

Alexi Mäkitalo

LISÄMUNUAISKUOREN KARSINOOMAN DIAGNOSTIIKKA, HOITO JA HOIDON
TULOKSET VARSINAIS-SUOMEN SAIRAANHOITOPIIRISSÄ VUOSINA 2007–2022

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2023

Alexi Mäkitalo

LISÄMUNUAISKUOREN KARSINOOMAN DIAGNOSTIIKKA, HOITO JA HOIDON
TULOKSET VARSINAIS-SUOMEN SAIRAANHOITOPIIRISSÄ VUOSINA 2007–2022

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2023

Vastuhenkilö: Lassi Nelimarkka

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

MÄKITALO, ALEKSI:

Lisämunuaiskarsinooman diagnostiikka,
hoito ja hoidon tulokset VSSHP:ssä vuosina
2007–2022

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 23 s.

Biolääketieteen laitos

Maaliskuu 2022

Tutkimuksen aiheena on lisämunuaiskuoren karsinooman diagnostiikka, eri hoitomuotojen käyttö sekä niiden hoitotulokset. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää VSSHP:ssä vuosina 2007–2022 toteutettujen lisämunuaiskuoren karsinooman leikkaus- ja lääkehoidon tuloksia ja erityisesti millainen adjuvanttihoitona käytetyn mitotaanin vaikutus on taudin uusiutumiseen ja ennusteeseen.

Tutkimukseen otettiin mukaan 19 potilasta, joilla oli diagnosoitu lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooma ja jotka oli hoidettu Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirissä vuosina 2007–2022.

Potilailta tilastoitiin diagnoosihetken laboratoriokokeita (P-Korsol, dU-Korsol, 1 mg DXM-koe). Diagnoosivaiheessa kasvaimen koko ja mahdolliset etäpesäkkeet tilastoitiin ja kasvaimet luokiteltiin TNM-luokituksen perusteella. Potilaiden adjuvanttihoidoista seurattiin mitotaani- ja pembrolitsumabihoitoja ja hoidon tuloksia seurattiin vuoden kohdalla primaarileikkauksesta [¹⁸F]FDG-PET-kuvantamisella. Lisäksi tutkimuksessa selvitettiin lisämunuaiskuoren karsinooman ennustetta.

Sisällys

1. JOHDANTO	5
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	5
2.1. LISÄMUNUAISTEN ANATOMIA	5
2.2. LISÄMUNUAISKUOREN HORMONITUOTANTO	6
2.2.1 Aldosteroni	6
2.2.2 Hydrokortisoni	6
2.2.3 Androgeeniset hormonit	7
2.3. LISÄMUNUAISKUOREN KASVAIMET	7
2.3.1 Lisämunuaiskuoren adenooma	7
2.3.2 Lisämunuaiskuoren karsinooma	8
2.4. LISÄMUNUAISKUOREN KARSINOOMAN OIREET	9
2.5. DIAGNOSTIIKKA	9
2.6. HOITO	11
2.7. SEURANTA	14
3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	14
4. AINEISTO JA MENETELMÄT	14
4.1. POTILAAT	14
4.2. MENETELMÄT	15
5. TULOKSET	16
6. POHDINTA	20
LÄHTEET	21

1. JOHDANTO

Lisämunuaiskuoren karsinooma (ACC) on erittäin harvinainen aggressiivinen endokriininen syöpä, jonka ennuste on huono. Ainoa parantava hoito on syöpäkasvaimen täydellinen poisto leikkauksessa, mutta tästäkin huolimatta noin 50 % kasvaimista uusiutuu, joten potilaille suositellaan leikkauksen jälkeistä lisä- eli adjuvanttihoitoa. Ongelmana on tehokkaiden hoitojen vähyyys, sillä ACC:n aggressiivisen luonteen ja harvinaisuuden vuoksi hoitojen kehittäminen on ollut hidasta. Yleisin ACC:n adjuvantti- ja palliatiivisena hoitona käytetty lääke on edelleen 1960-luvulla hyönteismyrkystä kehitetty mitotaani. (Puglisi S et. al. 2020) Koska taudin uusiutuminen on suhteellisen yleistä, on tärkeää seurata hoidettuja potilaita primaarihoitojen jälkeen usean vuoden ajan. Seurannassa ja diagnostiikassa suositellaan rintakehän, vatsan ja lantion tietokonekuvausta, mutta epäselvissä tilanteissa suositellaan käytettävän [¹⁸F]FDG-PET-kuvantamista, joka on myös paikallisen uusiutumisen arvioinnissa tehokas menetelmä. (Else T ym. 2014)

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tarkastella ACC:n diagnostiikkaa, hoitoa ja hoidon tuloksia VSSHP:ssä vuosina 2007–2022 ja vertailla saatuja tuloksia kansainvälisiin tutkimustuloksiin. ACC:n hoidoista keskityttiin erityisesti primaariin leikkaushoitoon ja adjuvanttihoitona käytettyyn mitotaaniin. Lisäksi selvitettiin potilailla Suomessa ACC:n adjuvanttihoitona harvemmin käytettyä sädehoitoa ja immunoterapiaa.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1. Lisämunuaisten anatomia

Ihmisellä on tyypillisesti kaksi lisämunuaista, joita ympäröi ylempi munuaisten sidekudoskalvo, ja jotka sijaitsevat omilla puolillaan munuaisten päällä lähellä tärkeitä verisuonia ja elimiä. Verenkiertonsa lisämunuaiset saavat ylemmistä, keskimmäisistä ja alemmista lisämunuaisvaltimoista. Oikeanpuoleinen lisämunuaisten on muodoltaan pyramidi, kun taas vasemmanpuoleinen on puolikuun muotoinen. Molemmat painavat noin 5 grammaa ja ovat 50 mm korkeita, 30 mm leveitä ja 10 mm paksuja.

Rakenteeltaan lisämunuaisten koostuu ydinkerroksesta ja kuorikerroksesta. Kuorikerros on ydinkerrosta suurempi ja muodostaa noin 85 % koko lisämunuaisesta. Se koostuu kolmesta vyöhykkeestä: zona glomerulosasta, zona fasciculatasta ja zona reticulariksesta. Jokainen vyöhyke tuottaa omia hormonejaan. Zona glomerulosa on kuorikerroksen uloin kerros, joka on vastuussa mineralokortikoidien tuottamisesta. Keskikerroksen zona fasciculata tuottaa glukokortikoideja, joista tärkein on hydrokortisoni eli kortisoli, ja sisimmässä kerroksessa sijaitseva zona reticularis tuottaa androgeenihormoneja. (Megha R ym. 2022)

2.2. Lisämunuaiskuoren hormonituotanto

2.2.1 Aldosteroni

Lisämunuaiskuoren zona glomerulosan solut tuottavat mineralokortikoidien ryhmään kuuluvia hormoneja, joista tärkein on steroidihormoni aldosteroni. Aldosteronin synteessin käynnistää pääasiassa kolme mekanismia: paikallinen ja systeeminen angiotensiini II, verenkierrossa kiertävä adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH) sekä seerumin kaliumtaso. Jokaisella tekijällä voi olla akuuttia tai kroonista vaikutusta aldosteronin tuottamiseen sekä vapauttamiseen verenkiertoon. Aldosteronisynteesi sisältää akuutin ja kroonisen vaiheen, joista akuuttia vaihetta säätelee StAR-proteiini, jota tarvitaan kolesterolin kuljettamiseen solujen mitokondrioihin. StAR-proteiinin ilmentymistä säätelee edellä mainitut kolme mekanismia. Kroonisessa vaiheessa mitokondriossa aldosteronin eritykseen liittyy useita synteessinopeuteen vaikuttavia steroidogeenisiä entsyymeitä. (Xanthakis V ja Vasan RS 2013)

Aldosteronin tehtävä elimistön elektrolyytti- ja nestetasapainossa on tärkeä. Vaikutus perustuu reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään (RAA-järjestelmä), jossa aldosteroni toimii järjestelmän viimeisenä umpierityssignaalina. RAA-järjestelmän tehtävänä on säädellä munuaisissa natriumin takaisinottoa verenkiertoon ja kaliumin eritystä virtsaan. Natriumin mukana siirtyy myös vettä osmoosin vuoksi, mikä lisää veritilavuutta ja siten nostaa verenpainetta. Aldosteroni sitoutuu verenkierrosta mineralokortikoidireseptoreihin, jotka kuuluvat steroidireseptoreihin ja joita on munuaisten kokoojatiehyissä, sylki- ja hikirauhasissa sekä paksusuolen loppuosassa. (Booth RE ym. 2002)

2.2.2 Hydrokortisoni

Glukokortikoidit, kuten hydrokortisoni eli kortisoli, syntetisoituu lisämunuaisen kuorikerroksen zona fasciculatassa kolesterolista. Kortisolin tuotannon säätely tapahtuu aivolisäkkeen etulohkosta vapautuvan adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) avulla. ACTH aikaansaa LDL-kolesterolireseptoreiden ja kolesterolidesmolaasin aktiivisuuden lisääntymistä. Kolesterolidesmolaasi muuttaa kolesterolia pregnenoloniksi ja toimii tällä tavoin kortisolisynteessin nopeutta rajoittavana vaiheena. Suurin osa glukokortikoideista kiertää verenkierrossa toimimattomassa muodossa sitoutuneena kortikosteroideja sitovaan proteiiniin (CBG) tai albumiiniin. (Thau L ym. 2022)

