

# Karakteristike hormonske aktivnosti karcinoma nadbubrežne žlijezde

---

Vitas, Kristina

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:105:306770>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-13**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Vitas

**Karakteristike hormonske aktivnosti karcinoma nadbubrežne žlijezde**

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## Popis kratica

ACC (engl. *adrenocortical carcinoma*) adrenokortikalni karcinom

ACTH (engl. *adrenocorticotropic hormone*) adrenokortikotropni hormon

AIMAH (engl. *ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia*) ACTH-neovisna  
makronodularna hiperplazija

CNC (engl. *Carney complex*) Carneyev kompleks

CT (engl. *computed tomography*) kompjutorizirana tomografija

DHEAS dehidroepiandrosteron-sulfat

ENSAT (engl. *European Network for the Study of Adrenal Tumours*) Europska mreža za  
istraživanje tumora nadbubrežne žlijezde

ESE (engl. *European Society of Endocrinology*) Europsko endokrinološko društvo

ESMO (engl. *European Society for Medical Oncology*) Europsko društvo za medicinsku  
onkologiju

HJ Hounsfieldove jedinice

IGF-2 (engl. *insulin – like growth factor 2*) inzulinu sličan čimbenik rasta 2

MEN 1 (engl. *Multiple endocrine neoplasia type 1*) multipla endokrina neoplazija tipa 1

MR magnetska rezonancija

OS (engl. *overall survival*) ukupno preživljenje

RFS (engl. *recurrence- free survival*) preživljenje bez recidiva

VVP veliko vidno polje

# Sadržaj

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. Uvod .....	1
1.1. Incidentalom .....	1
1.2. Karcinom kore nadbubrežne žlijezde .....	2
1.3. Klinička slika .....	4
1.3.1. Cushingov sindrom .....	4
1.3.2. Autonomno lučenje kortizola .....	5
1.3.3. Primarni aldosteronizam .....	5
1.3.4. Prekomjerno lučenje spolnih hormona .....	6
1.4. Dijagnoza .....	6
1.5. Klasifikacija tumora .....	8
1.6. Liječenje .....	9
1.6.1. Kirurško liječenje .....	9
1.6.2. Adjuvantno liječenje .....	10
1.6.3. Praćenje bolesnika .....	12
2. Cilj rada .....	13
3. Ispitanici i metode .....	14
4. Rezultati .....	15
5. Rasprava .....	22
6. Zaključak .....	25
7. Zahvale .....	26
8. Literatura .....	27
9. Životopis .....	29

## **Sažetak**

### Karakteristike hormonske aktivnosti karcinoma nadbubrežne žlijezde,

Kristina Vitas

Karcinomi kore nadbubrežne žlijezde zloćudni su i rijetki tumori, s velikim rizikom od pojave recidiva. Prema kliničkoj slici mogu biti funkcionalni i nefunkcionalni, ovisno o tome izlučuju li hormone i njihove prekursore. Funkcionalni tumori mogu izlučivati kortizol, aldosteron, androgene hormone i estradiol, te ovisno o tome pokazuju znakove Cushingova sindroma, Connova sindroma, virilizacije ili feminizacije. Često su tumori povezani s autonomnim lučenjem kortizola, tzv. subkliničkim Cushingovim sindromom. Dijagnoza se postavlja uzimanjem anamneze, kliničkom slikom, hormonskim testovima i radiološkom obradom (najčešće CT snimkama), te se mogu pronaći i kao slučajan nalaz – incidentalomi. Liječenje najčešće podrazumijeva adrenalektomiju, te adjuvantnu primjenu mitotana kako bi se umanjio rizik od pojave recidiva.

Cilj je ovog rada dokazati odnos funkcionalnosti adrenokortikalnih karcinoma s demografskim obilježjima bolesnika, karakteristikama tumora (veličina tumora, Ki67 indeks i Weissov score), s tijekom bolesti (proširenost bolesti u trenutku dijagnoze i pojava recidiva), te s ishodom bolesti. Uspoređujući skupine ljudi s funkcionalnim i nefunkcionalnim tumorima, dokazane su značajno veće vrijednosti Ki67 indeksa i Weissova scorea u bolesnika s funkcionalnim tumorima, kao i veći broj bolesnika s proširenom bolešću u trenutku dijagnoze. Razlika među skupinama prema pojavi recidiva bolesti i učestalosti smrtnog ishoda nije statistički značajna. U uzorku je najveći broj bolesnika imao tumore koji izlučuju androgene hormone, a jednak je broj bolesnika imao tumore koji luče kortizol i tumore koji izlučuju dvije vrste hormona. Dokazana je i značajno veća učestalost tumora koji luče kortizol i androgene hormone u ženskom spolu, u odnosu na muški.

**Ključne riječi:** adrenokortikalni karcinom, kortizol, androgeni hormoni

## **Summary**

Characteristics of hormonal activity of adrenal carcinoma,

Kristina Vitas

Adrenocortical carcinomas are malignant and rare tumors, with a high risk of recurrence. According to the clinical presentation, they can be functional or non-functional, depending on whether they secrete hormones and their precursors. Functional tumors can secrete cortisol, aldosterone, androgenic hormones or estradiol, and depending on this they show signs of Cushing's syndrome, Conn's syndrome, virilization or feminization. Tumors are often associated with autonomous secretion of cortisol, the so-called subclinical Cushing's syndrome. The diagnosis is established by anamnesis, clinical findings, hormonal tests, radiological processing (mostly CT scans), and they can also be found as a random finding - incidentalomas. Treatment usually involves adrenalectomy and adjuvant mitotane administration to reduce the risk of recurrence.

The aim of this paper is to demonstrate the relationship between the functionality of adrenocortical carcinomas and the patient's demographic characteristics, tumor characteristics (tumor size, Ki67 index and Weiss score), the course of the disease (the expansion of the disease at the time of diagnosis and occurrence of relapse) and the outcome of the disease. Comparing the groups of people with functional and non-functional tumors, significantly higher values of the Ki67 index and Weiss score were demonstrated in patients with functional tumors, as well as a greater number of patients with extended disease at the time of diagnosis. The difference between the groups according to the recurrence of the disease and the frequency of death is not statistically significant. In the sample, the largest number of patients had tumors that secrete androgenic hormones, and an equal number of patients had tumors that secrete cortisol and tumors that secrete two types of hormones. It has been proven that the frequency of tumors secreting cortisol and androgenic hormones is significantly higher in females compared to males.

**Key words:** adrenocortical carcinoma, cortisol, androgenic hormones

# 1. Uvod

## 1.1. Incidentalom

Incidentalomi nadbubrežne žlijezde predstavljaju slučajan nalaz tumora pronađenih tijekom dijagnostičke obrade koja nije rađena zbog sumnje na bolest nadbubrežne žlijezde, već u dijagnostičkoj obradi nekog drugog stanja ili simptoma (1). U današnje vrijeme široka uporaba kompjuterizirane tomografije (engl. *computerised tomography*, CT), dijagnostičkog ultrazvuka te magnetske rezonancije (MR) rezultirala je čestim slučajnim otkrivanjem takve asimptomatske nadbubrežne lezije, odnosno incidentaloma nadbubrežne žlijezde (2). Prema definiciji, tumor nadbubrežne žlijezde u bolesnika s predispozicijom, poput nasljednog sindroma koji je unaprijed dijagnosticiran, ne može se smatrati incidentalomom, kao ni tumor pronađen dijagnostičkom obradom zbog drugog otprije poznatog tumora (3). Isto tako, prema definiciji, incidentalomi moraju biti tumori veći od 1 cm (3).

