złośliwych [33, 42]. Oznacza to, że rocznie nowotwór ten stwierdza się w jednym przypadku na 600 tys. do 1,7 mln mieszkańców [3]. W USA występuje z częstością 1-2 przypadki rocznie na milion mieszkańców [1]. Podobnie w Szwecji częstość jego występowania ocenia się na 0,5 do 2 przypadków rocznie na milion mieszkańców, co daje łącznie w tym kraju 16 nowych przypadków rocznie [2]. W Polsce nie ma danych epidemiologicznych na ten temat. Największy materiał w Polsce, bo liczący aż 65 chorych z rakiem kory nadnercza przedstawiła ostatnio Kasperlik-Załużska i wspópr. [29]. W dostępnym piśmiennictwie światowym znajdują się opisy mniej niż 2000 przypadków pierwotnego raka kory nadnerczy [11]. Guz ten nieco częściej występuje u kobiet (58,6%) niż u mężczyzn (41,4%), najczęściej u dzieci poniżej 5 r. ż. oraz w 4-5 dekadzie życia [37].

## ETIOLOGIA

Etiologia raka kory nadnerczy jest nieznana. Badania ostatnich lat wskazują istnienie u części chorych zaburzeń chromosomalnych i nieprawidłowości w wytwarzaniu czynników wzrostu. Zaburzenia chromosomalne stwierdzono w rodzinie występujących zespołach obejmujących raka kory nadnercza i inne zaburzenia, jak to się dzieje w zespole gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I (MEN 1), w zespole Li-Fraumeni, zespole Beckwitha-Wiedemanna i zespole Carneya [47].

U chorych z zespołem MEN 1 stwierdza się występowanie najczęściej guza przysadki, przytarczyc, tarczycy, trzustki, a także gruczolaka lub raka nadnercza [12].

Zespołem Li-Fraumeni określa się występowanie w młodym wieku licznych pierwotnych nowotworów złośliwych. W dzieciństwie najczęściej występują raki nadnercza, mięsaki, białaczki i guzy mózgu. Później obserwuje się: raka sutka, gwiaździki, raka płuc, trzustki, gruczolu krokowego, czerniaki i guzy wywodzące się z pierwotnych komórek rozrodczych [12, 25].

Zespół Beckwitha-Wiedemanna jest związany z nadmiernym wytwarzaniem IGF-II i składa się z następujących objawów: dużej masy urodzeniowej, dużego języka, wad powłok jamy brzusznej, rowków płatków usznych, przerostu połowiczego ciała oraz

występowania guzów nowotworowych, głównie kory nadnerczy, guza Wilmsa, hepatoblastoma lub rhabdomyosarcoma [12, 25].

U chorych z zespołem Carneya stwierdza się współwystępowanie nowotworów gruczołów dokrewnych – są to rodzinnie występujące raki nadnerczy, a także raki tarczycy, przytarczyc, zespoły MEN oraz plamkowo-grudkowe zmiany skórne i śluzaki [12, 25].

W ostatnich latach trwają prace nad analizą genomu pacjentów z rodzin obciążonych dziedzicznie występującymi nowotworami nadnerczy. Być może pozwoli to w przyszłości na wyodrębnienie kilku genów, które prawdopodobnie mają istotne znaczenie w etiopatogenezie sporadycznie występujących raków nadnerczy [25].

Czynniki ryzyka raka kory nadnerczy nie zostały poznane. Wyniki niektórych badań sugerują, że czynnikiem ryzyka u mężczyzn jest palenie papierosów, a u kobiet doustna antykoncepcja [22]. Dane te zostały potwierdzone wynikami prac doświadczalnych na samcach szczurów poddawanych inhalacji dymem papierosowym, u których stwierdzono znamieny statystycznie wzrost zapadalności zarówno na raka jak i gruczolaka kory nadnerczy [14]. Podobnie było u samic szczurów otrzymujących estrogeny [36].

## OBRAZ KLINICZNY I ROZPOZNIANIE

U ponad połowy chorych rak kory nadnerczy jest guzem hormonalnie czynnym, rzadziej występują guzy niewydzielające hormonów. Najczęściej guz wytwarza glikokortykosteroidy i klinicznie stwierdza się objawy hiperkortyzolemii (30%). Nieco rzadziej guz wydziela same androgeny (20%) lub estrogeny (10%) albo aldosteron (2%). Najczęściej guz wydziela jednocześnie kilka hormonów, zwykle kortyzol i androgeny (35%) [24, 38].

Hormonalnie czynny rak kory nadnerczy najczęściej przebiega z klinicznymi objawami zespołu Cushinga ze szczególnie nasiloną wirylizacją, a rozwój objawów ma przeważnie gwałtowny przebieg [13, 19, 30, 33, 34, 39, 42, 45].

Rozpoznanie potwierdzają wyniki badań laboratoryjnych, które wykazują podwyższony lub tzw. „sztywny” profil dobowy kortyzolu i podwyższone wydalanie z moczem wolnego kortyzolu lub jego metabolitów – 17-hydroksykortykosteroidów (17-OHCS) przy jednocześnie małym stężeniu ACTH. Stwierdza się brak hamowania wydzielania kortyzolu



w teście z deksametazonem. Często współistnieją wysokie stężenie dehydroepiandrosteronu (DHEA) i/lub jego siarczanu (DHEA-S), a niekiedy także innych androgenów – testosteronu, androstendionu. Niekiedy rak kory nadnercza u kobiet może przebiegać jedynie z objawami znacznej wirylizacji a stężenia androgenów w surowicy są znacznie podwyższone, podwyższone jest także wydalanie 17-ketosteroidów w moczu i nie ulegają one obniżeniu w teście hamowania z deksametazonem.

W wyjątkowo rzadko występujących u mężczyzn guzach, przebiegających z objawami feminizacji, stwierdza się podwyższone stężenie estradiolu w surowicy [27].

W rzadkich przypadkach złośliwych guzów o typie aldosteronoma oprócz nadciśnienia tętniczego przebiegającego z hipokaliemią, stwierdza się obniżone wydalanie sodu, podwyższone wydalanie potasu z moczem, hiperaldosteronię, hiperaldosteroniurę i małą aktywność reninową osocza - ARO [27].