Kortisolin vapautumista säätelee hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli (HPA-akseli). Hypotalamuksen paraventrikulaarinen tumake vapauttaa kortikotropiinia vapauttavaa hormonia (CRH), joka vaikuttaa aivolisäkkeen etulohkoon ja vapauttaa ACTH:a, joka taas vaikuttaa lisämunuaiskuoreen kortisolituotantoa lisäämällä. Kortisolin tuotantoa säätelee negatiivinen palautekytkentä, jossa kohonnut verenkierron kortisolipitoisuus vähentää CRH:n ja ACTH:n eritystä. HPA-akseli noudattaa myös vuorokausirytmää, jossa kortisolitaso on normaalisti korkea aamulla ja matala illalla. (Thau L ym. 2022)

Glukokortikoidireseptoreja esiintyy valtaosassa kehon kudoksia, minkä seurauksena glukokortikoidit pystyvät vaikuttamaan lähes kaikkiin elinjärjestelmiin. Kortisolilla on tehtäviä elimistössä stressi- ja tulehdusvasteen välittäjänä, aineenvaihdunnan säätelijänä sekä immuunijärjestelmässä toimijana. Stressivasteessa kortisoli ylläpitää kehon valppautta ja sen aikaansaamat kataboliset mekanismit tuovat keholle energiaa. Immuunivasteessa glukokortikoideilla on useita vaikutuksia. Ne aikaansaavat tulehdusvastetta tehostavien T-solujen solukuolemaa, estävät B-solujen vasta-ainetuotantoa ja vähentävät neutrofiilien kulkeutumista tulehduksen aikana. Aineenvaihduntaan glukokortikoidit vaikuttavat myös usealla tavalla. Aivoissa kortisoli lisää verensokerin saatavuutta. Maksassa glukoneogeneesi lisääntyy ja glykogeneesi vähenee. Lihaksissa kortisoli vähentää glukoosin soluunottoa ja kulutusta ja lisää proteiinien hajotusta. Rasvakudoksissa kortisoli lisää rasvahappojen hajotusta. Haimassa kortisoli vähentää insuliinia ja lisää glukagonia. (Thau L ym. 2022)

2.2.3 Androgeeniset hormonit

Androgeenisia hormoneja syntetisoituu lisämunuaiskuoren sisemmällä kerroksella, zona reticulariksella. Yleisimpiä androgeeneja ovat dehydroepiandrosteroni (DHEA) ja sen sulfatoitu muoto dehydroepiandrosteronisulfaatti (DHEAS). DHEAS on lisämunuaiskuoren tuotetuin steroidihormoni. Munasarjoista erittyy myös pieniä määriä DHEA-hormonia, mutta vain lisämunuaisessa on sulfatoinnin mahdollistama DHEA-sulfotransferaasientsyymi, joten DHEAS syntetisoituu ja eritetty käytännössä yksinomaan lisämunuaisista. Verenkierrossa androgeenit kulkevat pääasiassa albumiiniin sitoutuneena. DHEA ja DHEAS ovat esiaistehormoneita, joilla on vain heikko androgeeninen vaikutus, ja jotka myöhemmin muuttuvat voimakkaammiksi androgeeneiksi tai estrogeeneiksi, jolloin niistä saadaan vaikuttavia. Myös androgeenien tuotantoa säätelee ACTH. (Lois K ym. 2014)

2.3. Lisämunuaiskuoren kasvaimet

2.3.1 Lisämunuaiskuoren adenooma

Lisämunuaiskuoren ylimääräiset massalöydökset ovat ihmisten yleisimpiä kasvaimia, ja näistä löydöksistä vain pieni osa aiheuttaa endokriinisiä sairauksia. Näitä sairauksia ovat muun muassa primaarinen hyperaldosteronismi, hyperkortisolismi sekä hyperandrogenismi. Lisämunuaiskuoren kasvainten osuus koko lisämunuaisen kasvaimista on yli 80 prosenttia. Pahanlaatuisia kasvaimia kaikista löydöksistä on alle 1 prosenttia. On todettu, että yli 50-vuotiaista yli 3 %:lla on jonkinlainen lisämunuaisen kyhmy. Suurin osa näistä kyhmyistä on hyvänlaatuisia ja hormonaalisesti toimimattomia, ja joista ei aiheudu kliinisiä endokriinisiä oireita. Näitä sattumalöydöksiä kutsutaan insidentaloomiksi. Noin 5–8 % lisämunuaisen kasvaimista on hormonaalisesti aktiivisia adenomia, jotka aiheuttavat edellä mainittuja endokriinisia

sairauksia. (Bornstein SR ym. 1999). Muita hyvänlaatuisia lisämunuaiskuoren kasvaimia ovat lisämunuaisen myelolipoomat sekä adenomatoidikasvaimet. (Torti JF ja Correa R 2022)

Lisämunuaiskuoren adenooma voi tuottaa aldosteronia tai kortisolia. Aldosteronia tuottavat adenoomat aiheuttavat yleensä korkeaa verenpainetta, mutta lisäksi potilailla voi olla matala veren kaliumpitoisuus. Kortisolia tuottavat adenoomat aiheuttavat hyperkortisolismia eli Cushingin oireyhtymää ja sen tyypillisiä ilmentymiä. (Bornstein SR ym. 1999)

Lisämunuaiskuoren kasvaimet ovat lapsilla harvinaisia ja yksittäiset kasvaimet ovat yleensä hyvänlaatuisia adenoomia. Lapsilla näistä kasvaimista 80–90 % on todettu olevan hormonaalisesti aktiivisia diagnosoinnin yhteydessä ja jopa 94 %:lla kasvainten on lisäselvittelyiden yhteydessä todettu erittävän ylimääräisiä hormoneja. Lapsilla oireet näyttäytyvät usein androgeenien liikaerityksestä johtuvina oireina, kuten kasvun kiihtymisenä, aknen ja häpykarvoituksen ilmestymisenä ja harvemmin kortisolin liikaerityksestä johtuvana Cushingin oireyhtymänä, jossa lapsella voi olla löydöksenä muun muassa korkea verenpaine, lihavuus tai rintojen kasvu. (Sutter JA ja Grimberg A 2006)

2.3.2 Lisämunuaiskuoren karsinooma

Lisämunuaiskuoren karsinooma (ACC) luokitellaan erittäin harvinaiseksi endokriiniseksi syöväksi, jonka ennuste on pääsääntöisesti huono. Ilmaantuvuuden arvioidaan olevan 1-2 tapausta miljoonaa ihmistä kohti vuodessa. Lisämunuaiskuoren karsinooman diagnoosi-ikä mediaani on eri maiden rekisterien mukaan 46–55 vuotta. Lapsilla ACC:n ilmaantuvuus on suhteessa suurempi kuin aikuisilla, noin 1,3 % kaikista lasten syövästä, kun aikuisten syöpien ilmaantuvuus on 0,02–0,2 %. ACC on tutkimusten perusteella yleisempi naisilla kuin miehillä (1,5–2,5:1). (Else T ym. 2014)

ACC diagnosoidaan noin 40–60 %:ssa tapauksista liiallisesta hormonituotannosta johtuvien oireiden selvittelyn yhteydessä. Noin 30 %:ssa tapauksista ilmenee oireita kasvaimen koosta ja kasvusta johtuen, mitkä ilmenevät esimerkiksi kylki- tai vatsakipuna. Noin 20–30 %:ssa tapauksista syöpä havaitaan sattumalta muun syyn vuoksi tehdyssä kuvantamisessa. Kaikista lisämunuaiskarsinoomista noin 45–70 % on arvioitu olevan hormonaalisesti aktiivisia. Kortisolin liikatuotanto on näissä yleisintä (50–80 % hormoneja tuottavista ACC:sta). Toiseksi yleisimpiä hormoneja ovat lisämunuaiskuoren androgeenit (40–60 %:ssa tapauksista). Noin 50 % hormonaalisesti aktiivisista ACC:ista tuottaa molempia näistä hormoneista. Kortisolia tuottavissa kasvaimissa oireina ovat esimerkiksi lihasteikkous ja -atrofia, luukato, sokeritaudin kehittyminen sekä välillisesti alhainen veren kaliumpitoisuus ja korkea verenpaine. Androgeeneja tuottavat karsinoomat aiheuttavat miehillä kaljuuntumista ja liikakarvoitusta ja naisilla miesmäisyyttä sekä kuukautiskierron epäsäännöllisyyttä. (Else T ym. 2014)

Yleisimmin ACC:n etäpesäkkeet sijaitsevat maksassa (48–85 %), keuhkoissa (30–60 %), imusolmukkeissa (7–20 %) ja luustossa (7–13 %). Harvemmin etäpesäkkeitä voi löytyä myös aivoista tai iholta (alle 5 %). Yli puolella ACC-potilaista tauti on paikallisesti levinnyt tai metastasoinut diagnoosivaiheessa. ENSAT:n (European Network for the Study of Adrenal Tumours) ja UICC:n (The Union for International Cancer Control) mukaan viisivuotisenuste ACC:n stage I-potilailla on 66–82 %, stage II-potilailla 58–64 %, stage III-potilailla 24–50 % ja stage IV-potilailla 0–17 %. Heidän käyttämässä luokituksessa on huomioitu diagnoosivaiheen levinneisyysaste, leikkaushoito sekä kasvaimen Ki67%-proliferaatioindeksi ja mitoottinen aktiivisuus. (Torti JF ja Correa R 2022)