Dakle, incidentalom nije jedan klinički entitet, već se odnosi na spektar tumora nadbubrežnih žlijezda koji dijele isti način dijagnosticiranja (2). Na taj način etiologija incidentaloma nadbubrežne žlijezde varira te uključuje benigne i maligne lezije kore nadbubrežne žlijezde, srži ili ekstra-adrenalnog podrijetla (3). Najčešće, u 90% slučajeva, ipak je riječ o nefunkcionalnim adenomima kore nadbubrežne žlijezde koji ne zahtijevaju liječenje, niti daljnje kliničko praćenje (3). Osim najčešćeg adenoma, incidentalom može biti i karcinom kore nadbubrežne žlijezde, feokromocitom, cista, ganglioneurom, mijelolipom te metastaze tumora sijela izvan nadbubrežne žlijezde (2). Najčešće su zahvaćene metastatskim širenjem iz primarnih tumora pluća, dojke, bubrega, melanoma i limfoma (2). Ako je riječ o bilateralnoj adrenalnoj leziji, dijagnoze koje dolaze u obzir su metastaze, kongenitalna adrenalna hiperplazija, bilateralni kortikalni adenomi, te ACTH–neovisna makronodularna adrenalna hiperplazija (AIMAH) (2). Bilateralni incidentalomi čine oko 15% svih adrenalnih incidentaloma (4).

Prevalencija incidentaloma povećava se s godinama, pa tako u populaciji starijoj od 50 godina iznosi 3%, u populaciji starijoj od 70 godina iznosi čak 7%, a u trećem desetljeću iznosi 0,2% (5). Incidentalomi u dječjoj dobi su iznimno rijetki (3). Međutim, ispitivanje lezije nadbubrežne



žlijezde u djece hitno je zbog mnogo većeg rizika od maligniteta (3). U dijagnostici tumora nadbubrežne žlijezde kod djece i trudnica MR predstavlja dijagnostičku metodu izbora (3).

Prema studijama, vjerojatnost da tumori koji su dijagnosticirani kao dobroćudni i nefunkcionalni postanu zloćudni i funkcionalni izuzetno je mala (1). Unatoč tome, ipak je do prije nekoliko godina praćenje kliničkog tijeka takvih bolesnika uključivalo višestruko ponavljanje hormonskih analiza i radiološkog snimanja u razdoblju od 2 do 5 godina od postavljanja dijagnoze (1). Upravo zbog takvog provođenja velikog broja nepotrebnih dijagnostičkih pretraga koje izlažu bolesnika štetnom ionizirajućem zračenju, povećavaju tjeskobu oko iščekivanja rezultata pretrage i povećavaju troškove u zdravstvenom sustavu, Europsko endokrinološko društvo (engl. *European Society of Endocrinology*, ESE) u suradnji s Europskom mrežom za istraživanje tumora nadbubrežne žlijezde (engl. *European Network for the Study of Adrenal Tumours*, ENSAT) donijelo je nove smjernice za dijagnostiku i liječenje incidentaloma donesene 2016. godine (1). Na temelju spomenutih, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za bolesti nadbubrežne žlijezde 2019. godine predložio je izmjene i dopune preporuka za dijagnostiku i liječenje incidentaloma objavljenih 2010. godine (1). U skladu s time kod tumora veličine  $< 4$  cm i gustoće tumora  $\leq 10$  Hounsfieldovih jedinica (HJ) nije potrebna kontrolna radiološka evaluacija, kao što nije potrebna niti kontrolna hormonska evaluacija kod nefunkcionalnih tumora, za razliku od preporuka iz 2010. godine kada su se kontrolne radiološke evaluacije izvodile nakon 6, 12 i 24 mjeseca, a hormonske nakon 12, 24 i 48 mjeseci (1). Isto tako, kirurško liječenje izvodi se samo kod funkcionalnih tumora, autonomne sekrecije kortizola, porasta veličine tumora, te tumora gustoće veće od 10 HJ, dok se u starim smjernicama posljednji uvjet odnosio na tumore veličine veće od 4 cm (1).

## **1.2. Karcinom kore nadbubrežne žlijezde**

Adrenokortikalni karcinom (ACC) visoko je maligni tumor koji je često povezan s pojavom recidiva nakon operacije, a time i s lošom prognozom (6). Budući da je recidiv čest, preporučuje se pomno praćenje bolesnika svaka 3 mjeseca nakon operacije (7). U ranoj fazi najčešće se otkrivaju slučajno tijekom dijagnostičke obrade drugih simptoma, a zbog kasnog otkrivanja i agresivnosti samog karcinoma, prema određenim istraživanjima petogodišnje preživljenje iznosi od 16 do 40 % (8).

Prethodne studije dokazale su prekomjernu ekspresiju inzulinu sličnog faktora rasta 2 (engl. *insulin-like growth factor 2*, IGF-2) i konstitutivnu aktivaciju  $\beta$ -katenina kao ključne čimbenike zaslužne za razvoj adrenokortikalnog karcinoma (7). Većinom se javlja sporadično, iako je opisan i u nekim nasljednim sindromima kao što su Li–Fraumeni sindrom (mutiran TP53 gen), Beckwith–Wiedemann sindrom (abnormalnosti na kromosomu 11p15), multipla endokrina neoplazija tipa 1 (mutiran MEN 1 gen), familijarna adenomatozna polipoza (mutiran FAP gen), neurofibromatoza tipa 1 (mutiran NF1 gen) i Carneyev kompleks (engl. *Carney complex*, CNC) (mutiran PRKAR1A gen) (9).

Incidencija adrenokortikalnog karcinoma iznosi od 0,7 do 2 oboljelih na milijun stanovnika godišnje (10). Pojavljuju se u bilo kojoj dobi s vrškom incidencije između 40 i 60 godina, te češće zahvaćaju žene (u čak 55-60% slučajeva) (10). Isto tako smatra se da čak 60% bolesnika s lokaliziranom bolesti nakon radikalne resekcije doživi recidiv bolesti, a čak 15% bolesnika umire unutar dvije godine (11). Neobično visoka incidencija ACC-a pronađena je u djece mlađe od 15 godina u južnom Brazilu, čak od 3,4 do 4,2 oboljelih na 1 milijun stanovnika godišnje, za razliku od incidencije u svijetu koja iznosi 0,3 oboljelih na milijun stanovnika godišnje, a to je vjerojatno povezano s mutacijom gena TP53 (7). Smatra se da petogodišnje preživljenje ovisi o proširenosti tumora, pa za tumore ograničene na nadbubrežnu žlijezdu iznosi od 60 do 80%, a za lokalno uznapredovale tumore od 35 do 50% (10). Znatno je niži postotak petogodišnjeg preživljenja za tumore koji imaju udaljene metastaze, po nekim istraživanjima čak od 0 do 28% (10).

Tumor je, makroskopski, heterogena masa nepravilnih rubova, veličine od 4 do 25 cm, s arealima nekroze, hemoragijom i kalcifikacijama (5). Lokalno je invazivan, a česta je i vaskularna invazija (5). Na CT snimkama uvijek je heterogenog prikaza, za razliku od adenoma, a karakterističan prikaz je heterogena postkontrastna opacifikacija sa sporim ispiranjem (5). Na MR snimkama prikazuje se kao blago hipointenzivna lezija u odnosu na jetru u T1 mjerenoj slici, ponekad s arealima visokog T1 signala u slučaju hemoragije, a u T2 mjerenim slikama je višeg signala u odnosu na jetru (5).

