

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Zlatibor M. Lončar

KLINIČKE I IMUNOHISTOHEMIJSKE  
KARAKTERISTIKE KARCINOMA KORE  
NADBUBREŽNE ŽLEZDE I NJIHOV  
UTICAJ NA PREŽIVLJAVANJE

Doktorska disertacija

Beograd, 2015.

BELGRADE UNIVERSITY  
SCHOOL OF MEDICINE

Zlatibor M. Lončar

CLINICAL AND  
IMMUNOHISTOCHEMICAL  
CHARACTERISTICS OF  
ADRENOCORTICAL CARCINOMAS AND  
THEIR INFLUENCE ON SURVIVAL

Doctoral dissertation

Belgrade, 2015.

Mentor:

Prof. dr Vladimir Đukić, redovni profesor, katedra hirurgije, Medicinski fakultet,  
Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Ivan Paunović, redovni profesor, katedra hirurgije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Svetislav Tatić, redovni profesor, Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
4. Doc. Dr Vladan Živaljević, docent, katedra hirurgije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
5. Prof. dr Nebojša Đorđević, redovni profesor, katedra hirurgije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

*Nađi*

*i*

*Mariji*

Zahvaljujem se

- Mentoru: Prof. dr Vladimiru Đukiću
- Članovima komisije:
  - Prof. dr Ivanu Paunoviću
  - Prof. dr Svetislavu Tatiću
  - Prof. dr Tatjani Pekmezović
  - Doc. Dr Vladanu Živaljeviću
  - Prof. dr Nebojši Đorđeviću
- Asistentu dr Dušku Dunderoviću, Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, na imunohistohemijskoj obradi preparata
- Zaposlenima u Urgentnom Centru i Centru za endokrinu hirurgiju KCS u Beogradu
- Nastavnicima i saradnicima Instituta za epidemiologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
- porodici

# KLINIČKE I IMUNOHISTOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA KORE NADBUBREŽNE ŽLEZDE I NJIHOV UTICAJ NA PREŽIVLJAVANJE

## **Rezime:**

*Uvod:* Karcinomi kore nadbubrežne žlezde su agresivni tumori sa lošom prognozom, uprkos multimodalnom tretmanu koji se primenjuje u njihovom lečenju. Veoma su retkici zbog toga još uvek nedovoljno istraženi.

*Cilj:* Cilj našeg rada je da se odrede osnovne demografske, kliničke i imunohistopatološke karakteristike obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde, prikažu opšte stope preživljavanja, analizira uticaj pojedinih prognostičkih faktora na dužinu preživljavanja i identifikuju pozitivni i negativni prediktori preživljavanja.

*Materijal i metod rada:* Istraživanjem su obuhvaćena 72 pacijenta (42 žene i 30 muškaraca) sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde. Analizirane su demografske i kliničke karakteristike obolelih, karakteristike tumora, primenjena terapija i preživljavanje kod obolelih. Posebno su analizirane imunohistohemijske karakteristike tumora i njihovo bojenje na sledeće markere: MMP9, melan A, inhibin, caltretinin, D240 i synaptophysin kao i marker tumorske proleferacije Ki67. U statističkoj analizi podataka korišćene su Kaplan-Mejerove krive preživljavanja i log rank test, radi određivanja opštih i specifičnih stopa preživljavanja i Cox-ov regresioni model.

*Rezultati:* Prosečna starost obolelih je iznosila 50 godina. Samo 2 (3,1%) obolela su dijagnostikovana u I stadijumu bolesti, dok je skoro polovina bila u II stadijumu bolesti. Prosečni dijametar tumora iznosio je 98 mm, a prosečna težina 322 grama. U vreme postavljanja dijagnoze regionalne limfogene metastaze je imalo 12%, a udaljene metastaze 9% obolelih. Približno podjednako karcinom kore je bio lokalizovan u levoj i desnoj nadbubrežnoj žlezdi. Dve trećine obolelih je operisano kroz subtotalnu laparotomiju, jedna četvrtina transdorzalnim pristupom, a niko nije operisan endoskopskim pristupom. Kod skoro 90% obolelih načinjena je potencijalno radikalna operacija (adrenalektomija sa ili bez resekcije okolnih organa). Terapija mitotanom je bila jedina vrsta hemioterapije koja je sprovedena kod obolelih. Oko četvrtina obolelih je imalo hormonski aktivni karcinom kore nadbubrežne žlezde. U vreme kada je studija završena skoro polovina obolelih je još uvek bila živa. Jednogodišnje preživljavanje kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde je iznosilo 52,5%, petogodišnje 41,1%, a desetogodišnje preživljavanje 16,4%. Medijana

preživljavanja je iznosila 36 meseci. Prema rezultatima univarijantne analize, kod obolelih od karcinomom kore nadbubrežne žlezde, faktori povezani sa dužinom preživljavanja su: pol obolelih, uzrast obolelih, stadijum bolesti, težina tumora, prisustvo limfogenih i udaljenih metastaza, lokalna infiltrativnost tumora, hirurški pristup i upotreba mitotana. Kada je urađena multivarijantna logistička regresiona analiza u koju su uključene sve varijable koje su bile povezane sa dužinom preživljavanja kod obolelih od karcinoma nadbubrežne žlezde na nivou značajnosti  $p \leq 0,1$ , kao nezavisni prediktori preživljavanja izdvojile su se limfogene metastaze (RR=7,37, 95%CI=2,31-23,48) i primena mitotana (RR=0,11, 95%CI=0,04-0,27). S obzirom da je primena mitotana terapijski postupak koji se sprvodi posle hirurškog lečenja, u cilju identifikacije preoperativnih nezavisnih prediktora preživljavanja urađena je još jedna multivarijantna logistička regresiona analiza u koju nije uključen mitotan. Tada su se, kao nezavisni negativni prediktori preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde, izdvojile limfogene metastaze (RR=2,74, 95%CI=1,01-7,45) i lokalni infiltrativni rast tumora (RR=2,61, 95%CI=1,19-5,76). Kod svih ispitanika je nađeno kraće preživljavanja ukoliko je tumor imao negativno bojenje na primenjene imunohistohemijske markere. Prema univarijantnoj regresionoj analizi i log rank testu od imunohistohemiskih markera sa dužinom preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde statistički značajno su povezani: inhibin, D249 i synaptophysin kao i marker tumorske proliferacije Ki 67.

*Zaključak:* Negativni prediktori preživljavanja kod obolelih sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde su prisustvo regionalnih limfnih metastaza i infiltrativni rast tumora, dok je pozitivan prediktor preživljavanja postoperativna terapija mitotanom. Negativni rezultati imunohistohemijskog bojenja na inhibin, marker D240 i synaptophysin kao i Ki67 preko 7% su povezani sa lošijom prognozom kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

*Ključne reči:* karcinom nadbubrežne žlezde, hirurgija, endokrinologija, imunohistohemija, preživljavanje, prognostički faktori, tumorski markeri.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

## **CLINICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ADRENOCORTICAL CARCINOMA AND THEIR INFLUENCE ON SURVIVAL**

### **Summary:**

*Introduction:* Adrenocortical carcinomas (ACC) are aggressive tumours with poor prognosis, even with multimodal treatment that is used in their treatment. Since they are rare tumours they have not been studied sufficiently.

*Aim:* The aim of our study was to examine demographic, clinical and immunohistochemical characteristics of patients with ACC, to determine general survival rates, analyse the effect of certain prognostic factors on the survival rate, as well as to identify positive and negative predictors of survival.

*Material and methods:* The study included 72 patients (42 women and 30 men) with ACC. We analysed demographic and clinical characteristics of the patients, tumour characteristics, the therapy they received and survival rates of the patients. We also specifically analysed immunohistochemical characteristics of the tumour using the following staining protocols: MMP9, melan A, inhibin, calretinin, D240 and synaptophysin as well as tumour proliferation marker Ki67. In statistical analysis we used Kaplan-Meier's survival curves and log-rank test to estimate general and specific survival rates and the logistic regression model.

*Results:* The mean age of the patients in the study was 50 years. Only two patients (3.1%) were diagnosed in stage I of the disease, while more than half were in stage II of the disease. The mean size of the tumour was 98 mm and mean weight was 322 grams. At time of diagnosis regional lymph metastasis were present in 12% while distant metastasis were present in 9% of patients. ACC was nearly evenly distributed between the left and the right adrenal gland. There was nearly an even distribution between left and right localization of ACC. Two thirds of the patients were operated through a subcostal laparotomy and one quarter through a transdorsal approach. An endoscopic approach was not used in any of the cases. Nearly 90% of the patients were treated with a potentially radical operation (adrenalectomy with or without resection of surrounding tissue). Therapy with mitotane was the only kind of chemotherapy used. A hormonal active tumour was present in quarter of patients with ACC. At the time of the study nearly half of the patients were still alive. One-year survival of patients with ACC was 52.5%, five-year survival was 41.1%, and ten-year



survival was 16.4%. Median survival was 36 months. According to the results of univariate logistic regression analysis, variables that effect survival rate are: gender, age, stage of the disease, tumour weight, presence of lymphatic metastasis and distant metastasis, local tumour invasion, surgical approach and therapy with mitotane. All variables that were statistically associated with the length of survival of patients with ACC in univariate analysis at a level of significance of  $p < 0.1$ , were included in multivariate logistic regression analysis. The results of multivariate logistic regression analysis showed that independent prognostic factors of survival of patients with ACC are the presence of lymphatic metastasis (RR=7.37, 95%CI=2.31-23.48) and therapy with mitotane (RR=0.11, 95%CI=0.04-0.27). Since therapy with mitotane is part of the postoperative treatment of patients with ACC, to be able to identify preoperative independent predictors of survival we also performed another multivariate logistic regression analysis that did not include therapy with mitotane. This analysis identified the following negative predictors of survival: presence of lymphatic metastasis (RR=2.74, 95%CI=1.01-7.45) and local tumour invasion of surrounding tissue (RR=2.61, 95%CI=1.19-5.76). All patients with negative immunohistochemical markers had shorter survival. According to univariate logistic regression analysis and the log rank test, the following immunohistochemical markers were statistically significantly associated with survival length of patients with ACC: inhibin, D240 and synaptophysin as well as the tumour proliferation marker Ki67.

*Conclusion:* Negative predictors of survival for patients with ACC are presence of lymphatic metastasis and local tumour invasion of surrounding tissue. The only positive predictor of survival for patients with ACC was therapy with mitotane. Negative results of immunohistochemical staining of inhibin, D240, synaptophysin and Ki67 of over 7% is associated with poor prognosis of patients with ACC.

*Key words:* adrenocortical cancer, surgery, endocrinology, immunohistochemistry, survival, prognostic factors, tumour markers.

Scientific field: Medicine

The branch of scientific field: Epidemiology

## SADRŽAJ

Uvod .....	1
<i>epidemiologija karcinoma kore nadbubrežne žlezde</i> .....	1
<i>incidentalomi nadbubrežne žlezde</i> .....	2
<i>tumorogeneza karcinoma kore nadbubrežne žlezde</i> .....	4
<i>klinička slika karcinoma kore nadbubrežne žlezde</i> .....	6
<i>dijagnoza karcinoma kore nadbubrežne žlezde</i> .....	8
<i>stadijumi bolesti kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde</i> .....	12
<i>diferencijalna dijagnoza karcinoma kore nadbubrežne žlezde</i> .....	15
<i>patologija karcinoma kore nadbubrežne žlezde</i> .....	16
<i>hirurški pristup tumorima nadbubrežne žlezde</i> .....	21
<i>terapija karcinoma kore nadbubrežne žlezde</i> .....	24
<i>karcinomi kore nadbubrežne žlezde kod dece</i> .....	29
<i>prognoza i prognostički faktori kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde</i> .....	30
Ciljevi rada.....	33
Materijal i metod rada.....	34
Rezultati .....	46
Diskusija .....	89
Zaključci rada.....	106
Literatura.....	107

## Uvod

“Karcinom kore nadbubrežne žlezde je oboljenje koje većina lekara, uključujući i mnoge endokrinologe neće ni videti, a kamoli lečiti tokom svoje medicinske prakse“ (82)

*(Kirshner LS. Editorial: Paradigms for adrenal cancer: think globally, act locally. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 4250-4252.)*

### ***Epidemiologija karcinoma kore nadbubrežne žlezde***

Ovaj postulat možda daje najbolju sliku o karcinomu kore nadbubrežne u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Karcinom kore nadbubrežne žlezde je jedan od ređih malignih tumora uopšte i posle karcinoma paratiroidne žlezde najređi maligni tumor endokrinog sistema. Njegova godišnja incidencija se procenjuje na oko 1-2 na milion stanovnika, ali su koliko je redak sam tumor i podaci u literaturi o njegovoj incidenciji i drugim epidemiološkim karakteristikama retki. (18, 79)

Podataka o incidenciji karcinoma kore nadbubrežne žlezde ima malo, ali se na sreću ona ne povećava i pored povećanja broja dijagnostikovanih tumora nadbubrežne žlezde i većem broju operacija nadbubrežnih žlezdi. Možda je upravo veći broj pravovremenih operacija nadbubrega i razlog što se incidencija karcinoma kore nadbubrežne žlezde čak i lagano smanjuje u Holandiji u poslednjih 20 godina sa 1,3 na 1,0 na milion stanovnika godišnje. (79) U Srbiji nema publikovanih podataka o incidenciji karcinoma kore nadbubrežne žlezde. U Sjedinjenim Američkim Državama godišnje od karcinoma kore nadbubrežne žlezde oboli između 100 i 200 stanovnika. (132)

Karcinomi kore nadbubrežne žlezde se javljaju kod oba pola i u svim uzrastima, ali se u njihovoj uzrastnoj distribuciji uočavaju dva jasna pika, pa možemo reći da ima bifokalno javljanje. Prvi pik se javlja u dečjem uzrastu oko 5 godine života, a drugi pik se javlja oko 50 godine života. Većina obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde je u 5. deceniji života. U dečjem uzrastu se karcinom nešto češće javlja kod dečaka, a u starijoj populaciji obolelih kod osoba ženskog pola, kao i kod većine tumora endokrinog sistema. U adultnoj populaciji odnos žena obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde prema muškarcima se kreće od 1,2-1,5:1 (18, 66, 77, 79) Uzrasno specifična

standardizovana incidencija karcinoma kore nadbubrežne žlezde kod osoba mlađih od 20 godina iznosi 0,2 na milion stanovnika uz prosečnu starost obolelih od 4,1 godinu. (77)

Podaci o mortalitetu su još manje poznati, ali se procenjuje da on iznosi manje od 1 na milion stanovnika. U strukturi umrlih od svih malignih tumora karcinom kore nadbubrežne žlezde učestvuje sa 0,2%, a u strukturi obolelih sa 0,02%. (18, 79) To znači da jedan od 5.000 obolelih od karcinoma ima karcinom kore nadbubrežne žlezde. Letalitet kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde je visoka i on je posle anaplastičnog karcinoma štitaste žlezde najgresivniji karcinom endokrinog sistema.

### ***Incidentalomi nadbubrežne žlezde***

Za razliku od karcinoma kore nadbubrežne žlezde koji su veoma retki, tumori nadbubrežnih žlezdi su znatno češći. Na autopsijskim studijama se tumorske promene u nadbubrežnim žlezdama opisuju u oko 2% slučajeva. (132) Učestalost tumora u nadbubrežnim žlezdama je sve veća, ali se postavlja pitanje da li je ona pokazatelj realnog povećanja broja tumora nadbubrežnih žlezdi ili je veća zahvaljujući širokoj dostupnosti različitih vizualizacionih dijagnostičkih procedura kojima se one mogu uočiti. Naime, nadbubrežne žlezde su duboko položene u retroperitonealnom prostoru, nisu dostupne fizikalnom pregledu, a nekada ni preciznom traskutanom ultrazvučnom pregledu ukoliko se ciljano ne traži promena u njima. Kaže se da kada je Bog stvarao čoveka najviše je voleo nadbubrežne žlezde, zato ih je najbolje i sakrio u čovekovom organizmu. Međutim, zahvaljujući savremenim vizualizacionim dijagnostičkim sredstvima, različitim modalitetima kompjuterizovane tomografije i nuklearnoj magnetnoj rezonanci koje imaju sve širu primenu i koje su široko dostupne u dijagnostici, tumori u nadbubrežnim žlezdama se otkrivaju češće nego što je to bio slučaj ranije. Naime, kada se neka od ovih dijagnostičkih metoda primeni, prilikom pregleda abdomena i/ili grudnog koša, često se kao uzgredan nalaz otkrije i promena u nadbubrežnoj žlezdi. Ovako otkrivene promene se označavaju kao incidentalomi. Incidentalomi se otkrivaju kod 1-3% pacijenta kojima je urađena kompjuterizovana tomografija abdomena. Većina ovih tumora ne zahteva nikakvo lečenje, a pogotovo ne hirurško lečenje, a oni koji su manji od 1 cm u promeru i nisu praćeni kliničkim manifestacijama hiperfunkcije nadbubrežnih žlezdi ne zahtevaju ni dalje kliničko

ispitivanje. Međutim, svi tumori nadbubrežne žlezde koji su veći od 1 cm moraju biti endokrinološki testirani. Hirurško lečenje se sprovodi kod svih hormonski aktivnih tumora nadbubrežne žlezde bez obzira na njihovu veličinu i kod svih tumora koji su veći od 3 cm bez obzira da li su oni hormonski aktivni ili nisu. Najvažnije indikacije za hirurško lečenje tumora nadbubrežne žlezde su njihova hiperfunkcija i sumnja na malignitet. S obzirom da se karcinom nadbubrežne žlezde opisuje i kod tumora promera svega oko 3 cm, kriterijum za hirurško lečenje tumora nadbubrežne žlezde je spušten na današnjih 3 sa nekadašnjih 5 ili više cm. To ne znači da se za hirurško lečenje treba odmah odlučiti kada se otkrije nekom od vizualizacionih metoda tumor nadbubrega nekoliko milimetara veći od 3 cm ukoliko ranije kod pacijenta nije rađena neka od metoda vizualizacione dijagnostike i tumor nije hormonski aktivan. To se posebno odnosi na incidentalome nadbubrežne žlezde kod starijih osoba, jer je moguće da one taj tumor imaju godinama ili decenijama unazad, a samo za njega nisu znale. U tom slučaju će se posle nekoliko meseci napraviti kontrolni pregled i ukoliko je nalaz stacionaran hirurško lečenje nije neophodno, a ukoliko se tumor uvećava onda se predlaže i sprovodi hirurško lečenje.

Većina incidentaloma nadbubrežne žlezde su benigni tumori. Na karcinom nadbubrežne žlezde ćemo posumnjati u slučaju velikih tumora nadbubrežne žlezde, najčešće preko 6 cm u promeru. Nažalost, većina ovako velikih tumora su karcinomi, odnosno retki su benigni tumori nadbubrežne žlezde koji su velikih dimenzija. Među velikim tumorima nadbubrega tek oko 15% su adenomi kore nadbubrežne žlezde. (1)

Kada se nekom od metoda vizualizacionog pregleda otkrije veliki tumor nadbubrežne žlezde, osim na primarni karcinom kore nadbubrežne žlezde treba pomisliti i na mogućnost da se radi o metastazi, odnosno sekundarnom tumoru. (115) Zbog toga pre odluke o operativnom lečenju nadbubrežne žlezde treba isključiti postojanje drugog primarnog malignog tumora. Posao je samo delimično olakšan ukoliko pacijent zna da je već operisan zbog nekog malignog tumora, mada to ne isključuje postojanje i primarnog tumora nadbubrežne žlezde, mada i metastaza u nadbubrebrenj žlezdi može biti prvi znak postojanja nekog drugog malignog tumora. Pre odluke o operaciji treba isključiti postojanje primarnog tumora u organima koji najčešće daju metastaze u nadbubrežnu žlezdu, a to su pluća, dojka, bubrež, melanom, debelo crevo i želudac. Sekundarni karcinomi nadbubrežne žlezde se operišu ukoliko je

u pitanju izolovana solitarna metastaza u nadbubrežnoj žlezdi. Ukoliko se radi o diseminovanoj malignoj bolesti sprovodi se sistemska terapija po protokolu za lečenje primarnog karcinoma. Operišu se i sinhrono i metahrono metastaze u nadbubrežnoj žlezdi. Sinhrona metastaza se operiše nakon hirurškog lečenja primarnog tumora. Metahrono metastaze imaju nešto bolju prognozu nego sinhrono, mada je prognoza sekundarnih karcinoma nadbubrežne žlezde sveukupno loša.

### ***Tumorogeneza karcinoma kore nadbubrežne žlezde***

Faktori rizika za nastanak karcinoma kore nadbubrežne žlezde nisu dovoljno ni poznati ni istraženi. Mali broj obolelih otežava izvođenje studija za njihovo ispitivanje. Opisani su pojedini slučajevi karcinoma kore nadbubrežne žlezde u porodicama sa hereditarnim kancerskim sindromom kod kojih je mutacija tumor supresorskih gena važan činiac u tumorogenezi. Jedan od njih je *Li-Fraumeni* sindrom koji osim karcinoma kore nadbubrežne žlezde karakteriše i pojava sarkoma, karcinoma dojke, pluća, larinksa, glioblastoma i pojava leukemije. Ovaj sindrom se ispoljava kroz nekoliko generacija i ispoljava se i kod dece i kod odraslih.

Postoji nekoliko teorija koje pokušavaju da objasne tumorogenezu kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde. One uključuju pojavu hromozomskih alteracija koje vode disregulaciji genskih produkata ili hroničnoj stimulaciji nadbubrežne žlezde. Mutacije na p53 tumor supresor genu imaju ulogu u tumorogenezi karcinoma kore nadbubrežne žlezde. (29, 118) Ovaj gen se nalazi na p kraku 17. hromozoma. (49) Mutacije p53 tumor supresor gena su nađene kod incidentalno otkrivenih karcinoma kore nadbubrežne žlezde, ali se one mogu naći i kod adenoma kore nadbubrežne žlezde i feohromocitoma. Opisane su i mutacije na RB genu lociranim na q kraku 13. hromozoma, kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde, ali njihova priroda, regulacija i značaj nisu dovoljno poznati. Ostali genetski markeri koji su delom uključeni u tumorogenezu karcinoma kore nadbubrežne žlezde su H19, insulinu sličan faktor rasta (IGF2) i p57 gen. (13, 16, 29, 49, 61, 64, 84, 153) Oni se mapiraju na p kraku 11. hromozoma i imaju važnu ulogu u fetalnom rastu i razvoju. Najveća ekspresija i H19 i IGF2 gena je u fetalnom periodu, a zatim postepeno opada za 50% kod odraslih. Ekspresija H19 gena je značajno smanjena kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde i to i kod funkcionalnih i kod afunkcionalnih tumora. Takođe se kod karcinoma kore

nadbubrežne žlezde, ali i kod virilizirajućih adenoma, nalazi gubitak aktivnosti gena p57. što ukazuje da njegovi produkti igraju ulogu u normalnoj diferencijaciji i funkciji kore nadbubrežne žlezde. (16) Nasuprot H19 i p57 genu, ekspresija IGF2 gena je izražena kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde. U tumorogenezi karcinoma kore nadbubrežne žlezde moguću ulogu ima i C-myc gen. Ekspresija ovog gena kod malignih tumora često je povezana sa lošom prognozom. Kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde ekspresija C-myc gena je oko 10% od vrednosti ekspresije u normalnom tkivu nadbubrežne žlezde.

Razmatrana je i uloga luteinizirajućeg hormona (LH) i aktivina u tumorogenezi karcinoma kore nadbubrežne žlezde, koji imaju suprotan efekat u sekreciji hormona nadbubrežne žlezde i ćelijskoj proliferaciji. Dok LH ima stimulatorni efekat na rast i funkciju kore nadbubrežne žlezde, aktivin, kao parakrini i autokrini regulator celularnog rasta i diferencijacije, indukuje apoptozu i suprimira proliferaciju. (17)

Prepoznavanja faktora uključениh u tumorogenezu karcinoma kore nadbubrežne žlezde nema značaja samo u njenom objašnjenju već može poslužiti i kao prognostički faktor kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Ovi faktori predstavljaju i mesto na koje se može terapijski delovati u savremenom pristupu lečenju karcinoma kore nadbubrežne žlezde. (49, 90) Ekspresija gena će verovatno u budućnosti biti najvažniji prognostički faktor kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. (51, 156) Aktivacija  $\beta$ -catenina je povezana sa specifičnim kliničkim i patološkim karakteristikama karcinoma kore nadbubrežne žlezde i njegovom lošijom prognozom. (47) Novi pristup u terapiji karcinoma kore nadbubrežne žlezde podrazumeva na primer primenu IGF receptorskih antitela i inhibitora tirozin kinaze i drugih inhibitora angiogeneze, sunitinib, withanolides i sorafenib (13, 29, 36, 64, 114, 130, 135, 137, 140, 143, 151, 154, 166) Osim toga kao potencijalno novi način lečenja karcinoma kore nadbubrežne žlezde pominje se i primena antiestrogena i inhibitora aromitaze. (14) Ova istraživanja su još uvek in vitro fazi. (44, 140) Ekspresija steroidogenih enzima i IGF II mogu biti biohemijski i molekularni markeri kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde. (86) Citohrom 450 je visoko ekspresovan i u normalnom tkivu kore nadbubrežne žlezde i u karcinomu kore nadbubrežne žlezde i može predstavljati moćno oružje u njegovoj terapiji. Istovremeno CYP2W1 može predstavljati i novi prediktivni faktor odgovora karcinoma kore nadbubrežne žlezde na terapiju mitotanom. (124) Prepoznavanje faktora

uključenih u tumorogenezu može dati pored ostalog i odgovor na pitanje koja vrsta terapije bi bila adekvatna u svakom pojedinačnom slučaju karcinoma kore nadbubrežne žlezde, odnosno individualizaciju terapije. Na osnovu njih se može predvideti očekivani terapijski odgovor na primenjenu hemioterapiju ili radioterapiju. (126) Svakako da nova generacija karcinoma kore nadbubrežne žlezde zahteva i novu ciljanu terapiju. (125)

### ***Klinička slika karcinoma kore nadbubrežne žlezde***

Klinička slika kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde zavisi pre svega od toga da li je tumor hormonski aktivan ili nije, jer i karcinomi kao i benigni tumori mogu biti hormonski aktivni ili nemi. (8) Nadbubrežna žlezda je organ koji ima dvostruko embrionalno poreklo. Srž nadbubrežne žlezde je neuroektodermalnog porekla, dok je kora mezodermalnog porekla. Iako se u patologiji maligni tumori mezodermalnog porekla označavaju kao sarkomi, maligni tumori kore nadbubrežne žlezde se iako je ona mezodermalnog porekla označavaju kao karcinomi, jer imaju kliničke karakteristike tumora epitelnog porekla. Srž i kora nadbubrežne žlezde produkuju različite hormone sa posebnom fiziološkom ulogom, pa se može reći da se ponašaju kao dva organa u jednom. Zbog toga se i promene u njima posmatraju odvojeno, posebno tumori srži nadbubrega (feohromocitomi), a posebno tumori kore nadbubrežne žlezde. Hormonski aktivni tumori se označavaju kao funkcionalni, a hormonski inaktivni, nemi, kao afunkcionalni. I metastaze funkcionalnih tumora mogu biti hormonski aktivne.

Klinička slika kod hormonski aktivnih tumora zavisi od toga koji se od hormona hipersekretuje. Najčešće se javlja mešovita hipersekrecija više hormona ili kliničkom slikom prevladava hipersekrecija jednog od njih. (7, 89) Ukoliko kliničkom slikom prevladava hipersekrecija jednog hormona onda je to najčešće kortizol, pa pacijenti imaju kliničke manifestacije Kušingovog sindroma. (66) Hipersekrecija mineralokortikoida je retko prisutna kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde, pa su samim tim i kliničke manifestacije Konovog sindroma retko nalaze.

Kušingov sindrom je najčešća klinička manifestacija funkcionalnih karcinoma kore nadbubrežne žlezde kod odraslih, iako je njihova sekrecija najčešće mešovita. Preko 60% karcinoma kore nadbubrežne žlezde su hormonski aktivni (66, 107) Klinička slika koja ga karakteriše, a posledica je ekscesivne produkcije kortizola, se brzo razvija u



roku od 3-6 meseci. Ukoliko je uz kortizol prisutna i hipersekrecija seksualnih hormona onda se i njegove kliničke manifestacije ispoljavaju u kliničkoj slici: hirzutizam, akne, neregularne menstruacije i amenoreja kod žena. Produkcija androgena smanjuje kataboličke efekte kortizola, pa je mišićna slabost manje izražena nego kada je uzrok Kušingovog sindroma adenom nadbubrežne žlezde. Od funkcionalnih ispitivanja kod sumnje na Kušingov sindrom potrebno je odrediti vrednosti kortizola u serumu i urinu, i dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S) bazalno i u deksametazonskom testu. Pacijenti sa kortozol sekretujućim karcinomom kore nadbubrežne žlezde imaju bazalno povišene vrednosti kortizola i DHEA-s, gubitak cirkadijalnog ritma lučenja i izostanak supresije u deksametazonskom testu. Adrenokortikotropni hormon (ACTH) je kod ovih pacijenata suprimiran. Međutim, kod pacijenata sa karcinomom kore nadbubrega je obično osim hipersekrecije kortizola prisutna i pojačana sekrecija androgena pa je prisutna virilizirajuća komponenta u kliničkoj slici. Hiperprodukcija seksualnih hormona kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde dovodi do virilizacije kod žena i feminizacije kod muškaraca. Kod žena dolazi do maljavosti muškog tiupa, dubokog glasa, atrofije grudi, hipertrofije klitorisa, smanjena libida, oligo- i amenoreje. Kod muškaraca pre puberteta dolazi do preranog puberteta koji nije praćen razvojem testisa. Feminizirajući tumor kod žena je praćen bolnom osetljivošću grudi i disfunkcionalnim ginekološkim krvarenjima. Estrogen sekretujući tumori kod muškaraca dovode do ginekomastije, atrofije testisa i smanjenog libida. Kod obolelih sa virilizirajućim karcinomom kore nadbubrežne žlezde se endokrinološkim testiranjem se u serumu nalaze povišene vrednosti testosterona, androstendiona i DHEA-S, dok je kod feminizirajućih tumora povišen nivo estradiola u serumu.

Aldosteron produkujući karcinomi kore nadbubrežne žlezde su izuzetno retki. (160) Najčešće su značajno većih dimenzija nego adenomi koji su uzrok Konovog sindroma. Kod njih se javljaju arterijska hipertenzija i hipokalemija koja je izraženija nego kod primarnog hiperaldosteronizma benigne etiologije. Funkcionalnim testiranjem se nalaze hipokalemija (ispod 2,5 mmol/L), hipernatremija, metabolička alkalozna, povišen serumski aldosteron uz suprimovanu plazma reninsku aktivnost.

I kod nefunkcionih tumora se mogu u serumu naći povišene vrednosti nekih tumorskih produkata sinteze steroida, kao što su progesteron i/ili 11-deoksikortizol.

Određivanje nivoa hormona odnosno funkcionalno ispitivanje je veoma važno i zbog toga što te iste hormone možemo pratiti u toku lečenja ovog malignog tumora, pa nam oni mogu poslužiti kao neka vrsta tumorskog markera u postoperativnom periodu. (86)

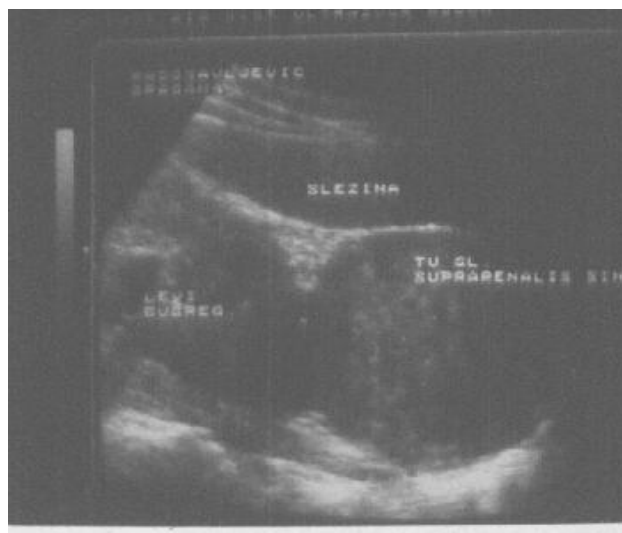
I kod hormonski nemih tumora se ne može isključiti mogućnost sekrecije prekursora steroida koji se ne mogu detektovati u krvi. Zbog toga se kod svih pacijenata sa tumorom nadbubrega mora sprovesti kompletno endokrinološko testiranje.

U slučaju nemih afuncionalnih tumora najčešće je prvi znak bolesti bol u trbuhu ili leđima. Bol se javlja kao posledica pritiska tumora na nervne pleksuse (najčešće pleksus celijakus) ili urastanja tumora u okolne organe. Kada se neko žali na bol u trbuhu, jedna od poslednjih mogućnosti na koju treba pomisliti je da ima oboleli ima karcinom nadbubrežne žlezde, ali ako neko ima tumor nadbubrežne žlezde koji je praćen bolom onda je to loš klinički znak. Kod obolelih od karcinoma nadbubrežne žlezde mogu biti prisutni i opšti znaci maligne bolesti u sklopu paraneoplastičnog sindroma kao što su gubitak u telesnoj težini, opšta slabost i malaksalost, leukocitoza, anemija, ubrzana sedimentacija i subfebrilne temperature (zbog lučenja tumor nekrotizirajućeg faktora), muka, gađenje, povraćanje. Karcinomi kore nadbubrežne žlezde uglavnom nisu dostupni fizikalnom pregledu osim kod izrazito mršavih pacijenata kada se tumor može palpirati u trbuhu. Nekada karcinomi kore nadbubrežne žlezde nemaju baš nikakvu simptomatologiju i otkriju se slučajno prilikom nekog od rutinskih ispitivanja i kontrola. Tada su obično manjih dimenzija nego što je to uobičajeno kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

### ***Dijagnoza karcinoma kore nadbubrežne žlezde***

Dijagnoza karcinoma kore nadbubrežne žlezde se postavlja na osnovu definitivnog histopatološkog nalaza, ali se sumnja na ovaj tumor može postaviti već na osnovu kliničkog nalaza. Na karcinom kore nadbubrežne žlezde ćemo posumnjati uvek kada se otkrije veliki tumor nadbubrežne žlezde promera preko 6 cm. Tumor se može otkriti klasičnom transkutanom ehosonografijom abdomena. Na slici 1. je prikazan ehosonografski nalaz kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Ehosonografski nalaz nam može ukazati na veličinu tumora, otkriti promene u jetri suspektne na sekundarne depozite, otkriti uvećane regionalne limfne noduse i oslikati stanje na ostalim

abdominalnim organima, ali se ne možemo osloniti samo na taj nalaz u planiranju daljeg ispitivanja i lečenja. Neophodno je uraditi nešto od vizualizacionih metoda lokalizacione dijagnostike da bi se i sami uverili i dobili slike tumora i pre svega odredili njegov odnos prema okolnim organima.



Slika 1. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - ehosonografski nalaz

Sumnju na malignu prirodu tumora povećava prisustvo uvećanih regionalnih paraaortalnih limfnih nodusa, sumnja na udaljene metastaze ili suspektna infiltracija okolnih organa na nalazu kompjuterizovane tomografije ili nuklearne magnetne rezonance. (8, 107) Prilikom tumačenja nalaza sa kompjuterizovane tomografije ili nuklearne magnetne rezonance osim veličine tumora najvažnije je utvrditi odnos tumora prema okolnim organima. Nažalost ono što je najvažnije je najčešće i najteže utvrditi. Teško je nekada zaključiti da li tumor infiltriše ili se samo utiskuje u okolne organe, a od toga zavisi odluka o hirurškom lečenju i njegovoj strategiji.

Na slici 2. je prikazan nalaz kompjuterizovane tomografije kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

Na kompjuterizovanoj tomografiji se kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde najčešće uočava promena promera većeg od 6 cm, nehomogeno heteroehogenog izgleda sa poljima nekroze unutar tumora, iregularnim ivicama, odloženim ispiranjem kontrasta i visokim denzitetom ( $> 20$  HU). (7, 70, 133) Kompjuterizovana tomografija može da otkrije kada postoje i uvećani limfni nodusi, kao i sekundarne depozite u jetri i plućima. Osim kod velikih tumora i kod manjih tumora u nadbubrežnoj žlezdi na osnovu nalaza

komputerizovane tomografije se pokušava naći odgovor na pitanje o prirodi tumora. Osnovna razlika između benignih i malignih tumora na kompjuterizovanoj tomografiji je u količini lipida u tumoru. Kod adenoma masti ima dosta, dok su karcinomi kore nadbubrežne žlezde siromašni u masti. I od nalaza sa nuklearne magnetne rezonance se očekuje isti odgovor kao i od kompjuterizovane tomografije kada su u pitanju tumori nadbubrežne žlezde. Najvažnija pitanja su da li ima ili nema vidljivih metastaza i da li je tumor operabilan ili nije na osnovu njegovog odnosa prema okolnim strukturama. I kod nuklearne magnetne rezonance kao i kod kompjuterizovane tomografije razlika između adenoma i karcinoma kore nadbubrežne žlezde se zasniva na količini masti u tumoru. Rezultati kompjuterizovne tomografije i nuklearne magnetne rezonance u otkrivanju karcinoma kore nadbubrežne žlezde se bitno ne razlikuju. (70)

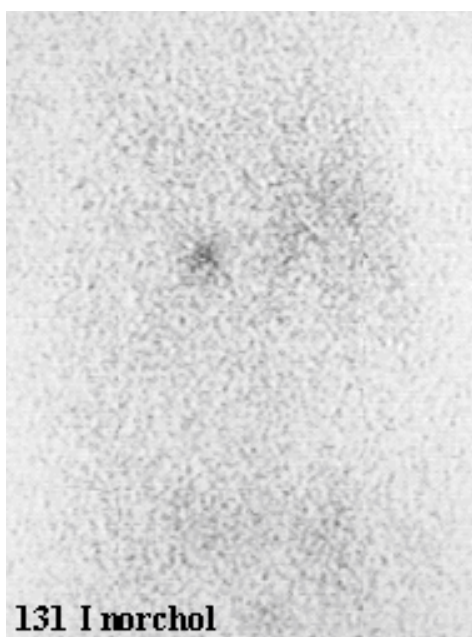


Slika 2. Karcinom kore nadbubrežne žlezde – kompjuterizovana tomografija

Pozitron emisiona tomografija se ređe koristi u dijagnostici, ali osim što ukazuje na postojanje tumora nalaz sa ovog skena bliže određuje i samu prirodu promene, pa se može koristiti i u cilju diferencijacije promena u nadbubrežnoj žlezdi i predstavljati prvu liniju u dijagnostici karcinoma kore nadbubrežne žlezde (20, 133)

Scintigrafija nadbubrežnih žlezdi različitim radiofarmacima koji sadrže jodoholesterol može pomoći u preoperativnoj diferencijaciji benignih od malignih tumora nadbubrežne žlezde, jer većina karcinoma za razliku od benignih tumora kore nadbubrežne žlezde ne vezuju radiofarmak. Ne samo da se radiofarmak ne vezuje u

tumorski izmenjenoj nadbubrežnoj žlezdi već se zbog povišenog kortizola i suprimiranog ACTH kod kortizol sekretujućeg karcinoma ne prikazuje ni kontralateralna nadbubrežna žlezda. Međutim, to nije uvek pravilo jer je moguće i da tumori sa pozitivnim nalazom na scintigrafiji budu maligne prirode, ali u slučaju oslabljenog vezivanja na strani tumora kod aldosteron, androgen ili estrogen sekretujućeg karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Za razliku od karcinoma kod benignih tumora je na scintigrafiji prisutno pojačano vezivanje radiofarmaka u tumorski izmenjenoj nadbubrežnoj žlezdi. Scintigrafija nam može nekada poslužiti za otkrivanje metastaza karcinoma kore nadbubrežne žlezde uglavnom kod funkcionalnih tumora. (slika 3.)



