

# Ishodi liječenja bolesnika s recidivom karcinoma nadbubrežne žlijezde

---

**Košutić, Dorian**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:569717>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dorian Košutić**

**Ishodi liječenja bolesnika s recidivom  
karcinoma nadbubrežne žlijezde**

**DIPLOMSKI RAD**



**ZAGREB, 2022.**

Diplomski rad je izrađen na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za endokrinologiju KBC Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Darka Kaštelana, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Mentor: prof.dr.sc. Darko Kaštelan, dr.med.

## POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACC	Karcinom nadbubrežne žlijezde
ACTH	Adrenokortikotropni hormon
CT	Kompjuterizirana tomografija
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sulfat
ENSAT	European Network for the study of Adrenal Tumors
FDG	Fluorodeoksiglukoza
HSD11B2	Kortikosteroidna 11b-dehidrogenaza izoenzim 2
HU	Hounsfield Unit
MEN2	Multiple endocrine neoplasia 2
MR	Magnetska rezonanca
PET	Positron emission tomography
PFS	Progression-free survival
RFA	Radiofrekventna ablacija
SABR	Stereotactic ablative radiotherapy
SBRT	Stereotactic body radiotherapy
VCI	Vena cava inferior, donja šuplja vena

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Karcinom nadbubrežne žlijezde</b> .....	1
<b>1.2. Klinička slika</b> .....	2
<b>1.3. Prognoza i određivanje stadija bolesti</b> .....	3
<b>1.4. Dijagnostika</b> .....	4
<b>1.4.1. Biokemijske i patohistološke metode</b> .....	4
<b>1.4.2. Slikovne metode</b> .....	5
<b>CT</b> .....	5
<b>MR</b> .....	6
<b>PET</b> .....	6
<b>1.5. Liječenje</b> .....	7
<b>1.5.1. Kirurško liječenje</b> .....	7
<b>1.5.2. Mitotan</b> .....	7
<b>1.5.3. Radiofrekventna ablacija</b> .....	8
<b>1.5.4. Kemoterapija</b> .....	8
<b>2. ISPITANICI I METODE</b> .....	9
<b>3. REZULTATI</b> .....	10
<b>4. RASPRAVA</b> .....	15
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	17
<b>6. ZAHVALE</b> .....	18
<b>7. LITERATURA</b> .....	19
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	23

## SAŽETAK

Ishodi liječenja pacijenata s recidivom karcinoma nadbubrežne žlijezde

Dorian Košutić

Karcinom nadbubrežne žlijezde je rijetka maligna bolest s dva vrška incidencije: u djece mlađe od 5 godina, te u odraslih u četvrtom i petom desetljeću života. Najčešće je lokaliziran u kori nadbubrežne žlijezde. Klinička prezentacija može biti raznolika, prvenstveno ovisi o hormonskoj aktivnosti karcinoma. Kada govorimo o lučenju hormona, tu je najčešće riječ o kortizolu i posljedičnom Cushingovom sindromu. Klasifikacija karcinoma nadbubrežne žlijezde provodi se ENSAT klasifikacijom na 4 stadija. Prognoza bolesti varira značajno ovisno o stadiju bolesti pri dijagnozi. U dijagnostici karcinoma nadbubrežne žlijezde rabimo biokemijske i patohistološke metode, te slikovne metode (CT, MR). Liječenje karcinoma nadbubrežne žlijezde prvotno podrazumijeva kirurško liječenje, koje može biti laparoskopski ili otvorenom operacijom. Cilj ovog rada je analizirati metode liječenja recidiva karcinoma nadbubrežne žlijezde i njihove ishode. Analiza obuhvaća 47 pacijenata koji su se liječili ili se liječe na Zavodu za endokrinologiju KBC-a Zagreb. Od 47 pacijenata, 16 je muškaraca (34,04%) i 31 žena (65,96%). Trinaest je pacijenata s recidivom (27,66%), dok ih je 34 bez recidiva (72,34%). Trideset osam pacijenata (80,85%) je dijagnosticirano u dobi iznad 40 godina. Od trinaest pacijenata s recidivom, njih troje je preminulo radi recidiva (23,08%).

Ključne riječi: karcinom nadbubrežne žlijezde, recidiv, liječenje

## **SUMMARY**

Treatment outcomes in patients with adrenal gland carcinoma recurrence

Dorian Košutić

Adrenocortical carcinoma is a rare malignancy with two peaks of incidence: in children younger than 5, and in adults in 4th and 5th decade of life. It is most commonly localized in the cortex of the adrenal gland. Clinical presentation can vary, depending on the hormonal activity of the tumour. When speaking of hormone secretion, the most common hormone secreted by ACCs is cortisol which consequently leads to Cushing syndrome. ENSAT classification is used in staging adrenocortical carcinomas. Prognosis varies significantly depending on the stage of disease at diagnosis. Diagnostic procedures include biochemical and patohistological methods: hormonal evaluation and Weiss score; and imaging methods such as CT (method of choice), MR and PET. Surgical treatment, laparoscopic or open adrenalectomy, is most commonly used in treating ACC. The goal of this thesis is to analyse methods of treating adrenal gland carcinoma recidives and their outcomes. Analysed data stems from 47 patients that were treated or are still receiving treatment at the Department of endocrinology of the Clinical Hospital Centre Zagreb. Of 47 patients, 16 were male (34,04%) and 31 female (65,96%). There's 13 patients with recidives (27,66%), while 34 patients don't suffer from recidives (72,34%). Thirty eight patients (80,85%) was diagnosed above the age of 40. Of 13 patients with recidives, three of them passed away as a consequence of the recidive (23,08%).