W przypadkach guzów hormonalnie czynnych przyczyną zgłoszenia się chorego do lekarza są zwykle kliniczne objawy wynikające z nadmiernego wytwarzania hormonów. W przypadku guzów endokrynnie „niemych” powodem szukania porady lekarskiej bywają najczęściej nieswoiste objawy, takie jak bóle brzucha (wywołane dużą masą guza), narastające osłabienie, utrata masy ciała, rzadziej hematuria, żylaki powrózka nasiennego, duszność [38]. W tych przypadkach u większości chorych w chwili rozpoznania rak kory nadnerczy osiąga już zwykle znaczne rozmiary i wysoki stopień zaawansowania - III lub IV, to znaczy, że występuje lokalna inwazja lub przerzuty do węzłów chłonnych (w stadium III) lub dodatkowo przerzuty odległe: do płuc – u 71%, węzłów chłonnych - u 68%, wątroby – u 42%, kości - u 26% (stadium IV) [15]. Według autorów amerykańskich tylko 30% guzów w chwili rozpoznania jest ograniczona jedynie do nadnercza [1].

## **BADANIA OBRAZOWE**

Ze względu na to, że najskuteczniejszym sposobem leczenia jest resekcja chirurgiczna guza, niezmiernie ważne jest dokładne określenie stopnia zaawansowania choroby przed planowanym zabiegiem. Szczegółowe zobrazowanie zasięgu zmiany jest możliwe przy wykorzystaniu wszystkich nowoczesnych technik obrazowania (często stosowanych łącznie). Badanie z użyciem ultrasonografii (USG), tomografii komputerowej (TK), szczególnie spiralnej tomografii komputerowej i/lub rezonansu magnetycznego (MRI)

powinno obejmować nie tylko narządy jamy brzusznej, ale konieczne są także badania klatki piersiowej w celu poszukiwania przerzutów. Niezbędna jest też ocena obrazowa żyły głównej dolnej i ekspansji guza do światła żyły. Jeżeli w leczeniu radykalnym niezbędna jest resekcja nerki wtedy jest konieczne zbadanie stanu drugiej nerki, które powinno obejmować dożylną pielografię lub TK z podaniem kontrastu, by upewnić się o jej prawidłowym funkcjonowaniu. Jeżeli guz nacieka jelita niezbędna jest pełna diagnostyka przewodu pokarmowego. Radiologiczne kryteria złośliwości guza nadnercza są niepewne a ich swoistość sięga około 75% [41]. Wśród tych kryteriów najważniejsze są: wielkość guza powyżej 3 cm, nieostre granice, niejednorodna gęstość, obecność grubej, nieregularnej strefy obwodowej ulegającej wzmocnieniu po podaniu kontrastu, naciekanie sąsiednich narządów. Najskuteczniejsze w ocenie złośliwości guza są techniki z użyciem TK o dużej rozdzielczości bez podawania kontrastu, na podstawie pomiarów gęstości guza. Zmiany łagodne o typie gruczolaków wykazują niewielką gęstość ocenianą w jednostkach Hounsfielda (j. Hu). Jeśli zmiana wykazuje dużą gęstość, powyżej 20 j. Hu należy podejrzewać, że ma ona charakter złośliwy, albo jest to guz chromochłonny [41].

Duże nadzieje wiąże się z rozpowszechnieniem w przyszłości pozytronowej tomografii emisyjnej - PET z zastosowaniem nowego znacznika  $^{11}\text{C}$  – etomidatu, wybiórczo obrazującego korę nadnerczy [6].

## ***Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa***

Problem przedoperacyjnej diagnostyki guza nadnercza za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (bac) nie został ostatecznie rozwiązany. W piśmiennictwie można znaleźć opinie, że jeśli istnieje podejrzenie raka nadnercza bac powinna być wykonana. W przypadku pozytywnego wyniku zabieg operacyjny powinien być przeprowadzony metodą klasyczną, nie laparoskopową. Zalecenie wykonywania bac w przypadku podejrzenia złośliwego charakteru zmiany w nadnerczu jest jednakże krytykowane przez większość onkologów [32]. Jak wiadomo, ustalenie złośliwości guza na podstawie niewielkiego materiału jaki dostarcza bac może często okazać się niemożliwe. Materiał cytologiczny z guza nadnercza nie pozwala na pewne odróżnienie gruczolaka od raka, podobnie jak to się dzieje w diagnostyce różnicowej gruczolaka i raka pęcherzykowego tarczycy. Nie jest możliwa ocena naciekania torebki przez komórki guza, co jest jednym z ważniejszych kryteriów złośliwości zmiany. Ponadto bac nadnercza jest badaniem inwazyjnym i wiąże się z ryzykiem wielu powikłań, takich jak odma opłucnowa, krwawienie, zapalenie trzustki, przełom nad-

ciśnieniowy w przypadkach pheochromocytoma a nawet nagły zgon. Uszkodzenie torebki guza w czasie bac może ponadto stanowić ryzyko śródbrzusznego rozsiewu nowotworu [13]. Zatem, jeśli podejrzewamy, że wykryta zmiana w nadnerczu może być rakiem, pacjent wymaga leczenia operacyjnego bez wcześniejszej diagnostyki cytologicznej. Więcej danych przemawia za tym, że badanie cytologiczne nie powinno być przeprowadzane w razie podejrzenia raka nadnercza. Bac nadnercza ma znaczenie szczególnie u chorych z chorobą nowotworową innego narządu niż nadnercza, celem ustalenia czy stwierdzony guz w nadnerczu jest przerzutem czy zmianą łagodną, przypadkowo stwierdzoną – incidentaloma [35].

Reasumując, jeśli podejrzewamy, że wykryta zmiana w nadnerczu może być pierwotnym rakiem nadnercza, pacjent wymaga leczenia operacyjnego bez uprzedniej diagnostyki cytologicznej.

#### KLASYFIKACJA TNM

Stopień zaawansowania raka kory nadnerczy jest w piśmiennictwie określany wg różnych klasyfikacji. Według klasyfikacji Lee i współpr. z 1995 r. określa się jako: stadium I - gdy guz ma średnicę poniżej 5 cm przy nieobecności przerzutów - T1 (< 5 cm), N0, M0, jako stadium II - gdy średnica guza przekracza 5 cm, przy nieobecności przerzutów - T2 (>5 cm), N0, M0, jako stadium III - gdy guz wykazuje cechy lokalnej inwazji potwierdzonej histologicznie w przyległych narządach, wrasta do żyły głównej dolnej i/lub występują zatoki nowotworowe w żyłę główną dolną lub żyłę nerkową i/lub zajęte są regionalne węzły chłonne-T3/T4, N1, M0. Jako stadium IV określa się, gdy występują odległe przerzuty T1-4, N0-1, M1 [31].