Slika 3. Karcinom kore nadbubrežne žlezde – scintigrafski nalaz

Najbolji odgovor o odnosu tumora i okolnih struktura se dobije intraoperativno. Ukoliko su infiltrativnog karaktera karcinomi levog nadbubrega mogu da infiltrišu bubreg, pankreas, slezinu, želudac, kolon, mezo creva, a karcinomi kore desne nadbubrežne žlezde bubreg, jetru i donju šuplju venu.

Dijagnoza karcinoma kore nadbubrežne žlezde se može postaviti i citološkim pregledom nakon aspiracione biopsije iglom pod kontrolom ultrazvuka. Citološki nalaz nije uvek konkulzivan pa je senzitivnost ove dijagnostičke metode oko 70%. Zbog toga posebno kod miksoidne forme i drugih ređih formi karcinoma kore nadbubrežne žlezde

dolazi u obzir da se uradi i imunocitohemijska analiza. (104) Međutim, aspiraciona biopsija iglom se retko primenjuje, iako tehnički nije zahtevna. Retko se sprovodi jer se u oko 10% slučajeva javljaju komplikacije pri njenoj primeni, od kojih je najčešće krvarenje. Transkutanu biopsiju iglom nadbubrežne žlezde mnogi izbegavaju jer postoji rizik od diseminacije tumora prilikom ove procedure, mada nije uočeno da oboleli kojima je urađena ova vrsta biopsije imaju veći rizik od recidiva bolesti, a nije nađena ni razlika u dužini preživljavanja u odnosu na one kojima aspiraciona biopsija nije urađena. (165) Češće nego kod sumnje na primarni karcinom nadbubrežne žlezde perkutana biopsija iglom nadbubrežne žlezde se primenjuje prilikom sumnje da je u pitanju sekundarni tumor, a nakon što je endokrinološkim tesiranjem isključena mogućnost da je u pitanju feohromocitom. (133)

#### ***Stadijumi bolesti kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde***

Osim lokalno infiltrativnog rasta agresivnost tumora se procenjuje i na osnovu prisustva regionalnih limfogenih i/ili udaljenih metastaza. U odnosu na veličinu tumora, lokalni infiltrativni rast i prisustvo sekundarnih depozita karcinomi kore nadbubrežne žlezde se svrstavaju u jedan od četiri stadijuma bolesti. Ovu klasifikaciju tumora uradio je *MacFarlan* 1958. godine, a modifikovao *Sullivan* 1970. godine. (94, 141)

Stadijum	Veličina	Infiltracija	Regionalne	Lgl
				Metastaze
I	≤5cm 50gr	-	-	-
II	>5cm 50gr	-	-	-
III		+	ili +	-
IV		+	i + ili	- +

U odnosu na stadijum bolesti karcinomi kore nadbubrežne žlezde su klasifikovani u 4 stadijuma. U prvom stadijumu bolesti su svi oni kod kojih je tumor manji od 5 cm i nije se proširio van nadbubrežne žlezde. U drugom su oni kod kojih je tumor veći od 5 cm, ali se nije proširio van nadbubrežne žlezde (nema metastaza u

regionalnim limfnim nodusima, udaljenih metastaza i infiltracije okolnih organa). U trećem stadijumu su svi oni kod kojih je tumor ili lokalno infiltrativan ili su prisutne metastaze u regionalnim limfnim nodusima bez obzira na veličinu tumora. A u četvrtom stadijumu su svi oni kod kojih je tumor i lokalno infiltrativan i dao metastaze u regionalnim limfnim nodusima bez obzira na njegovu veličinu ili nijedno od toga ali su prisutne udaljene metastaze karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

U odnosu na veličinu tumora nema bitne razlike između obolelih u III i IV stadijumu bolesti u odnosu na obolele u II stadijumu, odnosno tumori su u svim stadijumima osim u I u proseku sličnog promera. (1)

Za razliku od drugih tumora kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde se ređe koristi TNM klasifikacija, a češće pomenuta klasifikacija po *MacFarlan-u* i *Sullivan-u*, ali *American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC)* and *European Network for the Study of Adrenal Tumors Staging for Adrenocortical Carcinoma (ACC)* predlažu novu TNM klasifikaciju karcinoma kore nadbubrežne žlezde koja uključuje i uzrast obolelih (9).

Stadijum I (T1/T2 N0 M0, uzrast  $\leq 55$ ),

Stadijum II (T1/T2 N0 M0, uzrast  $>55$ ),

Stadijum III (T1/T2 N1 M0 ili T3/T4 N0-N1 M0, bilo koji uzrast),

Stadijum IV (bilo koji T, N0-N1, M1, bilo koji uzrast).

Dakle u I stadijumu bolesti bi bili svi ispitanici koji nisu stariji od 55 godina, kod kojih je tumor T1 ili T2 i nemaju regionalne limfogene ili udaljene metastaze. U II stadijumu bolesti su svi ispitanici koji su stariji od 55 godina, kod kojih je tumor T1 ili T2 i nemaju regionalne limfogene ili udaljene metastaze. U III stadijumu bolesti su ispitanici sa T1 ili T2 tumorom koji imaju regionalne limfogene metastaze bez obzira na uzrast obolelih ili koji imaju T3 ili T4 tumor bez obzira da li imaju ili nemaju regionale limfogene metastaze i bez obzira na uzrast obolelih. U IV stadijumu bolesti su svi ispitanici sa udaljenim metastazama bez obzira na veličinu tumora, uzrast i limfogene metastaze.

Karcinomi kore nadbubrežne žlezde se retko otkrivaju u I stadijumu bolesti (po *MacFarlan-u* i *Sullivan-u*). Broj obolelih u ovom stadijumu bolesti je manji od 6%. Najveći broj obolelih se otkriva u II stadijumu bolesti. (27, 66, 80, 144)

Metastaze u regionalnim paraaortalnim limfnim nodusima se opisuju kod oko 30% obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u vreme postavljanja dijagnoze. (18)

Karcinomi kore nadbubrežne žlezde daju udaljene metastaze najčešće u jetru, pluća i kosti, ali se one mogu javiti i u kontralateralnoj nadbubrežnoj žlezdi i mozgu. (52) Udaljene metastaze se opisuju kod oko 20% obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u vreme postavljanja dijagnoze. (18) Sekundarni depoziti se mogu javiti sinhrono ili metahrono sa primarnim karcinomom kore nadbubrežne žlezde. U slučaju diseminovanog karcinoma kore nadbubrežne žlezde sprovodi se sistemska terapija. (52)

Karcinomi kore nadbubrežne žlezde su agresivni tumori. Njihova agresivnost se osim u tome što daju metastaze ogleda i u lokalno infiltrativnom rastu tumora. (99) Karcinom kore nadbubrežne žlezde osim što može da ima lokalni infiltrativni rast, svoju agresivnost iskazuje i intraluminalnim širenjem kroz krvne sudove pre svega vene. Tumor se preko adrenalne vene kao tumorski tromb sa desne strane širi u donju šuplju venu, a kroz nju dalje može da se propagira i u desnu pretkomoru. To isto je moguće i kada je u pitanju karcinom kore leve nadbubrežne žlezde širenjem kroz renalnu venu. Ovi venski trombi su nekada skloni i spontanoj regresiji. (81) Ovakav način širenja tumora u srce je redak kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde, a opisan je nešto češće kod hepatocelularnog karcinoma i karcinoma bubrega (121) Spontana regresija tumora je interesantan ali izuzetno redak fenomen, pravi raritet. O spontanoj regresiji govorimo onda kada se smanji ili potumo nestane tumor bez sprovođenja bilo kakve terapije ili terapije koja se smatra neadekvatnom da bi uticala na sistemska malignu bolest. Spontana regresija je opisana kod više vrsta karcinoma, a najčešće kod neuroblastoma, limfoma i karcinoma bubrega. (72) Spontana regresija karcinoma kore nadbubrežne žlezde je opisana u literaturi, ali tek nekoliko slučajeva, češće u dečjem uzrastu. (53, 74, 128) Međutim, i dalje svaka spontana regresija malignog tumora mora izazvati sumnju i proveru dijagnoze bolesti.



### ***Diferencijalna dijagnoza karcinoma kore nadbubrežne žlezde***

Diferencijalno dijagnostički u odnosu na karcinome kore nadbubrežne žlezde treba imati u vidu: benigne tumore (adenome) nadbubrežne žlezde, ciste nadbubrežnih žlezdi, metastaze u nadbubrežnoj žlezdi i neke retke tumore.

Benigni adenomi su međutim najčešće manjih dimenzija od karcinoma i nemaju infiltrativni karakter. Većina adenoma su promera oko 4-5 cm, dok su karcinomi retko kada tih dimenzija. Mnogo veću diferencijalno dijagnostičku dilemu predstavljaju ciste nadbubrežnih žlezdi koje mogu biti i gigantskih razmera. Ciste nadbubrežnih žlezdi mogu biti ciste simpleks i hemoragične ciste. Ciste simpleks se jasno razlikuju od karcinoma nadbubrežne žlezde već prilikom primene neke od vizualizacionih dijagnostičkih procedura, jer se na kompjuterizovanoj tomografiji ili nuklearnoj magnetnoj rezonanci jasno uočva tečni sadržaj u cisti. Intraoperativno se tada nalazi cista tankog, gotovo providnog i veoma vulnerabilnog zida koja može biti i velikih dimenzija, ali je ispunjena bistrom tečnošću. Mnogo veći diferencijalno dijagnostički problem mogu predstavljati hemoragične ciste nadbubrežnih žlezdi jer je njihov gust hemiragični koagulirani sadržaj sličan parenhimskom izgledu tumora na kompjuterizovanoj tomografiji ili nuklearnoj magnetnoj rezonanci. I intraoperativno je teško razlikovati hemoragični cistu od karcinoma. Hemoragične ciste nadbubrega mogu nastati i godinama nakon traume koju je pacijent nekada i zaboravio. Zbog mikrolaceracija na zidu ciste dolazi do izlivanja krvi u okolinu, stvaranja fibrinskih naslaga, pa je hemoragična cista adherirana za okolne organe. Zbog toga je i intraoperativno teško razlučiti da li se radi o karcinomu koji infiltriše okolne organe ili cisti koja je za njih adherirana. Odgovor nam često da tek definitivni histopatološki nalaz.

Sekundarni tumor nadbubrežne žlezde se takođe pouzdano razlikuju od primarnih karcinoma tek definitivnom histopatološkom analizom. Diferencijalno dijagnostički u odnosu na karcinome kore nadbubrežne žlezde treba imati u vidu i neke retke tumore nadbubrežne žlezde kao što su limfomi, švanomi, lejomomi, lejomiosarkomi, rabdomiosarkomi i drugi. (111) Karcinomi bubrega, pre svega karcinomi gornjeg pola bubrega takođe mogu predstavljati problem u diferencijaciji karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Diferencijalno dijagnostički u odnosu na karcinome kore nadbubrežne žlezde treba imati u vidu i tumor srži nadbubrežne žlezde,

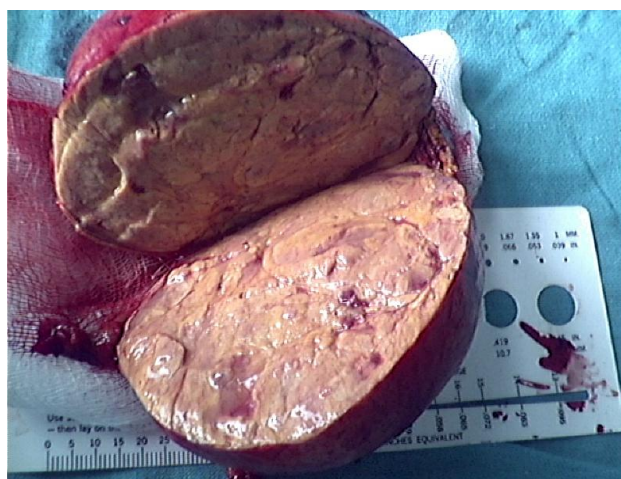
feohromocitom. (108) Diferencijacija najčešće nije teška jer se na osnovu povišenih vrednosti kateholamina u serumu i urinu i pozitivnog nalaza metil-jod-benzin-gvanidin scintigrafije postavlja dijagnoza feohromocitoma.

#### ***Patologija karcinoma kore nadbubrežne žlezde***

Osim na osnovu infiltrativnog rasta tumora, njegove veličine i prisustva metastaza, na karcinom kore nadbubrežne žlezde se može posumnjati i na osnovu makroskopskog izgleda (slika 4). Karcinom kore nadbubrežne žlezde je tvrd tumor velikih dimenzija, nepravilnog izgleda, mrko sivkaste boje, dok su na preseku često prisutna polja hemoragije i nekroze (slika 5).



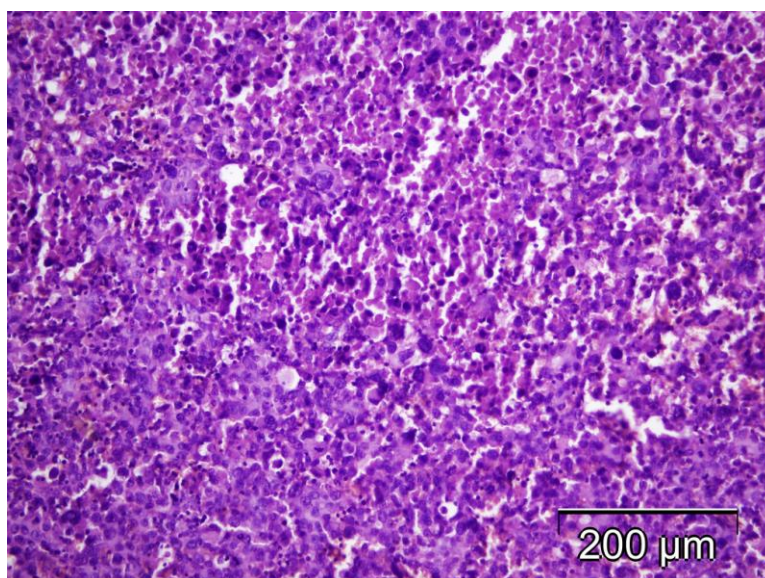
Slika 4. Karcinom kore nadbubrežne žlezde – makroskopski izgled



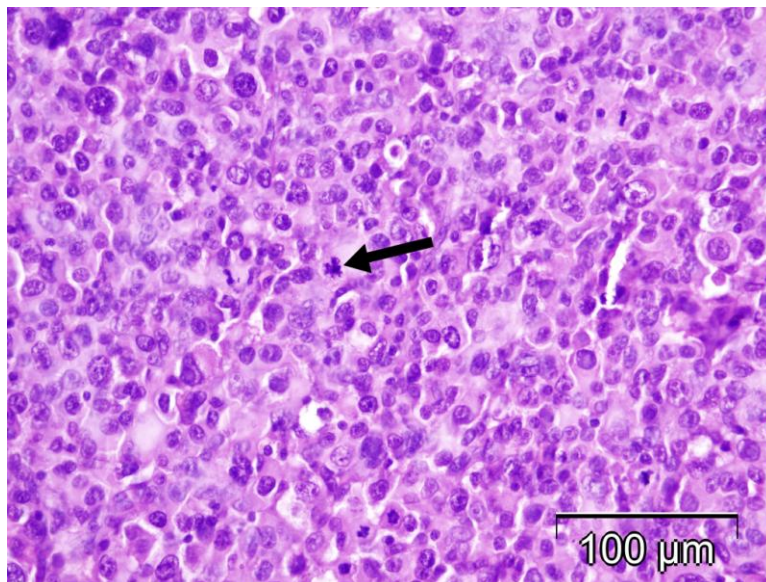
Slika 5. Karcinom kore nadbubrežne žlezde – makroskopski izgled (na preseku)

Kao i kod većine tumora endokrinog sistema, i kod tumora nadbubrežne žlezde nije lako postaviti histopatološku dijagnozu, odnosno razlikovati benigni tumor (adenom) od malignog tumora – karcinoma kore nadbubrežne žlezde, samo na osnovu mikroskopskog nalaza. (73) Za histopatološku dijagnozu i diferencijaciju tumora u nadbubrežnim žlezdama se i dalje najčešće primenjuje *Weiss*-ov skoring sistem koji obuhvata 9 kriterijuma, a tumor se definiše kao karcinom kore nadbubrežne žlezde kada se mikroskopskim pregledom nađu tri ili više kriterijuma. (161, 162) Kriterijumi koji su uključeni u *Weiss*-ov skoring sistem su:

1. Visoki nuklearni gradus (III i IV),
2. Česte mitoze (mitotski indeks 5 ili više na 50 polja velikog uveličanja),
3. Atipične mitoze,
4. Udeo svetlih ćelija u tumoru manji od 25%,
5. Difuzni tip,
6. Konfluentna nekroza,
7. Venska invazija,
8. Sinusoidalna invazija,
9. Kapsularna invazija.



Slika 6. Karcinom kore nadbubrežne žlezde – tumorska nekroza (HE bojenje, uvećanje 200x)



Slika 7. Karcinom kore nadbubrežne žlezde – strelicom obeležena mitozna tumorske ćelije (HE bojenje, uvećanje 400x)

Granična vrednost između adenoma i karcinoma je vrednost *Weiss*-ovog skora 3. Ukoliko je vrednost *Weiss*-ovog skora manja od 3 onda je u pitanju adenom, a ako je veća od 3 onda se radi o karcinomu kore nadbubrežne žlezde. (73, 136) Kod *Weiss*-ovog skora 3 su nekada potrebna dodatna imunohistochemijska ispitivanja u cilju diferencijacije karcinoma od adenoma kore nadbubrežne žlezde.

*Weiss*-ovi kriterijumi su korisni u dijagnozi klasične forme karcinoma kore nadbubrežne žlezde, ali nisu uvek od pomoći. Patohistološka dijagnoza karcinoma kore nadbubrežne žlezde je još uvek izazov i zahteva iskusnog patologa endokrinog sistema posebno u graničnim slučajevima. *Weiss* skor nema nažalost ni specifičnost ni senzitivnost 100%. (19) To se posebno odnosi na posebne varijante karcinoma kore nadbubrežne žlezde u dečjem uzrastu, onkocitome, aldosteron produkujući karcinom, mikroidni i sarkomatoidni karcinom kore nadbubrežne žlezde. (5, 113) Od histopatološke varijante karcinoma kore nadbubrežne žlezde nekada zavisi i prognoza bolesti, jer na primer, onkocitni karcinom kore nadbubrežne žlezde ima duže preživljavanje od klasične forme karcinoma kore nadbubrežne žlezde. (113) Sa ciljem da se pojednostavi histopatološka dijagnoza karcinoma kore nadbubrežne žlezde uveden je i retikulin dijagnostički algoritam, ali on još uvek nije široko prihvaćen. (28, 113) Retikulin algoritam definiše malignitet pomoću jednog od sledeća tri kriterijuma, a to

su: nekroza, visoki mitotski indeks i vaskularna invazija. U graničnim slučajevima za razlikovanje adenoma od karcinoma kore nadbubrežne žlezde pod svetlosnim mikroskopom, dolazi u obzir da se urade markeri imunohistohemijskog bojenja i marker tumorske proliferacije. Osim od adenoma nadbubrežne žlezde, karcinome nadbubrežne žlezde nije lako diferencirati od drugih malignih tumora, pa nam je tada od pomoći imunohistohemija, a nekada i genetska ispitivanja. (152)

Među najčešće korišćenim antitelima za imunohistohemijska istraživanja su sledeća:

**Ki-67 antitela** prepoznaju jedarni protein uključen u proliferativni deo ćelijskog ciklusa. Ona mogu biti korišćena kao merilo frakcije rasta deleći broj pozitivnih ćelija sa ukupnim brojem prisutnih ćelija. Ovaj indeks grubo korelira sa tumorskim gradusom i važan je za diferencijalnu dijagnozu nekih tumora (npr. Burkittovog limfoma). Ki 67 koji je veći kod karcinoma nego kod adenoma. Ki 67 veći od 5% govori u prilog karcinoma kore nadbubrežne žlezde. (155) *Vargas* i saradnici su pokazali da je srednja proliferativna frakcija, procenjena na osnovu brojana Ki-67 pozitivnih ćelija, bila 1,49% u adenomima, 20,9% u karcinomima, i 16,6% u rekurentnim ili metastatskim tumorima. Nijedna od 20 benignih lezija nije imala skor koji prelazi 80%, dok je samo 1 od 20 karcinoma imao skor manji od 8% (150)

**Monoklonalno antitelo A103 (melan A)** je primarno korišćeno za indentifikaciju malignog melanoma. Ovo antitelo ukršteno reaguje sa epitopom koji je prisutan u steroid-produkujućim ćelijama uključujući i one prisutne u adrenalnom korteksu. (23) *Busam* i saradnici u prijavljuju imunoreaktivnost melan A u 100% adrenalnih kortikalnih karcinoma, ali ni u jednom karcinomu porekla bubrežnih ćelija, hepatocelularnom karcinomu, feohromocitomu ili drugim tipovima epitelnih tumora. *Loy* i saradnici su na velikom uzorku ispitivali imunoreaktivnost melan A antitela u širokom spektru tumora koji bi mogli da se uvrste u diferencijalnu dijagnozu sa adrenokortikalnim tumorima (92) Oni su našli da iako je svih 21 adrenokortikalnih tumora bilo pozitivno, ni jedan od 16 metastatskih karcinoma iz pluća, bubrega, dojke, jetre i ezofagusa ili 10 feohromocitoma nije pokazivao imunoreaktivnost.

U studiji *Ghorab* i saradnika je nađeno da su 31 od 32 adrenokortikalne neoplazme su pozitivne na melan A. Sa izuzetkom jednog svetloćelijskog karcinoma bubrega, svih 86 karcinoma bubrežnih ćelija i 57 hepatocelularnih karcinoma je bilo

negativno. (48) Ove studije naglašavaju korisnost melan A antitela u indentifikaciji primarnih adrenokortikalnih neoplazmi.

**Inhibin A antitelo** je takođe korisno za indentifikaciju steroid-produkujućih ćelija. (116) *Fetsch* i saradnici su koristili ovo antitelo za indentifikaciju adrenokortikalnih tumora u citološkim preparatima. (43) Oni prijavljuju pozitivno bojenje u 100% adrenokortikalnih tumora, ali ni u jednom slučaju karcinoma bubrežnih ćelija. Imunopozitivnost za inhibin je uočena i u metastazama karcinoma bubrežnih ćelija (0-20%), hepatocelularnih karcinoma (0-4%), kao i feohromocitomima (0-14%), ali je ona svakako manje česta. (96)

**Synaptophysin** je kalcijum vezujući glikoprotein (38000kD), koji je najšire rasprostranjen integralni membranski protein sinaptičkih vezikula neurona. Takođe je prisutan u širokom spektru neuroendokrinih ćelija i u mnogim tumorima neuroendokrinog porekla. (55) Adrenokortikalni karcinomi mogu pokazivati postojanje dokaza za neuroendokrinu diferencijaciju, te je u jednoj seriji nađeno da 80% kortikalnih karcinoma je imunoreaktivno za synaptophysin. (98)

**Calretinin** je kalcijum vezujući protein, koji se tipično koristi kao marker za neuralne, mezotelne, ili ovarijalne tumore polnih traka i strome. Pokazano je da se eksprimira u čak 73% adrenalnih kortikalnih tumora. (71) Ovi nalazi su potvrđeni i od strane *Zhang* i saradnika koji su našli da svih 16 (100%) adrenokortikalnih adenoma i 11/12 (92%) i adrenokortikalnih karcinoma su bili pozitivni na calretinin, nasuprot nijednom od 20 feohromocitoma koji su bili negativni. (167)

**D2-40**, klon podoplanina, je skoro razvijeno, komercijalno dostupno, antitelo usmereno na M2A antigen, 40000 kD sijaloglikoprotein koje je povezan sa germinativnim ćelijama i limfatičnim endotelom. U studiji *Browning* i saradnika je pokazana snažna i difuzna imunopozitivnost u ćelijama neoplastičnog i ne-neoplastičnog adrenalnog korteksa, a odsustvo iste u ćelijama karcinoma bubrežnih ćelija, kako primarnog tako i metastatskog u 100% slučajeva. Ćelije porekla medule i feohromocitoma su takođe bile negativne na D2-40. (22)

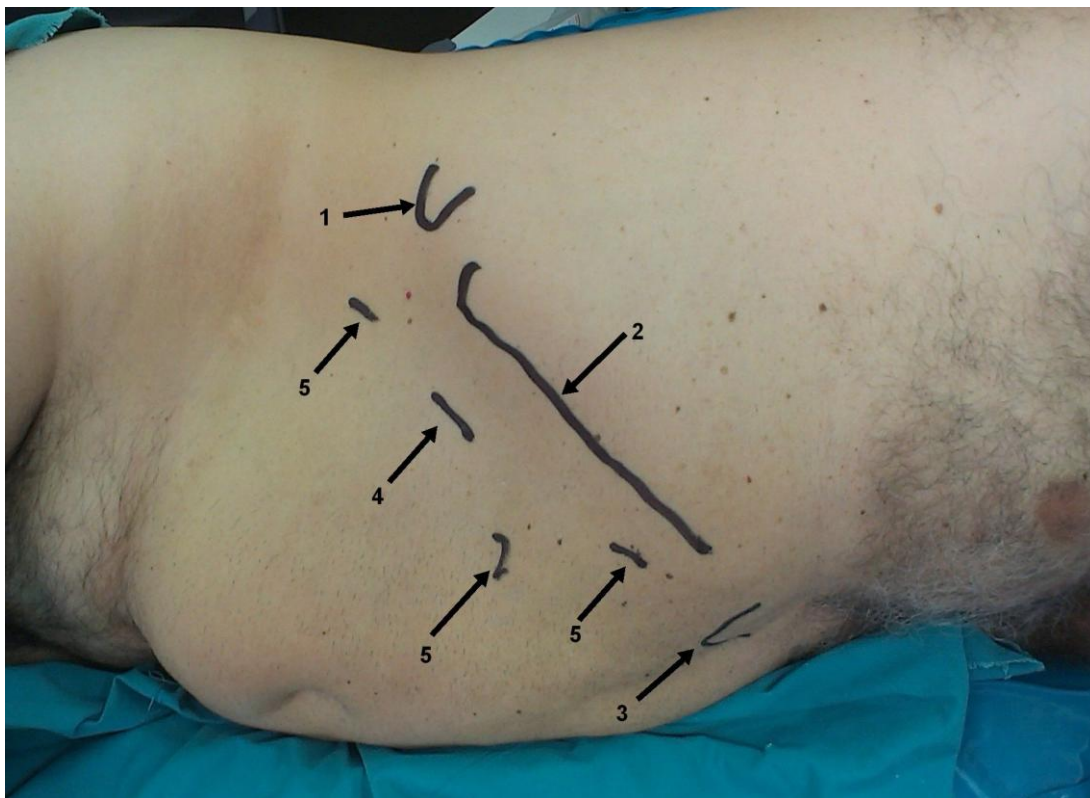
**Matriks metalopeptidaza 9 (MMP-9)**, takođe poznata i kao 92 kDa tip IV kolagenaze, ili 92 kDa gelatinaza (GELB), je klasa enzima koja pripada zink metaloproteinaznoj familiji, uključenoj u procese razgradnje ekstraćelijskog matriksa. Povećanje nivoa MMP-9 u serumu pacijenata, preoperativno, je uočeno kod pacijenata

sa adrenokortikalnim i hormonski aktivnim adrenomedularnim karcinomom, a najređe kod pacijenata sa hormonski aktivnim adrenokortikalnim tumorima. Uočen je značajan pad vrednosti MMP-9 u serumu, postoperativno, kod pacijenata sa adrenokortikalnim karcinomom, dok pad vrednosti kod pacijenata sa benignim tumorima nije pokazivao statistički značajne razlike u odnosu na preoperativne vrednosti. (83)

### ***Hirurški pristup tumorima nadbubrežne žlezde***

Inicijalni ali i najvažniji način lečenja karcinoma nadbubrežne žlezde je hirurški.

Postoje različiti hirurški pristupi tumorima nadbubrežne žlezde. Osnovna podela je na otvorenu klasičnu hiruršku tehniku i endoskopske procedure. Endoskopski se nadbubrežnoj žlezdi može pristupiti na dva načina: laparoskopski (slika 8.) i retroperitoneoskopski. I jedan i drugi pristup se retko primenjuju kod karcinoma nadbubrežne žlezde. (100) Retko se primenjuju jer je ovim pristupom teško ili neizvodljivo napraviti resekciju okolnih organa u slučaju da ih je tumor infiltrisao, a čak i kada nije infiltrativan, tumor koji je velikih dimenzija nije moguće izvaditi kroz mali 10 mm otvor porta. Tehnički je i to izvodljivo tako što bi se nakon ubacivanja i kesu tumor izmrvio mešalicom, ali to onda onemogućava pouzdanu histopatološku dijagnozu koja je neophodna za postavljanje dijagnoze i procene linije resekcija. Osim toga u slučaju karcinoma kore nadbubrežne žlezde operisanih laparoskopski postoji povećan rizik od peritonealne diseminacije tumora. (25) Zbog toga je uloga laparoskopske hirurgije kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde i dalje kontraverzna.



Slika 8. Hirurški pristupi nadbubrežnim žlezdama – laparoskopski pristup za desnu adrenalektomiju: 1 – vrh XII rebra; 2 – rebarni luk; 3 – ksifoidni nastavak sternuma; 4 – mesto postavljanja porta za kameru; 5 – mesto postavljanja portova za instrumente.

Karcinomi kore nadbubrežne žlezde se uglavnom operišu otvorenom klasičnom hirurškom tehnikom. Otvoreni pristupi nadbubrežnoj žlezdi se dele u dve grupe: transperitonealni i ekstraperitonealni pristup. Ekstraperitonealni pristupi se takođe dele u dve grupe: bočni i zadnji transdorzalni pristup po *Young*-u uz resekciju XII rebra (slika 9.). Prednost ekstraperitonealnog pristupa je u tome što se ne otvara trbušna duplja, pa pacijent nema ni prolaznu postoperativnu parezu creva, samim tim počinje da unosi hranu *per os* već prvog ili drugog postoperativnog dana, ranije se mobiliše i brže oporavlja. Prednost ekstraperitonealnog pristupa je i u tome što je manji rizik od komplikacija operativna rane; naime, čovek najveće naslage masnog tkiva ima na stomaku, a značajno manje na leđima. Masno tkivo predstavlja predilekciono mesto za nastanak infekcije kojoj su ionko posebno skloni pacijenti sa nekim funkcionalnim tumorima nadbubrega (pre svega oni koji imaju Kušingov sindrom). Zbog toga postoji rizik od infekcije i dehiscencije rane na prednjem trbušnom zidu, koji je pod tenzijom, za razliku od rana na leđima čije su komplikacije retke.





Slika 9. Hirurški pristupi nadbubrežnim žlezdama – transdorzalni pristup

Međutim, ekstraperitonealnim pristupom nije moguće uraditi proširene operacije nadbubrežne žlezde, a nekada u celini ni otkloniti velike tumore u njoj, pa se većina pacijenata sa karcinomom ili sumnjom na karcinom kore nadbubrežne žlezde operiše transperitonealnim pristupom kroz laparotomiju (slika 10.). Češće se primenjuje subkostalna nego medijalna laparotomija koja predstavlja i najbolji hirurški pristup velikim tumorima nadbubrežne žlezde. (42) U slučaju potrebe laparotomija se može proširiti na torakofrenolaparotomiju. Hirurško lečenje karcinoma kore nadbubrežne žlezde je praćeno perioperativim mortalitetom od oko 5%. (66)



Slika 10. Hirurški pristupi nadbubrežnim žlezdama – transperitonealni pristup

### ***Terapija karcinoma kore nadbubrežne žlezde***

U lečenju karcinoma kore nadbubrežne žlezde primenjuje se multimodalni pristup, ali je hirurgija skoro uvek inicijalni način lečenja osim kod uznapredovalog karcinoma kore nadbubrežne žlezde gde inicijalni način lečenja može biti terapija mitotanom. (8, 36, 85, 123) Uvek kada je to moguće treba otkloniti tumor u celini, odnosno uraditi adrenalektomiju, jer potencijalno radikalna operacija jedina daje nadu za kurativni tretman karcinoma kore nadbubrežne žlezde. (57, 70, 144) Adrenalektomiju je kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde moguće uraditi pre svega kada je tumor ograničen samo na nadbubrežnu žlezdu. Ukoliko nije moguće uraditi potencijalno radikalnu operaciju. onda treba pokušati da se uradi maksimalna redukcija tumora, jer se kod pacijenata sa karcinom kore nadbubrežne žlezde posle operacije planira i uvek kada je to moguće sprovodi hemioterapija mitotanom. Sa terapijom mitotanom treba započeti što pre nakon operacije, ona reba da traje dovoljno dugo, ali njen efekat zavisi od količine tkiva na koje deluje pa se nekada uloga hirurgije (u slučaju redukcije tumora) svodi na stvarnije povoljnijih uslova za primenu mitotana.

Iako se adrenolitička terapija mitotanom (o,p-DDD, Lyzodren<sup>R</sup>) sprovodi već godinama, zbog male učestalosti karcinoma kore nadbubrežne žlezde, mnoge kontraverze o upotrebi mitotana i dalje postoje, jer se saznanja o njegovoj primeni i rezultatima baziraju na malom broju ispitanika i ličnom iskustvu. (146) Mitotan se u terapiji karcinoma kore nadbubrežne žlezde može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antineoplastičnim sredstvima. Osim kod uznapredovalih karcinoma kore nadbubrežne žlezde terapija mitotanom se sprovodi nakon hirurškog lečenja. (26) Ako se koristi u kombinaciji sa drugim hemioterapeutskim sredstvima najčešće je to kombinacija mitotana sa etopsidom, doksorubicinom i cisplatinom ili sa streptozotocinom (7, 40, 95, 168) Monoterapija mitotanom se preporučuje kod svih karcinoma kore nadbubrežne žlezde, a kombinovana citotoksična hemioterapija kod onih koji imaju agresivniju prirodu tumora. (36, 147) Kada se mitotan ordinira kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde nivo mitotana u serumu treba da bude od 14-20 µg/ml (7, 8, 76, 87, 95) Mitotan se primenjuje ne samo kod neresektabilnih tumora, već i nakon potencijalno radikalne operacije, jer primena mitotana smanjuje rizik od pojave lokalnog recidiva. (146) Međutim, to je jedna od kontraverzi kod primene mitotana jer ima onih koji smatraju da se isti rezultat dobija nakon potencijalno radikalne operacije

karcinoma kore nadbubrežne žlezde, bilo da se mitotan primenjuje ili ne, i da primena mitotana nema uticaja na preživljavanje. (5, 56)

Osim što ima adrenolitičko dejstvo, vezuje se za tkivo kore nadbubrežne žlezde i destruiše ga, mitotan kontroliše i hipersekreciju hormona. (59) Zbog toga se može koristiti u terapiji Kušingovog sindroma.

Sa primenom mitotanom treba započeti što pre po postavljanju dijagnoze karcinoma kore nadbubrežne žlezde i njegova primena treba da traje minimum 2 godine. (37) Najčešće se terapija započinje sa dozom od 1 grama mitotana 2 puta dnevno, a zatim se doza povećava uobičajeno na 4 grama dnevno, ali se ne prelazi doza od 6 grama mitotana dnevno zbog njegovog toksičnog efekta. U slučaju karcinoma kore nadbubrežne žlezde ordinira se ona doza mitotana koja obezbeđuje da njegova koncentracija u serumu bude 14-20 µg/ml. Efekat mitotana zavisi od količine tumorskog tkiva na koje deluje. Terapija mitotanom se ne prekida u slučaju blažih nuspojava njegove primene, a one se javljaju kod skoro polovine obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde kod kojih se primenjuje mitotan. (2) Prvi znaci intolerancije na mitotan su gastrointestinalne tegobe kao što su muka i povraćanje. (2) U tom slučaju treba na nekoliko dana prekinuti primenu mitotana, a nakon toga opet početi sa manjom dozom od prethodno ordinirane. Sporedni efekti mitotana se ublažavaju i na taj način što se lek administrira u vreme spavanja. Pokušava se i da se pronađu lekovi koji bi se uz terapiju mitotanom koristila kao dopunska sredstva, a koja će efekat mitotana učiniti boljim, a smanjiti pojavu neželjenih efekata njegove primene. (97) Osim toga pokušava se da se utvrdi i precizan mehanizam dejstva mitotana i da se na taj način predvidi kod kojih karcinoma kore nadbubrežne žlezde će se ispoljiti efekat mitotana, a u kojim slučajevima neće, pa ga ne treba tada ni primenjivati. Pokazalo se da je genska ekspresija velike subjedinice 1 ribonukleotid reduktaze (RRM1) povezana sa senzitivnošću na mitotan, a da je ERCC1 (Excision repair cross-complementation group 1) potencijalni molekularni marker za predviđanje odgovora na adjuvantnu terapiju mitotanom. (154)

Osim gastrointestinalnih tegoba javljaju se i psihijatrijski poremećaji i promene na koži. (59) Promene na koži mogu biti različito izražene od makulo-papularnog egzantema do ekfolijativnog dermatitisa. Retko se ispoljava hepatotoksični efekat

mitotana. Ali u slučaju ozbiljnijih komplikacija (neutropenija), terapija mitotanom se prekida i zamenjuje drugom vrstom hemioterapije.