Keywords: adrenal gland, adrenocortical carcinoma, recurrence, recidiv

# 1. UVOD

## 1.1. Karcinom nadbubrežne žlijezde

Zloćudne bolesti su drugi najzastupljeniji uzrok smrti u Republici Hrvatskoj i incidencija im je u porastu (1). Karcinom nadbubrežne žlijezde je rijetka zloćudna bolest koja godišnje čini 0.02% svih prijavljenih malignih bolesti (2). Češće je detektiran kod žena (55-60%) i u pojedinim dobnim skupinama (četvrto i peto desetljeće života); no može se pojaviti u bilo kojoj dobi (3). Najčešće je lokaliziran u kori nadbubrežne žlijezde, te razlikujemo hormonski aktivne i neaktivne karcinome. Kora čini vanjski dio nadbubrežne žlijezde i građena je od 3 histološke zone: zona glomerulosa, zona fasciculata i zona reticularis. Svaka zona posjeduje specifične histomorfološke i ultrastrukturne pojedinosti te posebne funkcionalne kapacitete vezane za proizvodnju hormona (4). U većini slučajeva, hormonski aktivni karcinomi proizvode kortizol, uzrokujući Cushingov sindrom (2). Višak mineralokortikoida je rijetko viđen, a najčešće se prezentira hiperaldosteronizmom i Connovim sindromom (2). Čimbenici rizika za nastanak karcinoma nadbubrežne žlijezde nisu u potpunosti povezani, no smatra se da pušenje i sindromi kao što je MEN2 (engl. Multiple endocrine neoplasia type 2) i Li- Fraumeni sindrom povećavaju rizik za obolijevanje (5). Metastaze su nađene u 20- 40% pacijenata u vrijeme dijagnoze, najčešće u jetri, plućima i kostima (6). Pošto karcinom nadbubrežne žlijezde ima visoku smrtnost, svrha ovog rada je prikazati simptomatologiju, dijagnostiku i ishode liječenja ove bolesti.



## 1.2. Klinička slika

Karcinom nadbubrežne žlijezde može biti hormonski aktivan ili ne lučiti hormone. U 60% slučajeva radi se o hormonski aktivnom obliku. U djece je hormonski aktivni oblik češći (85%) nego kod odraslih (15-30%) (7). Za razliku od adenoma nadbubrežne žlijezde koji dominantno luče kortizol, karcinomi nadbubrežne žlijezde luče razne hormone, uključujući androgene, kortizol, estrogene i aldosteron (8). Najčešće je riječ o povećanom lučenju kortizola i posljedičnom Cushingovom sindromu koji se prezentira kao brzoprogresivna bolest u kojoj dolazi do atrofije kože, hiperglikemije, mišićne slabosti, hipertenzije te psihičkih smetnji. Često se javlja Cushingov sindrom u kombinaciji s virilizacijom. Kod žena u tom slučaju možemo naići na pojavu akni, hirzutizam i oligomenoreju. Diferencijalna dijagnoza ovdje treba isključiti sindrom policističnih jajnika, pogotovo oblik sa blagim ili subkliničkim hiperkortizolizmom (3). Hiperaldosteronizam, karakteriziran hipokalijemijom i hipertenzijom, može također biti prisutan. No valja napomenuti da hipokalijemija može biti uzrokovana povećanom sekrecijom kortizola (9), iz razloga što mineralokortikoidni receptori bivaju aktivirani zbog velikih količina kortizola koja premašuje inaktivirajući kapacitet kortikosteroidne 11 $\beta$ -dehidrogenaze izoenzim 2 (HSD11B2). Izolirani višak estrogena je rijedak i kod muškaraca može uzrokovati ginekomastiju, gubitak libida i testikularnu atrofiju (3). Približno 65-85% ACC kod odraslih ne luče hormone, i ti pacijenti se prezentiraju lokalnim simptomima uzrokovanim veličinom tumora (na primjer abdominalna bol u 55% slučajeva) te palpabilnom masom (40-50% slučajeva). Zbog kasnog nastupa simptoma takvih tumora, u čak 30% slučajeva dijagnoza se postavlja sa već prisutnim metastazama u regionalnim i paraaortalnim limfnim čvorovima, plućima, jetri i kostima

(10). Trenutno se oko 10% karcinoma nadbubrežne žlijezde otkrije slučajno prilikom slikovnog prikazivanja abdomena, i najčešće se otkriju u ranim stadijima (11). Važno je napomenuti da veličina tumora povećava vjerojatnost malignosti tumora: zloćudnost kod lezija manjih od 4 cm je izrazito rijetka, a kod lezija većih od 6 cm rizik se povećava na 15-20% (12).

### **1.3. Prognoza i određivanje stadija bolesti**

Klasifikacija karcinoma nadbubrežne žlijezde se radila po TNM principu što su predložili American Joint Committee of Cancer i International Union Against Cancer (UICC) (10). Ova klasifikacija je nedavno zamijenjena ENSAT (engl. European Network for the study of Adrenal Tumors) sistemom zbog toga što ENSAT stadiji bolje odražavaju ishod bolesti. ENSAT klasifikacija definira 4 stadija bolesti (Tablica 1). Tumori stadija 1 ( $\leq 5$  cm) i stadija 2 ( $>5$  cm) su ograničeni na nadbubrežnu žlijezdu. Stadij 3 označava širenje tumora u okolna tkiva (masno tkivo oko nadbubrežne žlijezde ili okolni organi) ili zahvaćanje lokoregionalnih limfnih čvorova. Stadij 4 rezerviran je za pacijente s udaljenim metastazama (13). Iako je u prijašnjim studijama nađeno 49% pacijenata s metastazama pri dijagnozi, trenutno taj postotak iznosi 25- 30% (7, 14, 15). Unatoč generalno nepovoljnoj prognozi ACC-a, prisutna je individualna varijacija u progresiji bolesti, pojavi recidiva, i sveukupnom preživljenju (13). Tumorske karakteristike zloćudnosti i brzine tumorskog rasta su najčešće povezane sa smanjenim preživljenjem. Proširenost tumora, poglavito prisutnost udaljenih metastaza i broj zahvaćenih organa metastazama, ukazuju na lošiju prognozu (16, 17). Novije studije su također identificirale proizvodnju kortizola kao negativni prognostički faktor (18, 19).