#### ROKOWANIE

Pierwotny rak kory nadnercza jest zwykle guzem bardzo złośliwym. Pięcioletnia przeżywalność w I stadium wynosi 50%, w stadium II i III obniża się do 10%. Średnia przeżycia chorych z tym nowotworem wynosi 28 miesięcy [15]. Zatem ogólnie rokowanie w tej chorobie jest złe.

#### LECZENIE

Leczenie raka kory nadnercza obejmuje przede wszystkim postępowanie operacyjne, niekiedy z następową substytucją hormonami kory nadnerczy oraz chemioterapię.

#### LECZENIE OPERACYJNE

Zasadniczym leczeniem chorych na raka kory nadnerczy we wszystkich stadiach choroby - ze stadium III włącznie - jest całkowita resekcja guza („en bloc”). Obejmuje ona guzowato zmienione nadnercze, a także w razie stwierdzenia zmian guzowatych w sąsiednich narządach niezbędne jest jednoczesne usunięcie nacieczonych narządów lub ich części - wątroby, żyły czarnej dolnej, nerki, śledziony i trzustki. We wszystkich potwierdzonych lub spodziewanych zmianach złośliwych w nadnerczach, zaleca się nadbrzuszne dojście z cięcia podżebrowego. Pozwala ono na najlepsze uwidocznienie nadnercza i przyległych narządów, co umożliwia całkowitą resekcję zmiany, minimalizuje możliwość rozpadu guza podczas mechanicznych manipulacji i umożliwia kontrolę naczyń - żyły głównej dolnej, aorty, naczyń nerki. U pacjentów, u których guz wrasta do żyły czarnej dolnej mogą być konieczne zespolenia omijające - by-passy żyłno-żyłne [19].

Zabieg może wymagać także bardziej skomplikowanego dostępu do guza - torako-brzusznego, zwłaszcza przy dużych nowotworach prawego nadnercza.

W ostatnich latach rozwinęła się laparoskopowa technika usuwania nadnerczy. Laparoskopowa adrenalektomia powinna być zarezerwowana jedynie dla łagodnych guzów kory o średnicy do 3 cm, dla aldosteronoma i pheochromocytoma oraz dla tych pacjentów z nowotworami innych narządów, którzy wymagają adrenalektomii ze względu na obecność przerzutów do nadnercza. Przegląd opublikowanych ostatnio wyników laparoskopowych adrenalektomii wskazuje, że także guzy o średnicy do 10 cm mogą być usunięte laparoskopowo, jeśli zabieg jest wykonywany przez doświadczonego chirurga [20].

W przypadkach miejscowej wznowy raka nadnercza, a także pojedynczych przerzutów np. do wątroby, płuc zaleca się ich usunięcie, gdyż wydłuża to znacząco czas przeżycia chorych [15]. Czynniki pogarszającymi rokowanie w operacyjnych rakach kory nadnerczy są: średnica guza powyżej 12 cm, stwierdzenie 6 lub więcej figur podziałowatych na 12 pól w obrazie histopatologicznym i obecność ognisk wynacznienia wewnątrz guza [17].

#### CHEMIOTERAPIA RAKA KORY NADNERCZA

Rak kory nadnercza jest przeważnie rozpoznawany w zaawansowanych stadiach choroby. U chorych leczonych operacyjnie, a także u tych, u których leczenie to nie jest możliwe ze względu na znaczne zaawan-



sowanie choroby konieczna jest chemioterapia. Wśród różnych leków i różnych schematów terapeutycznych najważniejsze znaczenie ma mitotan.

Mitotan-o'p-DDD [1,1-dichloro-2-(o-chlorofenylo)-2-(p-chlorofenylo)etan] należy do insektycydów. W badaniach na psach wykazano, że ma działanie adrenolityczne, powodując selektywną destrukcję warstwy pasmowatej i siateczkowatej kory nadnerczy [2]. Hamuje syntezę kortyzolu poprzez rozerwanie łańcucha cholesterolu, prekursora wszystkich steroidów nadnerczowych i hamuje 11 beta hydroksylację, etap niezbędny do syntezy steroidów. Podczas stosowania mitotanu zmniejsza się wydalanie kortyzolu i jego metabolitów z moczem, także po stymulacji ACTH. Do terapii raka nadnercza mitotan został wprowadzony po raz pierwszy w 1960 roku przez Bergenstala. Zastosował go u 18 pacjentów z rakiem kory nadnercza, stwierdzając znaczące zmniejszenie masy guza i zmniejszenie sekrecji kortykosteroidów u 7 chorych [5]. Pomimo że zastosowana dawka leku była dość duża – 8-10 g/dobę, co wywołało znaczne działania niepożądane, wyniki tej próby zachęciły Narodowy Instytut Raka do przeprowadzenia dużego badania obejmującego 138 pacjentów. Wyniki tych badań przedstawili Hutter i Kayhoe w 1966 roku, którzy u 34% pacjentów stwierdzili regresję guza podczas stosowania mitotanu w dawce 8 - 10 g/dobę, średnio przez 7 miesięcy. Obserwowali oni liczne objawy niepożądane, głównie ze strony układu pokarmowego i nerwowo-mięśniowego, które ustępowały po przerwaniu terapii. Nie wykazali jednak znaczącego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia w porównaniu z grupą, która nie otrzymywała takiego leczenia [23]. Mimo to przyjęto pogląd, że mitotan jest wskazany w raku nadnercza, a szczególnie u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem kory nadnercza.

We wczesnych latach 70. XX w. Lubitz zastosował mitotan u 115 pacjentów z nieoperacyjnym rakiem kory nadnercza zwiększając dawki leku nawet do 20 g na dobę, aż do wystąpienia objawów niepożądanych. Większość pacjentów otrzymywała 5-10 g/dobę. U 85% pacjentów stwierdzono oczekiwaną odpowiedź biochemiczną w postaci zmniejszenia stężenia glikokortykosteroidów we krwi, a u 61% pacjentów także regresję guza. Przeżywalność w opisanym grupie była dwukrotnie wyższa, niż w innych wcześniejszych doniesieniach. Wiązano to z krótszym okresem, jaki upłynął od rozpoznania raka do włączenia mitotanu [2].