Lapsilla ACC:n esiintymishuiput ovat alle 5-vuotiailla ja yli 10-vuotiailla. Lähes puolet tapauksista esiintyvät alle 4-vuotiailla. TNM-luokituksen mukaan lapsipotilaista 44 %:lla lisämunuaiskuoren karsinooma on stage I, 25 %:lla stage II, 13 %:lla stage III ja 17 %:lla stage IV. Noin 95 % lasten ACC:sta on hormonaalisesti aktiivisia eli huomattavasti enemmän kuin aikuisten ACC:sta. Etäpesäkkeitä ACC:a sairastavilla lapsilla on noin 25 %:lla. Suurin osa näistä löydetään lapsilla keuhkoista ja maksasta, mutta niitä voi löytyä myös luustosta, munuaisista ja keskushermostosta. Kaikissa lasten lisämunuaiskuoren kasvaimissa yleisin ilmenemismuoto on androgeenien liikatuotannosta johtuva virilisaatio yksin tai yhdessä kortisolien liikatuotannon aiheuttamien oireiden kanssa. (Ilanchezhian M ym. 2022)

2.4. Lisämunuaiskuoren karsinooman oireet

Lisämunuaiskuoren karsinoomasta valtaosa on hormonaalisesti aktiivisia. Syöpä ilmenee potilailla usein Cushingin oireyhtymänä liiallisen kortisolien tuoton vuoksi. Mukana voi olla myös androgeenien liikatuotosta johtuvaa virilisaatiota. ACC ja sen tuoma oireilu etenee yleensä nopeasti. Kortisolien liikatuotosta voi aiheutua ihoatrofiaa, hyperglykemiaa, lihasheikkoutta, korkeaa verenpainetta sekä psyykkisiä häiriöitä. Androgeeneista johtuu esimerkiksi miestyypinen kaljuuntuminen, matalaäänisyys ja naisilla hirsutismi ja kuukautiskierron häiriöt. Kasvain voi tuottaa myös aldosteronia, joka voi ilmetä korkeana verenpaineena sekä hypokalemiana, joskin hypokalemia voi olla seurausta myös vaikeasta hyperkortisolismista. (van Ditzhuijsen CI ym. 2007). ACC-potilailla on harvoin ainoastaan klassisia syöpäkasvaimista johtuvia oireita, kuten tahatonta painon laskua, yöhikoilua, voimattomuutta tai kuumetta (Fassnacht M ym. 2018).

Hormonaalisesti toimimattomat ACC:t aiheuttavat yleisesti paikallisia paineoireita. Näitä ovat muun muassa vatsa- ja selkävivot, pahoinvointi, oksentelu sekä vatsan turvottelu. (van Ditzhuijsen CI ym. 2007)

2.5. Diagnostiikka

Lisämunuaisessa voi ilmetä kahdenlaista primaaria maligniteettia: lisämunuaiskuoren karsinoomaa sekä lisämunuaisen ytimestä peräisin olevaa feokromosytoomaa. Feokromosytoomat ovat neuroendokriinisiä

kasvaimia, jotka erittävät katekoliamiineja. Jokainen potilas, jolla epäillään kumpaa tahansa näistä maligniteeteista, tulee arvioida huolellisesti. Arviointi sisältää potilaan kliinisen tutkimuksen, kuvantamisen sekä lisämunuaisen kasvaimen mahdollisesti tuottamien hormonien aiheuttamien oireiden kartoituksen. (Fassnacht M ym. 2020)

Biokemiallinen tutkimus lisämunuaisen kasvainta epäiltäessä sisältää kasvaimen hormonaalisen aktiivisuuden ja pahanlaatuisuusasteen selvittämisen sekä kasvaimen poistoleikkauksen jälkeen aloitettavan hydrokortisonikorvaushoidon tarpeen arvioinnin. Valtaosalla ACC-potilaista kasvain erittää kortisolia, mikä aiheuttaa plasman kortisonipitoisuuden nousun ja ACTH-pitoisuuden laskun. Hyperkortisolismin diagnostisena tutkimuksena käytetään 1 mg:n deksametasonikoetta, keskiyön syljen kortisolipitoisuuden tai vuorokausivirtsan vapaan kortisolin määrittäystä. Hyperaldosteronismin selvittelyyn käytetään plasman reniiniaktiivisuuden ja seerumin aldosteronitason mittaamista. Kasvaimen androgeenituotantoa voidaan selvittää mittaamalla DHEAS-pitoisuus sekä seerumin testosteronipitoisuus. Feokromosytooman biokemialliseen poissulkuun käytetään plasman metanefriinin ja normetanefriinin tasojen mittausta. (Else T ym. 2014)

Kuvantamistutkimuksissa ACC:t ovat yleensä diagnoosihetkellä yli 6 cm:n kokoisia halkaisijaltaan. Alkuvaiheessa diagnostinen kuvantamistutkimus on varjoaineella tehostettu tietokonetomografia (CT) tai magneettikuvaus (MRI), joiden avulla voidaan nähdä kasvaimen lisäksi mahdolliset etäpesäkkeet keuhkoissa, maksassa, paikallisissa imusolmukkeissa sekä luustossa. Pahanlaatuisuuden varmistamiseksi voidaan käyttää myös positroniemissiotomografiaa fluorodeoksiglukoosilla (FDG-PET). ACC:lla ja lisämunuaiskuoren adenoomalla (ACA) on kuvantamisessa erilaisia tunnusmerkkejä. ACC:n koko on yleensä yli 4 cm, kun ACA:n koko on yleensä alle 4 cm. (Else T ym. 2014). Alle 4 cm:n muutoksista 65 % ja yli 4 cm:n muutoksista 18 % on hyvänlaatuisia adenoomia ja vain pieni osa alle 4 cm:n on pahanlaatuisia (Torti JF ja Correa R 2022). ACC:ssa voidaan nähdä nekroosia, verenvuotoa tai kalkkeutumista, joita ei adenoomassa ole nähtävissä. CT-kuvauksessa ACC:ssa kasvain näkyy heterogeenisenä massana ja sen tiheys on yli 10 Hounsfieldin yksikköä (HU), kun ACA:ssa kasvain on homogeeninen ja sen tiheys on alle 10 HU. Kalkkeutumia on kuitenkin havaittavissa myös lisämunuaisen myelolipoomissa ja osassa feokromosytoomista, joten sen perusteella ei erottelua voi yksistään tehdä. (Else T ym. 2014). Niissä tapauksissa, joissa CT-kuvauksella ei ole saatu selvyyttä ACC:a epäiltäessä, voidaan käyttää magneettikuvausta. ACC-epäilyä vahvistavat MRI-kuvauksessa iso- tai hypointensiivinen signaali maksaparenkyyymiin verrattuna T1-kuvissa, hyperintensiivinen signaali T2-kuvissa tai kemiallisen siirtymän heterogeenisen signaalin lasku. (Torti JF ja Correa R 2022)

FDG-PET- tai CT-kuvantamisilla voidaan melko luotettavasti erottaa ACC ACA:sta. FDG-PET:lla ei kuitenkaan pystytä erottamaan ACC:a etäpesäkkeistä, feokromosytoomasta tai lymfoomasta, koska näillä on myös

korkea metabolinen aktiivisuus. ACC:n paikallisen uusiutumisen arvioimiseen FDG-PET on kuitenkin hyvä menetelmä. (Else T ym. 2014)

Histopatologisella tutkimuksella poistoleikkauksen jälkeen pystytään erottamaan ACC ACA:sta. Tarkkoja morfologisia kriteerejä ei kuitenkaan ole ACC:n diagnosointiin olemassa, joten näytteiden tutkiminen suositellaan tehtäväksi kokeneen patologin toimesta. Weissen järjestelmää on käytetty tutkimuksissa eniten ja se perustuu yhdeksään morfologiseen parametriin, joista kolme perustuu kasvaimen rakenteeseen, kolme sytologiaan ja kolme levinneisyyteen. Patologi tutkii myös kasvainnäytteen immunohistokemiaa, jossa Ki67-värjäys on käytetyin menetelmä. Sillä voidaan erotella hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet toisistaan ja myös arvioida ACC:n ennustetta. Muita käytettyjä markkereita ovat Melan A, D11, inhibiini alfa sekä SF-1, joita voidaan käyttää lisämunuaiskuoren kasvaimen alkuperän selvittämisessä. Lisäksi kromograniini A, sytokeratiinit ja S100 ovat lisämunuaiskuoren karsinoomassa yleensä negatiivisia. (Fassnacht M ja Allolio B 2009).