Pažljiva preoperativna dijagnostička obrada, potpuna resekcija tumora (R0) od strane iskusnog kirurga i strukturirana postoperativna skrb ključne su komponente za optimalan ishod liječenja ovog tumora (6).

### **1.3. Klinička slika**

Nadbubrežna žlijezda sastoji se od kore i srži, koje su različitog embrionalnog podrijetla, što je važno pri razlikovanju podrijetla pojedinih tumora i hormona koje izlučuju (5). Karcinom nadbubrežne žlijezde može biti funkcionalan ili nefunkcionalan prema sintezi hormona i hormonskih prekursora, te kliničkim značajkama (12). Simptomi karcinoma nadbubrežne žlijezde mogu biti različiti, ovisno o funkcionalnosti karcinoma, a ako je riječ o funkcionalnom tumoru ovisno o vrsti hormona koju izlučuje (najčešće kortizol, u 50 – 80% oboljelih) (8). Bolesnici s nefunkcionalnim karcinomom nadbubrežne žlijezde obično pokazuju simptome nelagode u trbuhu (mučnina, povraćanje, osjećaj punoće u abdomenu) ili bol u leđima uzrokovanu veličinom brzorastućeg tumora (7). Također su mogući nespecifični znakovi maligniteta poput vrućice, gubitka tjelesne težine ili opće slabosti (7). Karcinomi srži nadbubrežne žlijezde, odnosno feokromocitomi izlučuju adrenalin i noradrenalin, te uzrokuju karakteristične napadaje povišenog krvnog tlaka, ubrzanog rada srca, znojenja i glavobolje (8).

Pojam koji se često koristi u kontekstu kliničke slike incidentaloma nadbubrežne žlijezde jest subklinički Cushingov sindrom, odnosno stanje koje se danas češće naziva autonomnim lučenjem kortizola, a označava biokemijski dokazano povećanje koncentracije kortizola, bez specifičnih kliničkih značajki Cushingova sindroma (13).

#### ***1.3.1. Cushingov sindrom***

Cushingov sindrom je skupina kliničkih znakova i simptoma koji su posljedica kronične izloženosti višku kortizola, bilo egzogenog ili endogenog (14). Endogeni uzrok može biti ovisan ili neovisan o ACTH, a u slučaju funkcionalnog tumora nadbubrežne žlijezde neovisan je i čini 20% svih endogenih oblika Cushingova sindroma (14). Rezultat je autonomnog lučenja kortizola iz lezije nadbubrežne žlijezde, najčešće adenoma, ali i adrenokortikalnog karcinoma (14). Kliničke manifestacije Cushingovog sindroma su pretilost središnjeg dijela tijela s nakupljanjem masnog tkiva na leđima, stanjena koža sa širokim ljubičastim strijama, umor, slabost proksimalnih mišića, hipertenzija, intolerancija na glukozu, akne, hirzutizam i menstrualne nepravilnosti, kao i depresija, poremećaj spavanje te emocionalna labilnost (14). Funkcionalni tumori nadbubrežne žlijezde koji izlučuju kortizol u prijašnjim su studijama povezani s lošijom prognozom (15).

Relativno čest je i mješoviti Cushing–virilizirajući sindrom, u kojem tumor uz kortizol luči i androgene hormone (12).

### ***1.3.2. Autonomno lučenje kortizola***

Subklinički hiperkortizolizam definiran je kao promjena u osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda u odsutnosti kliničkih znakova ili simptoma povezanih s lučenjem kortizola, a čest je nalaz u bolesnika s nadbubrežnim incidentalomima (16). Hipertenzija i dijabetes tipa 2 obilježja su bolesnika sa subkliničkim Cushingovim sindromom, a oštećenje endotela, povećano nakupljanje visceralne masti, poremećeni metabolizam lipida i poremećeni metabolizam glukoze povećavaju kardiovaskularni rizik tih bolesnika (16). Osim povećanog kardiovaskularnog rizika, a time i povećane smrtnosti, istraživanja su pokazala i veću incidenciju osteoporotskih prijeloma kralježnice (16). U autonomnom lučenju kortizola nisu vidljivi tipični znakovi Cushingova sindroma, kao što su „*moon face*“, pretilost trupa, tanki ekstremiteti, lakše nastajanje modrica, proksimalna miopatija, te ljubičaste strije na koži (17). Autonomno lučenje kortizola prisutno je u 5 – 20% bolesnika s incidentalomom (14). Najčešće se nalazi poremećaj dnevnog ritma lučenja kortizola uz povišene večernje koncentracije, a prekonocni test supresije s 1 mg deksametazona rabi se kao test probira za autonomnu sekreciju kortizola (8).

### ***1.3.3. Primarni aldosteronizam***

Primarni aldosteronizam ili Connov sindrom je poremećaj u kojem je proizvodnja aldosterona neprikladno visoka, relativno autonomna od glavnih regulatora lučenja, odnosno angiotenzina II i koncentracije kalija u plazmi, i ne potiskuje se opterećenjem natrija (18). Takva prekomjerna sinteza aldosterona uzrokuje hipertenziju, kardiovaskularno oštećenje, zadržavanje natrija, supresiju renina, i povećano izlučivanje kalija koje može dovesti do hipokalijemije (18). Karcinom nadbubrežne žlijezde koji izlučuje aldosteron dovodi do hipertenzije i hipokalijemije (srednja vrijednost kalija u serumu iznosi  $2,3 \pm 0,08$  mmol/l) (19). Najčešći je oblik endokrine hipertenzije, a bolesnici s primarnim aldosteronizmom imaju povećani kardiovaskularni rizik, te čak povećani rizik oštećenja bubrega od bolesnika s esencijalnom hipertenzijom (20). Može biti povezan s povećanim lučenjem kortizola, pa time i s povećanom prevalencijom metaboličkog sindroma i dijabetesa, osteoporotskim prijelomima i simptomima depresije sa smanjenom kvalitetom života

(20). Ovisno o uzroku nastanka (adenom, karcinom nadbubrežne žlijezde ili bilateralna adrenalna hiperplazija) terapijski se radi jednostrana adrenalektomija ili medicinska terapija antagonistima mineralokortikoidnih receptora (21).

#### ***1.3.4. Prekomjerno lučenje spolnih hormona***

Karcinom nadbubrežne žlijezde koji izlučuje androgene u žena dovodi do hirzutizma, virilizacije s produbljenjem glasa, muškog tipa ćelavosti i oligomenoreje, dok tumori koji luče estradiol kod muškaraca izazivaju ginekomastiju i testikularnu atrofiju (19). U djece su karcinomi nadbubrežne žlijezde uglavnom funkcionalni uzrokujući najčešće pojačano izlučivanje androgena, što u djevojčica dovodi do pojačane dlakavosti i povećanja klitorisa, a u dječaka do povećanja penisa (8). No, ako je dominantno izlučivanje estrogena, u djevojčica će se ranije pojaviti pubertet, a u dječaka povećanje grudi – ginekomastija (8). Virilizacija kod tumora koji izlučuju androgene češća je kod djece nego u odraslih, a tumori koji luče estrogen i uzrokuju feminizaciju su rijetki (12).