U terapiji karcinoma kore nadbubrežne žlezde mnoga sredstva su korišćena u hemioterapiji (adriamicin, 5-fluorouracil, taksol, oncovin...) ali najčešće doksorubicin i cisplatina. Ova sredstva su korišćena kao monoterapija ili u kombinaciji. Kao monoterapija se načešće koristi doksorubicin ili cisplatina, ali ona nije bila efikasna. Terapijski odgovor se javljao kod manje od trećine obolelih i bio je kratkotrajan i razočaravajući. (6) Rafraktarnost na mono-hemioterapiju kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde se može objasniti ekspresijom MDR – 1 gena (multi drug resistance). (6)

Zato se umesto mitotana (kada on ne može da se primeni) koristi kombinacija hemioterapetskih sredstava, najčešće cisplatina, doksorubicina i etopozida.

Ni mitotan se ne koristi uvek samo kao monoterapija već se kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde u IV stadijumu može koristiti u kombinaciji sa drugim hemioterapeutskim sredstvima kao kombinovana terapija. Najčešće se koristi sledeća kombinovana hemioterapija: mitotan (prosek, 4.6 g/dnevno), 96-časovna infuziona terapija doksorubicin (10 mg/m<sup>2</sup>/dnevno), etopozid (75 mg/m<sup>2</sup>/dnevno), i vinkristin (0.4 mg/m<sup>2</sup>/dnevno). (2)

Radioterapija se ne primenjuje rutinski kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Karicnomi kore nadbubrežne žlezde su radiorezistentni tumori, ali se radioterapija ipak povremeno primenjuje, iako nema uticaja na preživljavanje, jer smanjuje rizik od pojave lokalnog recidiva tumora. (38, 117) Osim toga, radioterapija smanjuje i bol kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde, a bol je često prvi i vodeći simptom zbog koga su se i obratili lekaru za pomoć. Radioterapija se retko primenjuje, ali ako se primenjuje treba je primeniti pre svega kod obolelih sa povećanim rizikom od pojave lokalnog recidiva u slučaju pozitivnih linija resekcije. Ukupna doza zračenja koja se primenjuje na ložu tumora treba da iznosi 40 Gy, frakcionisana u doze od 1,8 – 2,0 Gy. (117) Međutim, ne slažu se svi da primena radioterapije utiče na prognozu kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde, pa je njena primena i dalje kontraverzna. (58)

Ima još puno kontraverzi u lečenju karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Jedna od njih je lečenje obolelih u IV stadijumu bolesti, a to su oboleli kod kojih su prisutne

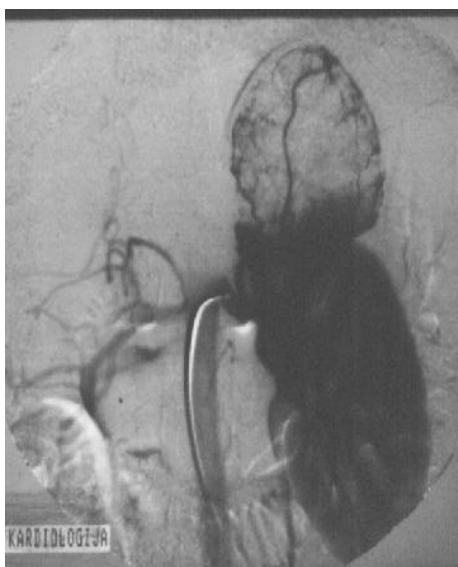
metastaze primarnog karcinoma kore nadbubrežne žlezde. U slučaju metahronih metastaza dolazi u obzir hirurško lečenje ukoliko je u pitanju izolovana solitarna metastaza. Posle hirurškog lečenja sprovodi se sistemaska terapija primenom mitotana u kombinaciji sa drugim hemioterapeutskim sredstvima. Međutim, postavlja se pitanje opravdanosti hirurškog lečenja uopšte ukoliko su u vreme postavljanja dijagnoze karcinoma kore nadbubrežne žlezde prisutne metastaze ovog tumora, odnosno pristup i primarnom tumoru i sinhronim metastazama. Hirurško lečenje primarnog tumora dolazi u obzir ukoliko je moguća potencijalno radikalna operacija sa R0 linijom resekcije. Ukoliko je to nemoguće sprovodi se samo sistemaska hemioterapija. U slučaju resektabilnosti primarnog karcinoma kore nadbubrežne žlezde ukoliko je moguće sprovodi se hirurško lečenje metastaza koje su najčešće u jetri i plućima. (30, 65) Na dužinu preživljavanja kod pacijenata u IV stadijumu bolesti utiču broj metastaza i broj organa u kojima su se javili sekundarni depoziti primarnog karcinoma kore nadbubrežne žlezde, da li su zahvaćene i kosti, ali i histopatološke karakteristike primarnog tumora (mitotski indeks i atipične mitoze). (11) Kao što vidimo, odluka o hirurškom lečenju obolelih u IV stadijumu karcinoma kore nadbubrežne žlezde nije jednostavna i zavisi od puno faktora koji se moraju imati u vidu i realno sagledati.

U slučaju pojave lokalnog recidiva karcinoma kore nadbubrežne žlezde, osnovni način lečenja tumora je hirurški. (33) Za hirurško lečenje lokalnog recidiva tumora se treba odlučiti pre svega kod obolelih kod kojih se recidiv javio nakon više od godinu dana od prve operacije karcinoma kore nadbubrežne žlezde. U slučaju da se lokalni recidiv javio ranije treba individualno razmotriti reoperaciju, jer nema uticaja na ishod bolesti, odnosno preživljavanje. (33) Za reoperaciju se treba odlučiti samo ako se i u slučaju recidiva može uraditi radikalna resekcija tumora, jer se samo u tom slučaju može očekivati benefit od operacije i značajnije preživljavanje kod reoperisanih zbog karcinoma kore nadbubrežne žlezde. (132) Nakon reoperacije se sprovodi sistemaska hemioterapija koja je i jedini način lečenje recidiva kada nije indikovano ili moguće hirurško lečenje. Sprovodi se kombinovana terapija mitotanom i drugih pomenutih hemioterapeutskih sredstava.

Značaj lokoregionalne limfadenektomije kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde nije definisan. Limfadenektomija se kod karcinoma nadbubrežne žlezde retko primenjuje iako smanjuje rizik od pojave recidiva. (120) Limfadenektomija se

uglavnom sprovodi u slučajevima kada su uvećani limfni noudi, dok se rutinska limdafenektomija kao sastavni deo operacije karcinoma kore nadbubrežne žlezde izuzetno retko primenjuje.

Kod obolelih od karcinoma nadbubrežne žlezde se pokušavalo u lečenju i sa primenom embolizacije tumora (slika 11.), ali je ona bila osuđena na neuspeh zbog njegove bogate vaskularizacije. Embolizacija se može primeniti nekada preoperativno, da bi se smanjio volumen tumora i povećala njegova resektabilnost. Bogata vaskularizacija karcinoma nadbubrežne žlezde nekada ne samo da onemogućava embolizaciju tumora nego nekada onemogućava i bilo kakvo hirurško lečenje jer je svaki pokušaj resekcije praćen krvarenjem koje nije moguće kontrolisati. U tom slučaju nije moguća ne samo radikalna operacija nego ni redukcija tumora. U tom slučaju poslednje što se može uraditi za obolelog jeste da se uradi otvorena biopsija tumora, u cilju postavljanja histopatološke dijagnoze, a može se u tumor ubrizgati i apsolutni alkohol koji nema uticaja na preživljavanje i pojavu metastaza, ali usporava progresiju u samom rastu tumora.



Slika 11. Karcinom kore nadbubrežne žlezde – embolizacija tumora

Kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde se primenjuje i supstituciona terapija hidokortizonom, pre svega kod obolelih kod kojih se primenjuje hemioterapija mitotanom koji se veuje za tkivo nadbubrežne žlezde i destruiše ga, pa će samim tim doći i do destrukcije tumorom neizmenjene nadbubrežne žlezde i potrebe za

supstitucijom. Ova supstitucija može biti i trajna. Drugi razlog za primenu supstitucije je kod hormonski aktivnih tumora, obolelih sa Kušingovim sindromom, jer postoji hipotrofija kontraletaralne nadbubrežne žlezde. Ova vrsta supstitucije je privremena. Počinje se sa većim dozama hidrokortizona od 200 mg dnevno sa povremenim smanjivanjem do doze održavanja od 30 mg hidrokortizona dnevno (20 mg ujutru i 10 mg uveče). Sa supstitucijom kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde treba biti veoma obazriv, jer postoji rizik od ekscesivnog lučenja hormona iz ostaka funkcionanog tumora. Zbog toga se supstitucija sprovodi uz kontrolu hormonskog statusa, pre svega ACTH, da bi se izbegao rizik od morbiditeta koji višak kortizola nosi sa sobom. (87)

U terapiji karcinoma kore nadbubrežne žlezde, pokušavalo se i sa medikamentoznom adrenalektomijom primenom ketokonazola, aminoglutetimida i metirapona, ali je ova vrsta terapije, koja se primenjuje kod obolelih od Kušingovog sindroma, kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde imala samo palijativni efekat. (6, 152)

Terapija budućnosti kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde zavisiće od napretka u istraživanjima faktora koji su uključeni u patogenezu ovog tumora. Prepoznavanja faktora uključenih u tumorogenezu karcinoma kore nadbubrežne žlezde nema značaja samo u njenom objašnjenju već ovi faktori mogu predstavljati i mesto na koje se može terapijski delovati u savremenom konceptu lečenja karcinoma kore nadbubrežne žlezde. (49, 90)

### ***Karcinomi kore nadbubrežne žlezde kod dece***

Kao što smo već pomenuli osim kod odraslih karcinom kore nadbubrežne žlezde se javlja i u dečjem uzrastu. Etiopatogeneza i najadekvatniji tretman karcinoma kore nadbubrežne žlezde kod dece je još nepoznat zbog ograničenog broja obolelih (24) Karcinom kore nadbubrežne žlezde čini 0,02% od svih pedijatrijskih maligniteta. (122) Incidencija karcinoma kore nadbubrežne žlezde je najveća u južnom Brazilu gde je 15 puta veća od ostatka sveta zbog česte mutacije (p.R337H) TP53 gena. (35) I u slučaju da je kod dece karcinom kore nadbubrežne žlezde povezan sa pomenutom genskom mutacijom to nije povezano sa lošijom prognozom kao što je to slučaj kod odraslih sa genskom mutacijom (p.R337H) TP53 gena. (35) I drugi molekularni markeri kao IGF i SF-1 koji su povezani sa kraćim vremenom preživljavanja i vremenom preživljavanja

bez znakova bolesti kod odraslih, nisu u dečjem uzrastu prediktori lošije prognoze. (35) Histopatološka dijagnoza karcinoma kore nadbubrežne žlezde je još teža u dečjem uzrastu nego kod odraslih. (122)

Do sada poznate karakteristike karcinoma kore nadbubrežne žlezde kod dece su slične kao kod odraslih, ali za razliku od odraslih gde je mnogo više operisanih zbog adenoma nego karcinoma u dečjem uzrastu to nije slučaj. (24) I u dečjem uzrastu je karcinom kore nadbubrežne žlezde hormonski aktivan sa kliničkom slikom Kušingovog sindroma i virilizacije. Manje od 10% dece ima hormonski neaktivan tumor i to češće starija deca i adolescenti. (65, 122) Za razliku od odraslih, kod dece je tumorska masa u trbuhu češće dostupna palpaciji. Najvažnije metode lokalizacije dijagnostike su ehosonografija, kompjuterizovana tomografija i nuklearna magnetna rezonanca uz intravensku pijelografiju i angiografiju. U vreme postavljanja dijagnoze regionalne ili udaljene metastaze ima čak 80% dece sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde. Tumor je češće neresektabilan nego kod odraslih i češće se rade proširene adrenalektomije kod dece nego kod odraslih. (24) Kao i kod odraslih sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde i u dečjem uzrastu se sprovodi adjuvantna hemioterapija, najčešće kao monoterapija mitotanom, a ređe kao kombinacija mitotana sa cisplatinom i etopozidom. Nivo mitotana u krvi prilikom hemioterapije kod dece treba da bude na istom nivou kao i kod odraslih.

Karcinom kore nadbubrežne žlezde, iako je redak, i kod dece ima lošu prognozu (119). Petogodišnje preživljavanje obolelih je oko 65%, a preživljavanje bez znakova bolesti oko 45%. (119) Međutim, prognoza kod dece je nešto bolja nego kod odraslih sa istom histopatološkom ili kliničkom slikom, jer iako je karcinom kore nadbubrežne žlezde kod dece po svojim karakteristikama agresivniji nego kod odraslih, prognoza je kod dece ipak nešto bolja nego kod odraslih. Povoljni prognostički faktori kod dece kojima je načinjena kompletna resekcija tumora su uzrast mlađi od 4 godine i manja veličina tumora. Za bolje razumevanje karcinoma kore nadbubrežne žlezde u dečjem uzrastu neophodno je sprovođenje međunarodnih multicentričnih studija.

### ***Prognoza i prognostički faktori kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde***

Prognoza kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde je loša. Posle anaplastičnog karcinoma štitaste žlezde to je najagresivniji tumor endokrinog sistema.



Podaci o preživljavanju variraju od serije do serije i zavise od broja ispitanika, perioda kada je ispitivanje sprovedeno i kriterijuma za uključivanje u ispitivanje. Prosečno preživljavanje se kreće od 12 do 60 meseci, jednogodišnje preživljavanje iznosi oko 70%, a petogodišnje je nešto manje od 50%. (18, 66, 68) Ekstremno su retki prikazi preživljavanja dužeg od 20 godina kod metastatskog i rekurentnog karcinoma kore nadbubrežne žlezde. (60) Oboleli od karcinoma kore nadbubrežne žlezde zahtevaju dugogodišnje praćenje, minimum deset godina, i gotovo da nikada ne smemo reći da je tumor pobeđen, jer se recidiv može javiti i više od 20 godina nakon operacije primarnog tumora.

Prognostički faktori kod karcinoma nadbubrežne žlezde nisu dovoljno proučeni i predmet su našeg istraživanja, pa će se o njima govoriti u diskusiji ove disertacije. Poslednjih godina je urađeno nekoliko studija koje su ukazale da su sa pol, uzrast, stadijum tumora, hormonska aktivnost tumora, prisustvo metastaza, primena hemioterapije, radikalnost hirurškog lečenja faktori povezani sa dužinom preživljavanja bolesnika sa ovim tumorom. (18) Na dužinu preživljavanja utiče i nivo ustanove u kojoj je sprovedeno hirurško lečenje karcinoma kore nadbubrežne žlezde, pa bi ove operacije trebalo da se obavljaju pre svega u visoko specijalizovanim ustanovama. (39)

I na kraju, da sumiramo da su karcinomi kore nadbubrežne žlezde veoma retki tumori, nedovoljno proučeni i predmet daljeg istraživanja. Da se lečenje obolelih više zasniva na iskustvu nego na čvrstim dokazima, jer se u literaturi nailazi na malo istraživanja na nivou jedne države (izuzetak su podaci iz Nemačke i Holandije, i delom Italije, Francuske i SAD), retkim multicentričnim studijama, manjim serijama iz pojedinih ustanova i najčešće prikazom pojedinačnih slučajeva obolelih. (102, 109, 134)

Najveći broj pacijenata u Srbiji se zbog oboljenja nadbubrežnih žlezda, uključujući i karcinome kore nadbubrežne žlezde, operiše u Kliničkom Centru Srbije u Beogradu. U Centru za endokrinu hirurgiju i Urgentnom Centru Kliničkog Centra Srbije se godišnje operiše skoro 100 pacijenata zbog tumora nadbubrežnih žlezdi, od čega je broj operisanih zbog karcinoma od 5 do 10 godišnje. Klinički Centar Srbije u Beogradu je visoko specijalizovana ustanova za lečenje karcinoma kore nadbubrežne žlezde, jer je osim same operacije neophodan multidisciplinarni pristup u dijagnostici i lečenju obolelih što podrazumeva odgovarajuću preoperativnu funkcionalnu i lokalizacionu dijagnostiku, adekvatnu preoperativnu pripremu kod hormonski aktivnih tumora,

invazivni intraoperativni monitoring, minucioznu operativnu tehniku, postoperativnu korekciju hormona a nekada i trajnu supstituciju, kao i postoperativno praćenje uz sprovođenje hemioterapije.

## **Ciljevi rada**

- Utvrditi osnovne demografske i kliničke karakteristike obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde,
- Utvrditi osnovne imunohistohemijske karakteristike kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde,
- Odrediti opštu stopu preživljavanja kod bolesnika sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde,
- Analizirati uticaj pojedinih prognostičkih faktora na dužinu preživljavanja kod bolesnika sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde,
- Identifikovati pozitivne i negativne prediktore preživljavanja kod bolesnika sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde,
- Analizirati uticaj pojedinih imunohistohemijskih markera na dužinu preživljavanja kod bolesnika sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde,

## Materijal i metod rada

Sprovedena je kohortna studija kojom su obuhvaćena 72 pacijenta, kod kojih je u peirodu od 1996. do 2010. godine u Centru za endokrinu hirurgiju i Urgentnom Centru Kliničkog Centra Srbije u Beogradu, definitivnim histopatološkim pregledom, nakon hirurškog lečenja, postavljena dijagnoza karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

Kod svih ispitanika su na osnovu uvida u istorije bolesti, bazu podataka implementiranu u svakodnevni rad i drugu medicinsku dokumentaciju, prikupljeni podaci o: osnovnim demografskim karakteristikama obolelih (pol, uzrast), kliničkim karakteristikama (stadijumu bolesti, veličini i težini tumora, regionalnim limfonodalnim metastazama, udaljenim metastazama, lokalizaciji tumora leva/desna strana, lokalnoj infiltraciji okolnih organa tumorom), hirurškom lečenju (tipu operacije, hirurgu kao prognostičkom faktoru na osnovu iskustva, reoperacije zbog lokalnog recidiva, metastazektomije udaljenih metastaza primarnog karcinoma kore nadbubrežne žlezde), drugoj terapiji karcinoma nadbubrežne žlezde (radioterapija i hemiterapija), hormonskoj aktivnosti tumora (funkcioni/nefunkcioni tumori) i vrsti hipersekrecije kod hormonski aktivnih tumora.

U odnosu na stadijum bolesti karcinomi kore nadbubrežne žlezde su klasifikovani u 4 stadijuma (prema *MacFarlan-u* i *Sullivan-u*). (94, 141)

Kod kontinuiranih varijabli (uzrast obolelih, težina tumora, veličina tumora) dihotomija obeležja je načinjena na osnovu dobijene raspodele. U odnosu na uzrast oboleli su podeljeni u grupu mlađih od 50 godina života i grupu onih koji su imali 50 ili više godina u vreme postavljanja dijagnoze. U odnosu na težinu tumora oboleli su podeljeni na grupu obolelih kod kojih je tumor bio lakši od 300 grama i grupu obolelih kod kojih je tumor bio 300 grama ili teži. Prema veličini tumora oboleli su podeljeni u grupu obolelih kod kojih je tumor bio veći od 10 cm u promeru i grupu u kojoj je tumor bio 10 cm ili manji. Kao dimenzija je uzeta najveća vrednost jedne od tri određene dimenzije. Kod pacijenata kod kojih je tumor otklonjen u celini dimenzija je izmerena nakon odstranjivanja preparata sa tumorom, a kod onih kod kojih tumor nije otklonjen u celini dimenzija je određena na osnovu preoperativnog nalaza sa kompjuterizovane tomografije ili nuklearne magnetne rezonance. Kod ostalih varijabli koje su transformisane u dihotomne (stadijum bolesti, hirurški pristup, vrsta operacije)

dihotomija je načinjena na sledeći način. Prema hirurškom pristupu oboleli su grupisani u grupu obolelih koja je operisana ekstraperitonealnim i grupu obolelih koja je operisana transperitonealnim pristupom. Kada su analizirani stadijumi bolesti, oboleli u I i II stadijum su posmatrani zajedno, a oboleli u III i IV zajedno. Što se tiče vrste operacije, u jednu grupu su svrstani oboleli od karcinoma kore nadbubrežne žlezde kod kojih tumor nije makroskopski operisan u celini, odnosno načinjena je operacija manja od adrenalektomije, a u drugu grupu oboleli kod kojih nije bilo makroskopskih znakova da je zaostao deo tumora, odnosno oni kod kojih je urađena adrenalektomija sa ili bez resekcije okolnih organa.

Mitotan je bio jedina vrsta hemioterapije koja je primenjena kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u našoj seriji. Prosečna primenjena doza je iznosila 4 gr dnevno.

Hormonska aktivnost tumora je proveravana na internom odeljenju Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma uvek i kod svih obolelih pre preduzetog hirurškog lečenja.

Kao poseban prognostički faktor je analizirano iskustvo hirurga u vreme operacije obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Sve operacije su uradili specijalisti hirurgije u visoko specijalizovanim ustanovama tercijernog nivoa. Hirurzi su prema dužini specijalističkog staža podeljeni u dve grupe. U prvoj grupi su bili oni koji su u vreme operacije imali više, a u drugoj manje od 10 godina specijalističkog iskustva.

Podaci o tome da li su pacijenti još uvek živi i ako nisu kada su preminuli, dobijeni su kontaktom sa obolelima ili članovima njihove porodice. Oni koji nisu umrli od karcinoma nadbubrežne žlezde ili stanjem u vezi sa njim, nisu uključeni u izračunavanje preživljavanja.

Reprezentativni parafinski kalupi i odgovarajuće hematoksilin-eozin (HE) obojene pločice, na kojima su dijagnostikovani slučajevi od interesa, u periodu od 1996. do 2010. godine, su izdvojeni iz arhive Kabineta za endokrinu i kardiovaskularnu patologiju (na II hirurškoj klinici), Službe za patologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Ukupno je imunohistohemijska analiza karcinoma kore nadbubrežne žlezde načinjena kod 30 obolelih.

Konstrukcija tkivnog mikroniza, imunohistohemijske analize, fotografisanje preseka tkivnog mikroniza i softverske analize istih su obavljene na Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu.

*Konstrukcija tkivnog mikroniza:*

Nakon učinjene selekcije parafinskih kalupa (1 kalup = 1 slučaj; „kalupi donori“) su načinjeni HE obojeni preparati, koji su pregledani od strane dva endokrina patologa. Zone od interesa su prepoznate i obeležene markerom na pločici, i prenete sa pločice na odgovarajući kalup. Instrumentom (šuplja igla prečnika 1,2 mm) su uzeta 3 cilindra tkiva iz prethodno obeleženih kalupa donora i preneti u kalup recipijent. U recipijentni kalup su uvršćene i spoljašnje pozitivne kontrole, unete na isti način.

S obzirom da tokom izrade tkivnog mikroniza može doći do osipanja i trošenja tkiva, svi slučajevi od kojih je prisutan minimalno jedan tkivni cilindar, na svim ispitivanim presecima, su uključeni u istraživanje.

*Imunohistohemijsko bojenje:*

Sa svakog kalupa tkivnog mikroniza su sečeni preseci debljine 4 $\mu$ m, a zatim, nakon deparafinizacije i antigenskog demaskiranja obeleženi primarnim antitelima na Ki67 (DAKO, Clone MIB 1, razblaženje 1:100), Synaptophysin (DAKO, Clone DAK – SYNAP, razblaženje 1:20), Calretinin (DAKO, Clone DAK-Calret 1, razblaženje 1:50), Inhibin (Lab Vision, Clone Alpha AB-1, razblaženje 1:20), Melan A (Novocastra, Clone A103, razblaženje 1:50), D2-40 (DAKO, Clone D2-40, razblaženje 1:200), MMP9 (Novocastra, Clone 15W2).

Za spoljašnje pozitivne kontrole je korišćeno tkivo nadbubrežne žlezde (kora i medula), mezotela i apendiksa (žlezdani epitel i germinativni centri). Imunohistohemijsko bojenje je sprovedeno manuelno, u skladu sa uputstvima proizvođača za svako antitelo posebno. Vizualizacija pozitivnog bojenja se zasniva na primeni streptavidin-biotin tehnike (LAB VISION, Ultravision Detection System).

*Analiza imunohistohemijski obojenih preseka tkiva:*

Sledeći obrasci bojenja su smatrani pozitivnim:

Citoplazmatsko bojenje: synaptophysin, calretinin, inhibin, melan A, D2-40, MMP9.

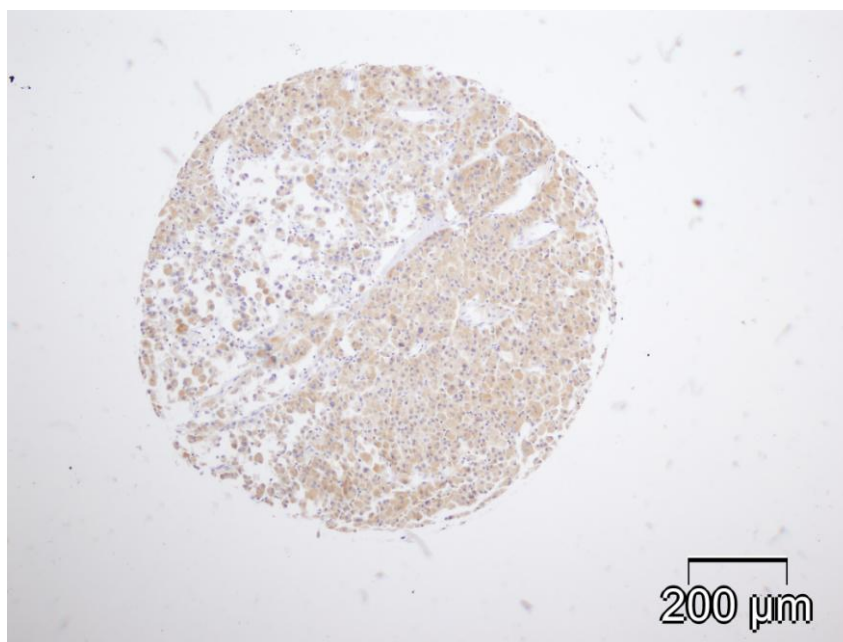
Nuklearno bojenje: Ki67.

Imunoreaktivnost je smatrana pozitivnom kad je najmanje 6% tumorskih ćelija pozitivno na synaptophysin, calretinin, inhibin, melan A, D2-40, MMP9.

Preseci svakog cilindra tkivnog mikroniza su bili fotografisani pomoću kamere Olympus DP70 na uveličanju x200.

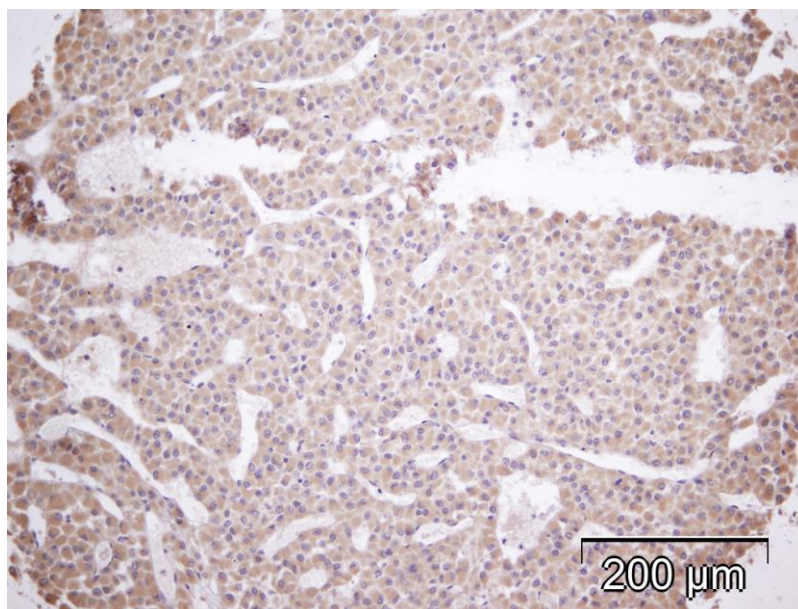
U programu ImageJ (1.48V) se manuelnom metodom odredi broj pozitivnih jedara tumorskih ćelija, i podeli sa ukupnim brojem tumorskih ćelija (takođe prebrojanih manuelnom metodom) i pomnoži sa 100.

Na slici 12. je prikazan presek cilindra tkivnog mikroniza.

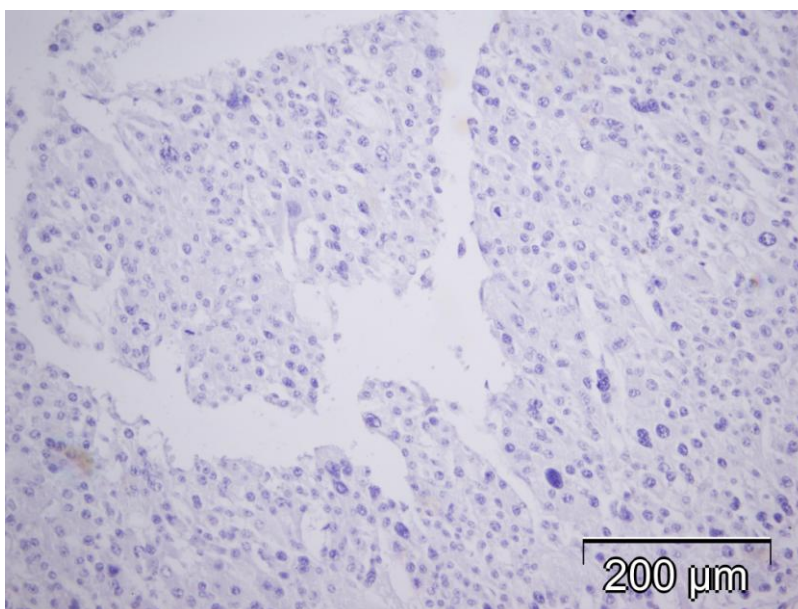


Slika 12. Karcinom kore nadbubrežne žlezde – tkivni mikroniz (bojenje na calretinin, uvećanje x100)

Na slikama od broja 13. do broja 27. su prikazani primeri pozitivnog i negativnog imunohistohemijskog bojenja na MMP9, melan A, inhibin, calretinin, D2-40 i synaptophysin, kao i na marker tumorske proliferacije Ki 67.

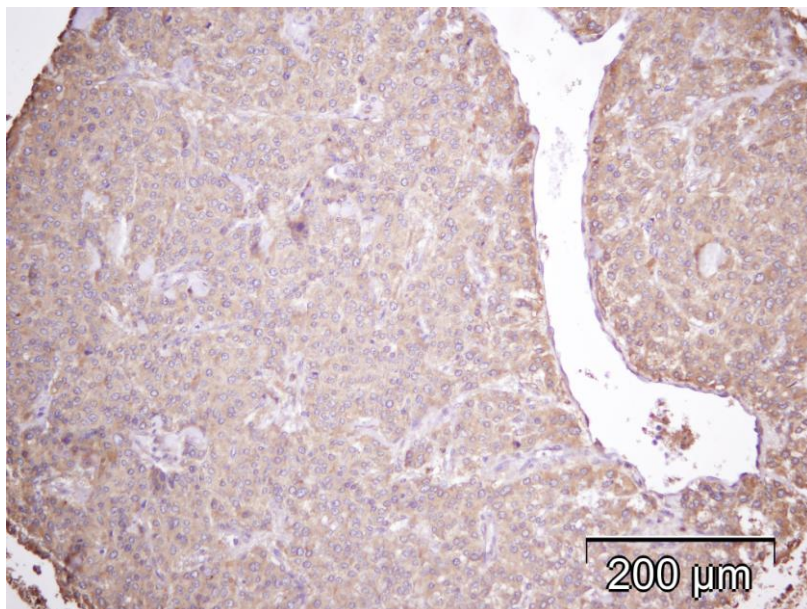


Slika 13. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - MMP9 pozitivno bojenje (uvećanje x200)

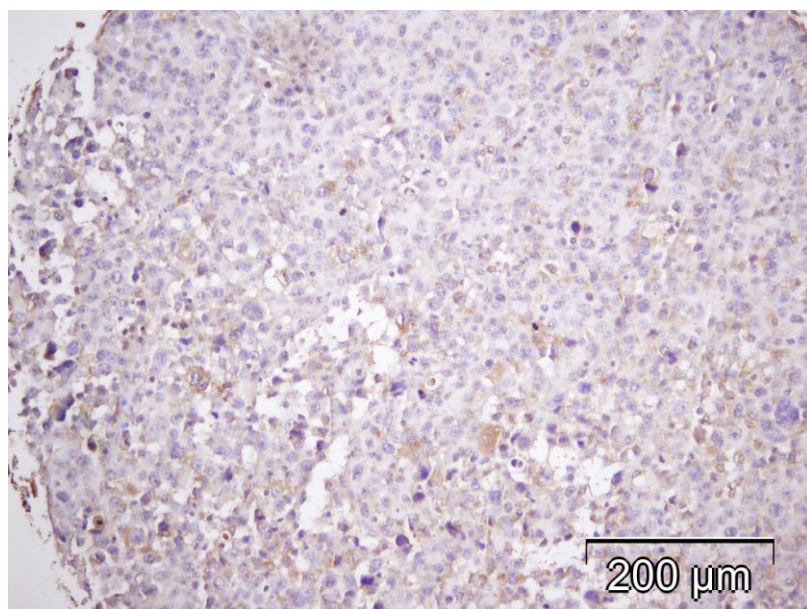


Slika 14. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - MMP9 negativno bojenje (uvećanje x200)

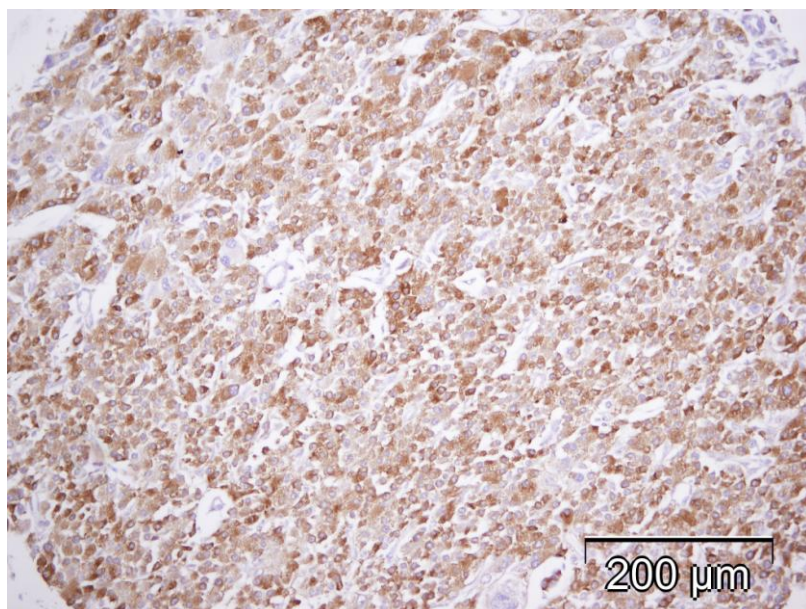




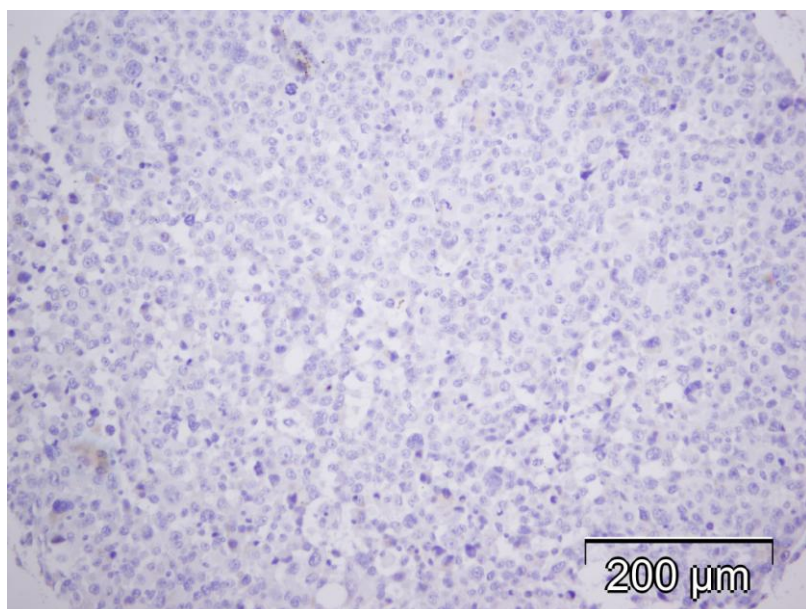
Slika 15. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - melan A pozitivno bojenje (uvećanje x200)



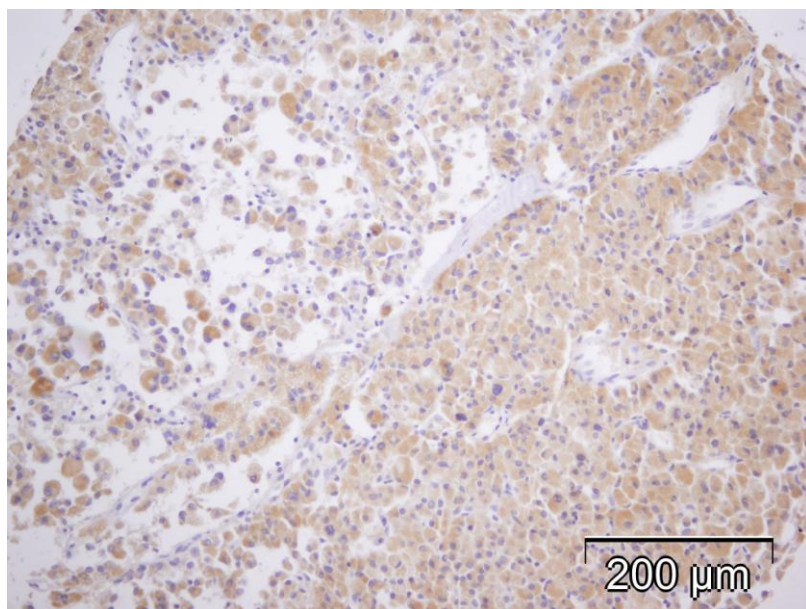
Slika 16. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - melan A negativno bojenje (uvećanje x200)