Agresivni kirurški pristup kod pacijenata s karcinomom ENSAT stadija 1 i 2 rezultira približno 65% petogodišnjim preživljavanjem, dok kod pacijenata sa stadijima 3 i 4 nalazimo 40% i 10% petogodišnje preživljavanje (10). Iznimni slučajevi dugogodišnjeg (10+ godina) preživljenja su također prijavljeni (20). Stopa petogodišnjeg preživljavanja svih pacijenata sa ACC iznosi 38% (21).

Tablica 1. ENSAT klasifikacija

Stadij	ENSAT
I	T1 (<5 cm), N0, M0
II	T2 (>5 cm), N0, M0
III	T3-T4 ili, bilo koji T-N1, M0
IV	M1

## 1.4. Dijagnostika

### 1.4.1. Biokemijske i patohistološke metode

Pri otkrivanju ili sumnji na adrenalni tumor, potrebno je učiniti hormonsku evaluaciju.

Primjerena biokemijska analiza bi se trebala usredotočiti na detekciju viška kortizola, androgena ili estrogena, aldosterona, i katekolamina. Kortizol je najčešće eksprimirani hormon kod tumora nadbubrežne žlijezde (22). Dvije ili tri uzastopne pretrage 24-satnog urina na slobodni kortizol su dovoljne za potvrdu dijagnoze hiperkortizolizma. Ukoliko je razina kortizola preko 50 mg/dl, a razina ACTH niža od 5 pg/ml, onda kažemo da je lučenje kortizola neovisno o ACTH. No, ako je razina ACTH preko 50 pg/ml, onda je riječ o lučenju kortizola koje je ovisno o ACTH (2).

Povišene razine dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS) i testosterona u plazmi

žena te povišene razine 17-b-estradiola u plazmi muškaraca su markeri za karcinom nabubrežne žlijezde, iako je njihova specifičnost nepoznata (9). U dijagnostici nam također može služiti pristup s gledišta patologije u obliku računanja Weiss score-a. Weiss score je baziran na prepoznavanju najmanje tri od devet morfoloških parametara pomoću svjetlosnog mikroskopa. Devet parametara možemo podijeliti na tri koja se odnose na tumorsku strukturu: prisutnost eozinofilne citoplazme u više od 75% stanica, difuzna arhitektura i nekroza; zatim imamo tri parametra koji se odnose na citološke značajke: prisutnost atipije stanica, mitotički indeks iznad 5 po 50 polja te atipične mitoze; zadnja 3 parametra odnose se na invazivna svojstva tumora: sinusoidna, venozna, i kapsularna invazija. Dijagnostički učinak ovog sustava je vrlo visok, ali ne doseže osjetljivost i specifičnost od 100%.

#### **1.4.2. Slikovne metode**

##### ***CT***

Metoda izbora u slikovnoj dijagnostici je CT abdomena i zdjelice, sa tankim rezovima kroz nadbubrežnu žlijezdu (2). Tipičan izgled karcinoma nadbubrežne žlijezde na CT- u je velika, nehomogena, ali dobro definirana suprarenalna masa koja pomiče okolne strukture svojim rastom (10). Na nekontrastnom CT-u ACC može imitirati adenome, ali obično su veći, imaju nepravilnije rubove, i mogu pokazivati znakove nekroze i cistične degeneracije. Kontrastni CT je procijenjen kao dobar alat za razlikovanje benignih adrenalnih adenoma od karcinoma nadbubrežne žlijezde, feokromocitoma i metastatske bolesti (2). Adrenokortikalne lezije gustoće veće od 10 Hounsfieldovih jedinica (HU) na nekontrastnom CT-u, ili manje od 50% eliminacije kontrasta nakon 15 minuta zajedno sa gustoćom od 35 HU, su suspektne na maligni tumor.

Kalcifikaciju možemo naći na CT-u u otprilike 30% pacijenata s karcinomom nadbubrežne žlijezde i tipično su smještene centralno. Tumorski tromb koji se širi u venu cavu inferior (VCI) nije rijetka pojava i češće ga nalazimo kod desnostranih tumora (23). Metastaze često nalazimo pri prezentaciji bolesti i najčešće se nalaze u paraaortalnim i regionalnim limfnim čvorovima (25-46%), plućima (45-97%), jetri (48- 96%), i kostima (11-33%) (10). Rutinsko izvođenje CT-a abdomena dovelo je do povećanja u identifikaciji okultnih adrenalnih masa i te mase trebaju biti provjerene na višak hormonalne sekrecije.

### ***MR***

Karcinom nadbubrežne žlijezde na MR-u u T1 relaksaciji je hipointenzivan u odnosu na jetru, dok je u T2 relaksaciji hiperintenzivan u odnosu na parenhim jetre (22). Jedna od prednosti MR-a naspram CT-a je njegova multiplanarna sposobnost koja mu omogućava bolji prikaz invazije karcinoma u okolne strukture, posebice u VCI (24).

### ***PET***

FDG PET identificira maligne adrenalne mase na temelju povećane metaboličke aktivnosti tumorskih stanica (25). Karcinom nadbubrežne žlijezde je tipično sklon nakupljanju 18F-fluorodeoksiglukoze (FDG), iako zbog tumorske nekroze može doći do pojave područja koji ne nakupljaju FDG. FDG PET u kombinaciji s kontrastnim CT-om ima 100%-tnu osjetljivost i specifičnost od 87-97% u otkrivanju malignih adrenalnih masa (10).