### **1.4. Dijagnoza**

Pri nalazu incidentaloma ključno je odrediti radi li se o dobroćudnom ili zloćudnom tumoru nadbubrežne žlijezde. Zbog veće učestalosti dobroćudnih tumora - adenoma, dijagnosticiranje karcinoma nadbubrežne žlijezde veliki je izazov i obuhvaća detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, slikovne metode (CT ili MR), a biopsija se ne savjetuje zbog povećanog rizika rasapa tumorskih stanica (8).

Koristeći radiološku dijagnostiku, mjerenje gustoće tumora na CT-u pokazalo se učinkovitijom metodom od mjerenja veličine tumora, te ima osjetljivost od oko 70% i specifičnost oko 95% (6). S obzirom na to da su adrenokortikalni adenomi obično bogati lipidima te zato pokazuju nisku gustoću na nativnoj CT snimci, iz tog razloga se u dijagnostici benignih od malignih tvorbi koristi granična vrijednost gustoće tumora od 10 HJ (22). Prema veličini tumora, karcinomi nadbubrežne žlijezde veći su od 11 cm, a adenomi su manji od 5 cm, no tumori između 3 i 10 cm mogu biti dijagnostički izazovni (6). Nadalje, dijagnostička točnost još je veća korištenjem CT-a s odgođenim ispiranjem kontrastnog sredstva, a u slučaju nesigurnosti nakon CT ili MR snimanja,

18F-FDG-PET može pružiti korisne informacije, posebno za otkrivanje udaljenih metastaza poput koštanih (6). Za sitne metastaze u plućima CT prsnog koša i dalje je metoda izbora, dok se otkrivanje metastaza u kostima ili mozgu odrađuje samo u slučaju kliničkih simptoma, jer se javljaju vrlo rijetko bez popratnih metastaza u plućima i/ili jetri (6).

Kod većine bolesnika s tumorom nadbubrežne žlijezde potrebno je odrediti koncentraciju kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu, koji se izvodi tako da se primjeni 1 mg deksametazona per os u 23 h, a potom iduće jutro u 8 h izmjeri kortizol u plazmi (1). Procjena postoji li hipersekrecija kortizola važna je i u preoperativnoj obradi, kako bi se spriječila adrenalna insuficijencija nakon potpune resekcije nadbubrežne žlijezde (6). Bolesnici kojima se neće izvoditi ovaj test su oni kojima je veličina tumora < 15 mm te oni kojima rezultat hormonskog testiranja neće utjecati na daljnju odluku o liječenju, primjerice stariji bolesnici (1). Ako se kao rezultat prekonocnog deksametazonskog testa dobije koncentracija kortizola <50 nmol/l isključeno je autonomno lučenje kortizola, koncentracija između 51 i 138 nmol/l upućuje na mogućnost autonomnog lučenja kortizola, a koncentracija kortizola u plazmi >138 nmol/l upućuje na autonomno lučenje kortizola (1). Također je potrebno učiniti dodatne testove za analizu funkcije osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda kao što su mjerenje koncentracije ACTH u plazmi, kortizola u plazmi navečer (u 24 h) i slobodnog kortizola u 24-satnom urinu (1). Mjerenje serumske koncentracije aldosterona i reninske aktivnosti plazme (ili koncentracije renina) potrebno je samo kod bolesnika koji uz incidentalom nadbubrežne žlijezde imaju i povišen krvni tlak ili neobjašnjivu hipokalijemiju, a određivanje metanefrina i normetanefrina u plazmi ili urinu po izmjeni preporuka radi se samo u slučaju tumora čija je gustoća na nativnoj snimci CT-a veća od 10 HJ (1). Kod sumnje na karcinom nadbubrežne žlijezde, kao i kod kliničkih znakova hiperandrogenemije u žena i hiperestrinizma u muškaraca, potrebno je izmjeriti serumske koncentracije 17-OHP, DHEAs, androstendiona, testosterona i/ili estradiola (1).

Patohistološkom dijagnozom za razlikovanje adenoma od ACC koristimo Weissov score, kao i imunohistokemijski Ki67 indeks, koji su osim razlikovanja adenoma od karcinoma nadbubrežne žlijezde povezani i sa skraćenim preživljenjem bez bolesti i ukupnim preživljenjem (7). Weissove kriterije čine nuklearna atipija, atipične i učestale mitoze (više od 5 na 50 VVP), vaskularna, kapsularna i sinusoidalna invazija, broj svijetlih stanica, difuzni rast tumora i postojanje nekroze, a upućuju na malignost tumora (10). Također je bitan podatak o statusu resekcije, pa R0 predstavlja

potpunu resekciju, R1 mikroskopski rezidualan tumor, a R2 makroskopski rezidualan tumor (7). Upravo zato preporučuje se da svaki patološki nalaz sadrži Weissov score (uključujući točan broj mitozu), Ki67 indeks, resekcijski status, patološki stadij tumora (koji sadrži informaciju o eventualnoj invaziji kapsule i/ili okolnog tkiva i organa) te status limfnih čvorova (10).

### **1.5. Klasifikacija tumora**

Klasifikacija tumora prema stadiju jednostavan je i koristan način određivanja prognoze tumora, a za karcinom nadbubrežne žlijezde koristi se TNM – klasifikacija koju je predložila ENSAT (7). Otkriti metastaze tumora, primjerice CT snimkom prsnog koša, potrebno je prije operativnog zahvata, jer u bolesnika sa stadijem IV, odnosno s udaljenim metastazama kirurško uklanjanje primarnog tumora nije potrebno (7).

Prema TNM – klasifikaciji stadij I opisuje lokalizirane tumore veličine do 5 cm, a stadij II opisuje lokalizirane tumore veće od 5 cm (7). Lokalno invazivni tumori, tumori s regionalnim metastazama u limfne čvorove ili tumori s trombom u šupljaj veni i/ili bubrežnoj veni klasificiraju se kao stadij III, dok se stadij IV sastoji od tumora koji zahvaćaju i susjedne organe ili udaljene metastaze (7).

S obzirom na prognostičku vrijednost adrenokortikalnih karcinoma, određivanje ENSAT stadija i Ki67 indeksa imaju ograničenja, dok S-GRAS score uzima u obzir obje vrijednosti, ali i druge čimbenike koji mogu biti nepovoljni, primjerice nepotpuna resekcija, starija dob bolesnika i povećano lučenje kortizola, te na taj način može uspješnije prognozirati ishod tumora kod bolesnika koji su prošli adrenalektomiju (11). S-GRAS score računa se kao zbroj bodova dodijeljenih sljedećim karakteristikama tumora: stadij (1-2=0; 3=1; 4=2 boda), gradus (Ki67 indeks 0-9%=0; 10-19%=1;  $\geq 20\%$ =2 boda), status resekcije (R0=0; RX=1; R1=2; R2=3 boda), dob bolesnika (<50 godina=0;  $\geq 50$  godina=1 bod), te na kraju postojanje simptoma (ne=0, da=1 bod) (11). Prognostička vrijednost S-GRAS scorea je u predviđanju recidiva bolesti, određivanju učestalosti kontrolnih pregleda unutar razdoblja praćenja bolesnika, posebno ako se radi o metodama koje uključuju štetno ionizirajuće zračenje, te u određivanju adjuvantne terapije mitotanom ili kemoterapije citostaticima (11). Unatoč tome, S-GRAS score nije još u potpunosti uveden u kliničku praksu (11). Prije korištenja S-GRAS klasifikacije, koristila se GRAS

klasifikacija, koja nije uzimala u obzir ENSAT stadij tumora, a u gradusu je uz Ki67 indeks  $\geq 20\%$  koristila i Weissov score  $> 6$ , no S-GRAS klasifikacija pokazala se pouzdanijom (11). Što se tiče statusa resekcije, R0 označava potpunu resekciju, RX znači da se ne može procijeniti, R1 označava mikroskopski, a R2 makroskopski rezidualan tumor (11). Simptomi tumora koji se gledaju unutar S-GRAS klasifikacije uključuju simptome ovisne o povećanom lučenju hormona, tako hiperkortizolizam uzrokuje Cushingov sindrom, hiperandrogenizam dovodi do hirsutizma, pojave akni i alopecije, a hiperaldosteronizam dovodi do nekontrolirane hipertenzije krvnih žila, no uključuje i simptome koji su povezani s masom tumora, kao primjerice bol u abdomenu, te nespecifične sistemske simptome karcinoma kao što su slabost ili gubitak tjelesne težine (11).