Szczególny entuzjazm dla terapii mitotanem przypada na połowę lat 80. ub. w., kiedy to Bowen opisał całkowitą remisję guza u jednego pacjenta i przytoczył 7 podobnych przypadków z piśmiennictwa [9]. Wyniki

następnych badań, na dużo większym materiale były mniej obiecujące. Częściową odpowiedź na terapię stwierdzono u 19% do 44% przypadków. Nie obserwowano całkowitych remisji choroby [34]. W kilku opublikowanych badaniach nie osiągnięto znaczącego wydłużenia czasu przeżycia, nawet u tych pacjentów, u których była dobra odpowiedź na terapię mitotanem oceniana badaniami hormonalnymi i obrazowymi [46]. W latach 80.ub.w. powstała koncepcja zastosowania mitotanu jako składnika złożonej terapii adiuwantowej. Równocześnie zróżnicowano dawki leku obniżając je w grupie chorych bez przerzutów, aby uniknąć działań niepożądanych i tym samym umożliwić wydłużenie czasu trwania terapii. Schteingart porównał stosowanie mitotanu w dawce 1-2 g na dobę u pacjentów bez przerzutów oraz w dawce 6-10 g na dobę w grupie z przerzutami lub z nawrotem guza z chorymi, którzy po leczeniu operacyjnym nie otrzymywali leku. Wykazał, że po leczeniu mitotanem przeżywalność była 4 razy dłuższa. Najdłuższe przeżycie obserwowano u pacjentów po całkowitej resekcji pierwotnego guza z adiuwantową terapią mitotanem [40]. Skuteczne leczenie mitotanem potwierdzili także Venkatesh i współpr., którzy stwierdzili, że 6 z 7 pacjentów po operacji raka nadnercza, stosując adiuwantową terapię mitotanem przeżyło 1-4 lat [45].

Wyniki badań nad efektywnością mitotanu w raku nadnercza przeprowadzonych w innych ośrodkach przedstawiają się mniej korzystnie. W badaniach autorów francuskich, które obejmowały 105 chorych mitotan podawano 37 pacjentom, przez co najmniej 2 miesiące. U 8 z nich, tj. u 22% wystąpiła częściowa remisja, która trwała 5 - 24 miesięcy. Nie stwierdzono wpływu mitotanu na wydłużenie czasu przeżycia [34]. Podobne wyniki terapii opisywali Pommier i Brennan, którzy jedynie u 7 z 29 chorych, tj. u 24% uzyskali częściową remisję po mitotanie, a czas remisji nie był znacząco dłuższy niż w grupie nieleczonej farmakologicznie [38]. W 1993 roku autorzy amerykańscy także nie stwierdzili znaczącego wydłużenia czasu przeżycia wskutek leczenia mitotanem. Tylko u jednego z 8 chorych, którzy otrzymywali terapię adiuwantową wystąpiła całkowita remisja, trwająca 2 lata [44]. Podobne wyniki opublikowano w 1999 roku we włoskich badaniach u 26 pacjentów z rakiem nadnercza. Stwierdzono, że leczenie mitotanem nie powodowało istotnych różnic w czasie trwania remisji i przeżywalności chorych [4]. Skuteczność stosowania mitotanu pozostaje zatem wciąż niepewna. Problemem jest także duża toksyczność leku, co stanowi główną przeszkodę w terapii chorych z rakiem kory nadnercza. U 79% pacjentów pojawiają się objawy niepożądane, takie jak jadłowstręt, nudności, wymioty

i biegunka, a także częste jest łysienie. U 50% występują stany depresyjne, ból i zawroty głowy, drżenie mięśni, niekiedy splątanie. U 15% występuje „rush” skóry. Mitotan może powodować wydłużenie czasu krwawienia, leukopenię, małopłytkowość [18]. Obserwowano także ciężką hipercholesterolemię i hipertrójglicydemię, które ustępowały po odstawieniu leku [7].

Van Slooten i współpracownicy określili toksyczne i nietoksyczne stężenia leku poprzez oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi. Autorzy ci próbowali ustalić zależność pomiędzy stężeniem mitotanu w surowicy, a uzyskanym efektem terapeutycznym. W ich retrospektywnych badaniach, obejmujących 34 pacjentów w zaawansowanym stadium raka stwierdzono wzrost przeżywalności u tych chorych, u których mitotan osiągnął poziom 14  $\mu\text{g/ml}$ . Nie obserwowano takich wyników, gdy poziom mitotanu był niższy niż 10  $\mu\text{g/ml}$ . Stężenia przekraczające 20  $\mu\text{g/ml}$ , powodowały objawy niepożądane ze strony układu nerwowo-mięśniowego. Niestety różnica pomiędzy stężeniem terapeutycznym, a tym, które było prawdopodobnie nieskuteczne jest, jak widać niewielka. Autorzy podkreślają znaczenie mierzenia stężenia leku w surowicy celem utrzymania go nieco powyżej 14  $\mu\text{g/ml}$  [43].

Autorzy holenderscy, stosując mitotan u 62 chorych po leczeniu operacyjnym również potwierdzili korzystny wpływ tego leku na przeżywalność, co zależało prawdopodobnie od osiągnięcia stężenia leku powyżej 14  $\mu\text{g/ml}$ . Stwierdzono, że uzyskanie poziomu progowego mitotanu w surowicy wydaje się ważnym czynnikiem korzystnie wpływającym na rokowanie [16].

Kasperlik-Załuska i wspólr. w badaniach obejmujących 2 grupy chorych z rakiem nadnercza, liczących po 13 osób wykazali, że lepszy wynik adiuwantowej terapii mitotanem był w tej grupie, w której leczenie to podejmowano bezpośrednio po zabiegu. Autorzy zwrócili także uwagę na wciąż nierozstrzygnięty problem określenia optymalnego czasu stosowania terapii w grupie chorych po resekcji guza, bez nawrotów choroby [28].