## 1.5. Liječenje

### 1.5.1. Kirurško liječenje

Kirurška ekscizija tumora indicirana je za svaki potencijalno resektabilni karcinom nadbubrežne žlijezde (26,27). Temeljeno na široko korištenoj ENSAT klasifikaciji, adrenalektomija se koristi kod tumora stadija I i II. Resekcija je također indicirana kod karcinoma nadubrežne žlijezde ENSAT stadija III karcinoma nadbubrežne žlijezde ENSAT stadija III sa znakovima lokoregionalne invazije (11). U većini slučajeva, resekcija ACC-a je kompleksna otvorena operacija koja može zahtijevati produženu eksciziju da bi se dobio pristup okolnim tkivima koja su potencijalno zahvaćena. Kod lezija manjih od 6 centimetara operacija je laparoskopska. Vrijednost resekcija kod tumora stadija IV metastatskog ACC je diskutabilna pošto je u tome stadiju česta pojava recidiva (28). Zlatni standard za takve tumore je kemoterapija po EDP protokolu (etopozid, doksorubicin i cisplatina) i mitotan (11). Nakon resekcije primarnog tumora, 60-85% pacijenata razvija lokoregionalne ili metastatske recidive (29,30,31). Na rizik za pojavu recidiva utjecaj imaju ENSAT stadij, Ki-67 status, sekrecija kortizola, te kvaliteta prvotne kirurške obrade. Za recidive u ležištu primarnog tumora, reoperacija je opravdana ako je moguća R0 resekcija, zbog toga što do 40% pacijenata preživi 5 godina nakon R0 resekcije ovakvog tipa recidiva, sa značajnim poboljšanjem simptoma (32).

### 1.5.2. Mitotan

Mitotan je lijek koji ima citotoksičan učinak na tumorska tkiva; potiče staničnu smrt i antisekretorne učinke adrenalnih stanica tako što inhibira sintezu adrenokortikalnih steroida, koji su uključeni u patogenezu karcinoma nadbubrežne žlijezde (33). Najčešće je korišten adjuvantni lijek. Uz mitotan asociramo brojne nuspojave, tako da za maksimalnu učinkovitost moramo pratiti razine mitotana u plazmi. Terapeutski raspon mitotana u plazmi iznosi od 14-20 mg/L (34). Nanoformulacije koje sadrže

mitotan su trenutno najistraživanija opcija za poboljšanje terapije, jer se smatra da mogu poboljšati biorasploživost i ublažiti nuspojave, posebice u gastrointestinalnom sustavu (33).

### **1.5.3. Radiofrekventna ablacija**

Radiofrekventna ablacija (RFA) se pokazala učinkovitom u liječenju primarnih tumora, jetrenih i plućnih metastaza, te u palijativnom zbrinjavanju simptomatskih koštanih metastaza. Stoga radiofrekventna ablacija može biti alternativa kirurškom liječenju solitarnih jetrenih ili plućnih metastaza karcinoma nadbubrežne žlijezde u pacijenata kod kojih je operacija kontraindicirana (11).

### **1.5.4. Kemoterapija**

Kombinacija etopozida, doksorubicina i cisplatine je terapijska opcija u uznapredovalim stadijima karcinoma nadbubrežne žlijezde (9). Kod pacijenata s metastatskom bolesti, EDP kemoterapija u kombinaciji s mitotanom je terapija izbora. Kombinacija EDP i mitotana pokazala se kao dobra opcija u liječenju ovih stadija bolesti jer je dokazano da produljuje progression-free survival (PFS) (11).

## 2. ISPITANICI I METODE

Ovaj rad je retrospektivna analiza pacijenata s karcinomom nadbubrežne žlijezde, liječenih na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb. Podaci su prikupljeni putem bolničkog informacijskog sustava (BIS). Analizi podliježu pacijenti kojima je primarni tumor operiran u referentnom centru, i pacijenti koji su referirani u referentni centar nakon operacije primarnog tumora u drugoj zdravstvenoj ustanovi. Uključeni su isključivo pacijenti s R0 resekcijom primarnog tumora. Dijagnoza karcinoma nadbubrežne žlijezde temeljena je na Weiss scoring sistemu. Određivanje stadija tumora rađeno je po European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) klasifikacijskom sistemu. U statističkoj analizi korištena je deskriptivna statistika. Prikupljene podatke bilo je potrebno unijeti u MS Excel radi daljnje obrade i analize.



### 3. REZULTATI

**Tablica 2.** Opći podaci pacijenata s karcinomom nadbubrežne žlijezde.

	Spol		Dob pri dijagnozi				Stadij bolesti pri dg			Ki-67 primarnog tumora			Weiss score			Sekrecija kortizola	
	muški	ženski	0-19	20-39	40-59	60-90	ENSAT I	ENSAT II	ENSAT III	0-10 %	11-20 %	20+ %	0-2	3-5	6+	da	ne
Svi pacijenti	16	31	1	11	22	14	6	29	12	22	12	13	0	17	29	15	32
Pacijenti bez recidiva	10	24	0	10	15	9	5	21	8	18	6	10	0	16	18	13	21
Pacijenti s recidivom	6	7	1	1	7	4	1	8	4	4	6	3	0	1	11	2	11
Pacijenti umrli radi recidiva	1	2	0	0	0	3	0	2	1	1	1	1	0	0	3	0	3

Na tablici 2 prikazani su opći podaci pacijenata s karcinomom nadbubrežne žlijezde. Ukupno je obrađeno 47 pacijenata, od kojih je 16 bilo muškog spola (34,04%) i 31 ženskog spola (65,96%). Prosječna dob pacijenata pri dijagnozi iznosila je 48 ( $\pm$ 15) godina. Sekrecija kortizola je bila prisutna kod 31,91% (n=15) pacijenata. Najviše pacijenata (61,70%) je pri dijagnozi imalo stadij bolesti ENSAT II, dok je stadij ENSAT I imalo 6 pacijenata (12,76%), a stadij ENSAT III 12 pacijenata (25,53%). Prosječna vrijednost Ki-67 indeksa iznosila je 16%. Weiss score kod 29 pacijenata (61,70%) iznosio je 6 ili više, a kod 17 pacijenata (36,17%) iznosio je od 3 do 5. Troje pacijenata preminulih radi recidiva imali su Weiss score u iznosu 6 ili više. Trinaest pacijenata razvilo je recidiv (27,66%), dok kod njih 34 nije došlo do razvitka recidiva (72,34%). Od 13 pacijenata s recidivom, njih troje je preminulo radi recidiva (23,08%).