Proliferaatioindeksi Ki67 on todettu tehokkaimmaksi yksittäiseksi mittariksi paikallisen ACC:n täydellisen poistoleikkauksen jälkeisen uusiutumisen ennustamiseen levinneisyysluokan (stage) I–III potilailla. (Beuschlein F ym. 2015). Lisäksi Ki67-indeksiä voidaan käyttää ACC:n ja ACA:n erotusdiagnostiikassa, sillä ACA:ssa proliferaatioindeksi on pääasiassa alle 5 %. (Torti JF ja Correa R 2022)

Kromograniini A (CgA) on glykoproteiini, jota käytetään neuroendokriinisten kasvainten tuumorimarkkerina. Sillä on rooli neuroendokriinisten solujen tuottamien hormonien varastoinnissa ja erityksessä. Suuria määriä CgA:ta esiintyy esimerkiksi feokromosytoomissa ja neuroblastoomissa. Kromograniini A -värjäyksellä erotellaan näitä kasvaimia ACC:sta. (Baudin E ym. 2001)

2.6. Hoito

Lisämunuaiskuoren karsinoomaan on vakiintuneita hoitokäytäntöjä, joilla hoito tällä hetkellä tapahtuu, sekä vielä tutkimusvaiheessa olevia hoitomuotoja, jotka voivat tulevaisuudessa tulla käyttöön laajemmin. Näitä tutkimusvaiheessa olevia hoitomuotoja ovat muun muassa immunoterapia, jossa potilaan oma immuunipuolustus valjastetaan tuhoamaan syöpäsoluja ja kohdennettu hoito, jossa lääkkeellä tunnistetaan ja tuhotaan tiettyjä syöpäsoluja. (PDQ Adult Treatment Editorial Board 2021)

ACC:n ainoa parantava hoito on kasvaimen täydellinen poisto leikkauksella. Leikkaus on mahdollinen kaikille stage I-II potilaille sekä suurelle osalle stage III potilaista. Jos leikkaus ei ole mahdollinen, on mitotaanihoidon aloitus tärkeää. Leikkauksen yhteydessä havaittu kasvaimen leviäminen ympäröiviin kudoksiin voi vaatia esimerkiksi koko munuaisen poistoa tai maksan, pernan tai haiman osapoistoa. Leikkaustapa voi olla avoin tai tähystysleikkaus. Potilailla, joilla on suuri paikallisen uusiutumisen riski, voidaan harkita paikallista

sädehoitoa. (Fassnacht M ja Allolio B 2009). Paikallista sädehoitoa suositellaan annettavan mahdollisimman nopeasti leikkauksen jälkeen tai viimeistään kolmen kuukauden kuluttua leikkauksesta, sillä paikallisen uusiutumisen riski on korkeimmillaan kahden ensimmäisen vuoden aikana. Sädehoitoa on suositeltu annettavan yli 8 cm:n kokoisille kasvaimille, joilla on todisteita verisuoni-invaasiosta ja joiden Ki67-indeksi on yli 10 %. (Polat B ym. 2009). Suomessa sädehoidon käyttö ei kuitenkaan ole vakiintunut.

Mitotaani on hyönteismyrkky diklooridifenyylidikloorietaanin (DDD) isomeeri 1-(o-kloorifenyyl)-1-(p-kloorifenyyl)-2,2-dikloorietaani (o,p'DDD), jolla todettiin 1960-luvulla olevan adrenolyttistä vaikutusta. (Else T ym. 2014). Se on edelleen ainoa FDA:n ja EMEA:n hyväksymä lääkeaine lisämunuaiskuoren karsinooman hoitoon. Lääkeaine on ollut kliinisessä käytössä jo yli 50 vuoden ajan, mutta sen toimintamekanismia ei vielä täysin tunneta. (Puglisi S ym. 2020). Mitotaani näyttäisi eläinkokeissa tuhoavan lisämunuaiskuoren sisäosien eli zona fasciculatan ja zona reticulariksen soluja nekroosilla ja siitä aiheutuvalla inflammaatiolla. (Else T ym. 2014). Syöpäkasvaimen täydellinen poistoleikkaus on parhain ACC-potilaan ennustetta parantava tekijä. Täydellisen poistoleikkauksen kriteerinä on patologin mikroskooppisesti toteama poisto sopivilla marginaaleilla. Kuitenkin noin 50 % täydellisesti poistetuista kasvaimista uusiutuu, joten mitotaanin aloitus on onnistuneesta poistosta huolimatta aiheellista. (Puglisi S ym. 2020)

Mitotaanihoito tulisi aloittaa mahdollisimman nopeasti leikkauksen jälkeen ja viimeistään kolmen kuukauden kohdalla potilailla, joilla on suuri syövän uusiutumisen riski. (Puglisi S ym. 2020). Suurta uusiutumiseriskiä ennustaa ESE-ENSAT:n antaman ohjeistuksen mukaan stage III syöpä, epätäydellinen kirurginen poisto ja Ki67-indeksi yli 10 %. (Calabrese A ym. 2019). Mitotaanihoitoa voidaan käyttää potilailla, joilla syöpäkasvaimen täydellinen poisto on onnistunut, mutta myös levinneessä syövässä sekä potilailla, joilla leikkausta ei voida suorittaa. Laajalle levinneissä tai aggressiivisesti kasvavissa syövässä mitotaanin oheen voidaan liittää streptotsosiini tai usean solunsalpaajan yhdistelmä. Mitotaanilla on kapea terapeuttinen ikkuna ja on todettu, että plasman mitotaanipitoisuuden ollessa yli 14 mg/l on syövän uusiutumisen vähenemisessä parhain ennuste. Ongelmana on pitoisuuden hidas nousu lääkkeen rasvaliukoisuuden ja rasvakudokseen varastoitumisen vuoksi ja siedettävyyden heikkeneminen suuremmilla pitoisuuksilla. Tutkimusten perusteella tavoitepitoisuudeksi on asetettu 14-20 mg/l. Jos potilas sietää lääkettä hyvin, on pitoisuus 30 mg/l asti hyväksytty. (Fassnacht M ja Allolio B 2009). Mitotaani annostellaan 500 mg:n tabletteina ja aloitusannoksena on tyypillisesti 2 g vuorokaudessa kahteen osaan jaettuna. Annosta nostetaan 4–7 päivän välein 1–2 tabletilla kunnes päästään vuorokausiannokseen 5–7 g. Hitaamman annostuksen on kuitenkin arvioitu vähentävän sivuvaikutuksia ja lisäävän potilaiden hoitomyöntyvyyttä ilman, että teho merkittävästi heikkenisi. Tavoiteannokseen päästyä aloitetaan mitotaanipitoisuuden seuranta ja pyritään saavuttamaan ja ylläpitämään tavoitealue 14–20 mg/l. (Else T ym. 2014). Mitotaanin kumulatiivisella annoksella ja pitoisuudella on todettu olevan yhteys. Tavoitepitoisuus saavutetaan yleensä

vasta kumulatiivisen annoksen ollessa noin 350 g. (Terzolo M ym. 2000). Vaikka mitotaanihoidolla syöpä olisi saatu kokonaan hävitettyä, tulee mitotaanin käyttöä jatkaa ainakin 1–2 vuoden ajan. Toisaalta lääkehoitoa voidaan jatkaa tarvittaessa pysyvästi, jos syöpäkasvainta on edelleen havaittavissa. Potilailla, joilla ei ole mahdollista suorittaa leikkausta, mitotaanihoito edistää levinneen ACC:n pienenemistä tai häviämistä 27 %:lla potilaista ja vähentää valtaosalla liiallista hormonituotantoa. (van Ditzhuijsen CI ym. 2007). Potilailla, joilla todettu stage I tai II syöpäkasvain on saatu poistettua kirurgisesti täydellisesti, ja joiden Ki67-indeksi on alle 10 %, ei ole näyttöön perustuvaa tutkimustietoa mitotaanihoidon hyödystä adjuvanttihoitona. Näissä tapauksissa on suositeltu arvioimaan tilannetta potilaskohtaisesti. (Kiseljak-Vassiliades K ym. 2020). Erään tutkimuksen mukaan mitotaanilla hoidetuilla ja hoitamatta jätetyillä ei-metastaattisilla potilailla ei ollut eroa kokonaiskuolleisuudessa, mutta syövän palautuminen vähentyi. Tutkimuksessa todettiin myös, että stage III ACC:ssa korkeat Weiss-pisteet sekä Ki67-indeksi ennustivat korkeampaa uusiutumiseriskiä ja kuolleisuutta ja että adjuvanttihoitona näillä potilailla käytetty mitotaani vähensi merkitsevästi kuolemanriskiä.

Mitotaanin annosnostaista johtuvia haittavaikutuksia ovat muun muassa suolisto-oireet, joiden hallintaan voidaan jakaa mitotaanin vuorokausiannos kolmeen tai neljään antokertaan, sekä neurologiset oireet, joita ei yleensä ilmene alle 20 mg/l mitotaanipitoisuuksilla. Neurologisia oireita ovat esimerkiksi henkinen hidastuminen, ataksia, dysfasia ja uneliaisuus. Jos nämä oireet muuttuvat sietämättömiksi, on mitotaani aiheellista tauottaa 1–4 kuukauden ajaksi. Lähes kaikilla potilailla mitotaani aikaansaa maksa-arvojen nousua ja hyperkolesterolemiaa. Näissä tilanteissa mitotaaniannosta ei yleensä tarvitse tauottaa tai muuttaa elleivät maksa-arvot nouse yli kolminkertaisiksi. Kolesteroliarvojen nousua voidaan hoitaa samanaikaisella statiinilla. Lisäksi lähes kaikilla mitotaanihoitoa saavilla potilailla esiintyy lisämunuaisen vajaatoimintaa, jota hoidetaan samanaikaisella hydrokortisonilla kahteen annokertaan jaettuna. Hydrokortisonin aloitusannos on vähintään 30 mg vuorokaudessa, mutta vuorokausiannostarve voi nousta jopa 100 mg:aan. (Else T ym. 2014). Hydrokortisoniannosta säädellään kliinisen tutkimuksen, seerumin suola-arvojen ja seerumin ACTH-pitoisuuden perusteella. (Fassnacht M ja Allolio B 2009)