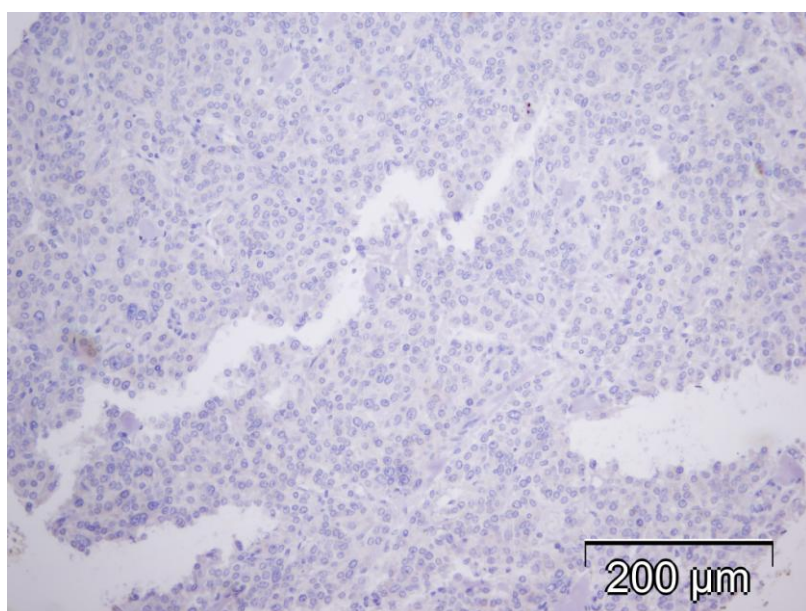
Slika 17. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - inhibin pozitivno bojenje (uvećanje x200)



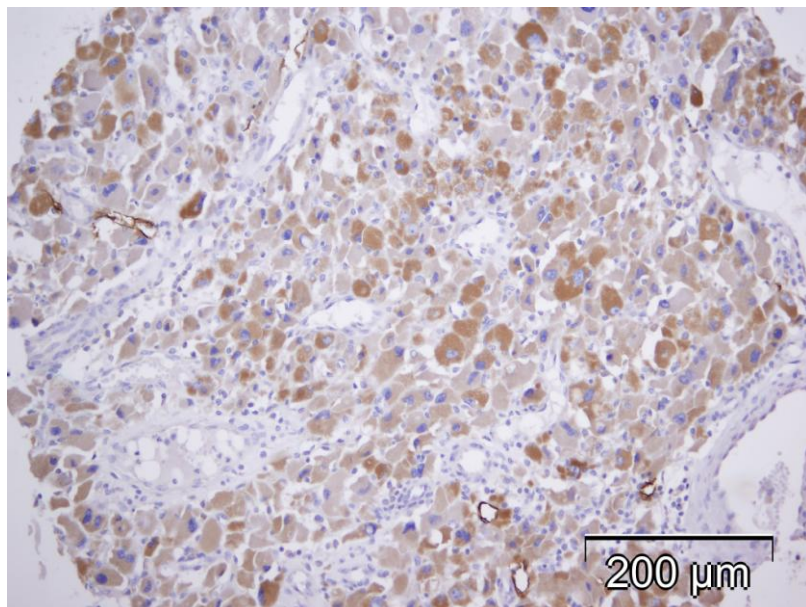
Slika 18. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - inhibin negativno bojenje (uvećanje x200)



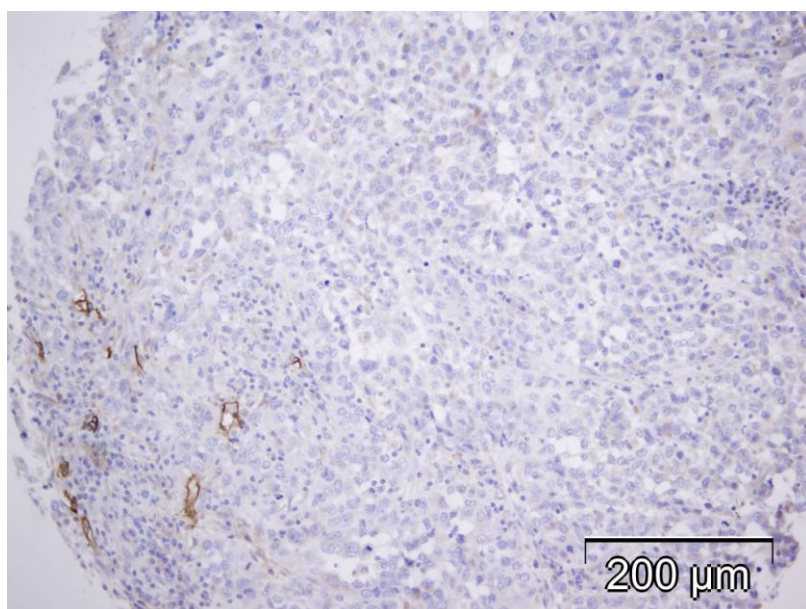
Slika 19. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - calretinin pozitivno bojenje (uvećanje x200)



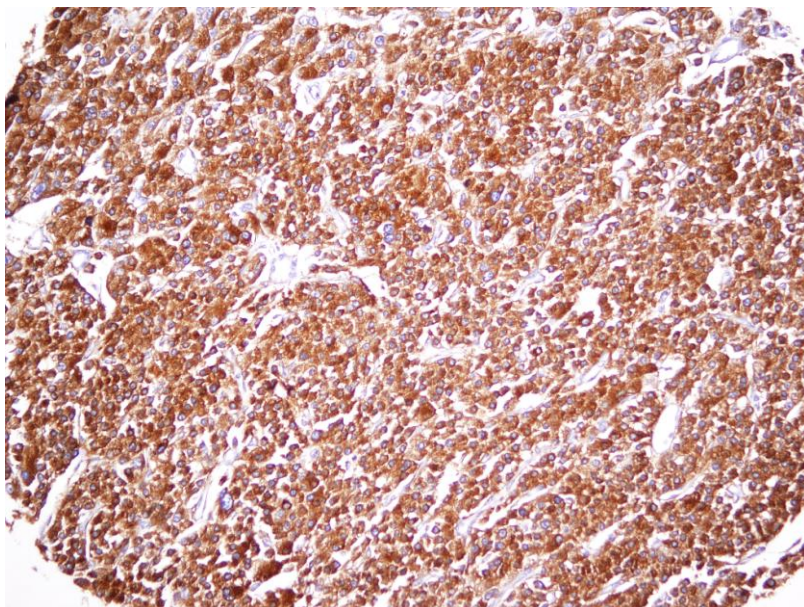
Slika 20. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - calretinin negativno bojenje (uvećanje x200)



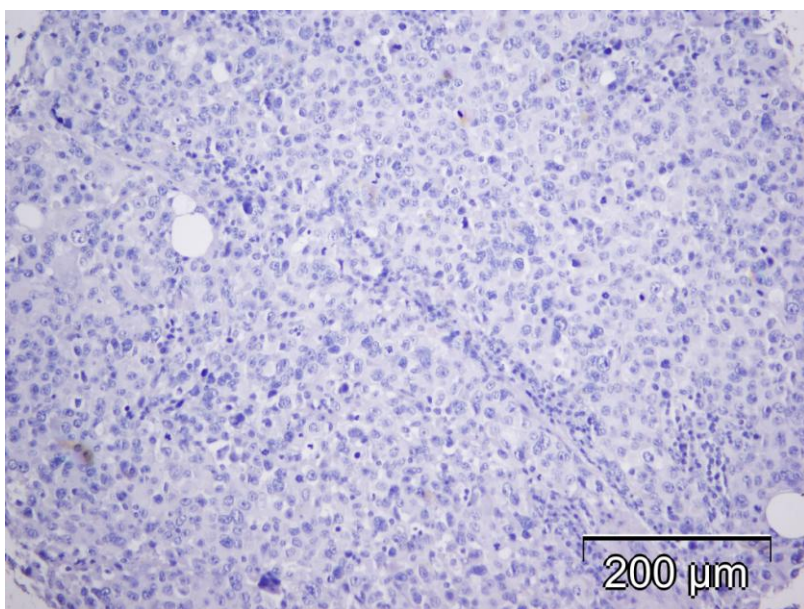
Slika 21. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - D2-40 pozitivno bojenje (uvećanje x200)



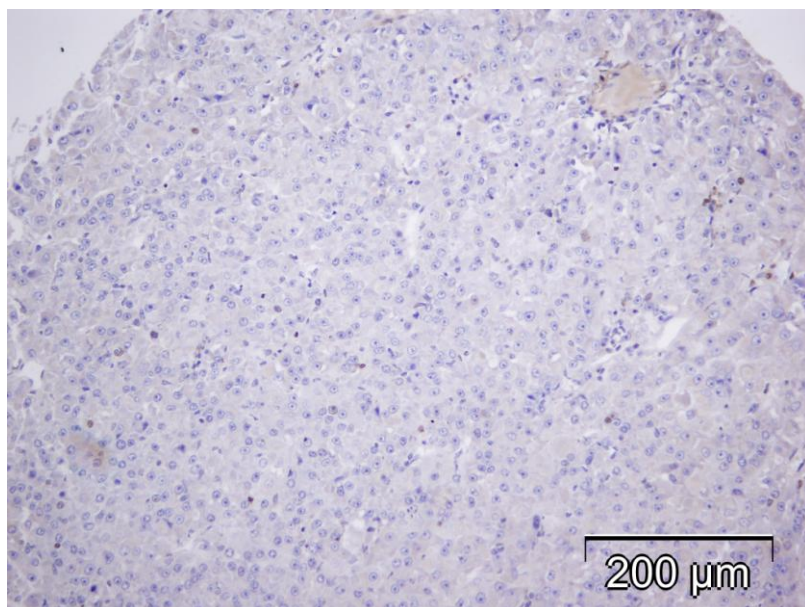
Slika 22. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - D2-40 negativno bojenje (uvećanje x200)



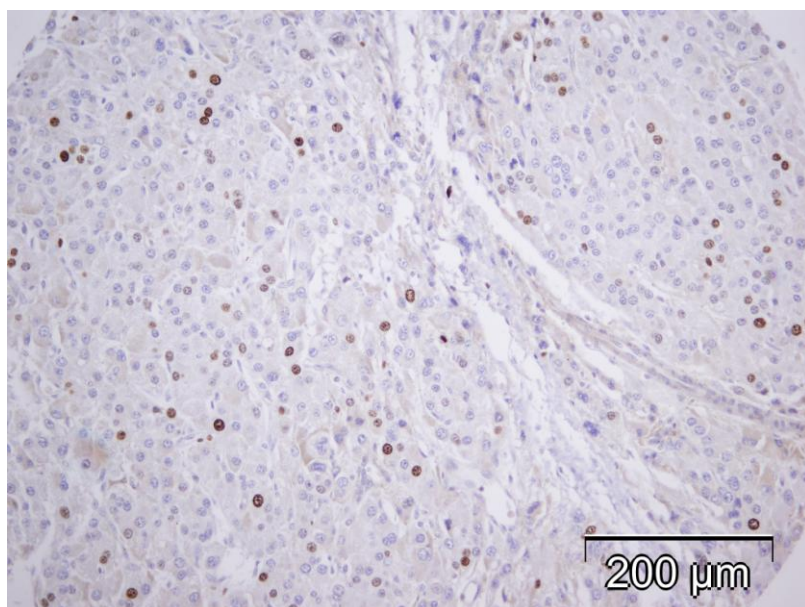
Slika 23. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - synaptophysin pozitivno bojenje (uvećanje x200)



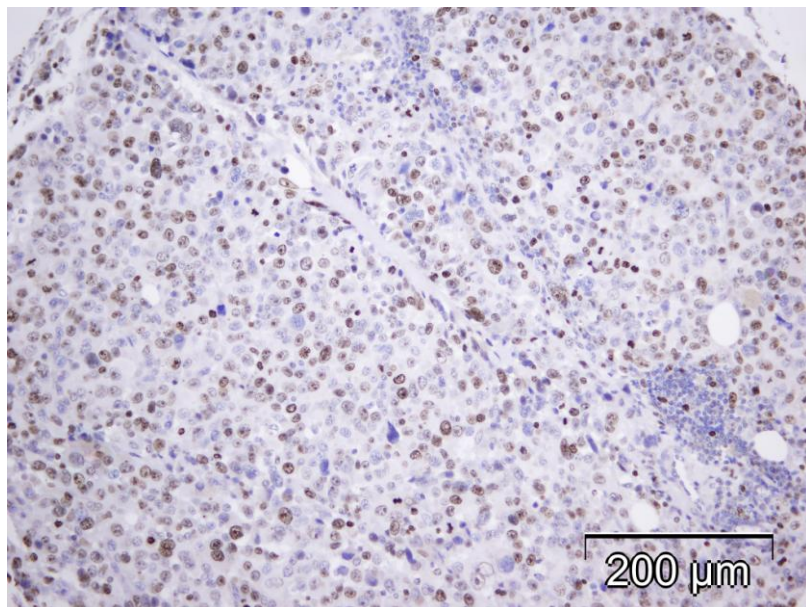
Slika 24. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - synaptophysin negativno bojenje (uvećanje x200)



Slika 25. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - Ki 67 nizak proliferacioni indeks (uvećanje x200)



Slika 26. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - Ki 67 srednje visok proliferacioni indeks (uvećanje x200)



Slika 27. Karcinom kore nadbubrežne žlezde - Ki 67 visok proliferacioni indeks (uvećanje x200)

U statističkoj analizi podataka najpre su korišćene Kaplan-Mejerove krive preživljavanja i log rank test, radi određivanja opšte stope preživljavanja i specifičnih stopa u odnosu na svaku od posmatranih varijabli. Nakon toga je primenjen univarijantni Cox-ov regresioni model, da bi se utvrdilo koje su varijable statistički značajno povezane sa dužinom preživljavanja. One varijable koje su bile statistički značajne na nivo  $p \leq 0,10$ , ušle su u model multivarijante regresione analize radi određivanja nezavisnih faktora preživljavanja.

## Rezultati

Na tabeli 1. prikazan je distribucija po polu obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Nešto češće karcinom kore nadbubrežne žlezde su imale žene (42) nego muškarci (30). Taj odnos je iznosio 1,4:1.

Tabela 1. Distribucija po polu obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde

<b>Pol</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
Žene	42	58,3
Muškarci	30	41,7
Ukupno	72	100,0

Kao što se može videti iz tabele 2. najveći broj obolelih je bio u petoj (trećina obolelih) i šestoj deceniji života. Najmlađi oboleli je imao 17 godina, a najstariji 72 godine. Prosečna starost obolelih je iznosila 50,4 godine.

Tabela 2. Uzrast obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde

<b>Uzrast</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
≤ 20	2	2,8
21- 30	4	5,6
31- 40	7	9,7
41 – 50	24	33,0
51 – 60	19	26,4
61 – 70	16	20,8
> 70	1	1,4
Ukupno	72	100,0

Nakon što je uzrast transformisan u dihotomnu varijablu, kao jedna grupa su posmatrani oboleli stariji od 50 godina, a kao druga grupa oboleli koji su imali 50 ili manje godina u vreme postavljanja dijagnoze. U grupi mlađih obolelih je bilo 37, a u starijoj grupi 35 obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

Stadijumi bolesti kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde su prikazani na tabeli 3. Najveći broj ispitanika, skoro polovina obolelih, je u vreme postavljanja dijagnoze bio u drugom stadijumu bolesti. Manje od 3% obolelih (samo 2 obolela) je bilo u prvom stadijumu bolesti. Stadijum bolesti nije mogao biti pouzdano ustanovljen za 8 obolelih. Radi dalje statističke obrade urađena je dihotomija ove



varijable tako da su u jednu grupu svrstani oboleli u prvom i drugom stadijumu, a u drugu grupu oboleli u trećem i četvrtom stadijumu bolesti.

Tabela 3. Stadijum bolesti obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde

<b>Stadijum</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
I	2	3,1
II	31	48,4
III	20	31,3
IV	11	17,2
Ukupno	64	100,0

Veličina tumora kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde je prikazana na tabeli 4. Prosečna veličina tumora je iznosila 98 mm. Najmanji tumor je bio promera 35 mm, a najveći 230 mm. U daljoj statističkoj obradi podataka veličina je posmatrana kao dihotomna varijabla u kojoj su jednu grupu činila 43 obolela sa tumorom jednakim ili manjim od 100 mm, a drugu grupu 17 obolelih kod kojih je tumor bio veći od 100 mm. Za 12 obolelih se nije mogla pouzdano utvrditi veličina tumora. Vrednost od 100 mm je uzeta kao granična za dihotomiju jer odgovara prosečnoj veličini tumora pa su dalje praktično poređeni oboleli sa tumorom manjim i jednakim ili većim od prosečne veličine.

Tabela 4. Veličina karcinoma kore nadbubrežne žlezde

<b>Veličina tumora</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
≤ 100 mm	43	71,7
> 100 mm	17	28,3
Ukupno	60	100,0

Na tabeli 5. je prikazana distribucija obolelih u odnosu na težinu karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Prosečna težina tumora je iznosila 322 grama. Najteži tumor koji je odklonjen je bio 2450 grama. Kod 16 obolelih zbog nekompletne operacije težina tumora nije mogla biti određena. U daljoj statističkoj analizi težina tumora je posmatrana kao dihotomna varijabla. Jednu grupu ispitanika je činilo 39 obolelih kod kojih je tumor bio težine 300 grama ili lakši, a drugu grupu 17 obolelih kod koji je tumor bio teži od 300 grama. Kao granična vrednost za podelu na dihotomnu vrednost je uzeto 300 grama, jer je približno prosečnoj težini tumora, pa su dalje praktično poređeni oboleli sa tumorom lakšim ili težim od prosečne težine.

Tabela 5. Težina tumora kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde

<b>Težina tumora</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
≤ 300 grama	39	69,6
> 300 grama	17	30,4
Ukupno	56	100,0

Podaci o prisutvu limfogenih metastaza kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde su prikazani na tabeli 6. U vreme postavljanja dijagnoze metastaze primarnog karcinoma kore nadbubrežne žlezde u regionalnim limfnim nodusima su bile prisutne kod 12% obolelih. Kod 6 obolelih podatak o prisustvu limfogenih metastaza nije bio pouzdan, pa nisu analizirani.

Tabela 6. Prisustvo limfogenih metastaza kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde

<b>Limfogene metastaze</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
Da	8	12,1
Ne	58	87,9
Ukupno	66	100,0

U vreme postavljanja dijagnoze udaljene metastaze primarnog karcinoma kore nadbubrežne žlezde je imalo 6 (8,8%) obolelih (tabela 7.). Udaljene metastaze su bile u plućima kod 2 obolela i u jetri i nadbubrežnoj žlezdi kod po jednog od obolelih. Za 4 obolela nedostaje pouzdan podatak o prisustvu udaljenih metastaza.

Tabela 7. Prisustvo udaljenih metastaza kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde

<b>Udaljene metastaze</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
Da	6	8,8
Ne	62	91,2
Ukupno	68	100,0

Lokalno infiltrativni tumor je imalo više od 40% obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde već u vreme prve operacije i postavljanja dijagnoze (Tabela 8.). Za 4 obolela nedostaje pouzdan podatak o ovoj karakteristici tumora.

Tabela 8. Lokalno infiltrativni rast karcinoma kore nadbubrežne žlezde

<b>Lokalna infiltracija</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
Da	29	42,6
Ne	39	57,4
Ukupno	68	100,0

Hirurški pristupi koji su primenjeni prilikom operacije karcinoma nadbubrega su prikazani na tabeli 9. Najčešće primenjivani operativni pristup je bio subkostalna laparotomija (66,7%), a zatim transdorsalna lumbotomija (22,2%), dok su ostali pristupi primenjivani u pojedinačnim slučajevima. Radi dalje statističke obrade ova varijabla je pretvorena u dihotomnu varijablu, u kojoj su prvu grupu činila 53 obolela operisana transperitonealnim pristupom (laparotomia subcostalis, laparotomia mediana, laparotomia transrectalis), a drugu grupu 19 obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde operisanih ekstrapertonealnim pristupom (lumbotomia transdorsalis sec. *Young* i lumbotomia sec. *Kifer*).

Tabela 9. Hirurški pristupi pri operacijama karcinomima nadubrežne žlezde

<b>Pristup</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
laparotomia subcostalis	48	66,7
lumbotomia transdorsalis sec. <i>Young</i>	16	22,2
laparotomia mediana	1	1,4
laparotomia subcostalis bill.	3	4,2
lumbotomia sec. <i>Kifer</i>	3	4,2
laparotomia transrectalis	1	1,4
Ukupno	72	100,0

Približno podjednak broj karcinoma kore je bio lokalizovan u levoj i desnoj nadbubrežnoj žlezdi, dok je u jednom slučaju karcinom već u vreme postavljanja dijagnoze bio prisutan u obe nedbubrežne žlezde, pa je bilo nemoguće odrediti šta je primarno ishodište, a šta je metastaza. (Tabela 10.)

Tabela 10. Lokalizacija karcinoma nadbubrežne žlezde

<b>Lokalizacija tumora</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
Leva strana	34	47,2
Desna strana	37	51,4
Obostrano	1	1,4
Ukupno	72	100,0

Kod najvećeg broj operisanih načinjena je adrenalektomija (71,4%) ili proširena adrenalektomija (17,1%). (Tabela 11.) Od 12 pacijenata kod kojih je urađena proširena adrenalektomija kod 5 je uz adrenalektomiju urađena još samo nefrektomija, kod 4 uz nefrektomiju i splenektomija, a kod 2 i distalna pankreatektomija. U jednom slučaju je uz adrenalektomiju urađena i resekcija jetre.

Radi dalje statističke obrade tip operacije je dalje posmatran kao dihotmona varijabla pri čemu je jednu grupu činilo 62 obolelih koji su potencijalno radikalno operisani (adrenalektomija i proširena adrenalektomija), dok je drugu grupu činilo 8 obolelih kod kojih nije urađena radikalna operacija (otvorena biopsija i redukcija tumora).

Tabela 11. Vrsta operacije kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde

<b>Tip operacije</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
Biopsija	5	7,1
Redukcija tumora	3	4,3
Adrenalektomija	50	71,4
Proširena adrenalektomija	12	17,1
Ukupno	70	100,0

Nakon primarne operacije 6 pacijenata je tokom perioda praćenja reoperisano zbog lokalnog recidiva, od jedne do 6 godina nakon primarne operacije. Zbog udaljenih metastaza su operisana 2 pacijenta kojima je načinjena metastazektomija na plućima.

Sve operacije su uradili specijalisti hirurgije, a najveći broj, preko 70% operacija karcinoma nadbubrežne žlezde su uradili specijalisti sa više od 10 godina specijalističkog staža. (Tabela 12.)

Tabela 12. Hirurg kao prognostički faktor

<b>Hirurg</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
Na specijalizaciji	0	0
Specijalista do 10 godina	21	29,2
Specijalista preko 10 godina	51	70,8
Ukupno	72	100,0

U vreme kada je završena studija, od 53 obolela od karcinoma kore nadbubrežne žlezde, za koje se imao podatak o vitalnom statusu, 18 je još uvek bilo živo. (Tabela 13)

Tabela 13. Vitalni status obolelih od karcinoma nadbubrežne žlezde

<b>Vitalni status</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
Živ	35	48,6
Mrtav	18	25,0
Nema podataka	19	26,4
Ukupno	72	100,0

Jedina vrsta hemioterapije koja je sprovedena kod naših obolelih je bila terapija mitotanom. Nije bilo preoperativne terapije mitotanom. Postoperativno je terapija mitotanom sprovedena kod većine obolelih za koje postoji evidencija da li je hemioterapija mitotanom sprovedena. (tabela 14.)

Tabela 14. Terapija mitotanom kod obolelih od karcinoma nadbubrežne žlezde

<b>Mitotan</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
Da	30	63,8
Ne	17	36,2
Ukupno	47	100,0

Postoperativna radioterapija je sprovedena kod samo 1 od 19 ispitanika za koje postoji pouzdan podatak o tome da li je sprovedena ova vrsta dopunskog lečenja. (tabela 15.)

Tabela 15. Radioterapija kod obolelih od karcinoma nadbubrežne žlezde

<b>Radioterapija</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
Da	1	5,3
Ne	18	94,7
Ukupno	19	100,0

Kao što se može videti iz tabele 16. većina, skoro tri četvrtine, karcinoma nadbubrežne žlezde nisu bili hormonski aktivni. Od 19 hormonski aktivnih tumora, kod 16 je u pitanju bio Kušingov sindrom, odnosno hipersekrecija kortizola, u jednom slučaju hipersekrecija seksualnih hormona, a u 2 mešovita hipersekrecija kortizola i seksualnih hormona.

Tabela 16. Hormonska aktivnost karcinoma kore nadbubrežne žlezde

<b>Hormonska aktivnost</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
Funkcionalni	19	26,4
Afunkcionalni	53	73,6
Ukupno	72	100,0

Većina obolelih je imala izraženu simptomatologiju u vreme postavljanja dijagnoze, dok je kod 38,9% tumora bilo asimptomatsko. (Tabela 17.) Od 44 obolela sa izraženom simptomatologijom kod više od polovine (25) je vodeći simptom bio bol, dok su kod ostalih 19 bile prisutne kliničke manifestacije funkcionalne aktivnosti tumora (hipertenzija, hirzuitizam, amenoreja) uz opšte simptome kao što su gubitak u telesnoj težini, umor i anemija.

Tabela 17. Simptomatologija kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde

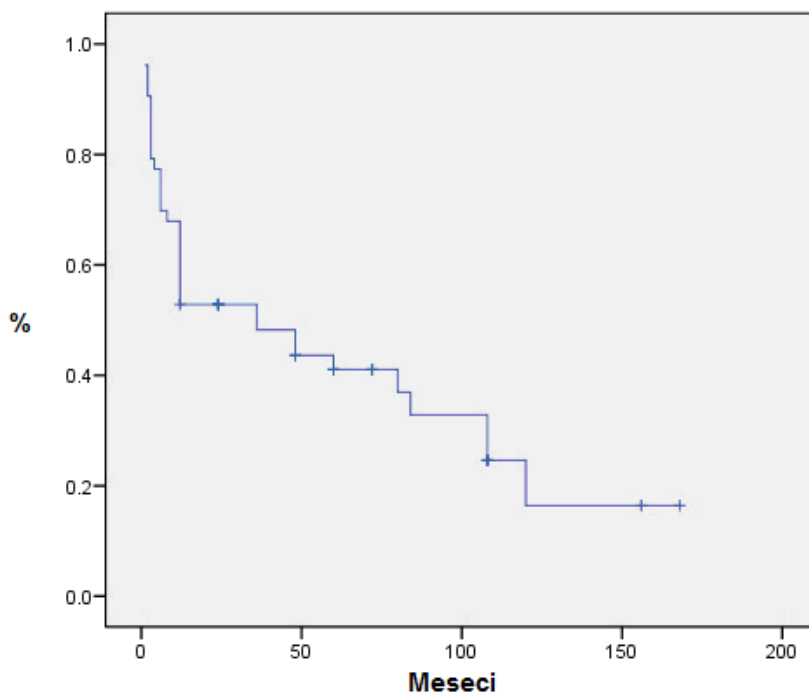
<b>Simptomatologija</b>	<b>Broj</b>	<b>Procenat</b>
Asimptomatski	28	38,9
Simptomatski	44	61,1
Ukupno	72	100,0

Na tabeli 18. i grafikonu 1. prikazane su opšte stope preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Kao što se može uočiti, u prvih 6 meseci od postavljanja dijagnoze karcinoma kore nadbubrežne žlezde je preminulo više od 30% obolelih, pa je šestomesečno preživljavanje nešto manje od 70%. U sledećih pola godine je preminulo duplo manje obolelih pa je jednogodišnje preživljavanje veće od 50%. Nakon toga se broj umrlih smanjuje pa je trogodišnje preživljavanje preko 48%, a petogodišnje preživljavanje preko 41%. Prema rezultatima naše studije desetogodišnje preživljavanje je 16%, odnosno svaki šesti oboleli od karcinoma kore nadbubrežne žlezde preživi duže od 10 godina. Samo jedan od operisanih je preminuo prvog postoperativnog dana, pa je perioperativni mortalitet iznosio 1,4%.

Tabela 18. Opšte stope preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde

<b>Period praćenja</b>	<b>Opšta stopa preživljavanja (%)</b>
6 meseci	69,8
12 meseci	52,8
36 meseci	48,2
60 meseci	41,1
120 meseci	16,4

Grafikon 1. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde



Na tabeli 19. su prikazani srednje vreme preživljavanja i medijana preživljavanje kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Prosečno preživljavanje obolelih je iznosilo 61,5 nedelja (skoro 15 meseci), a medijana preživljavanja 36 nedelja (oko 8 meseci).

Tabela 19. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

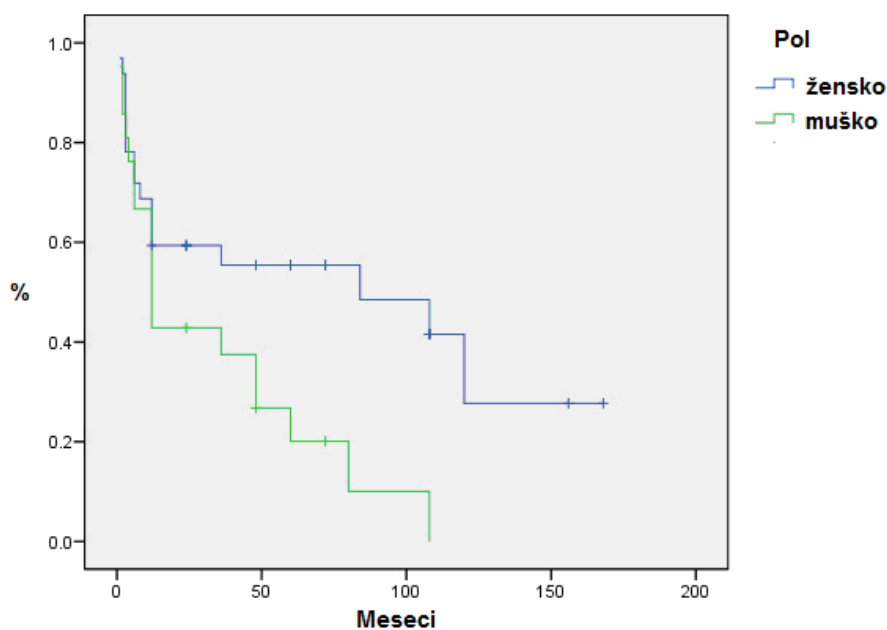
Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
61,5	9,5	42,7-80,2	36,0	11,5	13,4 – 58,6

Na tabeli 20. i grafikonu 2. prikazane su stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na pol. Kao što se može videti stope preživljavanje su u svim periodima veće kod žena nego kod muškaraca, a to je sve izraženije što je period praćenja duži. Tako je stopa petogodišnjeg preživljavanje kod žena pet puta veća nego kod muškaraca. Desetogodišnje preživljavanje je kod žena veće od 27%, dok se kod obolelih muškog pola ne nalazi.

Tabela 20. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na pol

Period praćenja	Stopa preživljavanja za žene (%)	Stopa preživljavanja za muškarce (%)
6 meseci	71,9	66,7
12 meseci	59,4	42,9
36 meseci	55,4	20,1
60 meseci	48,5	10,0
120 meseci	27,7	0,00

Grafikon 2. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na pol



Kao što se može videti iz tabele 21. prosečno preživljavanje i medijana kod obolelih od karcinoma nadbubrežne žlezde su nekoliko puta duži kod osoba ženskog pola nego kod muškaraca. To je posebno izraženo kod medijane preživljavanja koja je 7 puta duža kod žena nego kod muškaraca (84:12). Ova razlika je statistički visoko značajna.



Tabela 21. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na pol

Pol	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Žene	80,2	13,7	53,4-107,1	84,0	52,9	0-187,6
Muškarci	34,0	8,2	17,8-50,1	12,0	2,7	6,6-17,3

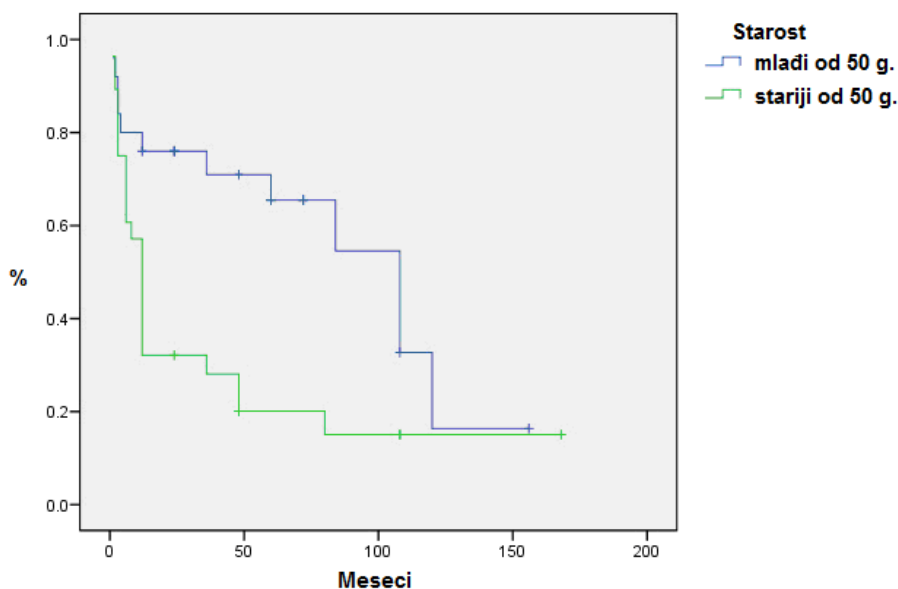
Log rank  $p = 0,02$

Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na uzrast prikazane su na tabeli 22. i grafikonu 3. Kod obolelih mlađih od 50 godina stope preživljavanja su veće u svim posmatranim periodima, s tim što se razlika sa godinama praćenja smanjuje i najmanja je, skoro minimalna, u destegodišnjem periodu praćenja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

Tabela 22. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na uzrast

Period praćenja	Stopa preživljavanja za mlađe od 50 godina (%)	Stopa preživljavanja za starije od 50 godina (%)
6 meseci	80,0	60,7
12 meseci	76,0	32,1
36 meseci	70,9	28,1
60 meseci	65,5	20,1
120 meseci	16,4	15,1

Grafikon 3. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na uzrast



Prosečno vreme preživljavanja je dva puta duže kod mlađih obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde nego kod starijih od 50 godina. Ova razlika je još izraženija kada se porede medijane, jer je medijana preživljavanja 9 puta duža kod mlađih nego kod starijih obolelih (108:12). Ove razlike su visoko statistički značajne.

Tabela 23. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na uzrast

Uzrast	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Mlađi	84,0	12,4	59,8-108,2	108,0	21,0	66,9-149,1
Stariji	39,4	11,2	17,4-61,4	12,0	1,4	9,2-14,8

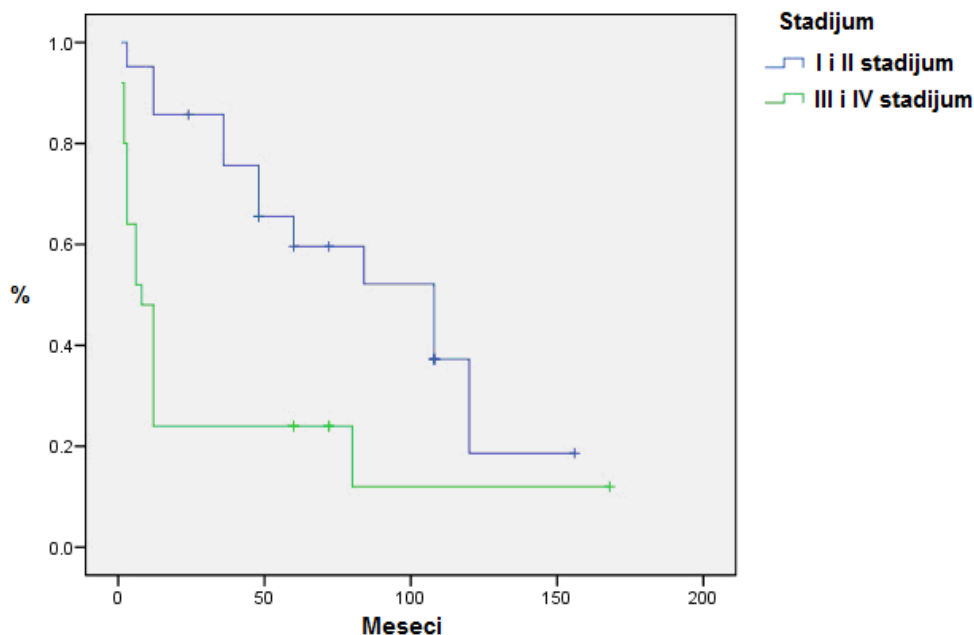
Log rank  $p = 0,01$

Na tabeli 24. i grafikonu 4. su prikazane stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na stadijum bolesti. U svim peiodima praćenja više stope su zabeležene kod obolelih u I i II stadijumu bolesti, gde je i petogodišnje preživljavanje skoro 60%, dok skoro polovina obolelih u III i IV stadijumu karcinoma kore nadbubrežne žlezde umru u prvih 6 meseci od postavljanja dijagnoze. U III i IV stadijumu bolesti nije zabeleženo ni petogodišnje preživljavanje.