**Tablica 3.** Pojavnost recidiva ovisno o vrsti kirurškog zahvata i iskustvu kirurga

	Vrsta operacije		Lokalizacija recidiva		Mjesto operacije	
	<i>laparoskopika</i>	<i>otvorena</i>	<i>lokalni recidiv</i>	<i>metastaze</i>	<i>u referentnom centru</i>	<i>negdje drugdje</i>
Svi pacijenti	26	21	8	5	34	13
Pacijenti bez recidiva	20	14	N/A	N/A	27	7
Pacijenti s recidivom	6	7	8	5	7	6
Pacijenti umrli radi recidiva	2	1	3	0	1	2

Tablica 3 prikazuje pojavnost recidiva ovisno o vrsti kirurškog zahvata i iskustvu kirurga. Laparoskopski je operirano 26 (55,32%) pacijenata, dok se kod ostalih radila otvorena operacija. Od 26 pacijenata operiranih laparoskopski, njih šestero je razvilo recidiv (23,08%). Nasuprot tome, od 21 pacijenata operiranih otvorenom adrenalektomijom, njih sedmero razvilo je recidiv (33,33%). Osmero pacijenata imalo je lokalni recidiv (61,54%), dok je petero pacijenata imalo udaljene recidive (38,46%). U referentnom centru operirano je 34 pacijenata i kod njih 7 je došlo do pojave recidiva (20,59%). Od trinaest pacijenata koji nisu operirani u referentnom centru i njih šestero je razvilo recidiv (46,15%).

**Tablica 4.** Klinički podaci bolesnika i patohistološke karakteristike karcinoma nadbubrežne žlijezde koji su recidivirali

PACIJENT	Dob pri dijagnozi	Stadij bolesti pri dg (ENSAT)	Sekrecija hormona	Veličina tumora (mm)	Ki-67 indeks	Weiss score	PFS (mjeseci)
pacijent #1	42	3	Ne	110	5	Nema podataka	97
pacijent #2	63	2	Ne	100	5	7	21
pacijent #3	38	1	Ne	45	10	4	45
pacijent #4	48	3	Ne	120	10	7	31
pacijent #5	71	2	Ne	55	12	7	11
pacijent #6	59	2	Ne	180	12	6	19
pacijent #7	40	2	Da	156	18	8	63
pacijent #8	42	2	Ne	75	18	6	85
pacijent #9	42	3	Ne	150	18	8	22
pacijent #10	60	2	Da	110	18	6	28
pacijent #11	18	2	Da	88	24	7	42
pacijent #12	50	2	Ne	250	25	8	40
pacijent #13	62	3	Ne	92	25	8	4

Tablica 4 prikazuje kliničke podatke bolesnika s recidivom i patohistološke karakteristike karcinoma nadbubrežne žlijezde. Prosječna dob pri dijagnozi pacijenata s recidivom iznosila je 49 ( $\pm 14$ ) godina. Osmero od 13 pacijenata (61,54%) je pri dijagnozi imalo stadij bolesti ENSAT II, 4 pacijenta imala su stadij bolesti ENSAT III (30,77%), dok je 1 pacijent imao stadij ENSAT I. Sekrecija kortizola je bila prisutna u troje od 13 pacijenata (23,08%). Veličina tumora varirala je od 45mm do 250mm, te je prosječna veličina tumora iznosila 118 mm. Prosječna vrijednost Ki-67 indeksa iznosila je 15( $\pm 7$ )%. Prosječan Weiss score iznosio je 7( $\pm 1$ ). Razdoblje od dijagnoze do pojave recidiva (PFS) variralo je od 4 mjeseci do 97 mjeseci, a prosječno je za navedenih 13 pacijenata iznosilo 39 mjeseci.

**Tablica 5.** Podaci o terapijskom postupku pacijenata s recidivom ACC

PACIJENT	Adjuvantna primjena mitotana (0/1)	Terapija recidiva	Ishod terapije	Vrijeme od pojave recidiva do zadnjeg follow-upa ili smrti	Trenutno stanje pacijenta
pacijent #1	0	operativno, mitotan, SBRT	parcijalna remisija	100 mjeseci	Živ bez znakova bolesti
pacijent #2	0	operativno, mitotan	parcijalna remisija	27 mjeseci	Preminuo kao posljedica bolesti
pacijent #3	0	operativno, mitotan, SBRT, SABR, EDP kemoterapija	parcijalna remisija	78 mjeseci	Živa sa znakovima bolesti
pacijent #4	1	operativno	kompletna remisija	12 mjeseci	Živ bez znakova bolesti
pacijent #5	0	mitotan	parcijalna remisija	25 mjeseci	Živ sa znakovima bolesti
pacijent #6	0	EDP, mitotan, mikrovalna ablacija x4	parcijalna remisija	32 mjeseca	Živa sa znakovima bolesti
pacijent #7	1	operativno, mitotan	kompletna remisija	4 mjeseca	Živa bez znakova bolesti
pacijent #8	1	mikrovalna ablacija, EDP, embolizacija metastaze zdjelice x3	progresija bolesti	23 mjeseci	Živa sa znakovima bolesti
pacijent #9	1	EDP x3, mikrovalna ablacija, RFA, operativno	parcijalna remisija	81 mjesec	Preminuo nevezano s bolesti
pacijent #10	1	operativno, EDP, mitotan	parcijalna remisija	30 mjeseci	Preminula kao posljedica bolesti
pacijent #11	1	EDP, operativno, mitotan, cabosantinib	parcijalna remisija	22 mjeseca	Živa sa znakovima bolesti
pacijent #12	0	mikrovalna ablacija, embolizacija iliopsoasa x4, EDP	parcijalna remisija	30 mjeseci	Živ sa znakovima bolesti
pacijent #13	1	EDP, mitotan	progresija bolesti	14 mjeseci	Preminula kao posljedica bolesti

Na tablici 5 je prikaz podataka o terapijskom postupku i ishodu terapije za bolesnike s recidivom ACC. Najčešće vrste terapije korištene kod pacijenata s recidivom bile su operativno liječenje, EDP kemoterapija, lokoregionalne metode liječenja kao što su mikrovalna i radiofrekventna ablacija, te mitotan.