ACC:n liitännäishoidossa immunoterapiassa yhtenä lääkkeenä käytetty pembrolitsumabi on anti-PD-1 monoklonaalinen vasta-aine, jota voidaan käyttää levinneen taudin hoidossa. Sen turvallisuusprofiiliin on todettu olevan muita vaihtoehtoisia vasta-aineita parempi. (Raj N ym. 2020). Pembrolitsumabi kiinnittyy syöpäkasvaimen alueen T-solujen PD-1-reseptoreihin ja auttaa tällä tavoin T-soluja tunnistamaan syöpäsoluja. (Karwacka I ym. 2021). Nitya Rajn ym. (2020) tutkimuksessa saatiin osalla potilaista pysyvä vaste jo yhdellä tai kahdella annoksella, mikä voisi viitata jatkuvan lääkityksen tarpeettomuuteen. Pembrolitsumabin teho on hyvä korkean mikrosatelliitin ja/tai puutteellisen mismatch repairin (MSI-H/MMR-D) -syöpäkasvaimissa ja tutkimus suosittaakin sen seulontaa. Näissä syöpäkasvaimissa objektiivinen vasteprosentti (ORR) pembrolitsumabille oli 23 % ja taudin hallintaprosentti (DCR) 52 %. (Raj N et. al. 2020). Toisessa tutkimuksessa todettiin uusiutuneen metastasoineen ACC:n täydellinen häviäminen

kuvantamistutkimuksissa, kun potilasta hoidettiin pembrolitsumabilla ja mitotaanilla. Pembrolitsumabia annettiin potilaalle neljä kertaa. (Alam W et. al. 2021)

2.7. Seuranta

Lisämunuaiskuoren karsinoomaa sairastavia potilaita tulisi seurata kolmen kuukauden välein hoitojen aikana ja niiden jälkeen. Seuranta suositellaan jatkettavan 2–3 vuoden ajan, jonka jälkeen riippuen onko taudin uusiutumista havaittavissa, voisi seurantaväliä pidentää kuuteen kuukauteen. Kokonaisseuranta-ajaksi suositellaan viittä vuotta. (Else T ym. 2014)

Seuranta koostuu kliinisestä tutkimuksesta ja haastattelusta, joilla selvitetään mahdollisen hormonien liikatuotannon palaamista. Laboratoriokokeissa tulisi seurata erityisesti lisämunuaiskuoren tuottamia steroidihormoneja, jotka toimivat tuumorimarkkereina. Mitotaanihoidon aikana säännöllinen pitoisuus- ja haittavaikutusseuranta on myös tärkeää. Lisäksi kuvantamisella tulisi seuloa syövän uusiutumisen tai pahenemisen mahdollisuutta. Epäselvissä tilanteissa voidaan käyttää [¹⁸F]FDG-PET-kuvantamista, muussa tilanteessa suositellaan rintakehän, vatsan ja lantion tietokonekuvausta. (Else T ym. 2014)

3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

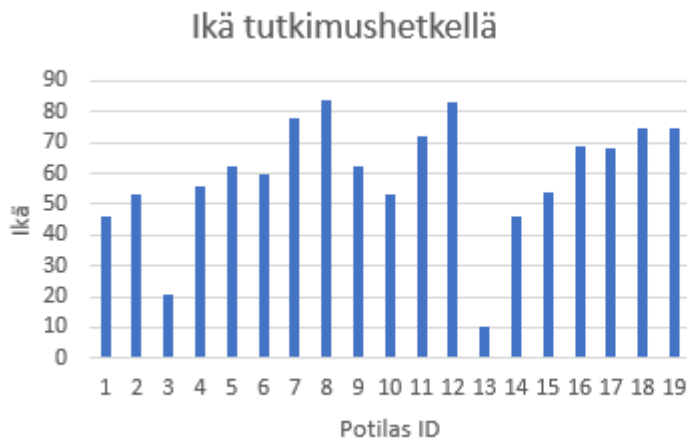
Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää lisämunuaiskuoren diagnostiikkaa sekä VSSH:ssä vuosina 2007–2022 toteutettujen lisämunuaiskuoren karsinooman leikkaus- ja lääkehoidon tuloksia ja erityisesti adjuvanttihoitona käytetyn mitotaanin vaikutusta taudin uusiutumiseen ja ennusteeseen.

4. AINEISTO JA MENETELMÄT

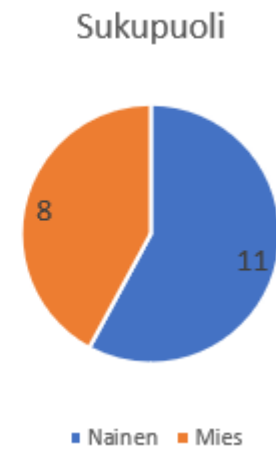
4.1. Potilaat

Aineistonamme oli 19 lisämunuaiskuoren karsinoomaa sairastanutta potilasta. Potilaat olivat 9–84-vuotiaita (Kuva 1). Heistä miehiä oli 8 ja naisia 11 (Kuva 2). Kaikki potilaat leikattiin Tyks:ssä, jossa myös potilaiden jatkohoito tapahtui. Seurantatutkimuksena yhdelletoista potilaalle tehtiin [¹⁸F]FDG-PET-tutkimus.

Tutkimukseen otettiin mukaan Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirissä hoidetut lisämunuaiskuoren karsinoomaa sairastaneet potilaat vuosilta 2007-2022.



Kuva 1.



Kuva 2.

4.2. Menetelmät

Tutkimukseen osallistuvien potilaiden ikä tutkimushetkellä, taudin diagnoosivaiheessa ja kuolleilla potilailla kuolinhetkellä tilastoitiin. Lisäksi diagnoosivaiheen P-Korsol, dU-Korsol ja 1 mg DXM-kokeen tulokset tilastoitiin.

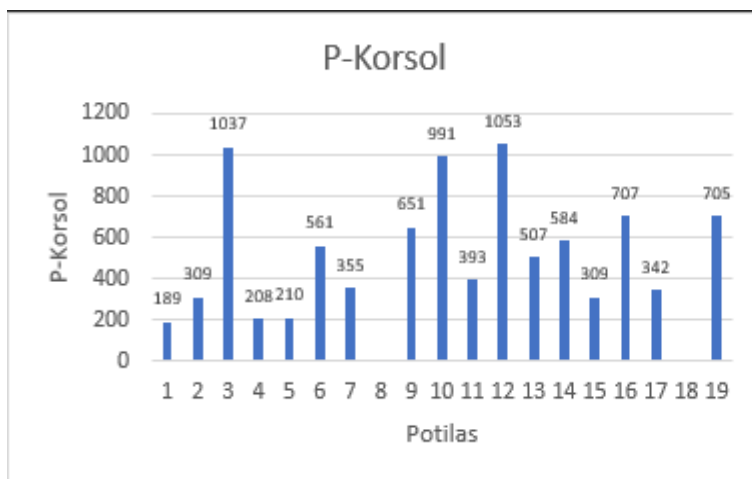
Diagnoosivaiheen kuvantamistutkimuksista kerättiin kasvaimen koko ja mahdollinen metastasointi sekä metastaasien sijainti. Kasvaimen koko jaettiin viiteen luokkaan: 1) < 4 cm, 2) 4–6 cm, 3) 7–8 cm, 4) 9–10 cm ja 5) > 10 cm. Kasvaimen luokittelu perustui patologin merkintöjen perusteella TNM-luokitukseen, joka jaettiin neljään luokkaan: 1) T1 kasvaimen koko \leq 5 cm, 2) T2 kasvaimen koko > 5 cm, 3) T3 kasvain kasvaa paikallisesti ympäröiviin kudoksiin tai laskimoihin ja 4) T4 kasvaimesta on lähtenyt etäpesäkkeitä ja kasvaa viereisiin kudoksiin. Seurantakuvantamisista kerättiin tieto ^{18}F FDG-PET-kuvantamisen perusteella todettujen etäpesäkkeiden mahdollisesta ilmaantumisesta noin vuoden kohdalla primaarileikkauksesta.

Leikkaustapa eroteltiin avoimeen ja tähystysleikkaukseen ja lisäksi kerättiin tieto leikkauksessa tehdystä lisämunuaisen tai lisämunuaisen lisäksi tehdystä koko munuaisen poistosta. Leikkauksen jälkeen patologi tutki kasvaimista Kromograniini A -värjäyksen tuloksen ja Ki67-indeksin, joka jaettiin kolmeen luokkaan: 1) \leq 5, 2) 5–30 ja 3) \geq 30. Genetiikasta kerättiin tieto mahdollisesta Beta-cateniinimutaation (CTNNB1) toteamisesta.

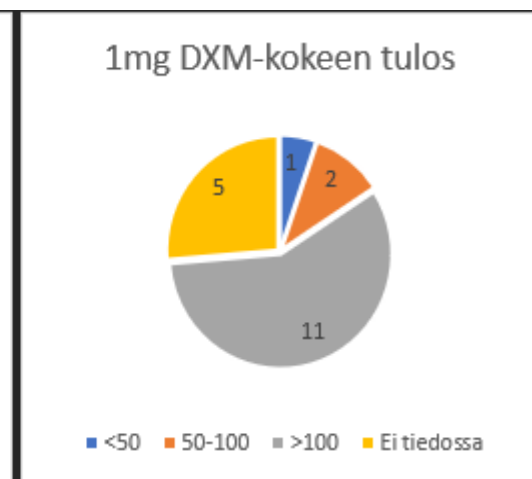
Adjuvanttihoitona tutkittiin mitotaanihoitoa ja sitä kumulatiivista annosta, jolla mitotaanin tavoitepitoisuus saavutettiin. Lisäksi katsottiin mitotaanihoidon aikana käytetty maksimaalinen hydrokortisoniannos. Toisena adjuvanttihoitona tutkittiin pembrolitsumabihoitoa käyttäen potilailla. Hoidosta selvitettiin primaarioperaatiosta kulunut aika pembrolitsumabin aloitukseen ja siitä saatu hoitovaste.