## **1.6. Liječenje**

### ***1.6.1. Kirurško liječenje***

Kirurško liječenje karcinoma nadbubrežne žlijezde metoda je izbora u slučaju kada je riječ o funkcionalnom tumoru ili kada se radi o zloćudnom tumoru (1). Kirurški operativni postupak može se izvesti otvorenom ili laparoskopskom adrenalektomijom. Otvorena adrenalektomija uključuje en-bloc resekciju tumora, regionalnih limfnih čvorova i okolnog masnog tkiva koje je često infiltrirano tumorom, te je u prošlosti bila preferirani način izvođenja kirurškog liječenja (23). Ključno je ostaviti tumorsku čahuru intaktnu, čime se izbjegava izlivanje tumora i smanjuje rizik od pojave lokalnog recidiva (19). Prema ESE – ENSAT smjernicama preporučuje se otvorena operacija kao standardni kirurški pristup, jer su starije studije pokazale povezanost laparoskopске adrenalektomije s nepotpunom resekcijom tumora, povećanim rizikom od peritonealne karcinomatoze, te kraćim razdobljem do pojave recidiva tumora (23). No, u posljednja dva desetljeća laparoskopска adrenalektomija sve više zamjenjuje otvorenu, jer je dokazano povezana s kraćim trajanjem operativnog zahvata, kraćim razdobljem hospitalizacije nakon operacije, s manjim rizikom od krvarenja i perioperativnih morbiditeta, kao i manjim troškovima (23). Nadalje, s napretkom u tehnici izvođenja i sve većim iskustvom u laparoskopskoj adrenalektomiji, nedavne studije su pokazale kako kirurški pristup laparoskopijom nije bio inferioran otvorenom pristupu, jer su vrijednosti preživljenja bez recidiva (engl. *recurrence free survival*, RFS) i ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) u određenom vremenu bile jednake i u skupini koja je bila



operirana otvorenim i laparoskopskim pristupom (23). Također kod tumora koji su manji od 6 centimetara i ne infiltriraju okolne strukture, prednost će se dati laparoskopskoj adenektomiji, a kod bolesnika kojima je dijagnosticirano autonomno lučenje kortizola savjetuje se perioperativna primjena hidrokortizona (1).

U slučaju recidiva, većina daje prednost kirurškoj operaciji, a izvodi se samo ako je potpuna resekcija moguća i po mogućnosti ako je od prve operacije do pojave recidiva prošlo 12 mjeseci (7). Nakon operativnog liječenja recidiva preporučuje se adjuvantna primjena mitotana uz primjenu drugog lijeka, primjerice streptozotocina ili radioterapije ako je riječ o lokalnom recidivu. (7)

Kirurški zahvat se preporučuje i kod metastatske bolesti, ali samo ako je radikalna resekcija izvediva, a radiofrekventna ablacija je alternativna metoda za metastaze manje od 5 cm, ali u oba slučaja praćeno postoperativnim liječenjem (7). U lokalne terapijske metode, uz radiofrekventnu ablaciju, spadaju i krioablacija, mikrovalna ablacija te kemoembolizacija (10).

U liječenju oboljelih od tumora nadbubrežne žlijezde potreban je multidisciplinarni tim koji se sastoji od endokrinologa, radiologa, kirurga, patologa te anesteziologa, a svi članovi tima trebali bi imati iskustva s tumorima nadbubrežne žlijezde (3).

### ***1.6.2. Adjuvantno liječenje***

Ishodi bolesti kod bolesnika s tumorima nadbubrežne žlijezde su povoljniji ako je tumor početnog (niskog) stadija, odnosno riječ je o ograničenom obliku bolesti, te ako se tumor može u potpunosti resekirati (24). Međutim, postoperativni recidiv adrenokortikalnog karcinoma toliko je učestao, prema nekim istraživanjima i do 62,5%, da se može smatrati prirodnim tijekom bolesti (24). Ključni čimbenici za procjenu rizika od pojave recidiva su stadij tumora, status resekcije i proliferacijski biljeg Ki67 (6). Upravo velika sklonost pojavi recidiva, unatoč potpunoj kirurškoj resekciji tumora, glavni je razlog primjene adjuvantnog liječenja mitotanom, adrenolitičkim lijekom koji se specifično koristi u liječenju adrenokortikalnog karcinoma (24). Korištenje mitotana u istraživanjima pokazalo je produljenje razdoblja preživljenja bez recidiva (eng. *recurrence – free survival*, RFS) za razliku od uskraćivanja adjuvantne primjene mitotana nakon operativnog zahvata (24).

U bolesnika s nepotpunom resekcijom, uz liječenje mitotanom dodaje se i adjuvantna radioterapija ili streptozotocin kako bi se smanjio visoki rizik od pojave lokalnog recidiva (7). U uznapredovaloj bolesti kirurški postupak izvodi se jedino u slučaju ozbiljne hipersekrecije hormona koja se ne može kontrolirati na drukčiji način, inače se liječenje provodi primjenom mitotana u monoterapiji, u kombinaciji s etopozidom, doksorubicinom i cisplatinom, ili u kombinaciji sa streptozotocinom (7).

Upravo zbog raznih studija koje su povezale adjuvantno liječenje mitotanom s povećanim preživljenjem, mitotan je našao svoje mjesto u kliničkoj praksi, iako se neistomišljenici pozivaju na nuspojave vezane uz samu toksičnost lijeka, složenost skrbi za bolesnika koji prima terapiju mitotanom, te dugotrajnost liječenja istim (24). Tijekom liječenja mitotanom gotovo svi će bolesnici imati nadbubrežnu insuficijenciju i gastrointestinalne nuspojave (mučnina, proljev, povraćanje, anoreksija), a oboje se mora zbrinuti (7). Potporno liječenje koje uključuje nadomjestak hidrokortizona u visokim dozama je također potrebno (7). Osim navedenih najčešćih nuspojava, može doći i do nuspojava od strane središnjeg živčanog sustava (ataksija, zbunjenost, problemi s govorom i vidom), umora, primarnog hipogonadizma u muškaraca, povećanja jetrenih enzima, tiroidne disfunkcije, hiperkolesterolemije i hipertrigliceridemije (6). Pri primjeni mitotana treba regulirati određene parametre: koncentraciju mitotana u krvi svakih 4 – 6 tjedana (ciljana koncentracija 14-20mg/l), štetne učinke primjene, koncentraciju ACTH (ciljano u referentnom intervalu ili malo iznad), jetrene enzime kako ne bi došlo do toksičnog oštećenja jetre, TSH kao i slobodni T3 i T4 zbog čestog poremećaja hormona štitnjače, testosteron zbog primarnog hipogonadizma, renin (ako se poveća dodaje se fludrokortizon), kolesterol (ako je povećan uključuju se statini), te krvna slika u slučaju leukopenije, trombocitopenije i anemije (7). Koncentracija mitotana u krvi i jetreni enzimi provjeravaju se svakih 4-6 tjedana, a ostali hormoni i krvna slika svakih 3-4 mjeseca (6).