Operativno liječenje recidiva primijenjeno je kod osmero (61,54%) pacijenata. Kod dvoje (25%) pacijenata je došlo do kompletne remisije, dok je kod ostalih šestero postignuta parcijalna remisija. Od pacijenata s parcijalnom remisijom nakon operativnog liječenja, kod njih četvero (66,66%) je uvedena kemoterapija po EDP protokolu, dok je kod dvoje (33,33%) pacijenata primijenjen SBRT. Radiofrekventna ablacija i mikrovalna ablacija primijenjene su kod jednog pacijenta nakon operativnog liječenja, u kombinaciji s EDP kemoterapijom. Kod dvoje (33,33%) od navedenih

šestero pacijenata s parcijalnom remisijom došlo je do progresije bolesti i smrtnog ishoda direktno povezanog sa bolesti.

Kemoterapija po EDP protokolu korištena je kod osmero (61,54%) pacijenata, u četiri slučaja nakon operativnog liječenja recidiva, te u četvero slučajeva kao prva metoda liječenja recidiva. U slučajevima gdje se EDP kemoterapija koristila kao prva metoda liječenja recidiva, kod dvoje (50%) pacijenata došlo je do progresije bolesti, dok je kod ostalih dvoje pacijenata došlo do parcijalne remisije. Kod jednog pacijenta kod kojega je došlo do progresije bolesti nastupio je smrtni ishod kao direktna posljedica bolesti.

Primjena mitotana u liječenju recidiva bila je prisutna kod 69,23% (n=9) pacijenata. U sedmero (77,77%) od navedenih 9 pacijenata došlo je do parcijalne remisije, kod jednog pacijenta do kompletne remisije, dok je kod jednog pacijenta nastupio smrtni ishod kao posljedica progresije bolesti.

Mikrovalna ablacija primijenjena je kod četvero (30,77%) pacijenata. U sva četiri slučaja također je primijenjena kemoterapija po EDP protokolu. Do parcijalne remisije došlo je kod troje (75%) pacijenata, a kod jednog pacijenta do progresije bolesti.

Kompletna remisija postignuta je kod 15,38% pacijenata (n=2), kod 15,38% pacijenata (n=2) došlo je do progresije bolesti, dok je kod 69,23% (n=9) došlo do parcijalne remisije. Od 13 pacijenata, njih troje (23,08%) je preminulo kao posljedica bolesti, jedan pacijent (7,69%) nevezano uz bolest. Troje pacijenata (23,08%) je bilo živo bez znakova bolesti, dok je njih šestero (46,15%) bilo živo sa znakovima bolesti. Prosječno vrijeme od prve pojave recidiva do zadnjeg follow-upa ili smrti (survival after recurrence) iznosilo je 37 mjeseci (raspon 1-100).

## 4. RASPRAVA

Ovaj diplomski rad bavi se terapijom recidiva karcinoma nadbubrežne žlijezde i njenim ishodima. Odabir terapije je ključan korak u liječenju recidiva i nije univerzalan za svakog pacijenta, stoga treba pažljivo odlučiti koja terapijska opcija će imati potencijalno najbolji učinak za pojedinog pacijenta.

Dobiveni podaci o dobi i spolu pacijenata u ovom istraživanju u skladu su rezultatima drugih istraživanja (2, 3, 10, 13, 14, 35, 36). Karcinom nadbubrežne žlijezde može lučiti hormone ili biti hormonski neaktivan. Istraživanja (7, 13, 14, 37) su pokazala kako hormonski aktivni oblik kod odraslih čini 30-60% karcinoma nadbubrežne žlijezde, što odgovara dobivenoj prisutnosti sekrecije kortizola kod 31,91% pacijenata u ovome radu.

Manja pojavnost recidiva kod pacijenata operiranih u referentnom centru (20,59%), u usporedbi sa pacijentima koji nisu operirani u referentnom centru (46,15%), odgovara zaključku američkog istraživanja (38) gdje su postignuti bolji ishodi liječenja karcinoma nadbubrežne žlijezde kada su pacijenti operirani u referentnim centrima. Što se tiče vrste operacije, laparoskopska i otvorena adrenalektomija pokazuju malu razliku u pojavnosti recidiva (LA 23,08% vs OA 33,33%) i takav rezultat je u skladu s ostalim istraživanjima na tu temu (37, 39).

Njemačko istraživanje (40) na uzorku od 154 pacijenta kod kojih je došlo do razvoja recidiva, je ustvrdilo da je u više od 85% pacijenata pri dijagnozi riječ o ENSAT stadiju II ili III, što se podudara s rezultatom dobivenim u ovome radu, gdje su ENSAT stadiji II i III utvrđeni kod 92,31% pacijenata s recidivom. U prognozi nam je osim ENSAT stadija, vrste operacije, mjesta operacije, i hormonskog statusa, također važan Ki-67 indeks. Prema američkom istraživanju (41), porast Ki-67 indeksa za 1% označava

povećanje rizika za razvoj recidiva za 4%. Povezujući tu tvrdnju s dobivenim prosječnim Ki-67 indeksom od 15% kod pacijenata koji su razvili recidiv, uočavamo kako su pri dijagnozi navedeni pacijenti imali prosječno 60% veću šansu za razvoj recidiva, što je dakako utjecalo na ishod liječenja bolesti.

Rezultati ovog rada pokazali su niski postotak pacijenata kod kojih je došlo do razvoja recidiva (27,66%) što se kosi s rezultatima ostalih istraživanja u kojima pojavnost recidiva iznosi preko 85% (40, 42, 43). Uz niske postotke pojavnosti recidiva, također je bila prisutna niska smrtnost pacijenata s recidivom (23,08%), što je isto tako u suprotnosti s rezultatima drugih istraživanja (40).