Tabela 24. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na stadijum bolesti

Period praćenja	Stopa preživljavanja za I i II stadijum (%)	Stopa preživljavanja za III i IV stadijum (%)
6 meseci	95,2	52,0
12 meseci	85,7	24,0
36 meseci	75,6	12,0
60 meseci	59,6	0
120 meseci	18,6	0

Grafikon 4. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na stadijum bolesti



Srednje vreme preživljavanja i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde su bili statistički visoko značajno duži kod obolelih u I i II stadijumu bolesti nego kod obolelih u III i IV stadijumu bolesti (Tabela 25.). Medijana preživljavanja u III i IV stadijumu je iznosila svega 8 nedelja, što znači da najveći broj umrlih u ovim stadijumima bolesti premine nakon 2 meseca od postavljanja dijagnoze karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

Tabela 25. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na stadijum bolesti

Stadijum	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
I i II	87,1	12,1	63,4-110,8	108,0	26,5	56,0-160,0
III i IV	34,5	12,5	9,9-59,1	8,0	2,2	3,6-12,4

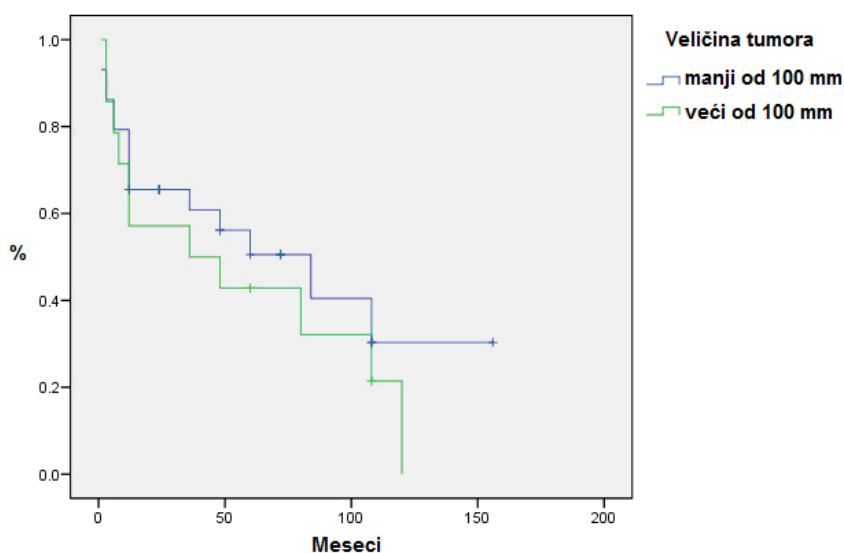
Log rank  $p = 0,00$

Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na veličinu tumora prikazane su na tabeli 26. i grafikonu 5. Stope su u svim periodima praćenja nešto veće kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde čiji je tumor bio manji od 10 cm u promeru.

Tabela 26. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na veličinu tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja tumora manjih od 100 mm	Stopa preživljavanja tumora većih od 100 mm
	(%)	(%)
6 meseci	79,3	78,6
12 meseci	65,5	57,1
36 meseci	60,8	50,0
60 meseci	50,5	32,1
120 meseci	30,3	0

Grafikon 5. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na veličinu tumora



Na tabeli 27. prikazani su prosečno vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na veličinu tumora. Iako su i medijana i prosečno vreme preživljavanja bili duži kod obolelih sa tumorom manjim od 100 mm ova razlika nije bila statistički značajna.

Tabela 27. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na veličinu tumora

Veličina tumora (mm)	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Manji od 100	76,4	13,3	50,4-102,3	84,0	27,9	29,2-138,8
Veći od 100	55,0	13,6	28,4-81,6	36,0	33,7	0,0-102,0

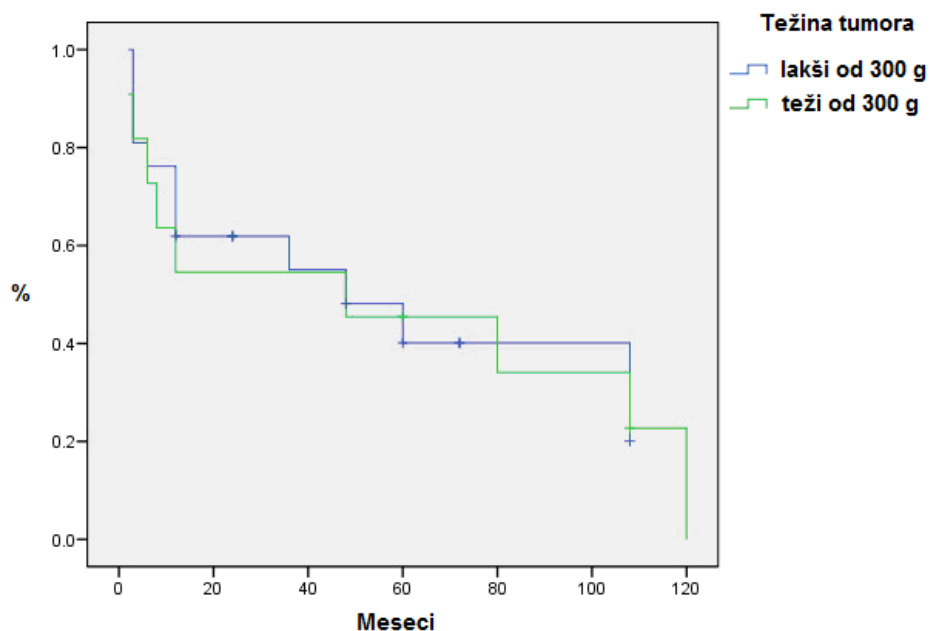
Log rank  $p = 0,42$

Na tabeli 28. i grafikonu 6. su prikazane stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na težinu tumora. U svim posmatranim periodima stope preživljavanja su bile nešto niže kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde čiji je tumor bio teži od 300 grama.

Tabela 28. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na težinu tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja tumora lakših od 300 grama (%)	Stopa preživljavanja tumora težih od 300 grama (%)
6 meseci	76,2	72,7
12 meseci	61,9	54,5
36 meseci	55,0	45,5
60 meseci	40,1	34,1
120 meseci	20,1	0

Grafikon 6. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na težinu tumora



U odnosu na srednje vreme preživljavanja i medijanu preživljavanja nije nađena značajna razlika u odnosu na težinu tumora. (Tabela 29)

Tabela 29. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na težinu tumora

Težina tumora (grami)	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Manja od 300	56,5	11,0	35,0-78,0	48,0	19,2	10,5-85,6
Veća od 300	55,8	16,0	24,6-87,0	48,0	36,6	0-119,8

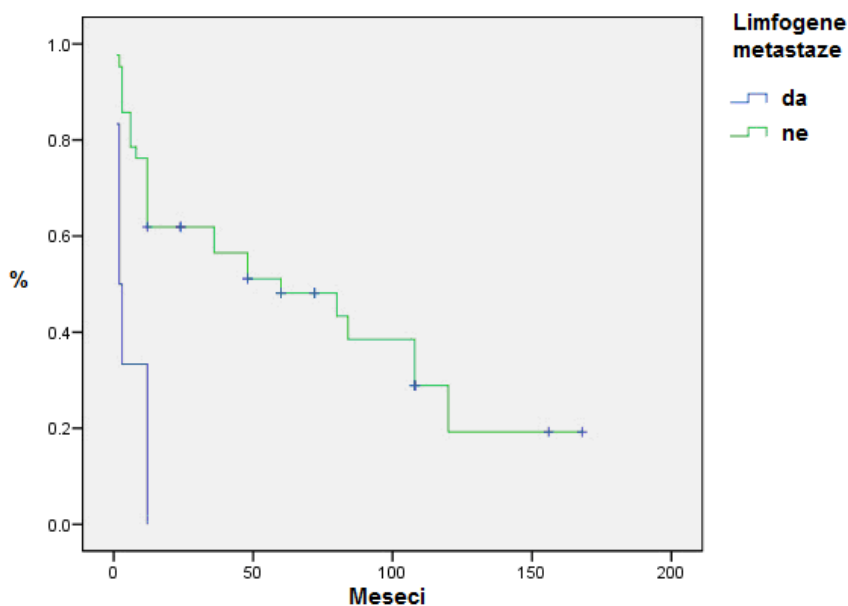
Log rank  $p = 0,92$

Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje limfogenih metastaza prikazane su na tabeli 30 i grafikonu 7. Kao što se može videti u grupi obolelih sa limfogenim metastazama tek svaki treći oboleli je preživeo prvih pola godine, a jednogodišnje preživljavanje nije zabeleženo.

Tabela 30. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje limfogenih metastaza

Period praćenja	Stopa preživljavanja obolelih sa limfogenim metastazama (%)	Stopa preživljavanja obolelih bez limfogenih metastaza (%)
6 meseci	33,3	78,6
12 meseci	0	61,9
36 meseci	0	56,5
60 meseci	0	48,1
120 meseci	0	19,3

Grafikon 7. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje limfogenih metastaza



Kao što se može videti iz tabele 31. u odnosu na srednje vreme i medijanu preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde postoji statistički visoko značajna razlika među obolelima koji su u trenutku postavljanja dijagnoze imali limfogene metastaze u odnosu na one kod kojih limfogenih metastaza nije bilo. Medijana preživljavanja je bila 30 puta duža kod obolelih koji nisu imali limfogene metastaze (60:2).

Tabela 31. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje limfogenih metastaza

<b>Limfogene metastaze</b>	<b>Prosečno preživljavanje (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>	<b>Medijana (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>
Da	5,3	2,1	1,2-9,5	2,0	0,8	0,4-3,6
Ne	71,2	10,7	50,2-92,2	60,0	26,6	7,8-112,1

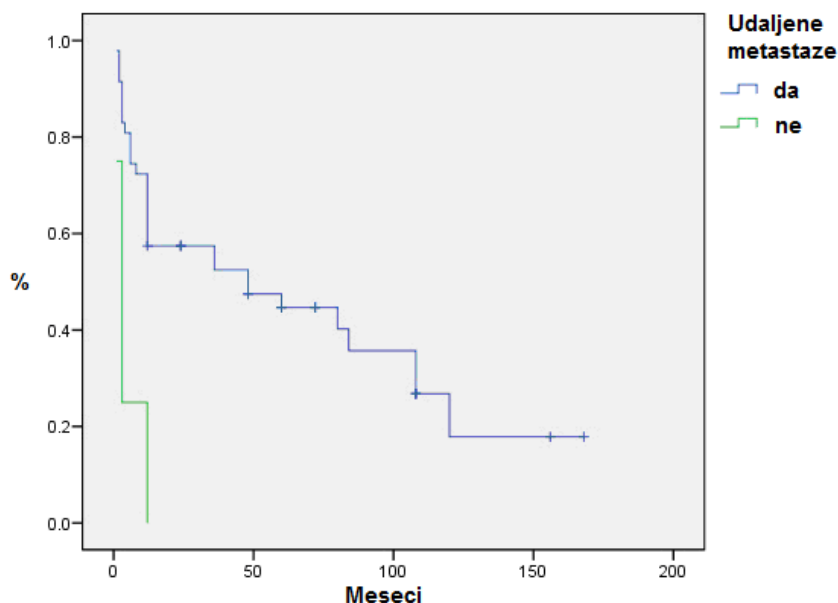
Log rank  $p = 0,00$

Na tabeli 32. i grafikonu 8. su prikazane stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje udaljenih metastaza. Kao što se može videti u grupi obolelih koji su imali udaljene metastaze u vreme postavljanja dijagnoze nije zabeleženo ni šestomesečno preživljavanje.

Tabela 32. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje udaljenih metastaza

<b>Period praćenja</b>	<b>Stopa preživljavanja obolelih sa udaljenim metastazama (%)</b>	<b>Stopa preživljavanja obolelih bez udaljenih metastaza (%)</b>
6 meseci	0	74,5
12 meseci	0	57,4
36 meseci	0	52,5
60 meseci	0	44,7
120 meseci	0	17,9

Grafikon 8. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje udaljenih metastaza



Na tabeli 33. su prikazani srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje udaljenih metastaza. Ova razlika je bila visoko statistički značajna. Medijana preživljavanja je bila 16 puta duža u grupi obolelih koji nisu imali udaljene metastaze u odnosu na one kod kojih su one bile prisutne (48:3).

Tabela 33. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje udaljenih metastaza

Udaljene metastaze	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	4,7	2,5	0-9,8	3,0	0,9	1,3-4,6
Ne	66,4	10,2	46,5-86,3	48,0	28,1	0-103,1

Log rank  $p = 0,00$

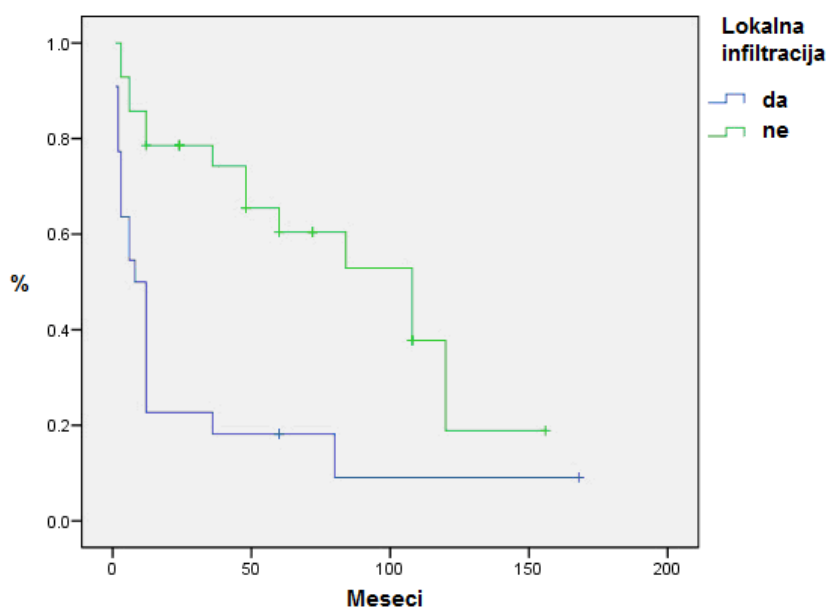
Na tabeli 34. i grafikonu 9. su prikazane stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje lokalne infiltracije tumorom okolnih tkiva i organa. U svim periodima praćenja su stope bile višestruko veće kod obolelih kod kojih nije bilo lokalno infiltrativnog karaktera tumora.



Tabela 34. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje lokalne infiltracije tumorom

Period praćenja	Stopa preživljavanja obolelih sa lokalnom infiltracijom (%)	Stopa preživljavanja obolelih bez lokalne infiltracije (%)
6 meseci	54,5	85,7
12 meseci	22,7	78,6
36 meseci	18,2	74,2
60 meseci	9,1	60,4
120 meseci	0	18,9

Grafikon 9. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje lokalne infiltracije tumorom



Na tabeli 35. je prikazano srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje lokalne infiltracije tumorom. U odnosu na ovu varijablu je uočena statistički visoko značajna razlika. Prosečno preživljavanje je 3 puta, a medijana 13 puta duža kod obolelih kod kojih tumor nije imao lokalno infiltrativni karakter.

Tabela 35. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na postojanje lokalne infiltracije tumorom

Lokalna infiltracija	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	29,1	11,2	7,2-51,1	8,0	2,3	3,4-12,6
Ne	85,1	11,7	62,2-108,0	108,0	25,6	57,6-158,1

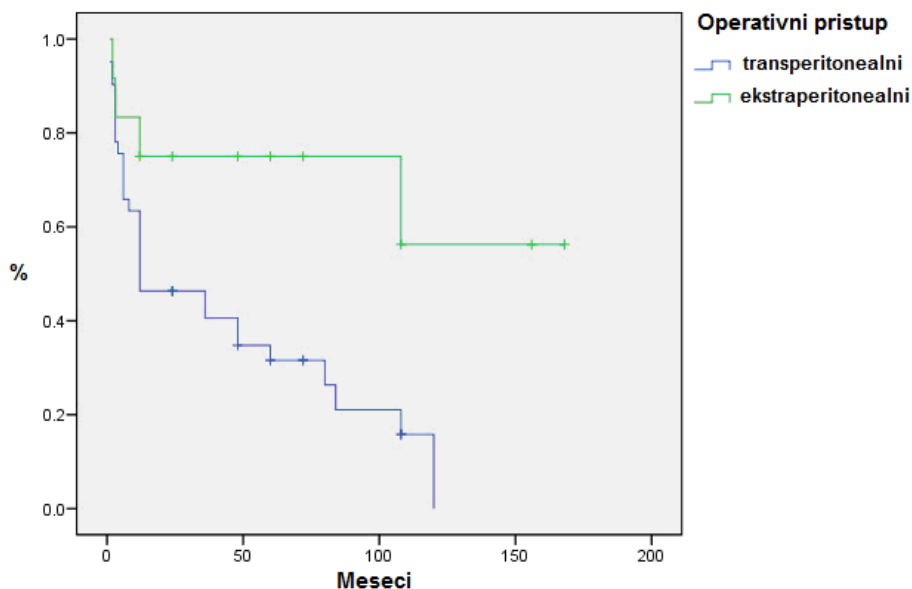
Log rank  $p = 0,00$

Kao što se može videti na tabeli 36. i grafikonu 10. prikazane stope preživljavanja su u svim posmatranim periodima veće u grupi operisanih ekstraperitonealnim pristupom. U ovoj grupi obolelih je i desetogodišnje preživljavanje preko 56%.

Tabela 36. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na operativni pristup

Period praćenja	Stopa preživljavanja obolelih sa transperitonealnim pristupom (%)	Stopa preživljavanja obolelih sa ekstraperitonealnim pristupom (%)
6 meseci	65,9	83,3
12 meseci	46,3	75,0
36 meseci	40,5	75,0
60 meseci	31,6	75,0
120 meseci	0	56,3

Grafikon 10. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na operativni pristup



Prosečno vreme preživljavanja i medijana preživljavanja su statistički značajno duži u grupi operisanih ekstraperitonealnim pristupom (tabela 37.). Medijana je tri puta duža u grupi operisanih ekstraperitonealnim pristupom nego transperitonealnim pristupom (36:12).

Tabela 37. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na operativni pristup

<b>Operativni pristup</b>	<b>Prosečno preživljavanje (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>	<b>Medijana (nedelj)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>
Transperit.	43,5	7,5	28,7-58,2	12,0	9,5	0-30,7
Ekstraperit.	116,2	20,8	75,3-157,0	36,0	11,5	13,4-58,6

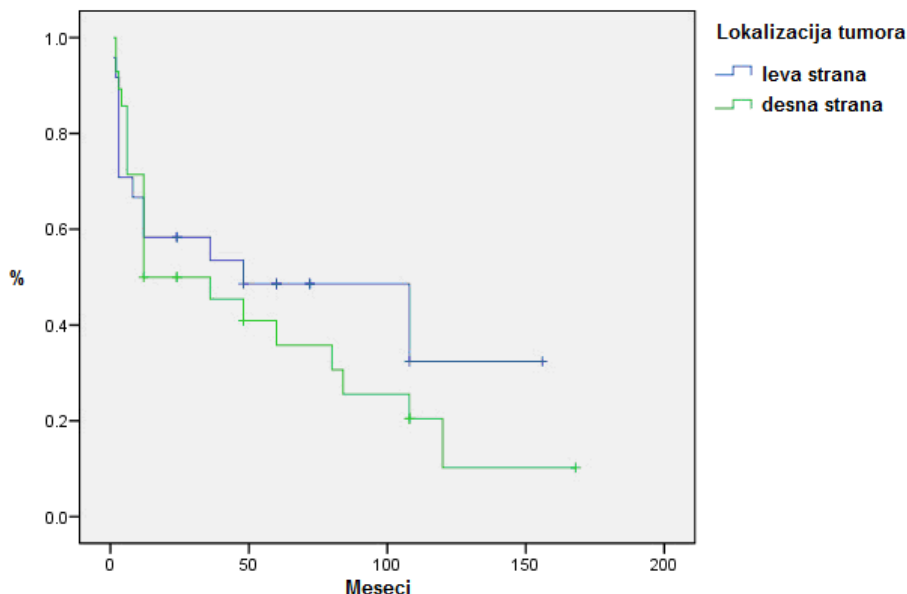
Log rank  $p = 0,01$

Kao što se može uočiti iz tabele 38. i na grafikonu 11. stope jednogodišnjeg, trogodišnjeg, petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljavanja su nešto veće u grupi obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde koji je lokalizovan u levoj u odnosu na desnu nadbubrežnu žlezdu.

Tabela 38. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na lokalizaciju tumora

<b>Period praćenja</b>	<b>Stopa preživljavanja obolelih kod tumora leve strane (%)</b>	<b>Stopa preživljavanja obolelih kod tumora desne strane (%)</b>
6 meseci	66,7	71,4
12 meseci	58,3	50,0
36 meseci	53,5	45,5
60 meseci	48,6	35,8
120 meseci	32,4	10,2

Grafikon 11. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na lokalizaciju tumora



Na tabeli 39. prikazano je prosečno vreme preživljavanja i medijana kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na lokalizaciju tumora. Iako je medijana preživljavanja 4 puta duža u grupi obolelih sa tumorom leve nadbubrežne žlezde nego desne (48:12) ova razlika nije bila statistički značajna.

Tabela 39. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na lokalizaciju tumora

Lokalizacija	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Levo	74,2	14,8	45,1-103,4	48,0	38,8	0-124,0
Desno	54,1	11,4	31,8-76,3	12,0	13,0	0-37,5

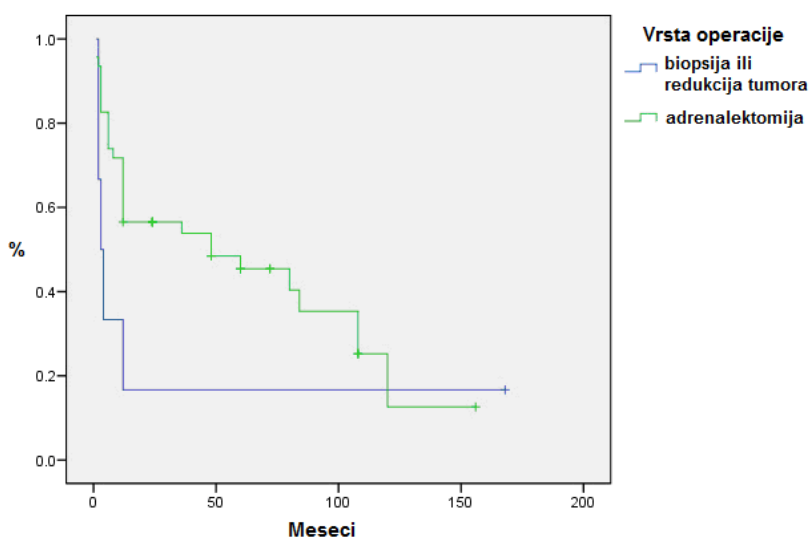
Log rank  $p = 0,47$

Kao što se može videti na tabeli 40. i grafikonu 12., gde su prikazane stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na vrstu operacije, u grupi obolelih kojima je načinjena manje ospežna operacija od adrenalektomije nije zabeleženo jednogodišnje preživljavanje, a tek svaki šesti oboleli je preživeo 6 meseci.

Tabela 40. Stope preživljanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na vrstu operacije

Period praćenja	Stopa preživljanja nakon biopsije ili redukcije tumora (%)	Stopa preživljanja nakon adrenalektomije (%)
6 meseci	16,7	73,9
12 meseci	0	56,5
36 meseci	0	53,8
60 meseci	0	45,4
120 meseci	0	12,6

Grafikon 12. Kaplan-Majerova kriva preživljanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na vrstu operacije



Prosečno preživljanje je dva puta, a medijana 16 puta duža u grupi obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde kojima je načinjena adrenalektomija ili proširena adrenalektomija u odnosu na grupu obolelih kojima je načinjena manje opsežna operacija (tabela 41). Međutim, ova razlika nije bila statistički značajna zbog malog broja operisanih (6) kojima je načinjena operacija manja od adrenalektomije.

Tabela 41. Srednje vreme i medijana preživljanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na vrstu operacije

Adrenalektomija	Prosečno preživljanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Ne	31,8	24,9	0-80,7	3,0	1,2	0,6-5,4
Da	62,3	9,3	44,0-80,6	48,0	32,0	0-110,8

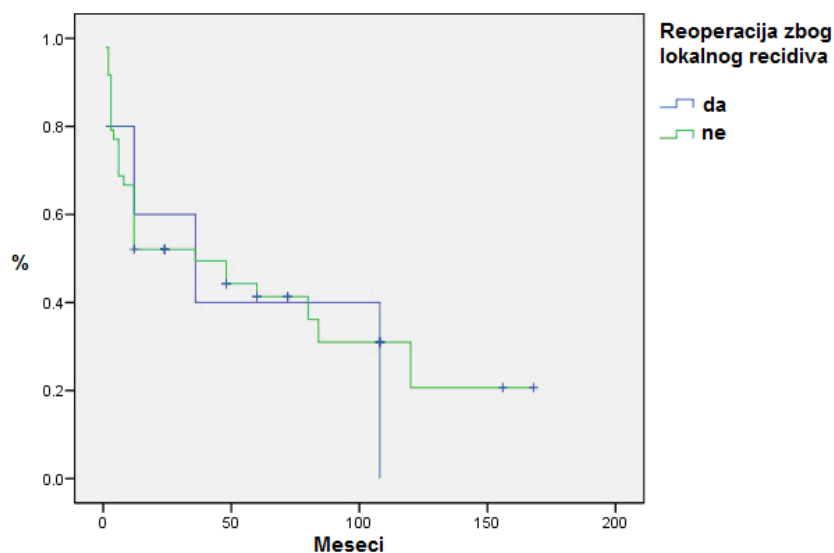
Log rank  $p = 0,17$

Na tabeli 42. i grafikonu 13. prikazane su stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na reoperaciju zbog lokalnog recidiva tumora. Reoperacija je urađena kod 5 obolelih od kojih 3 obolela živela duže od godinu dana, 2 duže od tri godine a jedan i duže od pet godina nakon primarne operacije.

Tabela 42. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na reoperaciju tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod reoperacije (%)	Stopa preživljavanja bez reoperacije (%)
6 meseci	80,0	68,8
12 meseci	60,0	52,1
36 meseci	40,0	49,5
60 meseci	20,0	41,3
120 meseci	0	20,7

Grafikon 13. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na reoperaciju tumora



U odnosu na srednje prosečno vreme i medijanu preživljavanja nije nađena statistički značajna razlika između obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde kojima je rađena reoperacija zbog lokalnog recidiva i onih kod kojih nije. (Tabela 43.)

Tabela 43. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na reoperaciju recidiva

Reoperacija	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	53,0	23,2	7,6-93,4	36,0	26,3	0-87,5
Ne	63,8	10,8	42,6-85,0	36,0	13,0	10,4-61,6

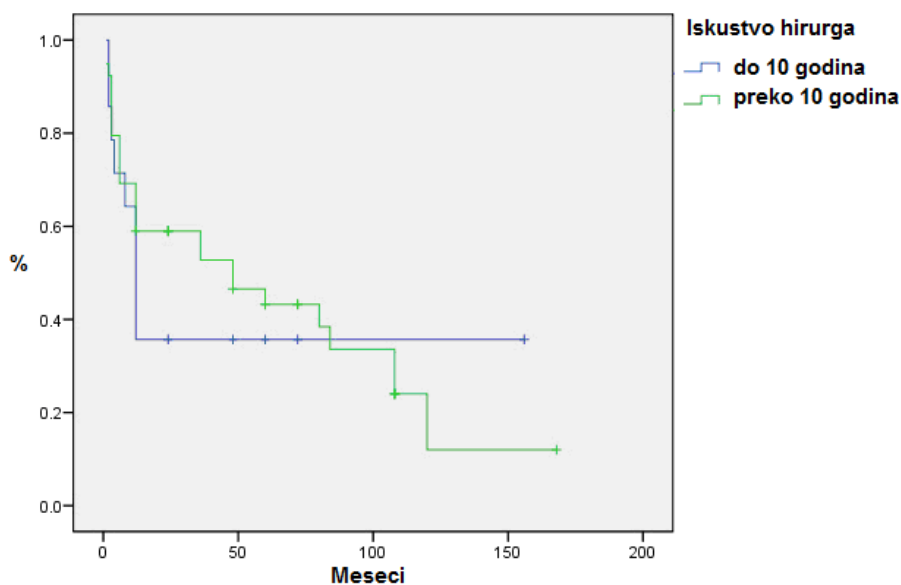
Log rank  $p = 0,53$

Na tabeli 44. i grafikonu 14. prikazane su stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na hirurga kao prognostički faktor. Sve operacije uradio je specijalista hirurgije, a stope preživljavanja nisu zavisne od njegovog iskustva izraženog dužinom specijalističkog staža.

Tabela 44. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na hirurga kao prognostički faktor

Period praćenja	Stopa preživljavanja specijalista do 10 g (%)	Stopa preživljavanja specijalista preko 10 g (%)
6 meseci	71,4	69,2
12 meseci	64,3	59,0
36 meseci	35,7	52,8
60 meseci	23,3	43,2
120 meseci	0	12,0

Grafikon 14. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na hirurga kao prognostički faktor



Nije nađena statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na iskustvo hirurga koji je operisao obolele od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. (tabela 45.)

Tabela 45. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na hirurga kao prognostički faktor

<b>Specijalista</b>	<b>Prosečno preživljavanje (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>	<b>Medijana (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>
Do 10 g.	60,5	19,0	23,2-97,8	12,0	1,8	8,5-15,5
Preko 10 g.	62,4	10,5	41,9-82,9	48,0	25,4	0-97,7

Log rank  $p = 0,69$

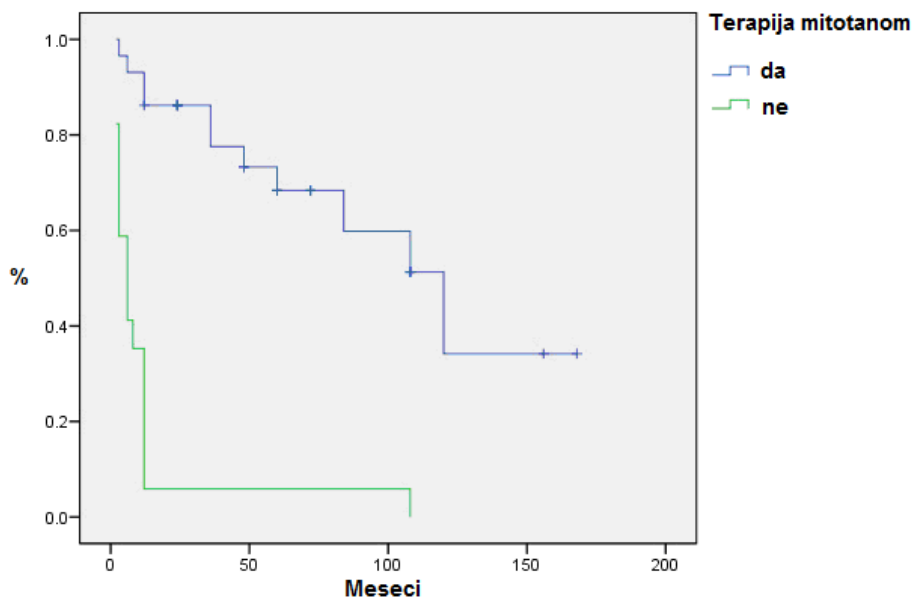
Na tabeli 46. i grafikonu 15. su prikazane stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na terapiju mitotanom. U grupi obolelih kod kojih nije sprovedena terapija mitotanom jednogodišnje preživljavanje je iznosilo manje od 6%, odnosno skoro 15 puta manje nego u grupi obolelih kod kojih je mitotan primenjen.

Tabela 46. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na terapiju mitotanom

<b>Period praćenja</b>	<b>Stopa preživljavanja uz terapiju mitotanom (%)</b>	<b>Stopa preživljavanja bez terapije mitotanom (%)</b>
6 meseci	93,1	41,2
12 meseci	86,2	5,9
36 meseci	77,6	0
60 meseci	68,4	0
120 meseci	34,2	0



Grafikon 15. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na terapiju mitotanom



Kao što se može videti iz tabele 47. prosečno vreme preživljavanja je bilo 8 puta, a medijana 20 puta duža kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde kod kojih je sprovedena terapija mitotanom u odnosu na one obolele kod kojih ova terapija nije sprovedena. Ova razlika je bila visoko statistički značajna.

Tabela 47. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na terapiju mitotanom

Mitotan	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	103,6	13,6	76,9-130,3	120,0	22,9	75,1-164,9
Ne	12,5	6,1	48,1-90,2	6,0	2,0	2,1-9,9

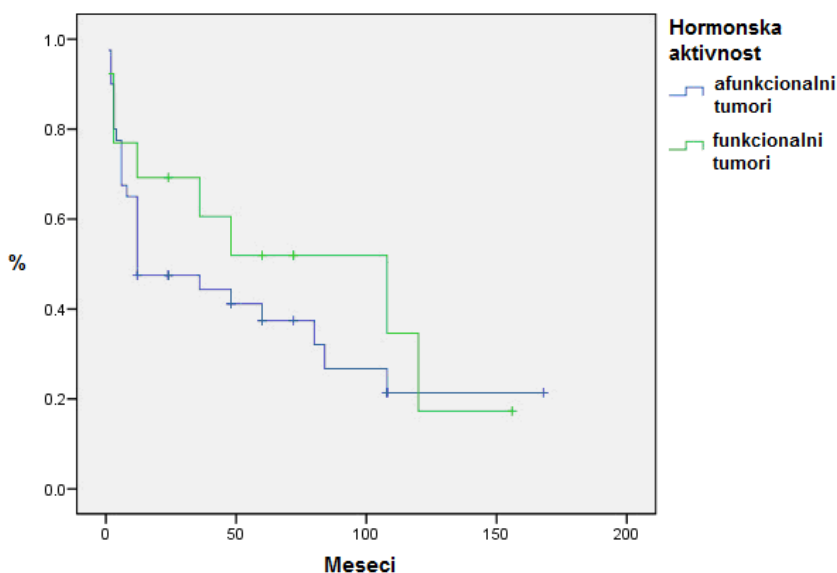
Log rank  $p = 0,00$

Na tabeli 48. i grafikonu 16. prikazane su stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na hormonsku aktivnost tumora. U svim posmatranim periodima, osim desetogodišnjeg preživljavanja, stope preživljavanja su nešto veće kod obolelih sa hormonski aktivnim karcinomom kore nadbubrežne žlezde.

Tabela 48. Stope preživljanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na hormonsku aktivnost tumora

Period praćenja	Stopa preživljanja afunkcionalnih tumora (%)	Stopa preživljanja funkcionalnih tumora (%)
6 meseci	67,5	76,9
12 meseci	47,5	69,2
36 meseci	44,3	51,9
60 meseci	37,4	60,6
120 meseci	21,4	17,3

Grafikon 16. Kaplan-Majerova kriva preživljanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na hormonsku aktivnost tumora



Na tabeli 49. je prikazano srednje vreme i medijana preživljanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu hormonsku aktivnost tumora. Iako je medijana preživljanja kod funkcionalnih karcinoma kore nadbubrežne žlezde 9 puta duža nego kod afunkcionalnih (108:12) ova razlika nije bila statistički značajna.

Tabela 49. Srednje vreme i medijana preživljanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu hormonsku aktivnost tumora

Hormonski aktivni tumor	Prosečno preživljanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Da	75,2	17,1	41,7-108,6	108,0	47,3	15,3-200,7
Ne	58,8	11,2	36,8-80,9	12,0	10,7	0-33,0

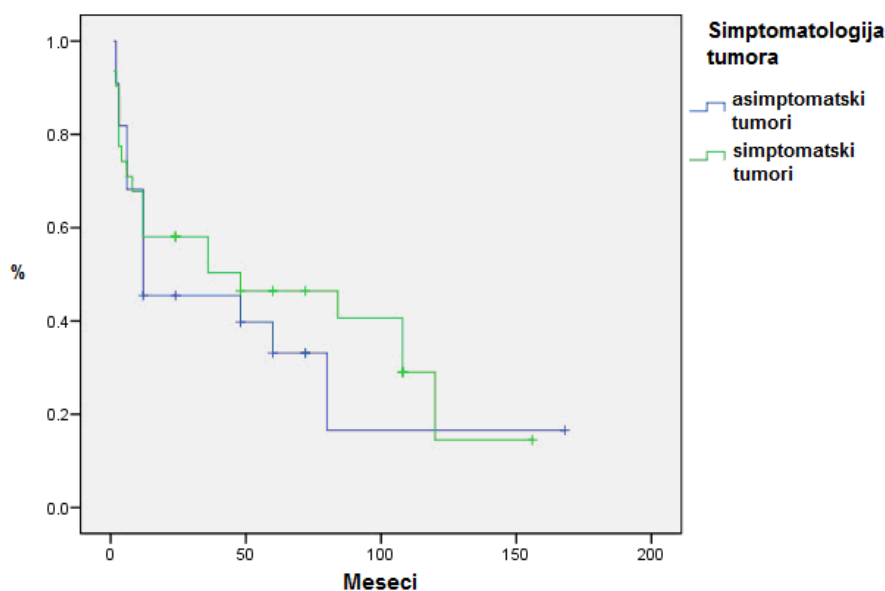
Log rank  $p = 0,39$

Na tabeli 50. i grafikonu 17. su prikazane stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na simptomatologiju tumora. Osim desetogodišnjeg preživljavanja, u svim drugim periodima praćenja nešto veće stope preživljavanja su zabeležene kod obolelih sa simptomatskim karcinomom kore nadbubrežne žlezde nego sa asimptomatskim tumorom.

Tabela 50. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na simptomatologiju tumora

Period praćenja	Stopa preživljavanja asimptomatskih tumora	Stopa preživljavanja simptomatskih tumora
	(%)	(%)
6 meseci	68,2	71,0
12 meseci	45,5	58,1
36 meseci	39,8	50,3
60 meseci	33,1	40,6
120 meseci	16,6	14,5

Grafikon 17. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na simptomatologiju tumora



Kao što se može videti iz tabele 51., iako je medijana preživljavanja bila 4 puta duža kod obolelih sa izraženom simptomatologijom nego onih sa asimptomatskim tumorom (48:12), razlika u preživljavanju između simptomatskih i asimptomatskih karcinoma kore nadbubrežne žlezde nije bila statistički značajna.