W podsumowaniu dotychczasowych wyników badań można stwierdzić, że mitotan może być stosowany u chorych z hormonalnie czynnym rakiem nadnercza w przygotowaniu do leczenia operacyjnego, bezpośrednio po leczeniu operacyjnym, a także u chorych z nieoperacyjnymi rakami zarówno hormonalnie czynnymi jak i tymi, które nie wydzielają hormonów. Optymalną dawką leku jest prawdopodobnie taka, która powoduje, że stężenie leku osiąga poziom w surowicy powyżej 14  $\mu\text{g/ml}$ . Leczenie powinno być długotrwałe, ale wielkość dawki podtrzymującej i czas

zaprzeczenia stosowania mitotanu w przypadkach całkowitej remisji choroby nie zostały do tej pory ustalone. Nieznane są dotąd czynniki, które determinują dobrą odpowiedź chorego na terapię adreostatyczną. Po prawie 40 latach doświadczeń ze stosowaniem mitotanu wiedza na ten temat jest wciąż niewystarczająca i problem wymaga dalszych badań.

Niektórzy autorzy zalecają stosowanie mitotanu w połączeniu z innymi lekami cytostatycznymi. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że mitotan może usuwać oporność na leczenie cytostatyczne innymi lekami, co dało racjonalne podstawy do połączenia mitotanu z innymi lekami cytostatycznymi w terapii zaawansowanego raka kory nadnerczy [1]. Komórki raka kory nadnerczy charakteryzuje silna ekspresja genu *MDR-1*, odpowiedzialnego za wystąpienie wielolekowej oporności. Produktem genu jest P-glikoproteina, ułatwiająca eliminację leków cytostatycznych.

W badaniach na liniach komórkowych mitotan częściowo odwraca zależną od genu *MDR-1*/P-glikoproteiny wielolekową oporność poprzez zmniejszenie eliminacji leków, co teoretycznie umożliwia łączoną terapię z zastosowaniem mitotanu i leków cytostatycznych. Należy zaznaczyć, że gen *MDR-1* nie ma związku z opornością na cisplatynę. Oprócz mitotanu, dotychczas próbowano zastosować kilkanaście innych leków cytostatycznych, uzyskując obiektywną odpowiedź u 10-40% chorych [2]. Lekami wykazującymi antyproliferacyjne działanie w przypadku raka kory nadnerczy są: doksorubicyna, cyklofosfamid, 5-fluorouracyl, etopozyd (VP16), cisplatyna i suramina. Stosowano chemioterapię jedno- lub wielolekową, z których ta druga okazała się bardziej skuteczna.

Jednym z leków, który zastosowano w leczeniu zaawansowanego raka kory nadnercza była suramina (lek stosowany przeciwko *Trypanosoma*), która kumuluje się w korze nadnerczy. *In vitro* ma działanie cytostatyczne, zmniejsza wytwarzanie steroidów. W eksperymencie obejmującym 21 pacjentów pozytywna odpowiedź na lek wystąpiła tylko u 14% chorych, stwierdzono jednakże poważne objawy niepożądane, dlatego zaniechano jego stosowania.

Innym lekiem, który eksperymentalnie zastosowano w grupie 18 pacjentów z rakiem kory nadnerczy z obecnością przerzutów, u których nastąpiła progresja choroby przy stosowaniu mitotanu był gossypol. Jest to spermatotoksyna otrzymywana z oleju nasion bawełny. Wykazano, że hamuje on rozwój ludzkiego raka kory nadnerczy u myszy. Lek wywołuje łagodne objawy niepożądane i może być podawany doustnie u



pacjentów ambulatoryjnych. Bywa stosowany przez mężczyzn w Chinach jako środek antykoncepcyjny. Wyniki badań z zastosowaniem gossypolu przez minimum 6 tygodni wykazały u około 15% chorych częściową, trwałą remisję. Prawdopodobnie lek działa cytotoksycznie pośrednio poprzez hamowanie tlenowej fosforylacji i destrukcję mitochondriów. Lek ten nie znalazł szerszego zastosowania w chemioterapii raka nadnerczy.

Lekiem, który jest szeroko stosowany w tej chorobie jest doksorubicyna. Po raz pierwszy została zastosowana w 1980 roku w małej grupie pacjentów z rakiem kory nadnerczy, ale liczba uzyskanych remisji była początkowo niewielka, bo 12,5% i zwiększyła się do 19% wraz ze zwiększeniem dawki leku do 60 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie. Nie stwierdzono istotnej skuteczności tego leku stosowanego w monoterapii i to zarówno w przypadkach guza wytwarzającego hormony, jak i w przypadkach z guzami nadnerczy hormonalnie nieczynnymi [2]. Lek ten znalazł zastosowanie w polichemioterapii.

W połowie lat 80. XX w. opublikowano dane dotyczące wystąpienia remisji raka nadnercza po zastosowaniu cisplatyny. W badaniach przeprowadzonych w 1993 r. przez grupę SWOG (Southwest Oncology Group) cisplatyna w dawce 75-100 mg/m<sup>2</sup>, podawana co 3 tygodnie wraz z mitotanem (4 g/dobę), powodowała u 30% chorych z przerzutami raka nadnercza wystąpienie remisji trwającej średnio 8 miesięcy. Lepsze wyniki uzyskiwano podczas stosowania większych dawek cisplatyny [10]. Objawy niepożądane terapii dotyczyły najczęściej przewodu pokarmowego, nerek, zaburzeń neurologicznych.

Większość autorów uważa, że chemioterapia raka kory nadnercza z użyciem jednego leku cytostatyycznego nie wydaje się racjonalnym postępowaniem. Większą skuteczność obserwowano w przypadkach, w których zastosowano polichemioterapię. Pierwsze badania z użyciem kilku leków cytotoksycznych, przeprowadzone przez Van Slootena i współpracowników w 1983 roku w grupie 11 chorych, oparte były na cisplatynie, doksorubicynie i cyklofosfamidzie. Uzyskano tylko 18% częściowych remisji. W badaniach Schlumbergera i współpracowników, opublikowanych w 1991 roku, podczas stosowania podobnego schematu leczenia, w którym cyklofosfamid zastąpiono 5-fluorouracylem, w grupie 13 chorych uzyskano 1 całkowitą remisję trwającą ponad 42 miesiące oraz 4 częściowe remisje [2]. Inni autorzy stwierdzili nieco większą skuteczność stosując połączenie cisplatyny z etopozydem [11, 26]. Hesketh i współpracownicy do powyższego schematu dołączyli bleomycynę u 4 chorych, uzyskali