Operativno liječenje indicirano je kod recidiva ograničenih na jedan organ ili lokaciju (13), što odgovara pristupu korištenom u ovome radu, gdje se osam puta koristilo operativno liječenje recidiva, što odgovara broju pacijenata koji su razvili lokalne recidive. Talijansko istraživanje (44) nalaže kako je kod pacijenata s recidivom poželjno započeti terapiju mitotanom što prije moguće, i takvo stajalište je u skladu s podacima dobivenim u ovome radu, gdje je mitotan primijenjen u devetero (69,23%) pacijenata. Kemoterapija po EDP protokolu se koristi u liječenju uznapredovale bolesti i udaljenih recidiva/metastaza (41). Takav pristup odgovara pristupu korištenom u ovome radu, gdje je EDP kemoterapija kao prva metoda liječenja recidiva upotrijebljena kod četiri od ukupno pet pacijenata s udaljenim recidivima/metastazama.

Vrijeme od pojave recidiva do zadnjeg follow-upa ili smrti nam daje više informacija o učinkovitosti i ishodu terapija recidiva. U njemačkom istraživanju (40) je prosječno vrijeme od pojave recidiva do zadnjeg follow-upa ili smrti iznosio 32 mjeseca (raspon od 1-297), što odgovara rezultatima dobivenim u ovome radu, gdje je prosječna vrijednost 37 mjeseci (raspon 1-100). Prema istraživanjima (40, 45, 46), razdoblje od

dijagnoze do prve pojave recidiva dulje od 12 mjeseci je povezano s produljenim preživljenjem. Rezultati ovog rada pokazuju da je prosječno vrijeme od dijagnoze do pojave recidiva iznosilo 39 mjeseci, stoga ovakav rezultat možemo povezati s prethodno spomenutom niskom smrtnošću u usporedbi s drugim istraživanjima.

## **5. ZAKLJUČAK**

Karcinom nadbubrežne žlijezde je rijedak tumor koji je zahtjevno liječiti, ponajviše zbog toga što se u velikom broju slučajeva dijagnosticira u uznapredovalom stadiju. Relativno mali broj pacijenata dodatno otežava napretke u dijagnostici i liječenju ove bolesti. Iako se prezentiraju terapijske metode koje pokazuju određene pozitivne učinke kao što su mitotan i kemoterapija po EDP protokolu, metoda izbora i dalje ostaje agresivno operativno liječenje, kako za primarni tumor, tako i za recidive.



## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem svom mentoru, prof.dr.sc. Darku Kaštelanu, dr.med., na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Također zahvaljujem Anji Barać, dr.med. na ukazanoj pomoći prilikom izrade rada.

Posebne zahvale mojim roditeljima i svim bližnjima koji su mi pružali neizmjernu podršku tijekom studiranja.

## 7. LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu. Zagreb, 2016.
2. Roman S. Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2006 Jan;18(1):36-42. doi: 10.1097/01.cco.0000198976.43992.14. PMID: 16357562.
3. Puglisi S, Perotti P, Pia A, Reimondo G, Terzolo M. Adrenocortical Carcinoma with Hypercortisolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Jun;47(2):395-407. doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.003. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29754640.
4. Hodgson A, Pakbaz S, Mete O. A Diagnostic Approach to Adrenocortical Tumors. *Surg Pathol Clin*. 2019 Dec;12(4):967-995. doi: 10.1016/j.path.2019.08.005. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31672302.
5. Kranjčević K. [ADRENOCORTICAL CARCINOMA]. *Acta Med Croatica*. 2016 Dec;70(4-5):315-8. Croatian. PMID: 29087170.
6. Gaujoux S, Weinandt M, Bonnet S, Reslinger V, Bertherat J, Dousset B. Surgical treatment of adrenal carcinoma. *J Visc Surg*. 2017 Oct;154(5):335-343. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2017.06.010. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28754418.
7. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma: epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993; 72: 3145–3155
8. Reznek RH, Narayanan P. Primary adrenal malignancy. In: Husband JE, Reznek RH, ed. *Husband & Reznek's imaging in oncology*, 3rd ed. London, UK: Informa Healthcare, 2010:280–298
9. van Ditzhuijsen CI, van de Weijer R, Haak HR. Adrenocortical carcinoma. *Neth J Med*. 2007 Feb;65(2):55-60. PMID: 17379929.
10. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, i sur.. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jun;196(6):W706-14. doi: 10.2214/AJR.10.5540. PMID: 21606258.
11. Gaujoux S, Weinandt M, Bonnet S, Reslinger V, Bertherat J, Dousset B. Surgical treatment of adrenal carcinoma. *J Visc Surg*. 2017 Oct;154(5):335-343. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2017.06.010. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28754418.
12. O'Neill CJ, Spence A, Logan B, i sur. Adrenal incidentalomas: risk of adrenocortical carcinoma and clinical outcomes. *J Surg Oncol*. 2010 Oct 1;102(5):450-3. doi: 10.1002/jso.21553. PMID: 20734420.
13. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, i sur. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev*. 2014 Apr;35(2):282-326. doi: 10.1210/er.2013-1029. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24423978; PMCID: PMC3963263.
14. 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.
15. Fassnacht M, Allolio B. Epidemiology of adrenocortical carcinoma. In: Hammer G, Else T, eds. *Adrenocortical Carcinoma*. 1st ed New York, NY: Springer; 2010:23–29
16. Assié G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, i sur. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007