Tabela 51. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na simptomatologiju tumora

<b>Izraženi simptomi tumora</b>	<b>Prosečno preživljavanje (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>	<b>Medijana (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>
Ne	51,8	15,5	21,3-82,3	12,0	15,7	0-42,8
Da	64,4	11,4	42,0-80,2	48,0	38,4	0-123,2

Log rank  $p = 0,52$

Na tabeli 52. prikazani su rezultati univarijante logističke regresione analize. Kao što se može videti sa preživljavanjem kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde statistički značajno su bili povezani: pol obolelih, uzrast obolelih, stadijum bolesti, težina tumora, veličina tumora, prisustvo limfogenih metastaza, prisustvo udaljenih metastaza, hirurški pristup tumoru i terapija mitotanom, dok opsežnost operacije, lokalizacija tumora, reoperacija lokalnog recidiva, metastazektomija, hirurg kao prognostički faktor, hormonska aktivnost tumora i njegova simptomatologija nisu bile statistički značajno povezane sa dužinom preživljavanja.

Tabela 52. Rezultati univarijantne logističke regresione analize

Varijabla	<i>p</i>	OR	95% Inetrvl poverenja
Pol ( <i>muškarci vs. žene</i> )	0,03	2,17	1,09 – 4,32
Uzrast ( <i>godine</i> ) ( <i>50+ vs. &lt;50</i> )	0,02	2,40	1,18 – 4,86
Stadijum ( <i>III-IV vs. I-II</i> )	0,01	2,94	1,39 – 6,21
Veličina tumora ( <i>mm</i> ) ( <i>100+ vs. &lt;100</i> )	0,44	1,36	0,62 – 2,99
Težina tumora ( <i>gram</i> ) ( <i>300+ vs. &lt;300</i> )	0,05	2,26	1,01 – 5,05
Limfogene metastaze ( <i>da vs. ne</i> )	0,00	4,86	1,88 – 12,54
Udaljene metastaze ( <i>da vs. ne</i> )	0,01	4,31	1,45 – 12,83
Lokalna infiltracija ( <i>da vs. ne</i> )	0,00	3,20	1,57 – 6,52
Hirurški pristup ( <i>ekstraperitonealni vs. transperitonealni</i> )	0,02	0,29	0,10 – 0,84
Lokalizacija ( <i>desno vs. levo</i> )	0,25	1,50	0,75 – 3,01
Vrsta operacije ( <i>biopsija i redukcija tumora vs. adenalektomija i proširena adenalektomija</i> )	0,19	0,524	0,20 – 1,38
Reoperacija ( <i>da vs. ne</i> )	0,55	0,75	0,29 – 1,95
Hirurg ( <i>godine iskustva</i> ) ( <i>10+ vs. &lt;10</i> )	0,70	0,86	0,40 – 1,85
Mitotan ( <i>da vs. ne</i> )	0,00	0,13	0,06 – 0,31
Hormonska aktivnost ( <i>nefunkcionalni vs. funkcionalni</i> )	0,54	1,28	0,57 – 2,86
Simptomatologija ( <i>da vs. ne</i> )	0,54	0,81	0,41 – 1,60

Kada je urađena multivarijantna logistička regresiona analiza u koju su uključene sve varijable koje su bile povezane sa dužinom preživljavanja kod obolelih od karcinoma nadbubrežne žlezde na nivou značajnosti  $p \leq 0,1$ , kao nezavisni prediktori preživljavanja izdvojile su se limfogene metastaze kao negativni prediktor preživljavanja i primena mitotana kao pozitivni prediktor (tabela 53). S obzirom da je primena mitotana terapijski postupak koji se sprvodi posle hirurškog lečenja u cilju identifikacije nezavisnih prediktora preživljavanja kod obolelih u vreme postavljanja dijagnoze, urađena je još jedna multivarijantna logistička regresiona analiza u koju nije uključen mitotan. Tada su se kao nezavisni negativni prediktori preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde izdvojile limfogene metataze (na granici statističke značajnosti) i lokalni infiltrativni rast tumora (tabela 54).

Tabela 53. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize (sa mitotanom)

Varijabla	<i>p</i>	OR	95% Inetrval poverenja
Limfogene metastaze	0,00	7,37	2,31 -23,48
Mitotan	0,00	0,11	0,05 – 0,27

Tabela 54. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize (bez mitotana)

Varijabla	<i>p</i>	OR	95% Inetrval poverenja
Limfogene metastaze	0,05	2,74	1,01 – 7,45
Lokalna infiltracija	0,02	2,61	1,19 -5,76

Analiza imunohistohemijskog bojenja na različite tumorske markere je obavljena kod 30 obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Kao što se može videti iz tabele 55. u posmatranoj seriji češće su obolevale žene nego muškarci (1,7:1). Najmlađi oboleli je imao 19 a najstariji 72 godine, prosečna starost je iznosila 50,1 godinu. Najveći broj obolelih je bio u petoj deceniji života. Nijedan od ispitanika nije bio u I stadijumu bolesti, a najveći broj obolelih je bio u II stadijumu bolesti (50%). Veličina tumora se kretala od 45 mm do 210 mm (prosek 99 mm), a prosečna težina je iznosila 400 grama, pri čemu je najteži odstranjeni tumor bio težine 2300gr. U vreme postavljanja dijagnoze lokalno infiltrativni tumor je imalo 10 (33,3%), limfogene metastaze 3 (10,0%), a udaljene metastaze 4 (13,3%) ispitanika. Više od 80% obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde je operisano kroz subkostalnu laparotomiju. Približno podjednako tumor je bio lociran u desnoj i levoj nadbubrežnoj žlezdi. Dva puta više je bilo hormonski neaktivnih nego funkcionalnih karcinoma kore nadbubrežne žlezde. U samo 3 (10,0%) slučajaja je urađena biospija ili redukcija tumora dok je kod preostalih načinjena potencijalno radikalna operacija. Kod više od polovine obolelih je postoperativno sprovedena terapija mitotanom.

Tabela 55. Osnovne demografske i kliničke karakteristike obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde kojima je urađena imunohistohemija

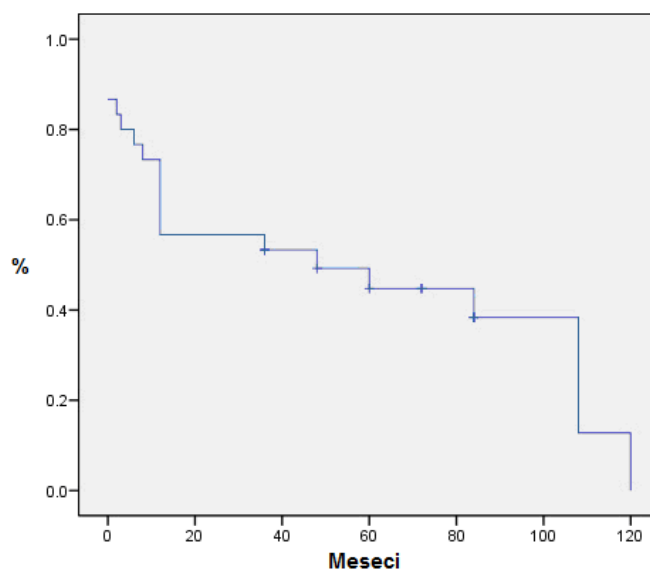
	<b>Broj</b>	<b>%</b>
<b>Pol</b>		
Žene	19	63,3
Muškarci	11	36,7
<b>Uzrast</b>		
≤ 20	1	3,3
21- 30	2	6,7
31- 40	2	6,7
41 – 50	10	33,3
51 – 60	8	26,7
61 – 70	6	20,0
> 70	1	3,3
<b>Stadijum</b>		
I	0	0
II	15	50,0
III	9	30,0
IV	6	20,0
<b>Veličina tumora</b>		
≤ 10 cm	19	63,3
> 10 cm	11	36,7
<b>Težina tumora</b>		
≤ 400 gr	21	70,0
> 400 gr	9	30,0
<b>Limfogene metastaze</b>		
Da	3	10,0
Ne	27	90,0
<b>Udaljene metastaze</b>		
Da	4	13,3
Ne	26	86,7
<b>Lokalna infiltracija</b>		
Da	10	33,3
Ne	20	66,7
<b>Pristup</b>		
<i>Laparotomia</i>	25	83,3
<i>Lumbotomia transdorsalis sec.Young</i>	5	16,7
<i>Laparoskopija</i>	0	0
<b>Lokalizacija tumora</b>		
Leva strana	16	53,3
Desna strana	14	46,7
<b>Tip operacije</b>		
Biopsija	1	3,3
Redukcija tumora	2	6,7
Adrenalektomija	21	70,0
Prosirena adrenalektomija	6	20,0
<b>Mitotan</b>		
Da	17	56,7
Ne	13	43,3
<b>Hormonska aktivnost</b>		
Funkcionalni	10	33,3
Afunkcionalni	20	66,7

Opšte stope preživljavanja u ovoj grupi ispitanika su prikazane na tabeli 56. i grafikonu 18. Kao što se može videti, skoro četvrtina ispitanika je umrla u prvih 6 meseci od postavljanja dijagnoze. Jednogodišnje preživljavanje je oko 56%, trogodišnje je samo 3%, a petogodišnje 12% manje u odnosu na jednogodišnje. Desetogodišnje preživljavanje nije zabeleženo.

Tabela 56. Opšte stope preživljavanje kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde kod kojih je urađena imunohistohemija

Period praćenja	Opšta stopa preživljavanja (%)
6 meseci	76,7
12 meseci	56,7
36 meseci	53,3
60 meseci	44,8
120 meseci	0,00

Grafikon 18. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde kod kojih je urađena imunohistohemija



Kao što se može videti na tabeli 57. prosečno preživljavanje u grupi obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde kojima je urađeno imunohistohemijsko bojenje na različite markere je iznosilo 4 nedelje duže od godinu dana, a medijana preživljavanja 4 nedelje kraće od godinu dana.



Tabela 57. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde kod kojih je urađena imunohistohemija

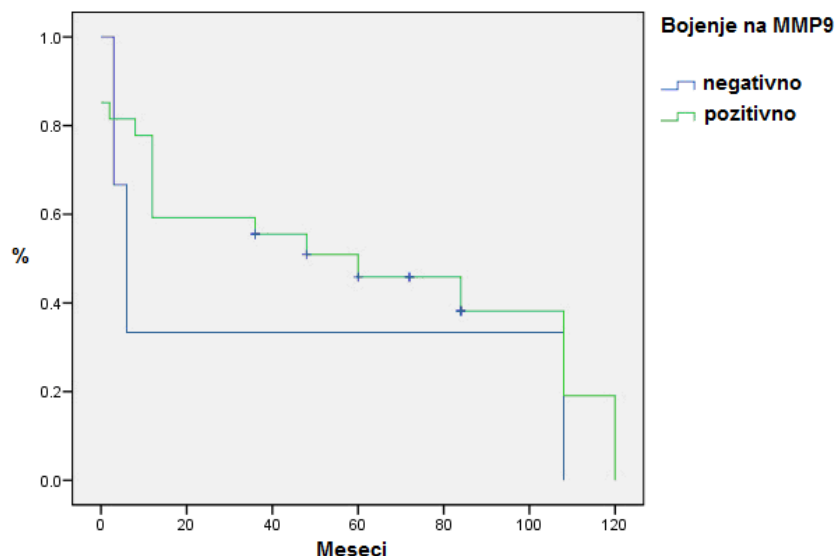
<b>Prosečno preživljavanje (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>	<b>Medijana (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>
56,8	9,4	38,4-75,2	48,0	37,4	0-121,3

Na tabeli 58. i grafikonu 19. Prikazane su stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na imunopozitivnot bojenja tumora na marker MMP9. U odnosu na ovaj marker pozitivno bojenje je nađeno kod 27 karcinoma kore nadbubrežne žlezde, a kod 3 je bojenje bilo negativno. Od tri pacijenta sa negativnim bojenjem jedan je preminuo posle tri meseca, drugi oboleli posle šest meseci, dok je treći preminuo posle 9 godina. U grupi obolelih sa pozitivnim bojenjem na MMP9 opšte stope preživljavanja su približne kao u grupi svih obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

Tabela 58. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na MMP9

<b>Period praćenja</b>	<b>Stopa preživljavanja kod pozitivnog bojenja na MMP9 (%)</b>	<b>Stopa preživljavanja kod negativnog bojenja na MMP9 (%)</b>
6 meseci	77,8	33,3
12 meseci	59,3	33,3
36 meseci	55,6	33,3
60 meseci	45,8	33,3
120 meseci	0	0

Grafikon 19. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na MMP9



Kao što se može videti iz tabele 59., i prosečno vreme preživljavanje i medijana preživljavanja su duži u grupi obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde sa pozitivnim imunohistohemijskim bojenjem na MMP9. Medijana je u grupi obolelih sa pozitivnim bojenjem bila 10 puta duža nego kod onih obolelih sa negativnim bojenjem na MMP9. Ova razlika međutim zbog malog broja ispitanika sa negativnim bojenjem nije bila statistički značajna.

Tabela 59. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na MMP9

MMP9	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Ne	39,0	34,5	0-106,6	6,0	2,5	1,2-10,8
Da	59,2	10,1	39,4-78,9	60,0	27,8	5,4-114,6

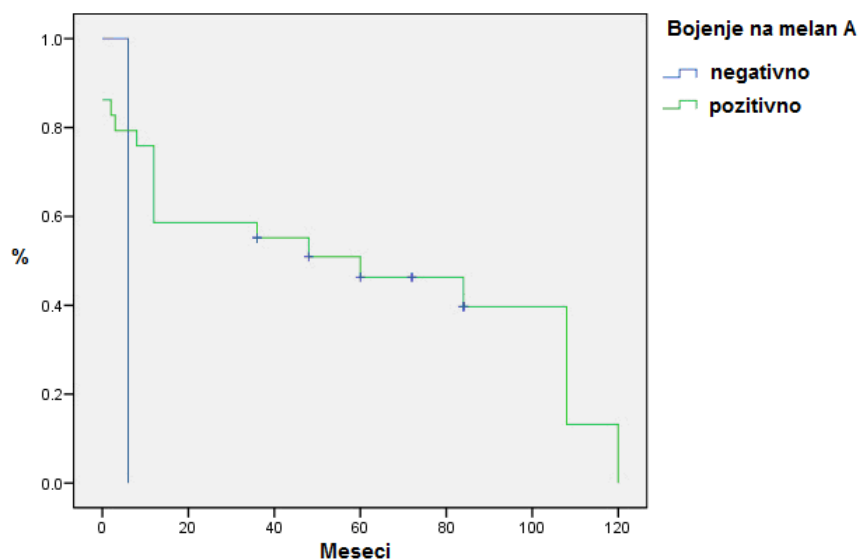
Log rank  $p = 0,40$

Na tabeli 60. i grafikonu 20. su prikazane stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na imunopozitivnost bojenja tumora na marker melan A. Odsustvo bojenja na melan A je nađeno samo kod jednog obolelog od karcinoma kore nadbubrežne žlezde koji je preminuo 6 meseci nakon operacije i postavljanja dijagnoze.

Tabela 60. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na melan A

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod pozitivnog bojenja na melan A (%)	Stopa preživljavanja kod negativnog bojenja na melan A (%)
6 meseci	75,9	0
12 meseci	58,6	0
36 meseci	55,2	0
60 meseci	46,3	0
120 meseci	0	0

Grafikon 20. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na melan A



Kao što se može videti iz tabele 61., prosečno preživljavanje i medijana preživljavanja u grupi obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde sa pozitivnim imunohistohemisjkim bojenjem na melan A je 9 odnosno 8 puta duže nego kod obolelog koji je imao negativno bojenje na ovaj marker. Ova razlika međutim zbog samo jednog ispitanika sa negativnim bojenjem nije bila statistički značajna.

Tabela 61. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na melan A

Melan A	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Ne	6,0	6,0	-	6,0	-	-
Da	58,6	9,4	38,4-75,2	48,0	37,4	0-121,3

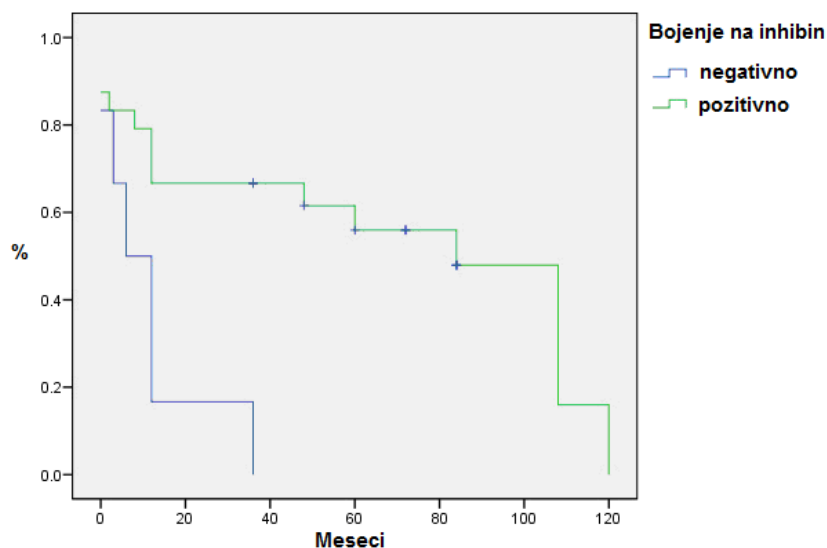
Log rank  $p = 0,12$

Kao što se može videti na tabeli 62. i grafikonu 21. četiri puta veći broj obolelih je imao pozitivno nego negativno bojenje na inhibin (24:6). Među obolelima sa negativnim bojenjem na ovaj marker polovina je preminula u toku prvih 6 meseci, a samo jedan od 6 obolelih je živeo duže od godinu dana.

Tabela 62. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na inhibin

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod pozitivnog bojenja na inhibin (%)	Stopa preživljavanja kod negativnog bojenja na inhibin (%)
6 meseci	79,2	50,0
12 meseci	66,7	16,7
36 meseci	61,5	0
60 meseci	55,9	0
120 meseci	0	0

Grafikon 21. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na inhibin



Kao što se može videti iz tabele 63., prosečno preživljavanje je 6 puta, a medijana preživljavanja 14 puta duža u grupi obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde sa pozitivnim imunohistohemijskim bojenjem na inhibin nego u grupi obolelih sa negativnim bojenjem. Ova razlika je visoko statistička značajna.

Tabela 63. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na inhibin

Inhibin	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja
Ne	11,5	5,3	1,2-21,8	6,0	3,7	0-13,2
Da	68,2	10,5	47,6-88,7	84,0	14,1	56,3-111,7

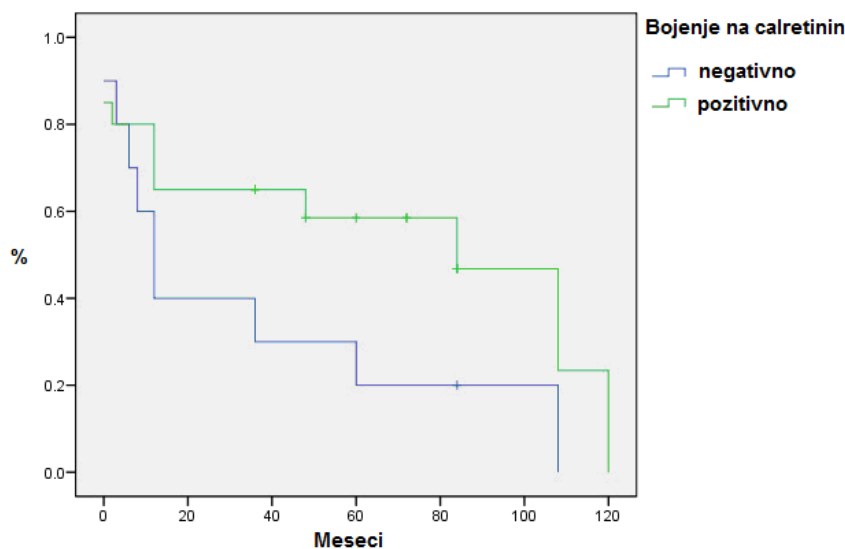
Log rank  $p = 0,004$

Na tabeli 64. i grafikonu 22. su prikazane stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na imunopozitivnost bojenja tumora na marker calretinin. Dva puta veći broj obolelih je imao pozitivno nego negativno bojenje na ovaj marker (20:10). U svim peridoima paćenja oboleli koji su imali pozitivno bojenje na calretinin su imali nešto duže preživljavanje.

Tabela 64. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na calretinin

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod pozitivnog bojenja na calretinin (%)	Stopa preživljavanja kod negativnog bojenja na calretinin (%)
6 meseci	80,0	70,0
12 meseci	65,0	40,0
36 meseci	58,5	30,0
60 meseci	46,8	20,0
120 meseci	0	0

Grafikon 22. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na calretinin



Kao što se može videti iz tabele 65., prosečno preživljavanje je 2 puta, a medijana preživljavanja 7 puta duža u grupi obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde sa pozitivnim imunohistohemijskim bojenjem na calretinin nego u grupi obolelih sa negativnim bojenjem. Ova razlika međutim nije bila statistička značajna.

Tabela 65. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na calretinin

<b>Calretinin</b>	<b>Prosečno preživljavanje (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverena</b>	<b>Medijana (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>
Ne	35,3	13,5	8,8-61,7	12,0	3,1	5,9-18,1
Da	68,2	12,1	44,4-92,0	84,0	23,7	37,5-130,5

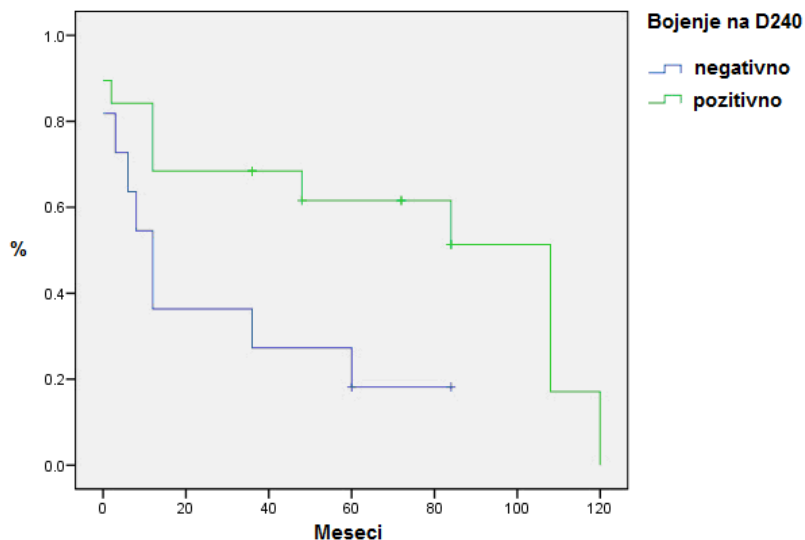
Log rank  $p = 0,07$

Na tabeli 66. i grafikonu 23. su prikazane stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na imunopozitivnost bojenja tumora na marker D2-40. Kod 19 obolelih je tumor pokazao pozitivno bojenje na ovaj marker, a kod 11 je bojenje bilo negativno. U svim periodima praćenja oboleli koji su imali pozitivno bojenje tumora na marker D2-40 imali su duže preživljavanje.

Tabela 66. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na marker D2-40

<b>Period praćenja</b>	<b>Stopa preživljavanja kod pozitivnog bojenja na D2-40 (%)</b>	<b>Stopa preživljavanja kod negativnog bojenja na D2-40 (%)</b>
6 meseci	84,2	63,6
12 meseci	68,4	36,4
36 meseci	61,6	27,3
60 meseci	51,3	18,2
120 meseci	0	0

Grafikon 23. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na marker D2-40



Kao što se može videti iz tabele 67., prosečno preživljavanje je 2 i po puta, a medijana preživljavanja 9 puta duža u grupi obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde sa pozitivnim imunohistohemijskim bojenjem na marker D2-40 nego u grupi obolelih sa negativnim bojenjem. Ova razlika je bila statistička značajna.

Tabela 67. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na marker D2-40

<b>D2-40</b>	<b>Prosečno preživljavanje (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>	<b>Medijana (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>
Ne	27,7	9,5	9,1-46,4	12,0	3,2	5,7-18,2
Da	71,4	11,6	48,1-94,6	108,0	19,8	69,2-146,8

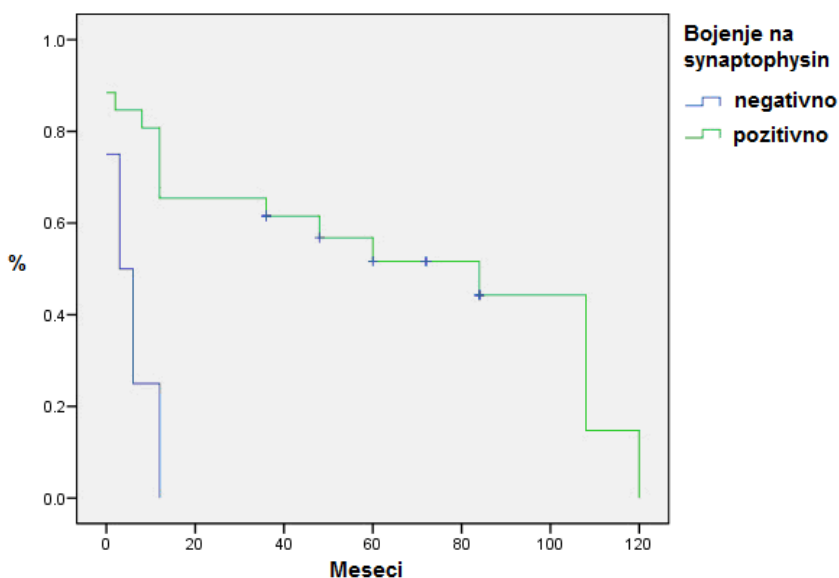
Log rank  $p = 0,03$

Na tabeli 68. i grafikonu 24. su prikazane stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na imunopozitivnost bojenja tumora na synaptophysin. Kod 26 obolelih je tumor pokazao pozitivno bojenje, a kod 4 obolela je bojenje bilo negativno. Od 4 obolela sa negativnim bojenjem na synaptophysin samo jedan je živeo duže od 6 meseci, ali jednogodišnje preživljavanje nije zabeleženo u ovoj grupi obolelih.

Tabela 68. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na synaptophysin

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod pozitivnog bojenja na synaptophysin (%)	Stopa preživljavanja kod negativnog bojenja na synaptophysin (%)
6 meseci	80,1	25,0
12 meseci	65,4	0
36 meseci	61,5	0
60 meseci	51,6	0
120 meseci	0	0

Grafikon 24. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na synaptophysin



Kao što se može videti iz tabele 69., prosečno preživljavanje je 12 puta, a medijana preživljavanja 28 puta duža u grupi obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde sa pozitivnim imunohistohemijskim bojenjem na marker synaptophysin nego u grupi obolelih sa negativnim bojenjem. Ova razlika je visoko statistički značajna.

Tabela 69. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na marker synaptophysin

Synaptophysin	Prosečno preživljavanje (nedelje)	Stand. greška	95% interval poverenja	Medijana (nedelje)	Stand. Greška a	95% interval poverenja
Ne	5,3	2,6	0,3-10,3	3,0	3,0	0-8,8
Da	64,8	9,9	45,2-84,3	84,0	32,0	21,3-146,7

Log rank  $p = 0,003$

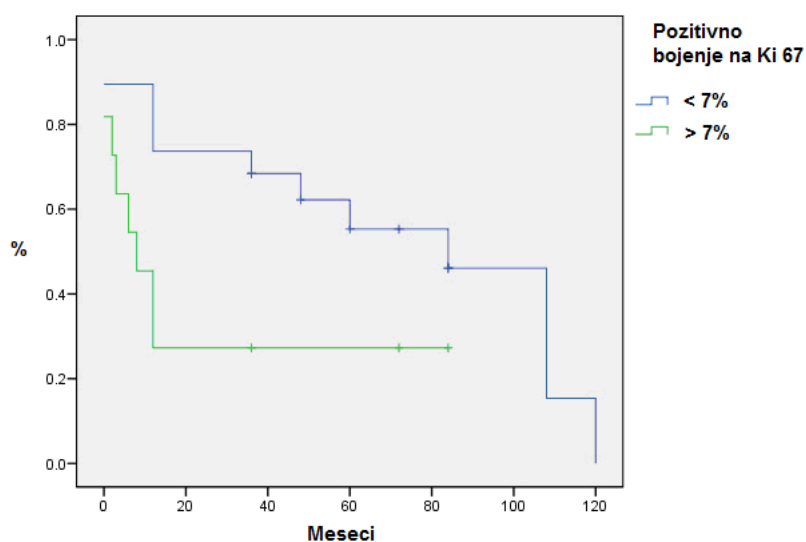


Na tabeli 70. i grafikonu 25. su prikazane stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na imunopozitivnost bojenja tumora veću ili manju od 7% na marker tumorske proliferacije Ki67. Kod 19 obolelih je Ki 67 bio manji od 7%, a kod 11 je bio preko 7%. Stope preživljavanja su bile daleko veće u grupi obolelih kod kojih je Ki 67 bio manji od 7%. U grupi obolelih kod kojih je K 67 bio veći od 7% jednogodišnje preživljavanje je bilo oko 27%, dok trogodišnje nije zabeleženo.

Tabela 70. Stope preživljavanja obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na Ki 67

Period praćenja	Stopa preživljavanja kod pozitivnog bojenja na Ki67 (<7%) (%)	Stopa preživljavanja kod pozitivnog bojenja na Ki67 (>7%) (%)
6 meseci	89,5	54,5
12 meseci	73,7	27,3
36 meseci	68,4	0
60 meseci	55,3	0
120 meseci	0	0

Grafikon 25. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na Ki 67



Kao što se može videti iz tabele 71., prosečno preživljavanje je skoro tri puta, a medijana preživljavanja više od deset puta duža u grupi obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde kod kojih je marker tumorske proliferacije bio manji od 7% nego kod onih kod kojih je bio veći od 7%. Ova razlika je bila statistički značajna.

Tabela 71. Srednje vreme i medijana preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na bojenje na marker Ki 67

<b>Ki67 (&gt;7%)</b>	<b>Prosečno preživljavanje (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>	<b>Medijana (nedelje)</b>	<b>Stand. greška</b>	<b>95% interval poverenja</b>
>7%	70,3	11,1	48,5-91,9	84,0	15,7	53,2-114,8
>7%	26,8	10,6	5,9-47,5	8,0	3,7	0,7-15,3

Log rank  $p = 0,04$

Na tabeli 72. su prikazani rezultati univarijantne logističke regresione analize za primenjene markere imunohistohemijskog bojenja kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Kao što se može videti inhibin, D2-40, synaptophysin i marker tumorske proliferacije Ki 67 (>7%) su statistički značajno povezani sa preživljavanjem.

Tabela 72. Rezultati univarijantne logističke regresione analize za markere imunohistohemijskog bojenja kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde

<b>Marker</b>	<b><i>p</i></b>	<b>OR</b>	<b>95% Inetrval poverenja</b>
MMP9	0,45	0,61	0,17-2,23
Melan A	0,17	0,23	0,03-1,87
Inhibin	0,01	0,25	0,08-0,72
Calretinin	0,11	0,48	0,19-1,18
D2-40	0,04	0,37	0,14-0,97
Synaptophysin	0,01	0,20	0,06-0,67
Ki 67 (>7%)	0,02	1,05	1,01-1,09

## Diskusija

Prema rezultatima naše studije od karcinoma kore nadbubrežne žlezde su češće obolevale žene nego muškarci (1,4:1). Prosečna starost obolelih je iznosila 50 godina. Samo 2 (3,1%) obolelih je operisano u I stadijumu bolesti, dok je skoro polovina bila u II stadijumu bolesti. Prosečni dijametar tumora je iznosio 98 mm, a prosečna težina 322 grama. U vreme postavljanja dijagnoze regionalne limfogene metastaze je imalo 12%, a udaljene metastaze 9% obolelih. Približno podjednako karcinom kore nadbubrežne žlezde je bio lokalizovan u levoj i desnoj nadbubrežnoj žlezdi. Dve trećine obolelih je operisano kroz subkostalnu laparotomiju, jedna četvrtina transdorzalnim pristupom, a niko nije operisan endoskopski. Kod skoro 90% obolelih načinjena je potencijalno radikalna operacija (adrenalektomija sa ili bez resekcije okolnih organa). Terapija mitotanom je bila jedina vrsta hemioterapije koja je sprovedena kod obolelih. Oko četvrtina obolelih je imalo hormonski aktivni karcinom kore nadbubrežne žlezde. U vreme kada je studija završena skoro polovina obolelih je još uvek bila živa. Jednogodišnje preživljavanje kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde je iznosilo 52,5%, petogodišnje 41,1%, a desetogodišnje preživljavanje 16,4%. Dakle, većina obolelih koja preživi prvu godinu nakon operacije i postavljanja dijagnoze karcinoma kore nadbubrežne žlezde ima šansu i za petogodišnje preživljavanje. Medijana preživljavanja je iznosila 36 meseci. Prema rezultatima univarijantne analize faktori povezani sa dužinom preživljavanja kod obolelih sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde su: pol obolelih, uzrast obolelih, stadijum bolesti, težina tumora, prisustvo limfogenih i udaljenih metastaza, lokalna infiltrativnost tumora, hirurški pristup i upotreba mitotana. Kada je urađena multivarijantna logistička regresiona analiza u koju su uključene sve varijable koje su bile povezane sa dužinom preživljavanja kod obolelih od karcinoma nadbubrežne žlezde na nivou značajnosti  $p \leq 0,1$ , kao nezavisni prediktori preživljavanja izdvojile su se limfogene metastaze (RR=7,37, 95% CI=2,31-23,48) i primena mitotana (RR=0,11, 95% CI=0,04-0,27). S obzirom da je primena mitotana terapijski postupak koji se sprovodi posle hirurškog lečenja, u cilju identifikacije preoperativnih nezavisnih prediktora preživljavanja urađena je još jedna multivarijantna analiza u koju nije uključen mitotan. Tada su se kao nezavisni negativni prediktori preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde izdvojile

limfogene metastaze (RR=2,74, 95%CI=1,01-7,45) i lokalni infiltrativni rast tumora (RR=2,61, 95%CI=1,19-5,76).

Najveću seriju obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde objavili su *Bilimoria* i saradnici (18) koji su analizirali podatke o karcinomu kore nadbubrežne žlezde iz Američkog nacionalnog registra za rak. Oni su našli da je u SAD u periodu od 1985. do 2005. godine, 3982 obolelih imalo karcinom kore nadbubrežne žlezde. Prosečna starost obolelih je iznosila 55 godina, a veličina tumora 13 cm. Limfonodalne metastaze su pronađene kod 26,5% onih kojima je rađena limfadenektomija, a udaljene metastaze u vreme postavljanja dijagnoze kod 21,6% obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Samo hirurško lečenje je sprovedeno kod 57,4% obolelih, a kod 16% je uz hirurško lečenje sprovedena i hemioterapija ili radioterapija. Medijana preživljavanja kod operisanih je iznosila 31,9 meseci, a petogodišnje preživljavanje 38,6%. Multivarijantna analiza je pokazala da veći rizik od umiranja imaju oboleli od karcinoma kore nadbubrežne žlezde koji se javljaju kod starijih osoba, kod kojih je tumor slabo diferentovan, pozitivne su ivice resekcije tumora i ukoliko su prisutne limfonodalne ili udaljene metastaze. (18)

Jednu od najvećih serija obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde objavili su *Icard* i saradnici (66) koji su analizirali 253 obolela od karcinoma kore nadbubrežne žlezde (158 žena i 95 muškaraca). Međutim, ni ovo nije serija iz jedne ustanove već zajednički podaci Francuskog udruženja endokrinih hirurga. Kušingov sindrom je imalo 30% obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde, a hormonski aktivni tumor ukupno 66% obolelih. Prosečna starost obolelih je iznosila 47 godina. Kod 182 (72%) je načinjena potencijalno radikalna operacija. Limfadenektomija je urađena kod 89 (32,5%) operisanih zbog karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Perioperativni mortalitet je iznosio 5,5%. Više od polovine obolelih je dobilo terapiju mitotanom. Kao i u našoj seriji najmanji broj obolelih je bio u I stadijumu bolesti (6,3%) a najveći u II stadijumu bolesti (49,8%), dok je najveći broj obolelih je operisan kroz subkostalnu inciziju. Ukupno petogodišnje preživljavanje je iznosilo 38%. Najveće petogodišnje preživljavanje su zabeležili kod obolelih u I stadijumu bolesti (66%), u II stadijumu je petogodišnje preživljavanje iznosilo 58%, u III stadijumu 24%, dok kod obolelih u IV stadijumu karcinoma kore nadbubrežne žlezde nije zabeleženo petogodišnje preživljavanje. Prema multivarijantnoj analizi bolja prognoza je zabeležena kod

operisanih posle 1988. godine, kod hormonski aktivnih tumora i obolelih u I i II stadijumu bolesti. (66)

Najveću seriju obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde iz jedne ustanove objavili su *Ayala-Ramirez* i saradnici (12) iz MD Anderson Cancer Centra iz Hjustona (SAD). U periodu od 1998. do 2011. godine dijagnostikovano je 330 obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Prosečna starost obolelih je iznosila 48,5 godina, a 12 (3,6%) obolelih je bilo mlađe od 18 godina. Hormonski aktivni tumor je imalo 138/330 (41,8%) obolelih. Hirurško lečenje je sprovedeno kod 83,3% obolelih. U grupi operisanih prosečno vreme do pojave lokalnog recidiva karcinoma kore nadbubrežne žlezde je iznosilo jedna godina. Faktori povezani sa pojavom lokalnog recidiva su bile pozitivne resekcione ivice ( $p=0,007$ ) i uznapredovali stadijum bolesti ( $p=0,026$ ). Prosečno preživljavanje obolelih je iznosilo 3,21 godinu, ali je zavisilo od stadijuma tumora. U I stadijumu bolesti prosečno preživljavanje je iznosilo 24,1 godinu, u II stadijum 6,08 godina, u III stadijumu 3,47 i u IV stadijumu bolesti 0,89 godina. Prema multivarijantnoj analizi: stariji uzrast, funkcionalni tumor i uznapredovali stadijum bolesti su prognostički faktori povezani sa kraćim preživljavanjem obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

*Ip* i saradnici (68) su analizirali 104 obolela od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u Sidneju (Australija) u peiodu od 1998. do 2013. godine. Medijana preživljavanja je iznosila 56 meseci, a petogodišnje preživljavanje 48%. Prisustvo metastaza u vreme postavljanja dijagnoze, 50 ili više godina života i ekstraadrenalna proširenost tumora su prema rezultatima multivarijantne analize statistički značajno povezani sa kraćim preživljavanjem kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Oni su analizirali i preživljavanje bez znakova bolesti kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde, koji nisu imali metastaze u vreme postavljanja dijagnoze, i našli da je ono povezano sa ekstraadrenalnom invazijom tumora i ne sprovedenim preoperativnim endokrinološkim testiranjem koji skraćuju vreme preživljavanja bez znakova bolesti, dok ga veće iskustvo hirurga koji je operisao obolelog od karcinoma kore nadbubrežne žlezde produžava. (68)

*Hermesen* i saradnici (62) iz Eindhovena (Holandija), su analizirali podatke o obolelima od karcinoma kore nadbubrežne žlezde iz Nacionalnog registra oboljenja nadbubrežnih žlezda u peirodu od 1965. do 2008 godine. Od 175 pacijenata obolelih od

karcinoma kore nadbubrežne žlezde 149 je operisano. Operisani kod kojih je načinjena kompletna resekcija tumora imali su statistički značajno duže preživljavanje ( $p=0,010$ ) nego oboleli sa nekompletnom resekcijom. Značajno duže preživljavanje je uočeno i kod obolelih u IV stadijumu bolesti u odnosu na neoperisane obolele od karcinoma kore nadbubrežne žlezde ( $p=0,002$ ). Na preživljavanje utiče i nivo ustanove u kojoj su oboleli od karcinoma kore nadbubrežne žlezde operisani, pa oni zaključuju da ovu vrstu hirurgije treba centralizovati, odnosno da oboleli od karcinoma kore nadbubrežne žlezde treba da se operišu u manjem broju visoko specijalizovanih ustanova, kao što je to inače slučaj i u našoj zemlji. I *Kerkhofs* i saradnici (78) nalaze da nivo ustanove u kojoj je sprovedeno hirurško lečenje utiče na dužinu preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Lečenje u specijalizovanim centrima omogućava multidisciplinirani pristup u terapiji karcinoma kore nadbubrežne žlezde, pa je u ovim centrima petogodišnje preživljavanje bilo 63%, a u nespecijalizovanim 42%. (78) I *Lombardi* i saradnici (91) su analizirali uticaj ustanove u kojoj je operisan oboleli od karcinoma kore nadbubrežne žlezde na ishod lečenja. Analizirani su podaci o 263 obolela iz više centara u Italiji. Ustanove su podeljene na dve grupe: I grupu su činile one ustanove u kojima je urađeno više od 10 adrenalektomija zbog karcinoma kore nadbubrežne žlezde, koje su smatrane da imaju veliko iskustvo i II grupu koju su činile one ustanove u kojima je urađeno manje od 10 adrenalektomija zbog karcinoma kore nadbubrežne žlezde koje se smatraju da imaju malo iskustvo u njegovom tretmanu. Ovaj podatak govori o tome koliko je ovo redak tumor, pa se i 10 adrenalektomija zbog karcinoma kore nadbubrežne žlezde smatralo značajnim iskustvom. Od 263 obolela, 172 su operisana u I a 91 u II grupi ustanova. Pacijenti koji su operisani u I grupi ustanova imali su veći tumor u proseku, češće im je rađena limfadenktomija i proširena adrenalektomija, ali je češće primenjivana i adjuvantna terapija, pa je u grupi obolelih koji su u njima operisani bila ređa pojava lokalnog recidiva (6%), u odnosu na 18% u grupi operisanih u II grupi ustanovama (sa manje od 10 adrenalektomija zbog karcinoma kore nadbubrežne žlezde). Oni zbog toga zaključuju da se zbog toga lečenje karcinoma kore nadbubrežne žlezde treba sprovoditi u ustanovama sa većim iskustvom u njegovom lečenju, i to ne samo zbog samog hirurškog lečenja već multidisciplinarnog pristupa u lečenju karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Kod nas je lečenje karcinoma

kore nadbubrežne žlezde uglavnom već skoncentrisano na jednu do dve najveće zdravstvene ustanove u Srbiji.