Unatoč nuspojavama, adjuvantno liječenje mitotanom za bolesnike s visokim rizikom recidiva je uvršteno u smjernice Europskog endokrinološkog društva, Europske mreže za istraživanje tumora nadbubrežne žlijezde i Europskog društva za medicinsku onkologiju (ESMO) (24). Jedno od najrelevantnijih i najneizvjesnijih pitanja tiče se optimalnog trajanja adjuvantnog liječenja mitotanom, koje prema ESE – ENSAT smjernicama, te ESMO smjernicama iznosi najmanje 2 godine, ali ne duže od 5 godina zato što se većina recidiva pojavljuje unutar 2 godine nakon

resekcije, dok je nakon 5 godina stopa recidiva preniska da bi opravdala daljnju primjenu adjuvantnog liječenja mitotanom (24). Pitanje duljine primjene mitotana bitno je bolesniku, zbog nuspojava liječenja i utjecaja na kvalitetu života, ali i zdravstvenom sustavu jer je nadzor bolesnika koji su liječeni mitotanom zahtjevan vremenski i financijski (24). Trenutno u kliničkoj praksi duljina primjene mitotana nije strogo regulirana, već ovisi o osobnoj odluci i stručnosti liječnika, no kod bolesnika s niskim rizikom recidiva nije dokazano da produljenje adjuvantnog liječenja mitotanom dulje od 2 godine ima bolji učinak na preživljenje, dok bolesnici s visokim rizikom recidiva nisu uključeni u istraživanje (24).

U bolesnika s R1 resekcijom preporučuje se adjuvantna radioterapija ležišta tumora (6). Mikroskopski dokaz invazije tumora u krvne žile i tumorsku čahuru s vrijednosti Ki67 indeksa većom od 20% ukazuje na posebno visok rizik od recidiva i može opravdati dodatnu radioterapiju ležišta tumora, dok su bolesnici s tumorskim trombom u šupljoj veni pod visokim rizikom od budućih udaljenih metastaza i stoga su kandidati za agresivnije adjuvantno liječenje, poput mitotana sa streptozotocinom (6).

### ***1.6.3. Praćenje bolesnika***

Za otkrivanje recidiva koriste se radiološke dijagnostičke metode, poput CT snimke prsnog koša, CT i/ili MR snimke abdomena, kao i praćenje povišenih koncentracija određenih hormona u krvi (7). Preporučuje se praćenje bolesnika svaka 3 mjeseca sljedeće 2 godine, zatim svaka 3-6 mjeseci sljedeće 3 godine, te se predlaže nastavak praćenja nakon 5 godina, ali tada nadzor treba prilagoditi bolesniku (10).

Oboljeli od adrenokortikalnog karcinoma su u povećanom riziku obolijevanja od karcinoma pluća, bubrega, muškarci karcinoma prostate, žene melanoma, a u bolesnika koji su oboljeli od adrenokortikalnog karcinoma prije 45. godine života povećan je i rizik od obolijevanja od karcinoma dojke, sarkoma, tumora mozga i akutne leukemije (8).

U bolesnika kod kojih je adrenokortikalni karcinom metastazirao važna je palijativna skrb, koja uključuje adekvatnu medikamentnu terapiju, poboljšanje nutritivnog statusa bolesnika i pružanje psihološke pomoći njemu i njegovoj obitelji (8).

## **2. Cilj rada**

Cilj rada je ispitati odnos funkcionalnosti karcinoma nadbubrežne žlijezde s demografskim obilježjima oboljelih, karakteristikama tumora poput veličine tumora, Ki67 indeksa i Weissova scorea, te s proširenošću bolesti, pojave recidiva i preživljenjem u bolesnika liječenih na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb. Dobivene podatke usporedit ćemo s podacima u literaturi.

### 3. Ispitanici i metode

U retrospektivno kohortno istraživanje uključeni su bolesnici s postavljenom dijagnozom karcinoma nadbubrežne žlijezde, liječeni na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb od 2005. do 2022. godine. Zavod za endokrinologiju i dijabetes Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb nacionalni je referentni centar u kojem se liječi većina oboljelih od karcinoma nadbubrežne žlijezde u Republici Hrvatskoj. Podaci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije bolesnika.

U istraživanje je uključeno 73 bolesnika kojima je dijagnosticiran karcinom nadbubrežne žlijezde, od kojih su 52 oboljela ženskog spola, a 21 oboljeli muškog spola. Osim dijagnoze i liječenja na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes, svi preživjeli bolesnici još se uvijek prate minimalno jednom godišnje zbog rizika od pojave recidiva bolesti. Dijagnoza tumora postavljena je na temelju anamneze, kliničke slike, hormonskih testova, radiološke dijagnostike, te potvrđena patohistološkom dijagnozom s određivanjem Ki67 indeksa i Weissova scorea. Liječenje je kod većine bolesnika uključivalo adrenalektomiju, osim kod osmero bolesnika s uznapredovalom bolesti u trenutku dijagnoze koji su liječeni samo kemoterapijom, a gotovo svi primaju adjuvantno liječenje mitotanom zbog rizika od pojave recidiva.

Analizirane varijable su spol, dob prilikom postavljanja dijagnoze, veličina tumora, Ki67 indeks, Weissov score, proširenost bolesti u trenutku dijagnoze, pojava kasnijih recidiva bolesti, ishod bolesti (preživljenje ili smrtnost), duljina razdoblja praćenja preživjelih bolesnika, funkcionalnost tumora i podjela prema hormonu kojeg izlučuju (kortizol, androgeni hormoni, estradiol, aldosteron ili 17-OHP), te luči li dva ili više hormona istovremeno.

Prilikom statističke analize podataka korišteni su računalni programi Microsoft Excel i *jamovi* (verzija 2.2.5.). Za prikaz podataka korištene su metode deskriptivne statistike, a za usporedbu pojedinih karakteristika između promatranih skupina bolesnika korištene su metode inferencijalne statistike prilikom koje je za kategorijske varijable primijenjen Fischerov egzaktni test, a Studentov t-test i Mann-Whitney U-test za numeričke varijable. Statistički značajnima smatrane su vrijednosti  $p < 0,005$ .

## 4. Rezultati

U istraživanje je uključeno 73 bolesnika, od kojih 52 (71,2%) bolesnika ženskog spola, a 21 (28,8%) bolesnik muškog spola. Prosječna dob dijagnoze karcinoma nadbubrežne žlijezde u bolesnika iznosi  $51,8 \pm 15,4$  godina. Najmlađa oboljela osoba u trenutku dijagnoze imala je 18 godina, a najstarija 83 godine.