5. TULOKSET

Tutkimukseen mukaan otetuilta potilailta (n=19) selvitettiin diagnoosivaiheessa otetuista laboratoriokokeista P-Korsol, dU-Korsol sekä 1 mg deksametasonikokeen tulokset. P-Korsol vaihteli potilailla välillä 189–1053 nmol/l (Kuva 3). Kahdelta potilaalta tutkimusta ei tehty. Viideltä potilaalta oli mitattu dU-Korsol, joka oli tässä ryhmässä välillä 343–2658 nmol/l. Suurimmalla osalla potilaista (n=11) 1 mg deksametasonikokeen tulos oli yli 100 nmol/l (Kuva 4). Kahdella potilaalla tulos oli välillä 50–100 nmol/l ja yhdellä potilaalla alle 50 nmol/l. Viidellä potilaalla tutkimustulos ei ollut tiedossa. Kuudella potilaalla oli todettavissa kliininen Cushingin oireyhtymä diagnoosivaiheessa.

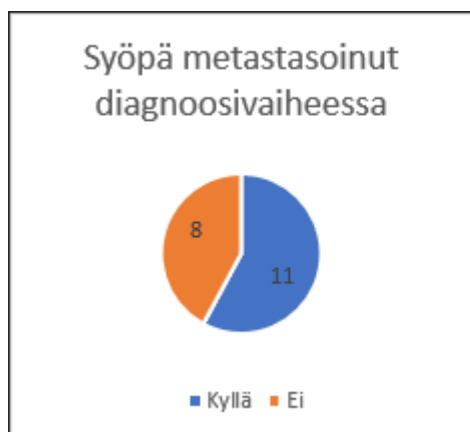


Kuva 3.

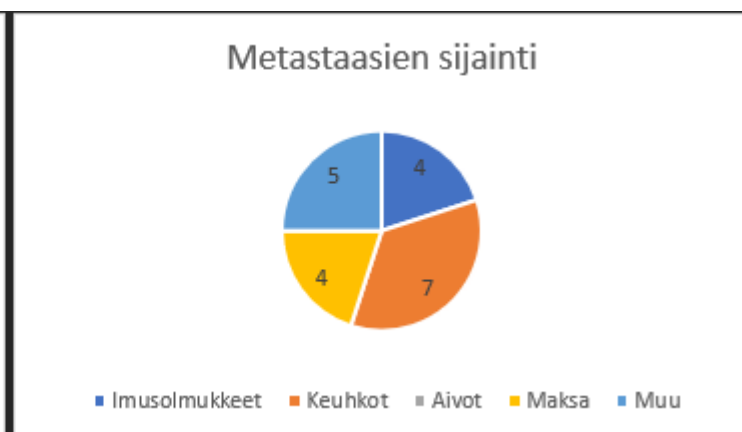


Kuva 4.

Potilaista suurimmalla osalla (n=13) kasvaimen koko oli diagnoosivaiheessa yli 10 cm. Viidellä potilaalla kasvaimen koko oli välillä 4–6 cm ja yhdellä potilaalla alle 4 cm. Diagnoosivaiheessa syöpä oli metastasoitunut 11 potilaalla (Kuva 5). Metastaaseja löydettiin kuvantamisessa eniten keuhkoista (n=7), imusolmukkeista (n=4) ja maksasta (n=4). Aivometastaaseja ei löytynyt yhdeltäkään potilaalta. Muualta kuin eritellyistä elimistä löytyi metastaaseja viideltä potilaalta (Kuva 6). Näihin kuuluivat muun muassa luustometastaasit.

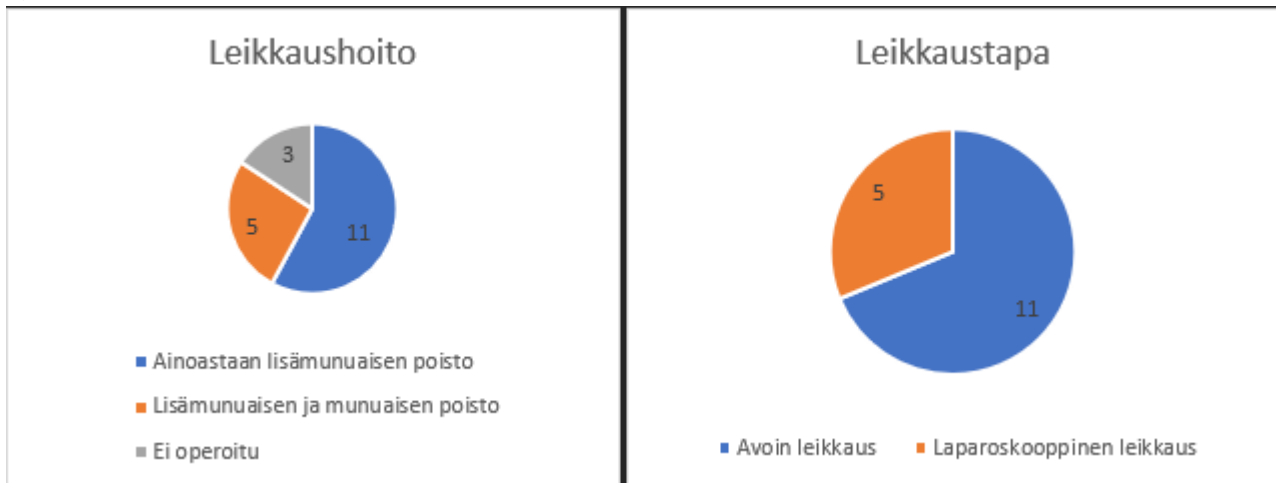


Kuva 5.



Kuva 6.

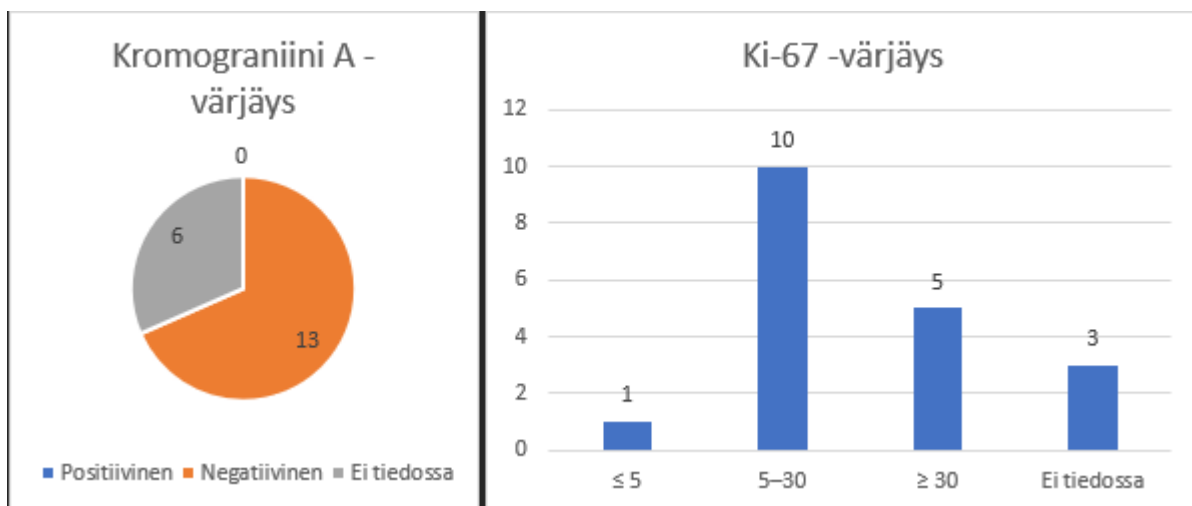
Suurin osa potilaista (n=16) leikattiin. Valtaosalle (n=11) tehtiin ainoastaan lisämunuaisen poistoleikkaus. Viidelle potilaalle tehtiin lisäksi munuaisen poisto. Kolmea potilasta ei operoitu ollenkaan (Kuva 7). Leikkaustapana avoin leikkaus oli yleisempi (n=11) verrattuna laparoskooppiseen leikkaukseen (n=5) (Kuva 8).



Kuva 7.

Kuva 8.

Patologin tutkimuksista selvitettiin kromograniini A- sekä Ki-67-värjäysten tulokset (Kuvat 9 ja 10). Kromograniini A-värjäyksessä kaikki tiedossa olleet väräykset (n=13) olivat negatiivisia. Lopuilla (n=6) tulos ei ollut tiedossa. Ki-67-värjäyksen tulos oli kymmenellä potilaalla 5–30 %, yhdellä potilaalla ≤ 5 % ja viidellä ≥ 30 %. Kolmen potilaan Ki-67-värjäystulos ei ollut tiedossa. Potilaille määriteltiin myös TNM-luokka patologin merkintöjen perusteella, joka oli suurimmalla osalla (n=10) T4, neljällä potilaalla T3 ja viidellä potilaalla T2.