1 całkowitą i 2 częściowe remisje [21]. Zidon i współpracownicy u jednego chorego po leczeniu cisplatyną i etopozydem, po nieskutecznej wcześniejszej terapii mitotanem, uzyskali całkowitą remisję [48]. Bonacci i współpracownicy zastosowali odwrotną kolejność podawania leków. U 18 pacjentów z zaawansowanym rakiem kory nadnerczy najpierw podali cisplatynę z etopozydem, a następnie mitotan, uzyskując 3 całkowite i 3 częściowe remisje, co stanowi 33%. Cisplatynę podawano w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>, etopozyd –100 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni co 4 tygodnie, mitotan w dawce 3-9 g/dobę. U wszystkich chorych monitorowano stężenie mitotanu w surowicy tak, by utrzymywać poziom terapeutyczny sięgający 14 µg/ml. U wszystkich chorych występowały nudności, u prawie połowy supresja szpiku, objawy neurologiczne u jednego chorego [8]. Ze względu na to, że w większości cytowanych powyżej badań okresy uzyskanych remisji były stosunkowo krótkie autorzy sugerują konieczność podejmowania kolejnych prób terapii z zastosowaniem innych kombinacji leków [2].

Wyniki wielośrodkowych badań "Study of Adrenal Cancer" włoskiej grupy, opublikowane w 1998 roku wskazują na stosunkowo lepszą skuteczność terapii złożonej z etopozydu, doksorubicyny i cisplatyny (EDP) w połączeniu z mitotanem [7]. Leki cytostatyczne podawano w cyklach, co 4 tygodnie dożylnie. W dniach od 5 do 7 podawano cisplatynę w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> i etopozyd w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>. Doksorubicynę stosowano w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> w 1 i 8 dniu cyklu leczenia. Mitotan przyjmowany był w sposób ciągły, bez przerw w dawce 1-4 g na dobę. Wśród 28 chorych z rakiem nadnercza, którzy nie mogli być radykalnie zoperowani z powodu znacznego lokalnego zaawansowania choroby lub z powodu przerzutów uzyskano 2 całkowite i 13 częściowych remisji, co łącznie stanowi 54%. Stabilizację choroby uzyskano u kolejnych 8 chorych, a u 5 pacjentów nastąpiła progresja. Czas do wystąpienia objawów świadczących o progresji choroby u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wyniósł 2 lata. Remisję uzyskano u chorych zarówno z czynnymi hormonalnie, jak i „niemymi” guzami. Jednego pacjenta z częściową remisją i 4, u których uzyskano stabilizację choroby, poddano po chemioterapii radykalnemu zabiegowi. Terapia wg schematu EDP i mitotan była dość dobrze tolerowana, choć dodanie mitotanu zwiększyło liczbę działań niepożądanych, co zmusiło badaczy do zmniejszenia wcześniej planowanej dawki mitotanu do 4 g na dobę. Najczęściej zgłaszane dolegliwości dotyczyły przewodu pokarmowego i zaburzeń neurologicznych. Wszyscy pacjenci otrzymywali hydrokortyzon w zapobieganiu niewydolności nadnerczy, a niektórzy także mineralokortykoidy. Autorzy w podsumowaniu powyższych badań stwierdzili, że chemioterapia wg

schematu EDP z mitotanem wydaje się dość skuteczna a jej wyniki powinny być szerzej przebadane na większej grupie pacjentów [7].

Badacze z National Cancer Institute i National Institutes of Health w Bethesda, przedstawili wyniki II fazy badań nad zastosowaniem kombinowanej chemioterapii wraz z chirurgiczną resekcją w leczeniu zaawansowanego raka kory nadnerczy [1]. Autorzy w badaniach *in vitro* stwierdzili dużą skuteczność mitotanu jako antagonisty P-glikoproteiny, która w dużym stężeniu występuje u chorych z rakiem kory nadnerczy, wywołując oporność na stosowane leki cytotoksyczne. U 36 chorych z rakiem kory nadnerczy z obecnymi przerzutami zastosowali dożylne wlewy doksorubicyny, winkrystyny i etopozydu z doustnie podawanym mitotanem i chirurgiczną resekcją. U 11 chorych nie przeprowadzono wcześniej resekcji pierwotnego guza. U 53% pacjentów raki były hormonalnie czynne. Pacjenci otrzymywali mitotan w średniej dawce dobowej 4-6 g i łącznie 96 infuzji doksorubicyny (10 mg/m<sup>2</sup>/dobę), etopozydu (75 mg/m<sup>2</sup>/dobę) i winkrystyny (0,4 mg/m<sup>2</sup>/dobę). Remisje uzyskano u 8 pacjentów, tj. u 22%, w tym jedna była całkowita, 4 częściowe i 3 słabe. Czas remisji wyniósł średnio 12,4 miesiący. Średni czas przeżycia chorych, u których nie uzyskano remisji wyniósł 11,6 miesiący. U 8 chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie średni czas przeżycia wyniósł 34,3 miesiące. W podsumowaniu wyników leczenia autorzy nie potwierdzają, że łączona chemioterapia ma zdecydowaną wyższość nad terapią samym mitotanem. Podkreślają także, że konieczne jest poszukiwanie nowych skutecznych antagonistów glikoproteiny P [1].

W niedawno ogłoszonych wynikach badań wykazano, że cytotoksyczność doksorubicyny, epidoksorubicyny, etopozydu i cisplatyny jest większa w obecności pochodnej kwasu karboksyindazolowego – lomidaminy niż mitotanu [2]. Jeśli poprawi ona kliniczną skuteczność tych leków, to może okazać się alternatywą dla terapii opartej na mitotanie.

Inne leki, poza wyżej wymienionymi preparatami adrenostatycznymi, mogą mieć jedynie znaczenie wspomagające w leczeniu objawowym raków nieoperacyjnych i niereagujących na dotychczas zalecane metody. Do leków tych można zaliczyć inhibitory steroidogenezy, takich jak metopiron, który nie jest lekiem cytotoksycznym, a jego działanie jest odwracalne. Nieco ważniejszą rolę w terapii wspomagającej hormonalnie czynnego raka nadnercza może odgrywać ketokonazol. Jest to pochodna imidazolu o działaniu przeciwgrzybiczym. Hamuje steroidogenezę nadnerczową i gonadalną poprzez hamowanie

11-β hydroksylazy i 18-hydroksylazy wpływając na cytochrom P-450. Działa wolniej niż metopiron, ale ma zdecydowaną przewagę, jeśli chodzi o redukcję krążących w surowicy steroidów, a szczególnie androgenów. Jest też potężnym inhibitorem syntezy cholesterolu. Niestety, poważnym mankamentem ketokonazolu jest jego hepatotoksyczność. Lek uznany jest za szczególnie skuteczny w usuwaniu objawów hiperkortyzolemii, towarzyszących hormonalnie czynnemu rakowi kory nadnerczy. Ketokonazol prawdopodobnie ma również słabe działanie antyproliferacyjne [2].