Srednja vrijednost veličine tumora iznosi  $10,9 \pm 5,0$  cm, a za petero bolesnika nema podataka o veličini tumora u medicinskoj dokumentaciji. U odabranoj skupini bolesnika najmanji zabilježeni karcinom nadbubrežne žlijezde iznosio je 2,5 cm, a najveći 25 cm. Od ostalih patohistoloških karakteristika karcinoma, srednja vrijednost Ki67 indeksa iznosi  $21,5 \pm 19,0\%$ , a za 12 bolesnika ne postoje podatci o vrijednosti Ki67 indeksa. Najniža zabilježena vrijednost Ki67 indeksa u uzorku iznosi 1%, a najviša vrijednost 85%. Nadalje, srednja vrijednost Weissova scorea iznosi  $6,10 \pm 1,62$ , a za 15 bolesnika podatci o vrijednosti Weissova scorea nisu vidljivi u medicinskoj dokumentaciji.

Od ukupno 73 bolesnika, 44 (60,3%) bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze imalo je ograničenu bolest, 27 (37,0%) bolesnika prošireni oblik bolesti, a za dvoje bolesnika nema podataka o proširenosti bolesti u trenutku dijagnoze. U odabranom uzorku, 26 (35,6%) bolesnika imalo je recidiv bolesti. Prema ishodu bolesti, 50 (68,5%) bolesnika preživjelo je, 15 (20,5%) ih je umrlo, a za osmero bolesnika podatci o ishodu bolesti nisu vidljivi. Preživjeli bolesnici prosječno su se pratili u razdoblju od  $6,08 \pm 4,02$  godina, a najdulje razdoblje praćenja bolesnika iznosi 17 godina (*Tablica 1.*).

Tablica 1. Dob pri dijagnozi, karakteristike tumora nadbubrežne žlijezde i dužina praćenja bolesnika

	<i>N</i>	NP	M	SD	MIN	MAX
Dob pri dijagnozi (god)	73	0	51,8	15,4	18,0	83,0
Veličina tumora (cm)	68	5	10,9	5,0	2,5	25,0
Ki67 (%)	61	12	21,5	19,0	1,0	85,0
Weiss score	58	15	6,10	1,62	3,0	9,0
Duljina praćenja (god)	73	0	6,08	4,02	0,0	17,0

Kratice: *N* - broj opažanja (bolesnika); NP - nema podataka; M - srednja vrijednost; SD - standardna devijacija; MIN - najmanja vrijednost, MAX - najveća vrijednost

Bolesnici s ograničenom bolesti imali su statistički značajno manji prosječni Ki67 indeks ( $14,6 \pm 12,5\%$ ), nego bolesnici s proširenom bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze ( $35,0 \pm 22,3\%$ ) ( $p < 0,001$ , Mann-Whitney U-test). U bolesnika s ograničenom bolesti prilikom postavljanja dijagnoze prosječna je veličina tumora bila manja ( $10,1 \pm 4,9$  cm) nego u bolesnika s proširenom bolesti ( $12,5 \pm 4,7$  cm), međutim, razlika nije statistički značajna ( $p = 0,061$ , Mann-Whitney U-test). Bolesnici s ograničenom bolesti imali su statistički značajno manji prosječni Weissov score ( $5,66 \pm 1,51$ ) od bolesnika s proširenim oblikom bolesti prilikom postavljanja dijagnoze ( $7,38 \pm 1,15$ ) ( $p < 0,001$ , Mann-Whitney U-test).

Umrli bolesnici imali su statistički značajno veću prosječnu vrijednost Ki67 indeksa ( $29,2 \pm 22,8\%$ ) od preživjelih bolesnika ( $17,7 \pm 17,7\%$ ) ( $p = 0,037$ , Mann-Whitney U-test). Veličina tumora u umrlih je bolesnika iznosila prosječno  $11,6 \pm 5,38$  cm, a u preživjelih je bolesnika prosječno tumor iznosio  $10,6 \pm 4,99$  cm. Nije pronađena statistički značajna razlika u veličini tumora između umrlih i preživjelih bolesnika ( $p = 0,863$ , Mann-Whitney U-test). Prosječna vrijednost Weissova scorea statistički je značajno manja u preživjelih bolesnika ( $5,91 \pm 1,74$ ), nego u umrlih bolesnika ( $7,11 \pm 0,93$ ) ( $p = 0,041$ , Mann-Whitney U-test).

Bolesnici koji su imali recidiv bolesti imali su prosječnu vrijednost Ki67 indeksa  $20,8 \pm 11,7 \%$ , a vrijednost Ki67 indeksa u bolesnika bez recidiva bolesti prosječno je iznosila  $21,9 \pm 22,2 \%$ , pri čemu nije pronađena statistička značajnost ( $p=0,328$ , Mann-Whitney U-test). Prosječna veličina tumora u bolesnika s recidivom bolesti ( $10,9 \pm 5,65$  cm) i bez recidiva bolesti ( $10,9 \pm 4,71$  cm) nije se statistički značajno razlikovala ( $p=0,997$ , Studentov t-test). Nadalje, nije bilo statistički značajne razlike u prosječnom iznosu Weissova scorea između bolesnika s recidivom bolesti ( $6,29 \pm 1,35$ ) i bolesnika bez recidiva bolesti ( $6,00 \pm 1,76$ ) ( $p=0,523$ , Studentov t-test).

Tablica 2. Usporedba dobi pri dijagnozi, karakteristika tumora i dužine praćenja u muških i ženskih bolesnika

	Muški bolesnici (N = 21)	Ženski bolesnici (N=52)
Dob pri dijagnozi (god)	$50,9 \pm 16,0$	$52,1 \pm 15,3$
Veličina tumora (cm) <sup>1</sup>	$10,7 \pm 5,7$	$11,0 \pm 4,8$
Ki67 (%) <sup>2</sup>	$19,1 \pm 18,6$	$22,5 \pm 19,3$
Weiss score <sup>3</sup>	$5,9 \pm 1,6$	$6,2 \pm 1,6$
Duljina praćenja (god)	$7,2 \pm 3,6$	$3,8 \pm 3,1$
Proširenost bolesti pri dijagnozi <sup>4</sup>		
1 - ograničena bolest	14 (70)	30 (58,8)
2 - proširena bolest	6 (30)	21 (41,2)
Recidiv bolesti	7 (33,3)	19 (36,5)
Smrtni ishod <sup>5</sup>	3 (17,6)	12 (25)

Kratice: N - broj bolesnika.

Vrijednosti su prikazane kao broj (%) i prosječna vrijednost  $\pm$  standardna devijacija.

<sup>1</sup>Nedostaju podatci za dva muška bolesnika (N=19) i tri ženska bolesnika (N=49).

<sup>2</sup>Nedostaju podatci za tri muška bolesnika (N=18) i devet ženskih bolesnika (N=43).

<sup>3</sup>Nedostaju podatci tri muška bolesnika (N=18) i dvanaest ženskih bolesnika (N=40).

<sup>4</sup>Nedostaju podatci za jednog muškog bolesnika (N=20) i jednog ženskog bolesnika (N=51).

<sup>5</sup>Nedostaju podatci za četiri muška bolesnika (N=17) i četiri ženska bolesnika (N=48).