- Jan;92(1):148-54. doi: 10.1210/jc.2006-0706. Epub 2006 Oct 24. PMID: 17062775.
17. Gonzalez RJ, Tamm EP, Ng C, Phan AT, i sur. Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma. *Surgery*. 2007 Dec;142(6):867-75; discussion 867-75. doi: 10.1016/j.surg.2007.09.006. Epub 2007 Nov 5. PMID:18063070.
  18. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, Zerbini MC, Liberman B, Carlos Gomes G, Kirschner MA. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):711-36. PMID: 10679640.
  19. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, i sur. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2650-5. doi: 10.1210/jc.2005-2730. Epub 2006 May 2. PMID: 16670169.
  20. 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 Jun;158(6):911-9. doi: 10.1530/EJE-07-0723. PMID: 18505909.
  21. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. 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
  22. Rodgers SE, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Adrenocortical carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006 Jul;15(3):535-53. doi: 10.1016/j.soc.2006.05.005. PMID: 16882496.
  23. Nagase LL, Semelka RC, Armao D. Adrenal glands. In: Semelka RC, ed. *Abdominal-pelvic MRI*. New York, NY: Wiley-Liss, 2002:695–740
  24. Hricak H, Amparo E, Fisher MR, Crooks L, Higgins CB. Abdominal venous system: assessment using MR. *Radiology* 1985; 156:415–422
  25. Caoili EM, Korobkin M, Brown RK, Mackie G, Shulkin BL. Differentiating adrenal adenomas from nonadenomas using (18)F-FDG PET/CT: quantitative and qualitative evaluation. *Acad Radiol* 2007; 14:468–475
  26. Henry JF, Peix JL, Kraimps JL. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on malignant adrenal tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Feb;397(2):145-6. doi: 10.1007/s00423-011-0893-5. PMID: 22203016.
  27. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii131-8. doi: 10.1093/annonc/mds231. PMID: 22997446.
  28. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, i sur. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7;366(23):2189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966. Epub 2012 May 2. PMID: 22551107.
  29. Amini N, Margonis GA, Kim Y, i sur. Curative Resection of Adrenocortical Carcinoma: Rates and Patterns of Postoperative Recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):126-33. doi: 10.1245/s10434-015-4810-y. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26282907; PMCID: PMC4962540.

30. Kim Y, Margonis GA, Prescott JD, i sur. Nomograms to Predict Recurrence-Free and Overall Survival After Curative Resection of Adrenocortical Carcinoma. *JAMA Surg.* 2016 Apr;151(4):365-73. doi: 10.1001/jamasurg.2015.4516. PMID: 26676603; PMCID: PMC4967352.
31. Margonis GA, Kim Y, Prescott JD, i sur. Adrenocortical Carcinoma: Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2016 Jan;23(1):134-41. doi: 10.1245/s10434-015-4803-x. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26286195; PMCID: PMC4955567.
32. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, i sur. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery.* 1997 Dec;122(6):1212-8. doi: 10.1016/s0039-6060(97)90229-4. PMID: 9426440.
33. Corso CR, Acco A, Bach C, Bonatto SJR, de Figueiredo BC, de Souza LM. Pharmacological profile and effects of mitotane in adrenocortical carcinoma. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Jul;87(7):2698-2710. doi: 10.1111/bcp.14721. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33382119.
34. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, i sur. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2001;92:1385—92
35. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, i sur. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 1;22(5):838-45. doi: 10.1200/JCO.2004.08.085. PMID: 14990639.
36. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, i sur. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med.* 1990 Apr 26;322(17):1195-201. doi: 10.1056/NEJM199004263221705. PMID: 2325710.
37. Kastelan D, Knezevic N, Zibar Tomsic K, Alduk AM, Kakarigi L, Kastelan M, Coric M, Skoric-Polovina T, Solak M, Kraljevic I, Balasko A, Gnjidic M, Dusek T. Open vs laparoscopic adrenalectomy for localized adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 Oct;93(4):404-408. doi: 10.1111/cen.14251. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32421867.
38. Stone BV, Tallman JE, Moses KA. Disparate Practice Patterns and Survival Outcomes: The Impact of Centralization of Cancer Care for Adrenocortical Carcinoma in the United States. *J Urol.* 2021 Oct;206(4):866-872. doi: 10.1097/JU.0000000000001871. Epub 2021 May 25. PMID: 34032493.
39. Mir MC, Klink JC, Guillotreau J, i sur. Comparative outcomes of laparoscopic and open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: single, high-volume center experience. *Ann Surg Oncol.* 2013 May;20(5):1456-61. doi: 10.1245/s10434-012-2760-1. Epub 2012 Nov 26. PMID: 23184291.
40. Erdogan I, Deutschbein T, Jurowich C, i sur. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):181-91. doi: 10.1210/jc.2012-2559. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23150691.
41. Jasim S, Habra MA. Management of Adrenocortical Carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2019 Feb 23;21(3):20. doi: 10.1007/s11912-019-0773-7. PMID: 30798468.

42. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery*. 1992 Dec;112(6):963-70; discussion 970-1. PMID: 1455321.
43. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 15;20(4):941-50. doi: 10.1200/JCO.2002.20.4.941. PMID: 11844815.
44. De Filpo G, Mannelli M, Canu L. Adrenocortical carcinoma: current treatment options. *Curr Opin Oncol*. 2021 Jan;33(1):16-22. doi: 10.1097/CCO.0000000000000695. PMID: 33186181.
45. Jensen JC, Pass HI, Sindelar WF, Norton JA. Recurrent or metastatic disease in select patients with adrenocortical carcinoma. Aggressive resection vs chemotherapy. *Arch Surg*. 1991 Apr;126(4):457-61. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410280059008. PMID: 1706914.
46. Datrice NM, Langan RC, Ripley RT, et al. Operative management for recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012 Jun 1;105(7):709-13. doi: 10.1002/jso.23015. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22189845; PMCID: PMC4136651.

## 8. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

- Ime i prezime: Dorian Košutić
- Datum i mjesto rođenja: 29.09.1996., Zagreb
- Prebivalište: Zagreb

### Obrazovanje:

- Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (2015. – 2022.)
- Gimnazija Lucijana Vranjanina (2011. – 2015.)
- Osnovna škola Malešnica (2003. – 2011.)

### Aktivnosti:

- Koautor znanstvenog rada pod nazivom „Sukob interesa u zdravstvu – ispitivanje stavova studenata medicine i doktora medicine o odnosima liječnika i farmaceutske industrije“
- Volontiranje na Zavodu za očne bolesti KB Dubrava od 21. travnja 2022. do 25. travnja 2022., te od 2. lipnja 2022. do 17. lipnja 2022.

### Znanja i vještine:

- Engleski jezik (C1)
- Njemački jezik (A2)