Aminoglutetymid, kolejny lek hamujący steroidogenezę - blokuje konwersję cholesterolu do pregnenolonu we wszystkich tkankach, zmniejszając tym samym syntezę kortyzolu, mineralokortykoidów i steroidów płciowych. Ponadto hamuje enzym aromatazę, prowadząc do nasilonego działania antyestrogenowego, co wykorzystuje się w leczeniu raka piersi. Zastosowanie tego leku ograniczają liczne działania niepożądane, takie jak gorączka, „rush” skóry, objawy hipotyreozy [18].

Pewne nadzieje w paliatywnym leczeniu bardzo zaawansowanych przypadków raka nadnercza z nasilonymi objawami klinicznymi hiperkortyzolemii, może budzić zastosowanie antagonistów receptora glukokortykoidowego. Badany obecnie RU 486 (mifepriston) jest silnym antagonistą receptora glukokortykoidowego, który może być skuteczny w usuwaniu klinicznych objawów hiperkortyzolemii poprzez blokowanie receptorów glikosteroidowych, nie zmniejszając syntezy tych steroidów [2]. Ograniczeniem zastosowania tego leku będą zapewne trudności z określeniem jego dawki terapeutycznej, gdyż w czasie leczenia stężenie kortyzolu nie obniża się.

Radioterapia nie jest zalecana jako leczenie zasadnicze, wspomagające zabieg operacyjny czy chemioterapię raka nadnercza. Naświetlania stosuje się tylko w leczeniu paliatywnym przerzutów do kości [30].

Podsumowując dotychczasowe dane piśmiennictwa z ostatnich lat można stwierdzić, że postęp w terapii zaawansowanego raka kory nadnerczy jest niewielki. Tym bardziej istotne jest dążenie do jak najwcześniejszej diagnozy, co pozwoli na radykalne leczenie operacyjne guza. Również wczesna diagnoza wznowy choroby pozwala na przeprowadzenie powtórnego zabiegu. Niewielki postęp odnotowuje się w chemioterapii zaawansowanych postaci raka nadnercza. Aby poprawić skuteczność tej metody leczenia konieczne są dalsze wieloosrodkowe badania nad optymalizacją terapii adiuwantowej. Duże nadzieje na przyszłość wiąże się z rozwojem genetyki i medycyny molekularnej.