*Freire* i saradnici (45) iz Sao Paula (Brazil), su pokušali da naprave prognostički scoring sistem za predikciju metastaza i lokalnog recidiva kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Analizom 129 obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde, koristeći multivarijantnu binarnu logističku analizu razvili su skor koji uključuje 5 varijabli: hormonska aktivnost karcinoma kore nadbubrežne žlezde koja nije izolovani hiperandrogenizam, veličina tumora preko 7,5 cm, tumor primarno klasifikovan kao T3/T4, venska invazija na mikroskopskom pregledu i mitotski indeks  $> 5$  na 50 puta uvećanom vidnom polju. Diskriminatorrska vrednost modela, određena poljem ispod ROC krive je bila odlična.

*Keskin* i saradnici (80), sa Institutua za onkologiju iz Istanbula (Turska), evaluirali su 24 obolela od karcinoma kore nadbubrežne žlezde (10 žena i 14 muškaraca) u periodu od 1998. do 2009 godine. Prosečna starost obolelih je iznosila 46,5 godina. Samo 4% obolelih je bilo u I stadijumu bolesti, 42% u II stadijumu, 33% u III i 23% u IV stadijumu bolesti. Veličina tumora se kretala od 3 do 22 cm i iznosila je u proseku 11 cm. Prosečno preživljavanje obolelih je bilo 18 meseci. Jednogodišnje preživljavanje je iznosilo 73%, a petogodišnje 48%. Prosečno preživljavanje je bilo skoro pet puta duže kod muškaraca nego kod žena (58:12 meseci). U korelaciji sa dužinom preživljavanje osim pola, bili su i raniji stadijum bolesti ( $p < 0,001$ ), odsustvo limfogenih metastaza ( $p < 0,001$ ) i odsustvo udaljenih metastaza ( $p < 0,001$ ).

*Dy* i saradnici (31) sa *Mayo* klinike iz Ročestera (SAD) su analizirali preživljavanje kod 164 obolela od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u tridesetogodišnjem periodu (1980-2010). Kompletna resekcija tumora je urađena kod 125 obolelih, ali se recidiv tumora javio kod 67 obolelih, zbog čega su reoperisani. Kod 45% reoperisanih je načinjena R0 resekcija tumora. Prosečno preživljavanje je kod operisanih iznosilo 65 meseci, a kod neoperisanih 6 meseci. Dužina preživljavanja je bila povezana sa R0 resekcijom tumora i preživljavanjem bez znakova bolesti dužim od 6 meseci, ali ne i sa veličinom tumora, gradusom tumora i stadijumom bolesti.

U radu *Kendricka* i saradnika (75) su analizirali podatke sa iste klinike, *Mayo* klinika, Ročester (SAD), ali u kraćem i ranijem periodu, 1980-1996. godine, kada je zbog karcinoma kore nadbubrežne žlezde operisano 58 obolelih (30 muškaraca i 28

žena). Prosečna veličina tumora je iznosila 12,5 cm. Hormonski aktivan tumor je imalo 47% obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Potencijalno radikalno hirurško lečenje je sprovedeno kod 71% operisanih uz perioperativni mortalitet od 5%. Petogodišnje preživljavanje je iznosilo 37%. Kao prognostički faktori preživljavanja kod obolelih su se izdvojili hormonska aktivnost tumora, stadijum bolesti i hemioterapija u III i IV stadijumu bolesti. Kada se uporede ovi njihovi rezultati u hirurškom lečenju karcinoma kore nadbubrežne žlezde na istoj klinici u još ranijem periodu (1960-1980) uočava se da je tada manji broj ispitanika bio u I i II stadijumu bolesti (34%:52%), manje je bilo potencijalno radikalno operisanih (50%:71%) i petogodišnje preživljavanje je zabeleženo kod manjeg broja obolelih (16%:37%).

*Dong* i saradnici (27) iz Pekinga (Kina), analizirali su 45 obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde od kojih je više od polovine (23/45) bilo u IV stadijumu bolesti, hirurško lečenje je sprovedeno kod 31 od 45 obolelih, a potencijalno kurativna operacija kod 17 od 31 operisanog zbog karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Prosečno preživljavanje je kod operisanih iznosilo 32,5 meseci a kod neoperisanih 4,7 meseci. Ova razlika je bila statistički značajna ( $p < 0,01$ ) kod obolelih u I i II stadijumu bolesti, dok se nije uočena u III i IV stadijumu bolesti između operisanih i neoperisanih ( $p > 0,05$ ).

*Tritos* i saradnici (148) su analizom 31 obolelog od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u periodu od 1966 do 1996 našli da je petogodišnje preživljavanje samo 26%, a medijana preživljavanja 17 meseci. Ovako loše preživljavanje je verovatno posledica činjenice da su obuhvaćeni i oboleli od karcinoma kore nadbubrežne žlezde pre 50 godina, kada je i hirurško lečenje i dopunska terapija bila manje razvijena. Oni u svojoj studiji nalaze da su uzrast mlađi od 54 godine, odustvo metastaza u vreme postavljanja dijagnoze i hormonski afunkcioni karcinomi kore nadbubrežne žlezde povezani sa boljom prognozom kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde i predstavljaju nezavisne prognostičke faktore.

*Aspinal* i saradnici (10) su analizirali podatke o obolelima od karcinoma kore nadbubrežne žlezde iz tri bolnice u Engleskoj tokom desetogodišnjeg perioda – Njukastl gde je operisano 12 obolelih, Šefilda gde je operisano 11 i Kardifa gde je operisano 7 obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Kod svih obolelih je tumor bio veći od 5 cm u promeru. Potencijalno radikalno lečenje (adrenalektomija) je sprovedeno kod



80% obolelih, a terapija mitotanom je sprovedena kod 64% obolelih. Prosečno preživljavanje je iznosilo 37 meseci i nije se bitno razlikovalo između ova tri centra.

Prognoza kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde može zavistiti i od hirurškog pristupa. Primena laparoskopskog pristupa u hirurškom lečenju karcinoma kore nadbubrežne žlezde je i dalje kontraverzno. Ne samo zbog tehničke izvodljivosti, zbog veličine tumora ili njegove lokalne proširenosti već i ishod lečenja kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde može zavistiti od samog pristupa. *Miler* i saradnici (101) su analizirali 156 pacijenata sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde operisanih u periodu 2005-2011 godina. 2/3 obolelih su bile žene. Prosečna starost je iznosila 47 godina, najmlađi 18, a najstariji pacijent je imao 80 godina. Svi su bili u stadijumu I-III. Otvorena hirurgija je primenjena kod 110, a laparoskopika kod 56 operisanih zbog karcinoma kore nadbubrežne žlezde. 27% pacijenata koji su laparoskopski operisani su bili u III stadijumu bolesti. Nakon laparoskopike operacije na patološkoj analizi 30% operisanih je imalo pozitivne ivice resekcije, dok je duplo manje (16%) operisanih klasičnim pristupom imalo pozitivne ivice resekcije. Pacijenti u II stadijumu koji su operisani laparoskopski su imali kraće preživljavanje ( $p=0,002$ ) nego oni koji su u drugom stadijumu operisani klasičnim putem. Takođe, pacijenti u II stadijumu bolesti koji su operisani laparoskopski su imali kraći period do pojave lokalnog recidiva tumora ( $p=0,002$ ). *Miler* i saradnici (101) u ovom svom radu takođe dolaze i do još jednog važnog zaključka da je intraoperativna procena da li je tumor u II ili III stadijumu nesenzitivna i nekada pogrešna i da nam tek HP nalaz o ivicama tumora daje pravi odgovor na to pitanje. Međutim, u svom radu *Brix* i saradnici (21) analizom 152 obolela od karcinoma kore nadbubrežne žlezde iz nemačkog registra, kod kojih je tumor bio manji od 10 cm, stadijum bolesti I-III, od kojih je 35 operisano laparoskopski, a ostali klasičnom otvorenom hirurgijom, nisu našli značajnu razliku u ishodu kod obolelih u odnosu na pristup, pa zaključuju laparoskopski pristup u rukama iskusnog hirurga nije inferioran u odnosu na klasičnu otvorenu hirurgiju.

Značaj lokoregionalne limfadenektomije kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde nije definisan. *Reibetanz* i saradnici (120) su analizirali podatke nemačkog registra za karcinome kore nadbubrežne žlezde. Nisu bili uključeni pacijenti sa udaljenim metastazama ili kod kojih tumor nije uklonjen u celini. Ukupno je analizirano 283 pacijenata sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde od kojih je limfonodalna

disekcija urađena samo kod 47 (16,6%). Pacijenti kod kojih je rađena disekcija su imali veći tumor u proseku nego oni kod kojih disekcija nije rađena (12:10 cm) i češće je rađena multivisceralna resekcija (48%:18%). U odnosu sa uzrast pol, hormonsku aktivnost tumora, adjuvantnu primenjenu terapiju ove dve grupe se nisu razlikovale. I pored toga što je češće rađena i multivisceralna resekcija i razlike u veličini tumora, u grupu kod kojih je rađena limfonodalna disekcija nađen je smanjeni rizik od nastanka lokalnog recidiva tumora (OR=0,65, 95%CI=0,43-0,98) i duže preživljavanje obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde (OR=0,54, 95%CI=0,29-0,99). Kao limfonodalna disekcija se smatralo samo ako je prilikom limfadenektomije otklonjeno 5 ili više limfnih nodusa. (120)

Postavlja se i pitanje opravdanosti radikalnog hirurškog lečenja kod agresivnog lokalno infiltrativnog karcinoma kore nadbubrežne žlezde. *Mihai* i saradnici (99) su sproveli istraživanje o ishodu lečenja kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde u III stadijumu kada je zahvaćena donja šuplja vena. Podaci su dobijeni iz 18 centara u 9 zemalja kontaktom sa članovima Evropskog udruženja endokrinih hirurga. Ukupno je uključeno 38 pacijenat sa invazijom donje suplje vene, 18 žena i 20 muškaraca starosti 15 do 84 godine prosek 54 godine. 16 afunkcionalnih i 22 funkcionalna tumora. Kod ovih obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde su bili pristuni tumorski trombi u donjoj šupljoj veni. 26 obolelih je imalo karcinoma kore nadbubrežne žlezde u desnoj, a 12 u levoj nadbubrežnoj žlezdi. U 3 slučaja je bila prisutna proširenost tromba do desne srčane pretkomore. Kod 24 pacijenta je urađena proširena adrenalektomija uz resekcije jetre, nefrektomije, resekciju pankreasa i splenektomiju. Perioperativni mortalitet je iznosio 13%. Dve trećine pacijenata je umrlo tokom petogodišnjeg praćenja sa prosečnim preživljavanjem od 5 meseci, a među živima tj. onima koji su u ovoj grupi još živi je prosečno praćenje 16 meseci. Ovi podaci ohrabruju hirurge sa iskustvom da se i u ovim slučajevima uznapredovalog karcinoma kore nadbubrežne žlezde opredeljuju za pokušaj radikalnog hirurškog lečenja.

I *Turbendian* i saradnici (149) su analizirali lokalno infiltrativni rast tumora, pre svega invaziju velikih krvnih sudova na 57 obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Invazija velikih krvnih sudova podrazumeva invaziju renalnih vena ili donje šuplje vene. Invazija može biti ili infiltracija zida krvnog suda ili intraluminalna proliferacija tumora. Karcinomi kore nadbubrežne žlezde sa invazijom velikih krvnih

sudova na histopatološkoj analizi češće imaju pozitivne resekcione ivice nego oni oboleli kod kojih nema invazije. U slučaju invazije velikih krvnih sudova i ukupno preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti je statistički značajno kraće nego kada invazije nema (18 meseci prema 111 meseci, i 11 meseci prema 64 meseca). Trogodišnje preživljavanje sa invazijom velikih krvnih sudova je iznosilo 29%, a bez invazije 93%.

*Gomez-Rivera* i saradnici (54) sa Univerziteta Alabama (SAD su analizom 17 obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u periodu 1990-2000 godina ukazali da su sa lošijom prognozom kod obolelih povezani stariji uzrast, stadijum bolesti, nehirurško lečenje, pozitivne resekcione ivice i vaskularna invazija.

*O'Neil* i saradnici (110) iz jedinice za endokrinu hirurgiju, Sidnej (Australija) su pokazali da incidentalno otkriveni karcinom kore nadbubrežne žlezde ima bolju prognozu nego simptomatski i funkcioni karcinom kore nadbubrežne žlezde.

*Berruti* i saradnici (15) su analizirali podatke o 524 pacijenata iz više referentnih centara u Evropi i SAD. Uključeni su pacijenti sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde stariji od 18 godina, histološki potvrđenim karcinomom kod kojih je tumor otklonjen u celini (R0). Hiperkorticizam je imalo 38% obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde i hiperkorticizam je bio statistički visoko značajno povezan i sa rizikom od recidiva tumora (HR=1,30) i sa lošijom prognozom, tj. kraćim preživljavanjem (HR=1,55), pa su zaključili da je hiperkorticizam novi prognostički faktor kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

U istoj studiji je administracija mitotana povezana sa manjim rizikom od progresije bolesti (HR=0,65) i nije se razlikovala u zavisnosti od toga da li je karcinom kore nadbubrežne žlezde bio hormonski aktivan ili nije.

Prema rezultatima našeg istraživanja mitotan je bio nezavisni prognostički faktor kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. *Wangberg* i saradnici (159) su analizirali uticaj terapije mitotanom na preživljavanje kod 43 uzastopna obolela od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u bolnici *Sahlgrenska*, Geteborg (Švedska) u periodu od 1979. do 2007. godine. Petogodišnje preživljavanje obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde je iznosilo 64,1%. Njihovi rezultati su pokazali da adjuvantna terapija mitotanom treba da bude standard u terapiji karcinoma kore nadbubrežne žlezde u višim (lošijim) stadijumima bolesti nakon kompletne resekcije tumora, dok u nižim

stadijumima bolesti nivo mitotana nije u vezi sa preživljavanjem. *Terzolo* i saradnici (145) su analizirali uticaj mitotana na preživljavanje kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde nakon radikalne resekcije tumora. Analizirani su podaci o 177 obolelih i radikalno operisanih u periodu od 1985. do 2005. godine iz 8 centara u Italiji i 47 centara u Nemačkoj. Od 177 obolelih i operisanih, mitotan je primilo 47 obolelih. Preživljavanje bez znakova bolesti je bilo statistički značajno duže u hrupi obolelih koja je primila mitotan nego u grupi koja nije (42 meseca : 10 meseci)  $p < 0,001$ . (145) *Ali, Grubs* i saradnici (56) nalaze da se isti rezultat u tretmanu karcinoma kore nadbubrežne žlezde može postići samo hirurģijom, kao i hirurģijom sa terapijom mitotanom. (56)

Prema rezultatima našeg istraţivanja, kod svih ispitanih imunohistohemijskih markera, oboleli od karcinoma kore nadbubreţne ţlezde sa negativnim bojenjem na bilo koji od imunohistohemijskih markera su imali kraće preţivljavanje u odnosu na one koji su imali pozitivno bojenje. Prema rezultatima log rank testa negativno bojenje na inhibin ( $p=0,00$ ), negativno bojenje na D2-40 ( $p=0,03$ ), negativno bojenje na synaptophysin ( $p=0,00$ ) i Ki 67 ( $\geq 7\%$ ) ( $p=0,04$ ) su povezani sa lošijom prognozom kod obolelih od karcinoma kore nadbubreţne ţlezde. I prema rezultatima univarijantne Coxove analize sa lošijom prognozom kod obolelih od karcinoma kore nadbubreţne ţlezde su povezani: negativno bojenje na inhibin ( $p=0,01$ , HR=0,25, 95% CI=0,08-0,72), negativno bojenje na D2-40 ( $p=0,04$ , HR=0,37, 95% CI=0,14-0,97) i negativno bojenje na synaptophysin ( $p=0,01$ , HR=0,20, 95% CI=0,06-0,67), kao i marker tumorske proliferacije Ki 67 ( $\geq 7\%$ ) ( $p=0,02$ , HR=1,05, 95% CI=1,01-1,09).

Jedna od najvaţnijih karakteristika tumora endokrinog sistema, ukljuĉujući i maligne tumore, jeste da zadrţavaju karakteristike tkiva iz koga potiu. Zbog toga se ovi karcinomi svrstavaju u grupu diferentovanih karcinoma. Tumori endokrinog proizvode hormone kao i normalno ţlezdano tkivo, pa se moţe javiti hiperprodukcija hormona i iz primarnog tumora, ali i iz njegovih metastaza. Ako se zna koji hormon endokrini tumor proizvode u višku onda se taj hormon u postoperativnom periodu moţe pratiti i posluţiti kao tumorski marker i na osnovu njegovih vrednosti proceniti uspešnost hirurškog leĉenja ili na vreme detektovati pojava recidiva. (63)

Zbog toga što zadrţavaju karakteristike tkiva iz koga potiu ĉesto nije lako histopatološki razlikovati benigne od malignih tumora endokrinog sistema, na primer

maligni od benignog feohromocitoma, karcinom od adenoma paratiroidne žlezde, maligni od benignog tumora tiroideje porekla folikulske ćelije, pa i karcinom od adenoma kore nadbubrežne žlezde. Diferencijalna dijagnoza između adenoma i karcinoma kore nadbubrežne žlezde može biti jedan od najvećih problema i natežih područja u patološkoj praksi. To je posebno izraženo kod relativno malih tumora nadbubrežne žlezde kod kojih nisu prisutni nekroza i hemoragija u tumoru. Zbog toga se i dalje sprovode istraživanja sa ciljem da se definišu kliničko patološki kriterijumi i molekularni markeri koji bi bili od pomoći u diferencijaciji adenoma od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

Veličina tumora, težina tumora, hormonska aktivnost i histopatološki *Weiss*-ovi kriterijumi su za sada najefikasniji u diferencijaciji adenoma od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Ali u posebno izazovnim i nejasnim slučajevima neophodna je pomoć i primena imunohistohemijskih markera. (157) Histopatološka dijagnoza je posebno teška kod obolelih u I i II stadijumu bolesti. (5)

*Weiss* skor je najšire korišćen i prihvaćen sistem u dijagnozi karcinoma kore nadbubrežne žlezde i u upotrebi je i 30 godina nakon njegovog uspostavljanja. (88) Vrednost *Weiss* skora se kreće od 0 do 9, i što je viši skor to je veći rizik da se radi o malignom tumoru nadbubrežne žlezde. Međutim, dijagnostički izazovi i nedoumice postoje i patološka evaluacija bi mogla imati koristi od primene molekularnih markera. (50) Tumori nadbubrežne žlezde sa *Weiss* skorom manjim od 3 su benigni, a sa skorom većim od 3 su maligne prirode.

Histološki kriterijumi i *Weiss* skor mogu da predvide i prognozu kod obolelih. Petogodišnje preživljavanje kod pacijenata sa *Weiss* skorom jednakim ili manjim od 3 je 100 %, za razliku od obolelih od tumora nadbubrežne žlezde sa skorom većim od 3, pa se *Weiss* skor može smatrati i prognostičkim faktorom kod tumora nadbubrežne žlezde. (69)

Petogodišnje preživljavanje kod obolelih sa *Weiss*-ovim skoro preko 3 je oko 60%, dok su posle pet godina svi sa tumorom nadbubrežne žlezde i *Weiss*-ovim skorom jednakim ili manjim od 3 i dalje živi. (93)

Tumori nadbubrežne žlezde sa skorom 3 mogu biti i maligne i benigne prirode, pa je kod *Weiss* skora 3 neophodna dopunska imunohistohemijska dijagnostika. Korišćenjem kombinacije insulinskog faktora rasta (IGF2) i markera tumorske

proliferacije Ki 67 je visoko značajno za razlikovanje adenoma od karcinoma kore nadbubrežne žlezde, pre svega kod *Weiss* skora 3. (136) Marker tumorske proliferacije Ki 67 je od značaja u razlikovanju benignih od malignih tumora i kod drugih tumora endokrinog sistema. Osim toga, kao i kod drugih tumora, on predstavlja i prognostički marker. (105) Međutim, njegov značaj kao prognostičkog faktora kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde još uvek nije određena. Marker tumorske proliferacija Ki-67 je u korelaciji sa mitotskom aktivnošću i indeksom. (129, 138)

Mi smo graničnu vrednost za dihotomiju, radi dalje statističke analize, kod markera tumorske proliferacije Ki 67, postavili na 7%, kao i *Morimoto* i saradnici (105) u svom radu na 17 slučajeva obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

U radu *Morimoto*-a i saradnika (105) Ki 67 se kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde kretao od 1 do 26%, i iznosio je u proseku 7,9%. Oni nalaze da je prema univarijantnoj analizi Ki 67 jednak ili veći od 7%, povezan sa kraćim preživljavanjem bez znakova bolesti ( $p=0,003$ ), ali nisu našli da je povezan i sa ukupnim preživljavanjem kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Ni u drugim studijama kod kojih je granična vrednost bila na 3% ili 5% nije nađeno da je vrednost Ki 67 povezana sa ukupnim preživljavanjem, već samo sa preživljavanjem bez znakova bolesti. (139) Smatra se da je Ki 67 veći od 5% prediktor maligniteta i može poslužiti kao kriterijum za razlikovanje adenoma od karcinoma kore nadbubrežne žlezde (155)

*Advani* i saradnici (4) analizom 11 slučajeva karcinoma kore nadbubrežne žlezde nalaze da je Ki 67 indeks u proseku iznosio 19,0% (od 3,7 do 44,1%), ali da nije bio povezan sa preživljavanjem. Povišen Ki 67 indeks je karakteristika karcinoma kore nadbubrežne žlezde, ali ne utiče individualno na preživljavanje obolelih.

*Iino* i saradnici (67) analizom 17 slučajeva karcinoma kore nadbubrežne žlezde, nalaze da je Ki 67 indeks kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde sa metastazama ( $11,21 \pm 3,15$ ;  $n = 7$ ) statistički značajno veći nego kod onih bez metastaza ( $2,58 \pm 0,61$ ;  $n = 10$ ). To ukazuje da imunohistohemijska analiza Ki 67 može biti od pomoći u razlikovanju adenoma od karcinoma kore nadbubrežne žlezde i može kod karcinoma predvideti agresivniju biološku prirodu tumora. (67) Da je indeks Ki 67 kod karcinoma značajno veći nego kod adenoma ( $p<0,01$ ) nalaze i *Nakazumi* i saradnici. (106) Kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde, među živima je Ki 67 niži nego među umrlima zbog karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

U našem istraživanju primenili smo panel od 6 markera za imunohistochemijsko bojenje kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde: MMP9, melan A, inhibin, calretinin, D2-40 i synaptophysin.

Na sve imunohistochemijske markere koji su primenjeni u našoj studiji većina obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde je imala pozitivno bojenje. Na MMP9 27/30, melan A 29/30, inhibin 24/30, calretinin 20/30, D2-40 19/30 i synaptophysin 26/30. Međutim, kod obolelih sa negativnim bojenjem bez obzira na koji od markera, preživljavanje je bilo kraće, odnosno negativno bojenje je bilo povezano sa lošijom prognozom. S obzirom da je kod pojedinih markera mali broj ispitanika imao negativno bojenje (melan A – 1 slučaj, MMP9 – 3 slučaja, calretinin – 4 slučaja) ova razlika nije bila uvek statistički značajna. Prema log rank testu negativno bojenje na inhibin ( $p=0,00$ ), D2-40 ( $p=0,03$ ), synaptophysin ( $p=0,00$ ) je statistički značajno povezano sa kraćim preživljavanjem. Negativno bojenje na ove markere je i prema univarijantnom Coxovom modelu povezano sa lošijom prognozom kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde: inhibin ( $p=0,01$ , HR=0,25, 95% CI=0,08-0,72), D2-40 ( $p=0,04$ , HR=0,37, 95% CI=0,14-0,97) i synaptophysin ( $p=0,01$ , HR=0,20, 95% CI=0,06-0,67).

*Mondal* i saradnici (103) su analizirali podatke o rezultatima imunohistochemijskog bojenja kod 10 obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Oni su našli da su vimentin i synaptophysin bili pozitivni u 8 od 10 slučajeva, melan A kod 6/10 slučajeva, calretinin kod 4/10 slučajeva, a da je Ki 67  $\geq 20\%$  bio kod svih 10 obolelih. Inhibin je urađen kod samo 2 slučaja i kod oba je bio pozitivan. Prema *Pan*-u i saradnicima (112) imunoreaktivnost na alfa inhibin je nađena u 67,5% slučajeva karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

*Weissferdt* i saradnici (163, 164) nalaze da su imunohistochemijski tumori kore nadbubrežne žlezde pozitivni na steroidni receptor kofaktor 1 (SRC1), inhibin, melan A, calretinin i synaptophysin, a negativni na cytokeratin, CAM5.2, i Pax8. Analizom 40 slučajeva *Weissferdt* i saradnici (163) nalaze pozitivno bojenje kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde na: SRC-1 (39/40; 97,5%), inhibin- $\alpha$  (37/40; 92,5%), calretinin (32/40; 80%), synaptophysin (29/40; 72,5%), melan A (26/40; 65%), and CAM5.2 (9/40; 22,5%). Retki slučajevi su pokazali pozitivnost na hromogranin A (2/40; 5%) i Pax8 (1/40; 2,5%). (163, 164)

I prema *Gaffey* i saradnicima (46) imunohistohemijski obrazac kod tumora nadbubrega nije jasno definisan pre svega zbog nekonzistentne ekspresije na citokeratin.

Imunohistohemijska bojenja se kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde se pre svega koriste za razlikovanje malignih od benignih adrenalnih tumora, zatim za razlikovanje tumora kore od tumora medule nadbubrega (feohromocitoma) i za razlikovanje karcinoma kore nadbubrežne žlezde od drugih malignih tumora.

U ovom našem radu mi smo analizirali, za razliku od većine drugih studija, i povezanost rezultata imunohistohemijskih bojenja sa preživljavanjem kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

D2-40 antitela, koja se široko primenjuju za prikazivanje limfnih endotelijalnih ćelija, su konzistentno pozitivna u normalnom tkivu kore nadbubrežne žlezde. D2-40 je jako i difuzno pozitivan u tumorski izmenjenoj i neizmenejenoj kori nadbubrega, ali je negativan u ćelijama karcinoma bubrega. I tumor srži nadbubrežne žlezde feohromocitom je negativan na bojenje na D2-40, pa se ovaj imunohistohemijski marker može koristiti za razlikovanje tumora kore nadbubrega od metastaze ili primarnog karcinoma bubrega kao i od feohromocitoma. (22)

*Ghorab* i saradnici (48) nalaze da 31 od 32 adrenalna tumora pokazuju jako i difuzno granulirano citoplazmatsko bojenje na melan A. Oni ne nalaze razliku u izraženosti bojenja između adenoma i karcinoma kore nadbubrežne žlezde u odnosu na melan A, pa zaključuju da je imunohistohemijsko bojenje na melan A korisno za diferencijaciju tumora nadbubrežne žlezde od karcinoma bubrega i hepatocelularnog karcinoma, ali ne i za razlikovanje adenoma od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. (48)

Za diferencijaciju tumora nadbubrega od karcinoma bubrega korišćeni su i sledeći imunohistohemijski markeri sa prikazanom razlikom pozitivnosti u njima: SF-1 (86% nadbubreg; 0% bubreg), calretinin (89% nadbubreg; 10% bubreg), inhibin (86% nadbubreg; 9% bubreg), melan A (86% nadbubreg; 10% bubreg) kao i bubrežni epitelijalni antigen hKIM-1 (0% nadbubreg; 83% bubreg), PAX-8 (0% nadbubreg; 83% bubreg), hepatocitni nuklearni faktor-1b (0% nadbubreg; 76% bubreg), epitelijalni membranski antigen (0% nadbubreg; 78% bubreg), karbonska anhidraza-IX (3% nadbubreg; 87% RCC). (127)



Pored markera koje smo mi koristili u našoj studiji u literaturi su korišćeni i drugi imonohistohemijski markeri kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

Steroidogenetske faktor 1 (SF-1) je član superfamilije nukelarnih hormonskih receptora. Smatra se da ima važnu ulogu u diferencijaciji steroidogenog tkiva. SF-1 pokazuje pozitivno bojenje u 100% slučajeva normalne kore nadbubrežne žlezde i adenoma kore nadbubrežne žlezde, a u 90% slučajeva karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Kod karcinoma bubrega SF-1 pokazuje negativno bojenje, pa se ovaj imunohistohemijski marker može koristiti u diferencijaciji tumora nadbubrežne žlezde od karcinoma bubrega u nejasnim slučajevima kada postoji dijagnostička dilema. (32, 129) Osim toga izražena ekspresija SF-31 značajno korelira sa lošijim ishodom kod obolelih. (131)

*Szajerka* i saradnici (142) nalaze da je ekspresija metallothionein, maintenance protein 2 i Ki 67 kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde statistički značajno veća nego kod adenoma i normalnog tkiva nadbubrežne žlezde. A *Erickson* i saradnici (34) u svom istraživanju zaključuju da pojedinačni imunohistohemijski markeri kao na primer IGF-2 ili pojedinačne histopatološke karakteristike ne mogu same po sebi odvojiti karcinom od adenoma kore nadbubrežne žlezde, već je to moguće samo njihovom kombinacijom.

Ekspresija receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) je izražena kod mnogih solidnih tumora, ali je njegova ekspresija kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde bila predmet istraživanja veoma retko. *Adam* i saradnici (3) su u svom istraživanju našli ekspresiju EGFR kod 128 (76%) od 169 karcinoma kore nadbubrežne žlezde, ali njegova ekspresija nije u korelaciji sa kliničkim ishodom.

*Wang* i saradnici (158) iz Pekinga su analizirali ekspresiju receptora EGFR i vazo-endotelijalnog faktora rasta (VEGF) kod 42 tumora nadbubrežne žlezde – 21 karcinoma i 21 adenoma tokom desetogodišnjeg perioda (2001-2010). Prosečna veličina karcinoma je iznosila 11,7 cm i 542 grama, a adenoma 3 cm i 9,8 grama. Imunohistohemijska studija je pokazala da je kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde pozitivno bojenje na EGFR nađeno kod 62%, a negativno kod adenoma kore nadbubrežne žlezde. Sa druge pak strane, pozitivno bojenje na VEGF je nađeno kod 72% karcinoma kore nadbubrežne žlezde i 30% adenoma. Obe razlike su bile statistički značajne. *Wang* i saradnici (158) su takođe našli korelaciju između ekspresije VEGF i venske invazije karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

Ubrzana glikoliza je jedna od karakterističnih osobina tumorskih ćelija, pa se u njima nailazi na ekspresiju različitih faktora kao što su: glukozni transporter 1 and 3 (GLUT1 and -3), transketolaza like-1 enzim (TKTL1) i piruvat kinaza tip M2 (M2-PK). Kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde, sa jako izraženom ekspresijom bojenja na GLUT1, uočena je povezanost sa većim mortalitetom (HR= 6,34) u poređenju sa pacijentima sa negativnim bojenjem na GLUT1. (41)

Dakle tumorski markeri koje smo koristili su uglavnom prema podacima iz literature, imali su pozitivno imunohistohemijsko bojenje kod tumora nadbubrežne žlezde, i kod adenoma i kod karcinoma. Odsustvo njihove pozitivnosti kod karcinoma je posledica pretpostavljamo dediferencijacije ovih tumora, a samim tim dugačijeg biološkog ponašanja i većeg malignog potencijala, pa je prognoza kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde sa negativnim imunohistohemijskim bojenjem bila lošija nego kod onih kod kojih je imunohistohemijsko bojenje na primenjene markere bilo pozitivno.

I na kraju ćemo ukazati i na neke nedostake ove studije u celini. Najveći nedostatak je mali broj ispitanika, iako spada u veće serije obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde koji su operisani u jednoj ustanovi. Nedostatak je i relativno visok procenat nedostajućih podataka za pojedine varijable, ali on uglavnom nije veći od 20% koliko se smatra prihvatljivim. U nedostatke spada i to što imunohistehmijska bojenja nisu mogla iz tehničkih razloga biti urađena kod svih tumora, ali je i broj od 30 reprezentativan i jedan od većih do sada publikovanih. Međutim, ovo je najveća serija bolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u kojoj se ispituje i povezanost čitavog panela imunohistohemisjskih markera sa dužinom preživljavanja kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

Istraživanjem na većem broju ispitanika bi se proverilo za imunohistohemijske markere koji su se ovim israživanjem pokazali kao faktori povezani sa dužinom preživljavanja (inhibin, D-40, syanaptophysin i Ki 67  $\geq 7\%$ ) da li to stvarno jesu, a za one koji sada nisu zbog malog broja obolelih sa negativnim bojenjem (MMP 9, melan A i calretinin) da li će i oni biti povezani sa preživljavanjem kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde kada se poveća broj ispitanika.