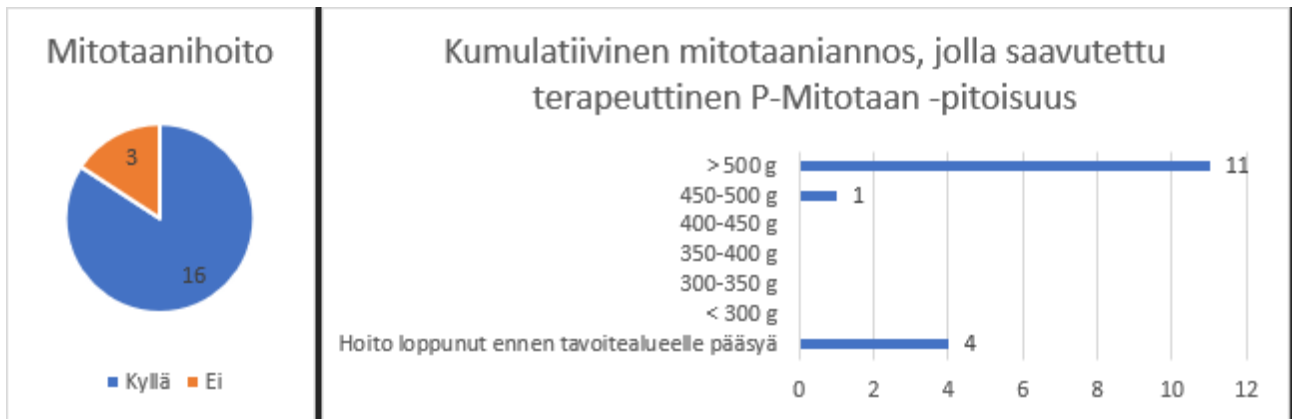


Kuva 9.

Kuva 10.

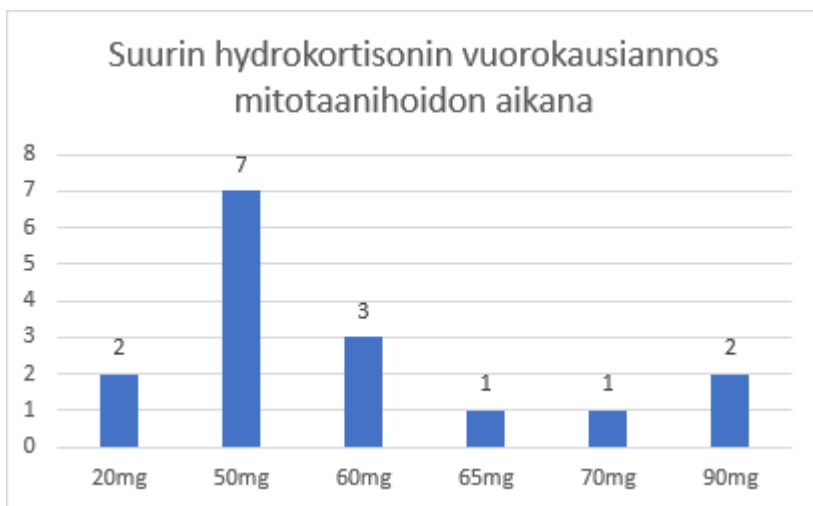
Leikkauksenjälkeistä sädehoitoa sai kaksi potilasta. Mitotaanihoito aloitettiin lähes kaikille leikatuille potilaille (n=16) (Kuva 11). Hoito aloitettiin matalalla annoksella ja annosta nostettiin potilaskohtaisesti suuremmaksi. Tavoitteena oli päästä P-Mitotaan-tavoitealueelle (14–20 mg/l). Potilailta laskettiin siihen tarvittu kumulatiivinen mitotaaniannos (Kuva 12). Yhdellätoista potilaalla kumulatiivinen annos ylitti 500 grammaa ja yhdellä potilaalla kumulatiivinen annos sijoittui 450–500 gramman luokkaan. Neljällä potilaalla

hoito lopetettiin ennen tavoitealueelle pääsyä. Mitotaanihoidon aikana potilaat saivat lisäksi hydrokortisonia. Tutkimuksessa potilailta selvitettiin suurin hydrokortisonin vuorokausiannos mitotaanihoidon aikana. Vuorokausiannoksissa oli runsaasti vaihtelua potilaiden välillä (Kuva 13). Kahdella potilaalla vuorokausiannos oli 20 mg, seitsemällä 50 mg, kolmella 60 mg, yhdellä 65 mg, yhdellä 70 mg ja kahdella 90 mg. Liitännäishoitona pembrolitsumabia sai kaksi potilasta, joilla molemmilla todettiin siitä osittainen hoitovaste. Toisella potilaalla pembrolitsumabi aloitettiin 33 kuukauden kuluttua ja toisella 34 kuukauden kuluttua primaarioperaatiosta.



Kuva 11.

Kuva 12.

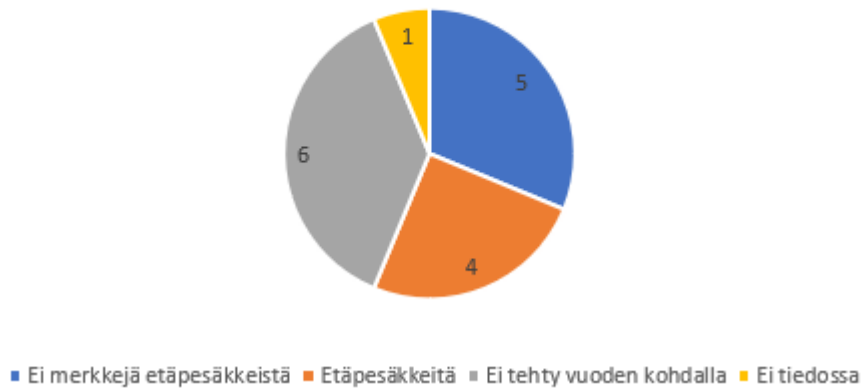


Kuva 13.

Syövän hoitovasteen seurannassa potilaat kuvattiin pääasiassa ^{18}F FDG-PET-TT:lla (Kuva 14). Neljällä potilaalla todettiin etäpesäkkeitä noin vuoden kuluttua leikkauksesta. Viidellä potilaalla ei löydetty merkkejä etäpesäkkeistä. Yhdellä potilaalla kuvantamisista ei löytynyt tietoa ja kuudelle potilaalle kuvantamista ei tehty vuoden kohdalla. Näistä kahdella ^{18}F FDG-PET-TT tehtiin jo noin puolen vuoden kohdalla, jossa molemmilla todettiin etäpesäkkeitä. Lisäksi kahdella potilaalla kuvantaminen tehtiin vasta kahden vuoden

kohdalla, jolloin etäpesäkkeitä oli myös nähtävissä. Kahdelle potilaalle ei tehty ollenkaan seurantakuvantamisia.

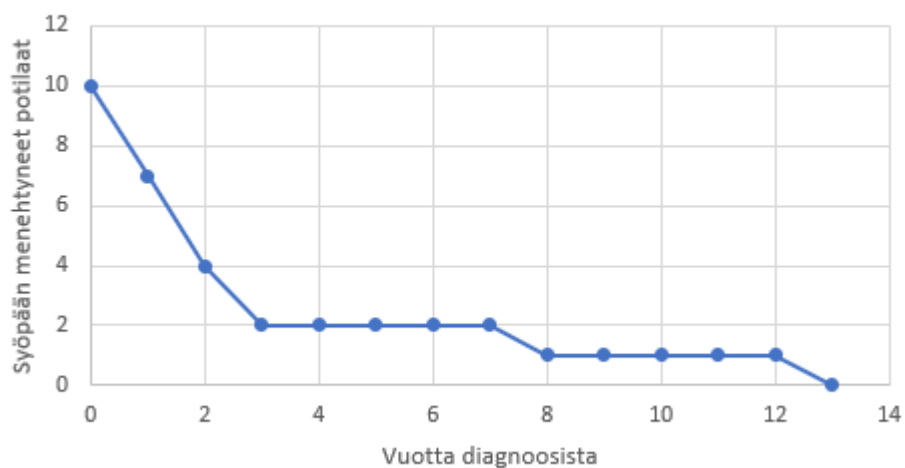
FDG-PET-TT-tutkimus noin vuoden kuluttua leikkauksesta



Kuva 14.

Kaikista sairastuneista potilaista (n=19) elossa oli tutkimushetkellä yhdeksän. Kymmenen potilasta oli menehtynyt. Potilaista kolme menehtyi alle vuoden kuluttua syöpädiagnoosista, kolme vuoden kuluttua, kaksi kahden vuoden kuluttua, yksi seitsemän vuoden kuluttua ja yksi kahdentoista vuoden kuluttua diagnoosista (Kuva 15). Elossa olevista potilaista kahdella on kulunut tutkimushetkellä diagnoosista yksi vuosi, kahdella kaksi vuotta, yhdellä viisi vuotta, yhdellä kuusi vuotta, yhdellä yksitoista vuotta ja kahdella kaksitoista vuotta.

Ennuste



Kuva 15.

6. POHDINTA

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinoma on erittäin harvinainen ja huonoennusteinen sairaus. Sen aggressiivisen luonteen ja harvinaisuuden vuoksi hoitojen kehittäminen on ollut hidasta ja ainoana parantavana hoitona on edelleen kasvaimen täydellinen kirurginen poisto. Liitännäishoitoja kehitetään koko ajan, mutta edelleen ainoa FDA:n ja EMEA:n hyväksymä lääkeaine lisämunuaiskuoren karsinooman hoitoon on mitotaani.