## PIŚMIENNICTWO

- [1] Abraham J., Bakke S., Rutt A., Meadows B., Merino M., Alexander R., Schrupp D., Bartlett D., Choyke P., Robey R., Hung E., Steinberg S., Bates S., Fojo T. 2002: A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: continuous infusion of doxorubicin, incrusting and etoposide with daily mitotane as a P-glycoprotein antagonist. *Cancer* 1994; 23333-23343.
- [2] Ahlman H., Khorram-Manesh A., Jansson S., Wangberg B., Nilsson O., Jacobsson C., Lindstedt S.: Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. *World J. Surg.* 2001, 25: 927-933.
- [3] Babińska A., Linde J., Sworczak K.: Incidental discovered adrenal mass (incidentaloma) - contemporary opinion. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000, 104: 391-400.
- [4] Barzon L., Scaroni C., Sonino N., Fallo F., Paoletta A., Boscaro M.: Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84: 520-528.
- [5] Bergenstal D., Hertz R., Lipsett M., Moy R.: Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p'-DDD. *Ann. Intern. Med.* 1960, 53: 672-682.
- [6] Bergstorm M., Bonasera T., Lu L., Bergstorm E., Backlin C., Juhlin C., Langstorm B.: In vitro and in vivo primate evaluation of carbon -11-etomidate and carbon-11-metomidate as potential tracers for PET imaging of the adrenal cortex and its tumors. *J. Nucl. Med.* 1998, 39: 982-987.
- [7] Berruti A., Terzolo M., Pia A., Angeli A., Dogliotti L.: Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group of the study of Adrenal Cancer. *Cancer*, 1998, 83: 2194-2200.
- [8] Bonacci R., Gliotti A., Baudin E., Wion-barbot N., Emy P., Bonnay M., Cailleux A. F., Nakib I., Schlumberger M.: Cytotoxic therapy with etoposide and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma. *Revue de Médecine Interne*. Br. J. Cancer, 1988, 78: 546-549.
- [9] Bowen E., Vermorken J., Van Slooten H., Pinedo H.: Complete response of metastasized adrenal cortical carcinoma with o,p'-DDD: case report and literature review. *Cancer* 1984, 55: 260-269.
- [10] Bukowski R. M., Wolfe M., Levine H. S., Crawford D. E., Stephens R. L., Gaynor E., Harker W. G.: Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1993, 11: 161-165.
- [11] Burges M. A., Legha S. S., Sellin R. V.: Chemotherapy with cisplatin and etoposide (UP16) for patients with advanced adrenal cortical carcinoma (ACC). *Proc. Ann. Soc. Clin. Oncol.* 1993, 12: 188-194.
- [12] Connor M., Fergusson-Smith M.: Podstawy genetyki medycznej. PZWL Warszawa 1998: 212-233.
- [13] Dackiw A. P., Lee J. E., Gagel R. F., Evans D. B.: Adrenal cortical carcinoma. *World J. Surg.* 2001, 25: 914-926.
- [14] Dalbey W., Nettesheim P., Griesemer R., Caton J., Guerin M.: Chronic inhalation of cigarette smoke by F344 rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 1980, 64: 383-393.
- [15] DeVita V. Jr., Hellman S., Rosenberg S.: Treatment of adrenal cortical neoplasms. In *Cancer: principles and practice of oncology*. Eds. DeVita V., T., Hellman S., Rosenberg S.A., 6th edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2001: 1777-1779.
- [16] Haak H., Hermans J., Van de Velde C., Lentjes E., Gosling B., Fleuren G.: Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br. J. Cancer* 1994, 69: 947-951.
- [17] Harrison L., Gaudin P., Brennan M.: Pathologic features of prognostic significance for adrenocortical carcinoma after curative resection. *Arch. Surg.* 1999, 134: 181-185.
- [18] Hartwig W., Kasperlik-Zaluska A.: Kortykotropina, hormony kory nadnerczy i adrenostatyki. W: *Leczenie hormonami i pochodnymi hormonów*. Red. Pawlikowski M., PZWL, Warszawa, 1988: 91-123.
- [19] Hedican S., Marshall F.: Adrenocortical carcinoma with intracranial extension. *J. Urol.* 1997, 158: 2056-2065.
- [20] Heniford B., Arca M., Walsh R., Gill I.: Laparoscopic adrenalectomy for cancer. *Semin. Surg. Oncol.* 1999, 16: 293-299.
- [21] Hesketh P. J., McCaffrey R. P., Finkel H. F., Lamon S. S., Griffing G. T., Melby J. C.: Cisplatin based treatment of adrenocortical carcinoma. *Cancer Treat. Rep.* 1987, 71: 2221-2225.
- [22] Hsing A. W., Nam J. M., Co-Chien H. T., McLaughlin J. K., Fraumeni J. F. Jr.: Risk factors for adrenal cancer: an exploratory study. *Int. J. Cancer* 1996, 72: 145-151.
- [23] Hutter A. M., Jr., Kayhoe D. E.: Adrenal cortical carcinoma: results of treatment with o,p'-DDD in 138 patients. *Am. J. Med.* 1966, 41: 581-592.
- [24] Icard P., Chapuis Y., Andreassian B., Bernard A., Proye C.: Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. *Surgery* 1992; 112: 972-979.
- [25] Ignaszak-Szczepaniak M., Sawicka J., Sowiński J., Horst-Sikorska W.: Genetyczne uwarunkowania rozwoju nowotworów kory nadnerczy. *Endokrynol. Pol.* 2003, 54, 3:339-346.
- [26] Johnson D. H., Greco F.A.: Treatment of metastatic adrenal cortical carcinoma with cisplatin and etoposide (VP16). *Cancer* 1986, 58: 2198-2202.
- [27] Kasperlik-Zaluska A.: Adrenocortical tumors – the principles of diagnostics and treatment. *Endokrynol. Pol.* 1999, 50: 113-117.
- [28] Kasperlik-Zaluska A., Migdalska B., Zgliczyński S., Makowska A.: Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 1995, 75: 2587-2591.
- [29] Kasperlik-Zaluska A., Rosłonowska E., Słowińska-Strzednicka J., Krassowski J., Zgliczyński W., Jeske W., Tolloczko T., Otto M., Polański J., Ślapa R., Cichoński A.: Adrenal incidentaloma an oncological or endocrinological problem? A report on 771 patients studied in a single endocrinological unit. 6-th European Congress of Endocrinology. Lyon, 26-30 April 2003. Abstract Book: P0008.
- [30] Kopf D., Goretzki P., Lehert H.: Clinical management of malignant adrenal tumors. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2001, 127:143-155.
- [31] Lee J., Berger D., El-Naggar A., Hickey R., Vassilopoulou-Sellin R., Gagel R., Borgess M., Evans D.: Surgical management, DNA content and patient survival in adrenal cortical carcinoma. *Surgery* 1995, 118: 1090-1098.
- [32] Lee J., Evans D., Hickey R., Sherman S., Gagel R., Abbruzzese M., Abbruzzese J.: Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. *Surgery* 1998, 124:115-119.
- [33] Lizakowska-Kmieć M., Sworczak K.: Adrenal carcinoma – progress in diagnosis and therapy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1995, 94: 525-531.
- [34] Luton J., Cerdas S., Billaud L., Thomas G., Guilhaume B., Bertagna X., Laudat M., Louvel A., Chapuis Y., Blondeau P., Bonnin A., Bricaire H.: Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors and the effect of mitotane therapy. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322: 1195-1201.
- [35] Mantero F., Arnaldi G.: Management approaches to adrenal incidentalomas; a view from Ancona, Italy. *Endocr. Metab. Clin. North Am.* 2000, 29:107-112.
- [36] Noble E., Hochachka G., King D.: Spontaneous and estrogen-produced tumors in Nb rats and their behavior after transplantation. *Cancer Res.* 1975, 35:766-780.
- [37] Norton J. A.: Adrenal tumors. In: *Cancer: principles and practice of oncology*. Eds.: DeVita V. Jr., Hellman S., Rosenberg S. 5th edition. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997:1659-1669.
- [38] Pommier R., Brennan M.: An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery*, 1992, 112:963-970.
- [39] Proye C., Pattou F.: Adrenocortical carcinoma: nonfunctioning and functioning. In: *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia, Saunders, 1997:490-496.
- [40] Scheingart D., Motazed A., Noonan R., Thompson N.: Treatment of adrenal carcinoma. *Arch. Surg.* 1982, 117:1142-1152.

- [41] Słapa R., Jakubowski W., Dąbrowska E., Januszewicz A.: Diagnostyka obrazowa guzów nadnerczy: różnicowanie zmian o charakterze złośliwym z guzami łagodnymi nadnerczy. *Rez. Mag. Med.* 1997, 5:16-20.
- [42] Stratakis C., Chrousos G.: Adrenal cancer. *Endocr. Metab. Clin. North Am.* 2000, 29:1-12.
- [43] Van Slooten H., Moolenaar A., Van Seters A., Smeek D.: The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p-DDD; prognostic implications of serum levels monitoring. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1984, 20:47-53.
- [44] Vassilopoulou-Sellin R., Guinee V., Klein M., Taylor S., Hess K., Schultz P., Samaan N.: Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. *Cancer* 1993, 71:3119-3123.
- [45] Venkatesh S., Hickey R., Sellin R., Fernandez J., Samaan A.: Adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 1989, 64:765-770.
- [46] Wooten M., King D.: Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993, 72:3145-3155.
- [47] Yano T., Linehan M., Anglard P., Lerman M., Lambert D., Stein C., Robertson C., LaRocca R., Zbar B.: Genetic changes in human adrenocortical carcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989, 81:518-524.
- [48] Zidon J., Shpendler M., Robinson E.: Treatment of metastatic adrenal cortical carcinoma with etoposide (VP16) and cisplatin after failure with o,p-DDD. *Am. J. Clin. Oncol.* 1996, 19:229-238.