Povećanjem broja ispitanika bi se proverili i rezultati ispitivanja ne samo imunohistohemisjskih već svih prognostičkih faktora, što bi omogućilo konstruisanje prognostičkog scoring sistema kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

## Zaključci rada

- Od karcinoma kore nadbubrežne žlezde češće obolevaju žene nego muškarci (1,4:1).
- Prosečna starost obolelih je 50 godina.
- Najmanji broj obolelih je u I stadijumu bolesti, a najveći u II stadijumu bolesti.
- Prosečna veličina tumora je iznosila 98 mm, a težina 322 grama.
- Regionalne limfogene metastaze je imalo 12%, a udaljene metastaze 9% obolelih.
- Nije bilo razlike u lokalizaciji tumora (leva/desna strana),
- Najveći broj obolelih je operisan kroz subkostalnu laparotomiju.
- Kod skoro 90% obolelih načinjena je potencijalno radikalna operacija.
- Terapija mitotanom je bila jedina vrsta hemioterapije koja je sprovedena kod obolelih.
- Četvrtine obolelih je imalo hormonski aktivni karcinom kore nadbubrežne žlezde.
- Jednogodišnje preživljavanje kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde je iznosilo 52,5%, petogodišnje 41,1%, a desetogodišnje preživljavanje 16,4%.
- Medijana preživljavanja je iznosila 36 meseci.
- Nezavisni prediktori preživljavanja su: limfogene metastaze i primena mitotana, odnosno limfogene metataze i lokalni infiltrativni rast tumora.
- Lošija prognoza je povezana sa negativnim imunohistohemijskim bojenjem na primenjene tumorske markere i marker tumorske proliferacije Ki 67  $\geq$  7%.
- Statistički značajno su sa kraćim preživljavanjem povezani negativno imunohistohemijsko bojenje na: inhibin, D2-40 i synaptophysin kao i marker tumorske proliferacije Ki 67  $\geq$  7%.
- Markeri imunohistohemijskog bojenja karcinoma kore nadbubrežne žlezde i marker tumorske proliferacije mogu poslužiti kao prognostički faktori kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

## Literatura

1. Abdel-Aziz TE, Rajeev P, Sadler G, Weaver A, Mihai R. Risk of adrenocortical carcinoma in adrenal tumours greater than 8 cm. *World J Surg* 2014, Dec 20.
2. Abraham J, Bakke S, Rutt A, Meadows B, Merino M, Alexander R, Schrupp D, Bartlett D, Choyke P, Robey R, Hung E, Steinberg SM, Bates S, Fojo T. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: continuous infusion doxorubicin, vincristine, and etoposide with daily mitotane as a P-glycoprotein antagonist. *Cancer* 2002, 94: 2333-2343.
3. Adam P, Hahner S, Hartmann M, Heinrich B, Quinkler M, Willenberg HS, Saeger W, Sbiera S, Schull S, Voelker HU, Ströbel P, Allolio B, Fassnacht M. Epidermal growth factor receptor in adrenocortical tumors: analysis of gene sequence, protein expression and correlation with clinical outcome. *Mod Pathol* 2010, 23: 1596-1604.
4. Advani A, Vaikkakara S, Gill MS, Arun CS, Pearce SH, Ball SG, James RA, Lennard TW, Bliss RD, Quinton R, Johnson SJ. Impact of standardised reporting in adrenocortical carcinoma: a single centre clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2008, 61: 939-944.
5. Aiba M, Fujibayashi M. Histopathological diagnosis and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. *Endocr Pathol* 2005, 16: 13-22.
6. Ahlman H, Khorram-Manesh A, Jansson S, Wängberg B, Nilsson O, Jacobsson CE, Lindstedt S. Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 2001, 25: 927-933.
7. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 2027-2037.
8. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004, 60: 273-287.
9. Asare EA, Wang TS, Winchester DP, Mallin K, Kebebew E, Sturgeon C. A novel staging system for adrenocortical carcinoma better predicts survival in patients with stage I/II disease. *Surgery* 2014, 156: 1378-1385.

10. Aspinall SR, Imisairi AH, Bliss RD, Scott-Coombes D, Harrison BJ, Lennard TW. How is adrenocortical cancer being managed in the UK? *Ann R Coll Surg Engl* 2009, 91: 489-493.
11. Assié G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, Leboulleux S, Travagli JP, Dromain C, Bertagna X, Bertherat J, Schlumberger M, Baudin E. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 148-154.
12. Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, Ejaz S, Deniz F, Busaidy N, Waguespack SG, Naing A, Sircar K, Wood CG, Pagliaro L, Jimenez C, Vassilopoulou-Sellin R, Habra MA. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol* 2013, 169: 891-899.
13. Barlaskar FM, Spalding AC, Heaton JH, Kuick R, Kim AC, Thomas DG, Giordano TJ, Ben-Josef E, Hammer GD. Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 204-212.
14. Barzon L, Masi G, Pacenti M, Trevisan M, Fallo F, Remo A, Martignoni G, Montanaro D, Pezzi V, Palù G. Expression of aromatase and estrogen receptors in human adrenocortical tumors. *Virchows Arch* 2008, 452: 181-191.
15. Berruti A, Fassnacht M, Haak H, Else T, Baudin E, Sperone P, Kroiss M, Kerkhofs T, Williams AR, Ardito A, Leboulleux S, Volante M, Deutschbein T, Feelders R, Ronchi C, Grisanti S, Gelderblom H, Porpiglia F, Papotti M, Hammer GD, Allolio B, Terzolo M. Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer. *Eur Urol* 2014, 65: 832-838.
16. Bertherat J, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23: 261-271.
17. Beuschlein F, Looyenga BD, Reincke M, Hammer GD. Role of the inhibin/activin system and luteinizing hormone in adrenocortical tumorigenesis. *Horm Metab Res* 2004, 36: 392-396.
18. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, Sturgeon C. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 2008, 113: 3130-3136.

19. Blanes A, Diaz-Cano SJ. Histologic criteria for adrenocortical proliferative lesions: value of mitotic figure variability. *Am J Clin Pathol* 2007, 127: 398-408.
20. Bourdeau I, MacKenzie-Feder J, Lacroix A. Recent advances in adrenocortical carcinoma in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013, 20: 192-197.
21. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, Langer P, Mussack T, Nies C, Riedmiller H, Spahn M, Weismann D, Hahner S, Fassnacht M; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol* 2010, 58: 609-615.
22. Browning L, Bailey D, Parker A. D2-40 is a sensitive and specific marker in differentiating primary adrenal cortical tumours from both metastatic clear cell renal cell carcinoma and pheochromocytoma. *J Clin Pathol* 2008, 61: 293-296.
23. Busam KJ, Iversen K, Coplan KA, Old LJ, Stockert E, Chen Y-T, McGregor D, Jungbluth A. Immunoreactivity for A103, an antibody to melan-A (Mart-1) in adrenocortical and other steroid tumors. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:57-63
24. Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg*. 2001 Apr;36(4):549-54.
25. Cooper AB, Habra MA, Grubbs EG, Bednarski BK, Ying AK, Perrier ND, Lee JE, Aloia TA. Does laparoscopic adrenalectomy jeopardize oncologic outcomes for patients with adrenocortical carcinoma? *Surg Endosc* 2013, 27: 4026-4032.
26. De Francia S, Ardito A, Daffara F, Zaggia B, Germano A, Berruti A, Di Carlo F. Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview. *Minerva Endocrinol* 2012, 37: 9-23.
27. Dong D, Li H, Yan W, Ji Z, Mao Q. Surgical management and clinical prognosis of adrenocortical carcinoma. *Urol Int* 2012, 88: 400-404.
28. Duregon E, Fassina A, Volante M, Nesi G, Santi R, Gatti G, Cappellesso R, Dalino Ciaramella P, Ventura L, Gambacorta M, Dei Tos AP, Loli P, Mannelli M, Mantero F, Berruti A, Terzolo M, Papotti M. The reticulin algorithm for adrenocortical tumor diagnosis: a multicentric validation study on 245 unpublished cases. *Am J Surg Pathol* 2013, 37: 1433-1440.

29. Dworakowska D, Drabarek A, Wenzel I, Babińska A, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K. Adrenocortical cancer (ACC) - literature overview and own experience. *Endokrynol Pol* 2014, 65: 492-512.
30. Dy BM, Strajina V, Cayo AK, Richards ML, Farley DR, Grant CS, Harmsen WS, Evans DB, Grubbs EG, Bible KC, Young WF, Perrier ND, Que FG, Nagorney DM, Lee JE, Thompson GB. Surgical Resection of Synchronously Metastatic Adrenocortical Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Aug 5.
31. Dy BM, Wise KB, Richards ML, Young WF Jr, Grant CS, Bible KC, Rosedahl J, Harmsen WS, Farley DR, Thompson GB. Operative intervention for recurrent adrenocortical cancer. *Surgery* 2013, 154: 1292-1299.
32. Enriquez ML, Lal P, Ziober A, Wang L, Tomaszewski JE, Bing Z. The use of immunohistochemical expression of SF-1 and EMA in distinguishing adrenocortical tumors from renal neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012, 20: 141-145.
33. Erdogan I, Deutschbein T, Jurowich C, Kroiss M, Ronchi C, Quinkler M, Waldmann J, Willenberg HS, Beuschlein F, Fottner C, Klohe S, Heidemeier A, Brix D, Fenske W, Hahner S, Reibetanz J, Allolio B, Fassnacht M; German Adrenocortical Carcinoma Study Group. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 181-191.
34. Erickson LA, Jin L, Sebo TJ, Lohse C, Pankratz VS, Kendrick ML, Van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Lloyd RV. Pathologic features and expression of insulin-like growth factor-2 in adrenocortical neoplasms. *Endocr Pathol* 2001, 12: 429-435.
35. Faria AM, Almeida MQ. Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults. *Mol Cell Endocrinol* 2012, 351: 52-57.
36. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23: 273-289.
37. Fassnacht M, Allolio B. What is the best approach to an apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010, 73: 561-565.



38. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, Allolio B. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 4501-4504.
39. Fassnacht M, Johanssen S, Fenske W, Weismann D, Agha A, Beuschlein F, Führer D, Jurowich C, Quinkler M, Petersenn S, Spahn M, Hahner S, Allolio B; German ACC Registry Group. Improved survival in patients with stage II adrenocortical carcinoma followed up prospectively by specialized centers. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 4925-4932.
40. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 4551-4564.
41. Fenske W, Völker HU, Adam P, Hahner S, Johanssen S, Wortmann S, Schmidt M, Morcos M, Müller-Hermelink HK, Allolio B, Fassnacht M. Glucose transporter GLUT1 expression is an stage-independent predictor of clinical outcome in adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2009, 16: 919-928.
42. Ferreira U, Nardi Pedro R, Matheus WE, Prudente A, Mendonça Borges G, Rodrigues Netto N Jr. Open surgical treatment of right-sided adrenal carcinomas >15 cm. *Urol Int* 2007, 78: 46-49.
43. Fetsch PA, Powers CN, Zakowski M, Abati A. Anti-alpha inhibin: Marker of choice for the consistent distinction between adrenocortical carcinoma (ACC) and renal cell carcinoma (RCC) in fine needle aspirations (FNA). *Cancer*. 1999;87:168-172
44. Fraenkel M, Gueorguiev M, Barak D, Salmon A, Grossman AB, Gross DJ. Everolimus therapy for progressive adrenocortical cancer. *Endocrine* 2013, 44: 187-192.
45. Freire DS, Siqueira SA, Zerbini MC, Wajchenberg BL, Corrêa-Giannella ML, Lucon AM, Pereira MA. Development and internal validation of an adrenal cortical carcinoma prognostic score for predicting the risk of metastasis and local recurrence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013, 79: 468-475.
46. Gaffey MJ, Traweek ST, Mills SE, Travis WD, Lack EE, Medeiros LJ, Weiss LM. Cytokeratin expression in adrenocortical neoplasia: an immunohistochemical and biochemical study with implications for the differential diagnosis of adrenocortical, hepatocellular, and renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 1992, 23: 144-153.
47. Gaujoux S, Grabar S, Fassnacht M, Ragazzon B, Launay P, Libé R, Chokri I, Audebourg A, Royer B, Sbiera S, Vacher-Lavenu MC, Dousset B, Bertagna X, Allolio

- B, Bertherat J, Tissier F.  $\beta$ -catenin activation is associated with specific clinical and pathologic characteristics and a poor outcome in adrenocortical carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011, 17: 328-336.
48. Ghorab Z, Jorda M, Ganjei P, Nadji M. Melan A (A103) is expressed in adrenocortical neoplasms but not in renal cell and hepatocellular carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003, 11: 330-333.
49. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E, Bertherat J, Chapis Y, Duclos JM, Schlumberger M, Plouin PF, Luton JP, Le Bouc Y. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2001, 61: 6762-6767.
50. Giordano TJ. Molecular pathology of adrenal cortical tumors: separating adenomas from carcinomas. *Endocr Pathol* 2006, 17: 355-363.
51. Giordano TJ, Kuick R, Else T, Gauger PG, Vinco M, Bauersfeld J, Sanders D, Thomas DG, Doherty G, Hammer G. Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling. *Clin Cancer Res* 2009, 15: 668-676.
52. Glover AR, Ip JC, Zhao JT, Soon PS, Robinson BG, Sidhu SB. Current management options for recurrent adrenocortical carcinoma. *Onco Targets Ther* 2013, 6: 635-643.
53. Gohji K, Kizaki T, Fujii A. Spontaneous regression of pulmonary metastasis from nonfunctioning adrenocortical carcinoma after removal of the primary lesion: a case report. *J Urol* 1995, 154: 1854-1855.
54. Gomez-Rivera F, Medina-Franco H, Arch-Ferrer JE, Heslin MJ. Adrenocortical carcinoma: a single institution experience. *Am Surg* 2005, 71: 90-94.
55. Gould VE, Lee I, Wiedenmann B, Moll R, Chejfec G, Franke WW. Synaptophysin: A novel marker for neurons, certain NE cells and their neoplasms. *Hum Pathol*. 1986;17:979-983.
56. Grubbs EG, Callender GG, Xing Y, Perrier ND, Evans DB, Phan AT, Lee JE. Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane. *Ann Surg Oncol* 2010, 17: 263-270.
57. Grunenwald S, Caron P. Adrenocortical carcinomas: therapeutic advances in 2011. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011, 72: 8-14.

58. Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG, Phan A, Waguespack SG, Ayala-Ramirez M, Jimenez C, Perrier ND, Lee JE, Vassilopoulou-Sellin R. A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 192-197.
59. Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 2005, 6: 386-94.
60. Hermsen IG, Gelderblom H, Kievit J, Romijn JA, Haak HR. Extremely long survival in six patients despite recurrent and metastatic adrenal carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008, 158: 911-919.
61. Hermsen IG, Haak HR, de Krijger RR, Kerkhofs TM, Feelders RA, de Herder WW, Wilmink H, Smit JW, Gelderblom H, de Miranda NF, van Eijk R, van Wezel T, Morreau H. Mutational analyses of epidermal growth factor receptor and downstream pathways in adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2013, 169: 51-58.
62. Hermsen IG, Kerkhofs TM, den Butter G, Kievit J, van Eijck CH, Nieveen van Dijkum EJ, Haak HR; Dutch Adrenal Network. Surgery in adrenocortical carcinoma: Importance of national cooperation and centralized surgery. *Surgery* 2012, 152: 50-56.
63. Hofland J, Feelders RA, van der Wal R, Kerstens MN, Haak HR, de Herder WW, de Jong FH. Serum inhibin pro- $\alpha$ C is a tumor marker for adrenocortical carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2012, 166: 281-289.
64. Hubalewska-Dydejczyk A, Jabrocka-Hybel A, Pach D, Gilis-Januszewska A, Sokołowski G. Current and future medical therapy, and the molecular features of adrenocortical cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2012, 7: 132-145.
65. Hubertus J, Boxberger N, Redlich A, von Schweinitz D, Vorwerk P. Surgical aspects in the treatment of adrenocortical carcinomas in children: data of the GPOH-MET 97 trial. *Klin Padiatr* 2012, 224: 143-147.
66. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, Cougard P, Henry JF, Proye C. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253 patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001, 25: 891-897.

67. Iino K, Sasano H, Yabuki N, Oki Y, Kikuchi A, Yoshimi T, Nagura H. DNA topoisomerase II alpha and Ki-67 in human adrenocortical neoplasms: a possible marker of differentiation between adenomas and carcinomas. *Mod Pathol* 1997, 10: 901-907.
68. Ip JC, Pang TC, Glover AR, Soon P, Clarke S, Richardson A, Campbell P, Robinson BG, Sidhu SB. Improving Outcomes in Adrenocortical Cancer: An Australian Perspective. *Ann Surg Oncol* 2014, Oct 16. [Epub ahead of print]
69. Jain M, Kapoor S, Mishra A, Gupta S, Agarwal A. Weiss criteria in large adrenocortical tumors: a validation study. *Indian J Pathol Microbiol* 2010, 53: 222-226.
70. Johanssen S, Fassnacht M, Brix D, Koschker AC, Hahner S, Riedmiller H, Allolio B. Adrenocortical carcinoma. Diagnostic work-up and treatment. *Urologe A* 2008, 47: 172-181.
71. Jorda M, De Madeiros B, Nadji M. Calretinin and inhibin are useful in separating adrenocortical neoplasms from pheochromocytomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2002;10:67-70.
72. Kaiser HE, Bodey BJr, Siegel SE, Groger AM, Bodey B. Spontaneous neoplastic regression: the significance of apoptosis. *In Vivo* 2000, 14: 773-788.
73. Kajor M, Ziaja J, Król R, Ciupińska-Kajor M, Dobrosz Z, Heitzman M, Cierpka L. Analysis of adrenocortical tumors morphology as regards their structure and potential malignancy. *Endokrynol Pol* 2006, 57: 136-142.
74. Kasat LS, Borwankar SS, Naregal A, Jain M. Complete spontanatneus regression of a functioning adrenocortical carcinoma in an infant. *Pediatr Surg Int* 2001, 17: 230-231.
75. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Rowland C, Young WF Jr, van Heerden JA. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg* 2001, 136: 543-549.
76. Kerkhofs TM, Baudin E, Terzolo M, Allolio B, Chadarevian R, Mueller HH, Skogseid B, Leboulleux S, Mantero F, Haak HR, Fassnacht M. Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 4759-4767.
77. Kerkhofs TM, Ettaieb MH, Verhoeven RH, Kaspers GJ, Tissing WJ, Loeffen J, Van den Heuvel-Eibrink MM, De Krijger RR, Haak HR. Adrenocortical carcinoma in

children: First populationbased clinicopathological study with long-term follow-up. *Oncol Rep* 2014, 32: 2836-2844.

78. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Bonjer HJ, van Dijkum EJ, Vriens MR, De Vries J, Van Eijck CH, Bonsing BA, Van de Poll-Franse LV, Haak HR; Dutch Adrenal Network. Surgery for adrenocortical carcinoma in The Netherlands: analysis of the national cancer registry data. *Eur J Endocrinol* 2013, 16: 83-89.

79. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, Van de Poll-Franse LV, Haak HR. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer* 2013, 49: 2579-2586.

80. Keskin S, Taş F, Vatansever S. Adrenocortical carcinoma: clinicopathological features, prognostic factors and outcome. *Urol Int* 2013, 90: 435-438.

81. Kim KH, Park JC, Lim SY, Sohn IS, Jun KH, Cho SH, Hong JY, Park HW, Kim JH, Kim W, Ahn YK, Chung IJ, Jeong MH, Cho JG, Kang JC. A case of non-functioning huge adrenocortical carcinoma extending into inferior vena cava and right atrium. *J Korean med Sci* 2006, 21: 572-576.

82. Kirshner LS. Editorial: Paradigms for adrenal cancer: think globally, act locally. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 4250-4252.

83. Kolomecki K, Stepień H, Bartos M, Narebski J. Evaluation of MMP-1, MMP-8, MMP-9 serum levels in patients with adrenal tumors prior to and after surgery. *Neoplasma*. 2001;48(2):116-21.

84. Korah R, Healy JM, Kunstman JW, Fonseca AL, Ameri AH, Prasad ML, Carling T. Epigenetic silencing of RASSF1A deregulates cytoskeleton and promotes malignant behavior of adrenocortical carcinoma. *Mol Cancer* 2013, 12:87.

85. Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B. Adrenocortical carcinoma - improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006, 114: 45-51.

86. Kouyama R, Hiraishi K, Sugiyama T, Izumiyama H, Yoshimoto T, Akashi T, Kihara K, Homma K, Shibata H, Hirata Y. Clinicopathological features, biochemical and molecular markers in 5 patients with adrenocortical carcinoma. *Endocr J* 2011, 58: 527-34.

87. Lacroix A. Approach to the patient with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 4812-4822.
88. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol* 2009, 40: 757-768.
89. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* 2007, 14: 13-28.
90. Lehmann T, Wrzesinski T. The molecular basis of adrenocortical cancer. *Cancer Genet* 2012, 205: 131-137.
91. Lombardi CP, Raffaelli M, Boniardi M, De Toma G, Marzano LA, Miccoli P, Minni F, Morino M, Pelizzo MR, Pietrabissa A, Renda A, Valeri A, De Crea C, Bellantone R. Adrenocortical carcinoma: effect of hospital volume on patient outcome. *Langenbecks Arch Surg* 2012, 397: 201-207.
92. Loy TS, Phillips RW, Linder CL. A103 immunostaining in the diagnosis of adrenal cortical tumors: An immunohistochemical study of 316 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:170-172.
93. Lucon AM, Pereira MA, Mendonça BB, Zerbini MC, Saldanha LB, Arap S. Adrenocortical tumors: results of treatment and study of Weiss's score as a prognostic factor. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002, 57 :251-256.
94. MacFarlane DA. Cancer of the adrenal cortex: the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl* 1958, 23: 155-186.
95. Malandrino P, Al Ghuzlan A, Castaing M, Young J, Caillou B, Travagli JP, Elias D, de Baere T, Dromain C, Paci A, Chanson P, Schlumberger M, Leboulleux S, Baudin E. Prognostic markers of survival after combined mitotane- and platinum-based chemotherapy in metastatic adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2010, 17: 797-807.
96. McCluggage WG, Maxwell P, Patterson A, Sloan JM. Immunohistochemical staining of hepatocellular carcinoma with monoclonal antibody against inhibin. *Histopathology.* 1997;30:518-522.
97. Mena F, Mena B. Development of mitotane lipid nanocarriers and enantiomers: two-in-one solution to efficiently treat adreno-cortical carcinoma. *Curr Med Chem* 2012, 19: 5854-5862.

98. Miettinen M. NE differentiation in adrenocortical carcinoma: New immunohistochemical findings supported by electron microscopy. *Lab Invest.* 1992;66:169-174.
99. Mihai R, Iacobone M, Makay O, Moreno P, Frilling A, Kraimps JL, Soriano A, Villar del Moral J, Barczynski M, Durán MC, Sadler GP, Niederle B, Dralle H, Harrison B, Carnaille B. Outcome of operation in patients with adrenocortical cancer invading the inferior vena cava--a European Society of Endocrine Surgeons (ESES) survey. *Langenbecks Arch Surg* 2012, 397: 225-231.
100. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, Broome JT, Hammer GD, Doherty GM. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 2010, 34: 1380-1385.
101. Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Doherty GM. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. *Surgery* 2012, 152: 1150-1157.
102. Miura N, Ide T, Uda T, Noda T, Asai S, Nishimura K, Shirato A, Yanagihara Y, Miyauchi Y, Kikugawa T, Tanji N, Yokoyama M. Clinicopathologic characteristics and prognosis of patients with adrenocortical carcinoma. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2014, 105: 79-84.
103. Mondal SK, Dasgupta S, Jain P, Mandal PK, Sinha SK. Histopathological study of adrenocortical carcinoma with special reference to the Weiss system and TNM staging and the role of immunohistochemistry to differentiate it from renal cell carcinoma. *J Cancer 2Res Ther* 2013, 9: 436-441.
104. Mondal SK, Dasgupta S, Mondal PK, Malick Sinha MG. Cytodiagnosis of myxoid adrenocortical carcinoma and role of immunocytochemistry to differentiate it from renal cell carcinoma. *J Cytol* 2014, 31: 111-113.
105. Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Suzuki T, Abe T, Tanemoto M, Abe M, Uruno A, Ishidoya S, Arai Y, Takahashi K, Sasano H, Ito S. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocr J* 2008, 55: 49-55.

106. Nakazumi H, Sasano H, Iino K, Ohashi Y, Orikasa S. Expression of cell cycle inhibitor p27 and Ki-67 in human adrenocortical neoplasms. *Mod Pathol* 1998, 11: 1165-1170.
107. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003, 169: 5-11.
108. Ni H, Htet A. Adrenal cortical carcinoma masquerading as pheochromocytoma: a case report. *Ecancermedicallscience* 2012, 6:277.
109. Ohwada S, Izumi M, Kawate S, Hamada K, Toya H, Togo N, Horiguchi J, Koibuchi Y, Takahashi T, Yamada M. Surgical outcome of stage III and IV adrenocortical carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007, 37: 108-113.
110. O'Neill CJ, Spence A, Logan B, Suliburk JW, Soon PS, Learoyd DL, Sidhu SB, Sywak MS. Adrenal incidentalomas: risk of adrenocortical carcinoma and clinical outcomes. *J Surg Oncol* 2010, 102: 450-453.
111. Ozimek A, Diebold J, Linke R, Heyn J, Hallfeldt K, Mussack T. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma and primary adrenocortical carcinoma-review of the literature preoperative differentiation of adrenal tumors. *Endocr J* 2008, 55: 625-638.
112. Pan CC, Chen PC, Tsay SH, Ho DM. Differential immunoprofiles of hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma, and adrenocortical carcinoma: a systemic immunohistochemical survey using tissue array technique. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005, 13: 347-352.
113. Papotti M, Libè R, Duregon E, Volante M, Bertherat J, Tissier F. The Weiss score and beyond--histopathology for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer* 2011, 2: 333-340.
114. Patalano A, Brancato V, Mantero F. Adrenocortical cancer treatment. *Horm Res* 2009, 71: 99-104.
115. Paunovic I, Zivaljevic V, Diklic A, Tausanovic K, Stojanic R, Sipetic S. Prognostic parameters after surgery for adrenal metastases: a single institutions experience. *Acta Chir Belg* 2014, 114: 198-202.
116. Pelkey TJ, Frierson HF, Mills SE, Stoler MH. The  $\alpha$  subunit of inhibin in adrenal cortical neoplasia. *Mod Pathol*. 1998;11:516-524.



117. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johanssen S, Kenn W, Hahner S, Allolio B, Flentje M. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009, 115: 2816-2823.
118. Ragazzon B, Libé R, Gaujoux S, Assié G, Fratticci A, Launay P, Clauser E, Bertagna X, Tissier F, de Reyniès A, Bertherat J. Transcriptome analysis reveals that p53 and {beta}-catenin alterations occur in a group of aggressive adrenocortical cancers. *Cancer Res* 2010, 70: 8276-8281.
119. Redlich A, Boxberger N, Strugala D, Frühwald MC, Leuschner I, Kropf S, Bucsky P, Vorwerk P. Systemic treatment of adrenocortical carcinoma in children: data from the German GPOH-MET 97 trial. *Klin Padiatr* 2012, 224: 366-71.
120. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, Behrend M, Allolio B, Fassnacht M; German ACC study group. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg* 2012, 255: 363-369.
121. Reynen K, Kockeritz U, Strasser RH. Metastases to the heart. *Ann Oncol* 2004, 15: 375-381.
122. Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer* 2004, 40: 1117-11126.
123. Rodgers SE, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Adrenocortical carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2006, 15: 535-553.
124. Ronchi CL, Sbiera S, Volante M, Steinhauer S, Scott-Wild V, Altieri B, Kroiss M, Bala M, Papotti M, Deutschbein T, Terzolo M, Fassnacht M, Allolio B. CYP2W1 is highly expressed in adrenal glands and is positively associated with the response to mitotane in adrenocortical carcinoma. *PLoS One* 2014, 9(8):e105855.
125. Ross JS, Wang K, Rand JV, Gay L, Presta MJ, Sheehan CE, Ali SM, Elvin JA, Labrecque E, Hiemstra C, Buell J, Otto GA, Yelensky R, Lipson D, Morosini D, Chmielecki J, Miller VA, Stephens PJ. Next-generation sequencing of adrenocortical carcinoma reveals new routes to targeted therapies. *J Clin Pathol* 2014, 67: 968-973.
126. Sampaoli C, Cerquetti L, Gawhary RE, Bucci B, Amendola D, Marchese R, Misiti S, Novelli G, Toscano V, Stigliano A. p53 Stabilization induces cell growth inhibition and affects IGF2 pathway in response to radiotherapy in adrenocortical cancer cells. *PLoS One* 2012, 7: e45129.

127. Sangoi AR, Fujiwara M, West RB, Montgomery KD, Bonventre JV, Higgins JP, Rouse RV, Gokden N, McKenney JK. Immunohistochemical distinction of primary adrenal cortical lesions from metastatic clear cell renal cell carcinoma: a study of 248 cases. *Am J Surg Pathol* 2011, 35: 678-686.
128. Saracco S, Abramowsky C, Taylor S, Silverman RA, Bernan BW. Spontaneously regressing adrenocortical carcinoma in a newborn. A case report with DNA ploidy analysis. *Cancer* 1988, 62: 507-511.
129. Sasano H, Suzuki T, Moriya T. Discerning malignancy in resected adrenocortical neoplasms. *Endocr Pathol* 2001, 12: 397-406.
130. Sasano H, Suzuki T, Moriya T. Recent advances in histopathology and immunohistochemistry of adrenocortical carcinoma. *Endocr Pathol* 2006, 17: 345-354.
131. Sbiera S, Schull S, Assie G, Voelker HU, Kraus L, Beyer M, Ragazzon B, Beuschlein F, Willenberg HS, Hahner S, Saeger W, Bertherat J, Allolio B, Fassnacht M. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 161-171.
132. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999, 6: 719-726.
133. Sèbe P, Rigaud J, Avancès C, Brunaud L, Caillard C, Camparo P, Carnaille B, Durand X, Fléchon A, Murez T, Mathonnet M, Triponez F, Mirallié E, Coloby P, Soulié M; Les membres de l'AFCE; Les membres du CCAFU. CCAFU's contribution to the French National Cancer Institute's reference frame: Adrenal malignant tumors. *Prog Urol* 2013, 2: 167-74.
134. Shon C, Mladenovski V, Petkov R, K'tev N, Mikhailov N, Gavrailov M, Trifonov D. Diagnosis and surgical treatment of adrenocortical carcinoma. A review of the literature and report of two cases, *Khirurgiia* 2000, 56: 45-49.
135. Simon DP, Hammer GD. Adrenocortical stem and progenitor cells: implications for adrenocortical carcinoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012, 351: 2-11.
136. Soon PS, Gill AJ, Benn DE, Clarkson A, Robinson BG, McDonald KL, Sidhuv SB. Microarray gene expression and immunohistochemistry analyses of adrenocortical tumors identify IGF2 and Ki-67 as useful in differentiating carcinomas from adenomas. *Endocr Relat Cancer* 2009, 16: 573-583.

137. Stigliano A, Cerquetti L, Sampaoli C, Bucci B, Toscano V. Current and emerging therapeutic options in adrenocortical cancer treatment. *J Oncol* 2012; 2012:408131.
138. Stojadinovic A, Brennan MF, Hoos A, Omeroglu A, Leung DH, Dudas ME, Nissan A, Cordon-Cardo C, Ghossein RA. Adrenocortical adenoma and carcinoma: histopathological and molecular comparative analysis. *Mod Pathol* 2003, 16: 742-751.
139. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, Cordon-Cardo C, Jaques DP, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol* 2002, 20: 941-950.
140. Subramanian C, Zhang H, Gallagher R, Hammer G, Timmermann B, Cohen M. Withanolides are potent novel targeted therapeutic agents against adrenocortical carcinomas. *World J Surg* 2014, 38: 1343-1352.
141. Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. *J Urol* 1978, 120: 660-665.
142. Szajerka A, Dziegiel P, Szajerka T, Zabel M, Winowski J, Grzebieniak Z. Immunohistochemical evaluation of metallothionein, Mcm-2 and Ki-67 antigen expression in tumors of the adrenal cortex. *Anticancer Res* 2008, 28: 2959-2965.
143. Tacon LJ, Prichard RS, Soon PS, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ, Sidhu SB. Current and emerging therapies for advanced adrenocortical carcinoma. *Oncologist* 2011, 16: 36-48.
144. Tauchmanovà L, Colao A, Marzano LA, Sparano L, Camera L, Rossi A, Palmieri G, Marzano E, Salvatore M, Pettinato G, Lombardi G, Rossi R. Adrenocortical carcinomas: twelve-year prospective experience. *World J Surg* 2004, 28: 896-903.
145. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007, 356: 2372-2380.
146. Terzolo M, Ardito A, Zaggia B, Laino F, Germano A, De Francia S, Daffara F, Berruti A. Management of adjuvant mitotane therapy following resection of adrenal cancer. *Endocrine* 2012, 42: 521-525.

147. Terzolo M, Daffara F, Ardito A, Zaggia B, Basile V, Ferrari L, Berruti A. Management of adrenal cancer: a 2013 update. *J Endocrinol Invest* 2014, 37: 207-217.
148. Tritos NA, Cushing GW, Heatley G, Libertino JA. Clinical features and prognostic factors associated with adrenocortical carcinoma: Lahey Clinic Medical Center experience. *Am Surg* 2000, 66: 73-79.
149. Turbendian HK, Strong VE, Hsu M, Ghossein RA, Fahey TJ 3rd. Adrenocortical carcinoma: the influence of large vessel extension. *Surgery* 2010, 148: 1057-1064.
150. Vargas MP, Vargas HI, Kleiner DE, Merino MJ. Adrenocortical neoplasms: Role of prognostic markers MIB-1, p53 and RB. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:556-562.
151. Velázquez-Fernández D, Laurell C, Geli J, Höög A, Odeberg J, Kjellman M, Lundeberg J, Hamberger B, Nilsson P, Bäckdahl M. Expression profiling of adrenocortical neoplasms suggests a molecular signature of malignancy. *Surgery* 2005, 138: 1087-1094.
152. Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol* 2009, 27: 4619-4629.
153. Volante M, Buttigliero C, Greco E, Berruti A, Papotti M. Pathological and molecular features of adrenocortical carcinoma: an update. *J Clin Pathol* 2008, 61: 787-793.
154. Volante M, Terzolo M, Fassnacht M, Rapa I, Germano A, Sbiera S, Daffara F, Sperone P, Scagliotti G, Allolio B, Papotti M, Berruti A. Ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) gene expression may predict efficacy of adjuvant mitotane in adrenocortical cancer. *Clin Cancer Res* 2012, 18: 3452-3461.
155. Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B, Reincke M. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol* 2001, 145: 335-341.
156. Waldmann J, Feldmann G, Slater EP, Langer P, Buchholz M, Ramaswamy A, Saeger W, Rothmund M, Fendrich V. Expression of the zinc-finger transcription factor Snail in adrenocortical carcinoma is associated with decreased survival. *Br J Cancer* 2008, 99: 1900-1907.

157. Wang C, Sun Y, Wu H, Zhao D, Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers. *Histopathology* 2014, 64: 567-576.
158. Wang CP, Zhang J, Gao J, Liu PP, Wu SF, Zeng X, Liang ZY. Clinicopathologic features and expression of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor in adrenocortical tumors. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2012, 41: 686-690.
159. Wängberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S, Nilsson B, Nilsson O, Jakobsson CE, Lindstedt S, Odén A, Ahlman H. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. *Endocr Relat Cancer* 2010, 17: 265-272.
160. Wanta SM, Basina M, Chang SD, Chang DT, Ford JM, Greco R, Kingham K, Merritt RE, Kunz PL. A rare case of an aldosterone secreting metastatic adrenocortical carcinoma and papillary thyroid carcinoma in a 31-year-old male. *Rare Tumors* 2011, 3: 45.
161. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984, 8: 163-169.
162. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989, 13: 202-206.
163. Weissferdt A, Phan A, Suster S, Moran CA. Adrenocortical carcinoma: a comprehensive immunohistochemical study of 40 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2014, 22: 24-30.
164. Weissferdt A, Phan A, Suster S, Moran CA. Myxoid adrenocortical carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 7 cases, including 1 case with lipomatous metaplasia. *Am J Clin Pathol* 2013, 139: 780-786.
165. Williams AR, Hammer GD, Else T. Transcutaneous biopsy of adrenocortical carcinoma is rarely helpful in diagnosis, potentially harmful, but does not affect patient outcome. *Eur J Endocrinol* 2014, 170: 829-835.
166. Xu Y, Qi Y, Zhu Y, Ning G, Huang Y. Molecular markers and targeted therapies for adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014, 80: 159-168.

167. Zhang PJ, Genega EM, Tomaszewski JE, Pasha TL, LiVolsi VA. The role of calretinin, inhibin, melan-A, bcl-2, and c-kit in differentiating adrenal cortical and medullary tumors: an immunohistochemical study. *Mod Pathol.* 2003;16:591-597.
168. Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. *Eur Urol* 2011, 60: 1055-1065.

## **Biografija**

Zlatibor Lončar je rođen 03.08.1971. godine u Beogradu. Osnovnu i srednju školu završio je sa odličnim uspehom.

Školske 1990/91. godine upisao je Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu, kao student koji se finansira iz budžeta države, i isti završio školske 1996/97. sa prosečnom ocenom 8,50. Tokom studiranja uključivan je u više naučno istraživačkih radova i sa istima učestvovao na kongresima studenata Medicine i Stomatologije bivše Jugoslavije. Tečno govori engleski jezik.

Pripravnički staž, kao volonter, obavio je u Kliničkom centru Srbije tokom 1997/98. godine i položio stručni ispit sa odličnom ocenom.

Specijalizaciju iz opšte hirurgije je započeo 1998. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Specijalistički ispit je položio 2003 godine.

Školske 2008/09 godine upisao je doktorske studije iz epidemiologije, na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu.

Zaposlen je na Klinici za Urgentnu hirurgiju, Urgentnog centra, Kliničkog centra Srbije. Od 2010. godine nalazio se na mestu načelnika intenzivne nege, na odeljenju Hirurgije I, Klinike za Urgentnu hirurgiju, Urgentnog centra, Kliničkog centra Srbije.

Učestvovao je u izradi više naučnih radova kao autor i koautor.

2001. godine završio je specijalistički kurs iz hepatobilijarne hirurgije u Londonu u bolnici Hammersmith, gde se usavršavao i tokom 2006. godine.

2011. godine završio je specijalistički kurs iz transplantacione hirurgije jetre u King's college u Londonu.

2012. godine izabran je u zvanje kliničkog asistenta na katedri hirurgije na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Tokom 2012. i 2013. godine više puta je boravio u Hrvatskoj u Zagrebu u Kliničkom centru Merkur, gde se edukovao za transplataciju jetre.

Za direktora Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije imenovan je 2012. godine kada je postao vođa tima za transplataciju jetre kao i šef odeljenja za transplataciju, Urgentnog centra KCS.

2014. godine imenovan je za Ministra zdravlja Republike Srbije.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Златибор Лончар

број уписа 08-ДС-ЕП-22

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Клиничке и имунохистохемијске карактеристике карцинома коре  
надбубрежне жлезде и њихов утицај на преживљавање

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 03.04.2015.





Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Златибор Лончар

Број уписа 08-ДС-ЕП-22

Студијски програм Епидемиологија

Клиничке и имунохистохемијске карактеристике карцинома коре  
Наслов рада надбубрежне жлезде и њихов утицај на преживљавање

Ментор Проф. др Владимир Ђукић

Потписани Златибор Лончар

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 03.04.2015.



Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Клиничке и имунохистохемијске карактеристике карцинома коре  
надбубрежне жлезде и њихов утицај на преживљавање

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 03.04.2015.