Tutkimukseen mukaan otetuista potilaista vain kuudella oli kliininen Cushingin oireyhtymä diagnoosivaiheessa. 1 mg:n deksametasonikokeessa valtaosalla, joille koe oli tehty (79 %), saatiin selvä hyperkortisolismiin viittaava tulos, mikä ohjasi diagnostiikkaa kuvantamiseen. Suurimmalla osalla (68 %) kasvain oli diagnoosivaiheessa suuri ja hieman yli puolella potilaista syöpä oli metastasoinut diagnoosivaiheessa. Etäpesäkkeitä oli havaittavissa yleisimmin keuhkoista, maksasta ja imusolmukkeista, mikä vastaa suurempien kansainvälisten tutkimusten tuloksia. Aivometastaaseja ei löytynyt keneltäkään tutkitulta potilaalta.

Patologin tutkimuksista tarkistettiin potilaiden kromograniini A- ja Ki-67-värjäyksiä tulokset. Kaikilla potilailla, joilla värjäys oli tehty, tulos oli odotetusti negatiivinen. Ki-67-värjäyksissä yhdellä potilaalla tulos oli alle 5, joka viittaisi lisämunuaiskuoren adenoomaan, vaikka kyseessä olikin karsinoma. Viidellä potilaalla tulos ei ollut tiedossa. Lisäksi patologin tutkimuksista selvitettiin karsinoomien TNM-luokka, joka suurimmalla osalla potilaista (53 %) oli T4, joka viittaisi syövän huonoon ennusteeseen.

ACC:n hoidoista potilailla tutkittiin leikkaushoitoa ja leikkauksenjälkeisistä liitännäishoidoista mitotaania, sädehoitoa ja pembrolitsumabia. Suurimmalla osalla operoiduista potilaista (69 %) leikkauksessa poistettiin vain lisämunuainen ja lopuilta poistettiin lisäksi toinen munuainen. Kolmea potilasta ei voitu leikata. Leikkauksenjälkeistä sädehoitoa annettiin vain kahdelle potilaalle, sillä Suomessa sädehoidon käyttö lisämunuaiskuoren karsinooman hoidossa ei ole vakiintunut. Mitotaanihoito aloitettiin lähes kaikille potilaille (84 %). Tavoitteena oli päästä P-Mitotaan-tavoitealueelle 14–20 mg/l ja potilailta laskettiin se kumulatiivinen mitotaaniannos, joka vaadittiin tavoitealueelle pääsyyn. Kansainvälisen aineiston perusteella vaadittu kumulatiivinen annos on ollut luokkaa 350 g, kun taas tämän tutkimuksen potilaista yhdellä tavoitealue saavutettiin kumulatiivisella annoksella 450–500 g ja lopuilla (n=11) vasta annoksen ollessa yli 500 g. Kolmella potilaalla mitotaanihoito loppui ennen tavoitealueelle pääsyä potilaan kuoleman vuoksi ja yhdellä hoito lopetettiin, koska mitotaanipitoisuutta ei saatu nousemaan suurista vuorokausiannoksista huolimatta ja potilaan yleiskunto oli huono. Kumulatiivisen annoksen suuruuteen voi vaikuttaa vuorokausiannoksen hidas nosto sivuvaikutusten välttämiseksi. Useammalla potilaalla tavoiteannokseen pääsy vei yli vuoden, mutta tässä tutkimuksessa tätä aikaa ei potilaiden hoidosta tarkemmin selvitetty.

Seurantatutkimuksena selvitettiin hoidettujen ACC-potilaiden [¹⁸F]FDG-PET-TT-kuvauksen tulos noin vuoden kohdalla primaarioperaatiosta. Kuvaus oli tehty yhdeksällä potilaalla, joista neljällä oli havaittavissa uusia etäpesäkkeitä.

Tutkimushetkellä kymmenen potilasta oli kuollut. Viiden vuoden kohdalla syöpädiagnoosista menehtyneistä potilaista oli elossa vain kaksi mitotaanihoidosta huolimatta, mikä kertoo ACC:n huonosta ennusteesta. Elossa olevista potilaista on elossa viisi vuotta ACC:n diagnoosista viisi potilasta, joista kolme on elänyt jo yli kymmenen vuotta. Molemmat potilasryhmät huomioon ottaen viiden vuoden kohdalla elossa on 37 % kaikista potilaista, vaikka valtaosalla potilaista oli käytössä mitotaanihoito.

LÄHTEET

Baudin E, Bidart JM, Bachelot A, Ducreux M, Elias D, Ruffié P, Schlumberger M. Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S79-82. doi: 10.1093/annonc/12.suppl_2.s79. PMID: 11762357.

Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, Libé R, Ardito A, Al Ghuzlan A, Quinkler M, Oßwald A, Ronchi CL, de Krijger R, Feelders RA, Waldmann J, Willenberg HS, Deutschbein T, Stell A, Reincke M, Papotti M, Baudin E, Tissier F, Haak HR, Loli P, Terzolo M, Allolio B, Müller HH, Fassnacht M. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;100(3):841-9. doi: 10.1210/jc.2014-3182. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25559399.

Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ.* 2002 Dec;26(1-4):8-20. doi: 10.1152/advan.00051.2001. PMID: 11850323.

Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med.* 1999 May 4;130(9):759-71. doi: 10.7326/0003-4819-130-9-199905040-00017. PMID: 10357696.

Calabrese A, Basile V, Puglisi S, Perotti P, Pia A, Saba L, Berchialla P, Porpiglia F, Veltri A, Volante M, Reimondo G, Berruti A, Terzolo M. Adjuvant mitotane therapy is beneficial in non-metastatic adrenocortical carcinoma at high risk of recurrence. *Eur J Endocrinol.* 2019 Jun 1;180(6):387-396. doi: 10.1530/EJE-18-0923. PMID: 30991359.

Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, Jolly S, Miller BS, Giordano TJ, Hammer GD. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014 Apr;35(2):282-326. doi: 10.1210/er.2013-1029. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24423978; PMCID: PMC3963263.

Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;23(2):273-89. doi: 10.1016/j.beem.2008.10.008. PMID: 19500769.

Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, de Krijger R, Porpiglia F, Terzolo M, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1476-1490. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099. Epub 2020 Aug 27. Erratum in: *Ann Oncol.* 2022 Dec 21;: PMID: 32861807.

Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018 Oct 1;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608. PMID: 30299884.

Ilanchezhian M, Varghese DG, Glod JW, Reilly KM, Widemann BC, Pommier Y, Kaplan RN, Del Rivero J. Pediatric adrenocortical carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 31;13:961650. doi: 10.3389/fendo.2022.961650. PMID: 36387865; PMCID: PMC9659577.

Karwacka I, Obołończyk Ł, Kaniuka-Jakubowska S, Sworczak K. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Adrenocortical Carcinoma. *Biomedicines*. 2021 Jan 20;9(2):98. doi: 10.3390/biomedicines9020098. PMID: 33498467; PMCID: PMC7909536.

Kiseljak-Vassiliades K, Bancos I, Hamrahian A, Habra M, Vaidya A, Levine AC, Else T. American Association of Clinical Endocrinology Disease State Clinical Review on the Evaluation and Management of Adrenocortical Carcinoma in an Adult: a Practical Approach. *Endocr Pract*. 2020 Nov;26(11):1366-1383. doi: 10.4158/DSCR-2020-0567. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33875173; PMCID: PMC8058447.

Lois K, Kassi E, Prokopiou M, Chrousos GP. Adrenal Androgens and Aging. 2014 Jun 18. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905237.

Megha R, Wehrle CJ, Kashyap S, et al. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Adrenal Glands (Suprarenal Glands) [Updated 2022 Oct 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-

PDQ Adult Treatment Editorial Board. Adrenocortical Carcinoma Treatment (Adult) (PDQ®): Patient Version. 2021 Oct 27. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. PMID: 26389225.

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 Jul 1;115(13):2816-23. doi: 10.1002/cncr.24331. PMID: 19402169.

Puglisi S, Calabrese A, Basile V, Pia A, Reimondo G, Perotti P, Terzolo M. New perspectives for mitotane treatment of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 May;34(3):101415. doi: 10.1016/j.beem.2020.101415. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32179008.

Raj N, Zheng Y, Kelly V, Katz SS, Chou J, Do RKG, Capanu M, Zamarin D, Saltz LB, Ariyan CE, Untch BR, O'Reilly EM, Gopalan A, Berger MF, Olino K, Segal NH, Reidy-Lagunes DL. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):71-80. doi: 10.1200/JCO.19.01586. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31644329; PMCID: PMC7351334.

Sutter JA, Grimberg A. Adrenocortical tumors and hyperplasias in childhood--etiology, genetics, clinical presentation and therapy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006 Sep;4(1):32-9. PMID: 17021581; PMCID: PMC1907361.

Terzolo M, Pia A, Berruti A, Osella G, Ali A, Carbone V, Testa E, Dogliotti L, Angeli A. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jun;85(6):2234-8. doi: 10.1210/jcem.85.6.6619. PMID: 10852456.

Thau L, Gandhi J, Sharma S. Physiology, Cortisol. 2022 Aug 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30855827.

Torti JF, Correa R. Adrenal Cancer. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31536189.

van Ditzhuijsen CI, van de Weijer R, Haak HR. Adrenocortical carcinoma. *Neth J Med*. 2007 Feb;65(2):55-60. PMID: 17379929.

Xanthakis V, Vasan RS. Aldosterone and the risk of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(2):102-7. <https://www.proquest.com/scholarly-journals/aldosterone-risk-hypertension/docview/1314097083/se-2>. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0330-y>.