Nije pronađena statistički značajna razlika u dobi prilikom postavljanja dijagnoze ( $p=0,860$ , Mann-Whitney U-test), veličini tumora ( $p=0,551$ , Mann-Whitney U-test), Ki67 indeksu ( $p=0,358$ , Mann-Whitney U-test), Weissovu scoreu ( $p=0,632$ , Mann-Whitney U-test) i duljini praćenja preživjelih bolesnika ( $p=0,394$ , Mann-Whitney U-test). Nema statistički značajne razlike ni u proširenosti bolesti prilikom postavljanja dijagnoze ( $p=0,428$ , Fischerov egzakti test), učestalosti recidiva bolesti ( $p=1,000$ , Fischerov egzakti test) te učestalosti smrtnog ishoda ( $p=0,741$ , Fischerov egzakti test) između muških i ženskih bolesnika (*Tablica 2.*).

Funkcionalni tumor nadbubrežne žlijezde imalo je 48 (76,2%) bolesnika, a 15 (23,8%) je bolesnika imalo nefunkcionalni tumor nadbubrežne žlijezde. U 10 bolesnika nedostaju podatci o funkcionalnosti tumora. Među bolesnicima s funkcionalnim tumorom nadbubrežne žlijezde, u 13 (27,1%) bolesnika tumor je lučio jednu skupinu hormona, a 35 (72,9%) bolesnika imalo je tumor koji luči dvije ili više skupina hormona. Tumori koji luče androgene hormone bili su najčešći i zabilježeni su u 36 (57,1%) bolesnika. Tumori koji luče kortizol zabilježeni su u 35 (55,6%) bolesnika, a tumori koji luče 17-hidroksiprogesteron, koji je prekursor u sintezi kortizola, u 21 (33,3%) bolesnika. Tumori koji luče aldosteron bili su zabilježeni su u 3 bolesnika (4,8%), a tumori koji luče estradiol u 2 bolesnika (3,2%) (*Tablica 3.*).

Tablica 3. Usporedba vrsta i broja hormona koje luči tumor nadbubrežne žlijezde u muških i ženskih bolesnika

	Muški bolesnici (N = 17)	Ženski bolesnici (N=46)	Ukupno (N=63)
Kortizol	5 (29,4)	30 (65,2)	35 (55,6)
Aldosteron	1 (5,9)	2 (4,3)	3 (4,8)
Androgeni hormoni <sup>1</sup>	5 (29,4)	31 (67,4)	36 (57,1)
17-OHP	6 (35,3)	15 (32,6)	21 (33,3)
Dvije skupine hormona	6 (35,3)	29 (63,0)	35 (55,6)
Tri skupine hormona	2 (11,8)	10 (21,7)	12 (19,0)

Kratice: N - broj bolesnika; 17-OHP - 17-hidroksiprogesteron.

<sup>1</sup>Androgeni hormoni: testosteron, DHEAS, androstendion.

Uspoređujući učestalost pojavljivanja hormonski aktivnih tumora u dva spola, u ženskih je bolesnika statistički značajno češća pojava tumora koji luči kortizol (65,2%), nego u muških bolesnika (29,4%) ( $p = 0,021$ , Fisherov egzaktni test). Nadalje, i tumori koji luče androgene hormone značajno su češće zabilježeni u ženskih (67,4%), nego u muških bolesnika (29,4) ( $p=0,010$ , Fisherov egzaktni test). Nema razlike u učestalosti tumora koji luči aldosteron ( $p=1,000$ , Fisherov egzaktni test) i 17- hidroksiprogesteron ( $p=1,000$ , Fisherov egzaktni test) između muških i ženskih bolesnika. Nema razlike u učestalosti pojave tumora koji luče dvije ( $p=0,085$ , Fisherov egzaktni test) ili tri skupine hormona ( $p=0,487$ , Fisherov egzaktni test) između muških i ženskih bolesnika (Tablica 3.).

Tablica 4. Usporedba demografskih obilježja bolesnika, karakteristika tumora i ishoda bolesti u bolesnika s nefunkcionalnim i funkcionalnim tumorom nadbubrežne žlijezde

	Bolesnici s nefunkcionalnim tumorom ( <i>N</i> = 15)	Bolesnici s funkcionalnim tumorom ( <i>N</i> = 48)
Spol		
1- ženski	7 (46,7)	39 (81,2)
2- muški	8 (53,3)	9 (18,8)
Dob pri dijagnozi (god)	51,0 ± 15,9	52,4 ± 15,8
Veličina tumora (cm)	9,0 ± 6,0 <sup>1</sup>	10,9 ± 4,1 <sup>1</sup>
Ki67 (%)	11,6 ± 12,8 <sup>2</sup>	24,6 ± 20,7 <sup>3</sup>
Weiss score	5,3 ± 1,5 <sup>1</sup>	6,4 ± 1,6 <sup>4</sup>
Dužina praćenja (god)	7,2 ± 3,6	3,8 ± 3,1
Proširenost bolesti pri dijagnozi		
1 - ograničena bolest	14 (93,3) <sup>1</sup>	25 (52,1)
2 - proširena bolest	0 (0)	23 (47,9)
Recidiv bolesti	5 (33,3)	13 (27,1)
Smrtni ishod	1 (6,2)	10 (23,8) <sup>3</sup>

Kratice: *N* - broj bolesnika.

Vrijednosti su prikazane kao broj (%) i prosječna vrijednost ± standardna devijacija.

<sup>1</sup>Nedostaju podatci za jednog bolesnika (*N*=14 i *N*=47).

<sup>2</sup>Nedostaju podatci za dva bolesnika (*N*=13).

<sup>3</sup>Nedostaju podatci za šest bolesnika (*N*= 42).

<sup>4</sup>Nedostaju podatci za devet bolesnika (*N*=39).

U promatranoj kohorti bolesnika, 7 (46,7%) bolesnika s nefunkcionalnim tumorom i 39 (81,2%) bolesnika s funkcionalnim tumorom nadbubrežne žlijezde bilo je ženskog spola, a navedena je razlika statistički značajna ( $p=0,017$ , Fisherov egzaktni test). Nije pronađena statistički značajna razlika u dobi prilikom postavljanja dijagnoze ( $p=0,710$ , Mann-Whitney U-test) i u veličini tumora ( $p=0,093$ , Mann-Whitney U-test) između bolesnika s funkcionalnim i nefunkcionalnim tumorom nadbubrežne žlijezde. Bolesnici s funkcionalnim tumorom imali su statistički značajno veći Ki67 indeks ( $24,6 \pm 20,7$ ), nego bolesnici s nefunkcionalnim tumorom nadbubrežne žlijezde ( $11,6 \pm 12,8$ ) ( $p=0,010$ , Mann-Whitney U-test). Weissov score bio je veći u bolesnika s funkcionalnim tumorom ( $6,4 \pm 1,6$ ), nego u bolesnika s nefunkcionalnim tumorom nadbubrežne žlijezde ( $5,3 \pm 1,5$ ), a pronađena je razlika statistički značajna ( $p=0,020$ , Mann-Whitney U-test). Preživjeli bolesnici s nefunkcionalnim tumorom imali su značajno dulje vrijeme praćenja ( $7,6 \pm 3,4$ ), nego preživjeli bolesnici s funkcionalnim tumorom nadbubrežne žlijezde ( $4,7 \pm 3,3$ ) ( $p=0,012$ , Mann-Whitney U-test). Statistički je značajno veća učestalost ograničene bolesti prilikom postavljanja dijagnoze u bolesnika s nefunkcionalnim tumorom (14 bolesnika, 93,3%), nego u bolesnika s funkcionalnim tumorom nadbubrežne žlijezde (25 bolesnika, 52,1 %) ( $p<0,001$ , Fischerov egzaktni test). Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti recidiva bolesti između bolesnika s funkcionalnim i nefunkcionalnim tumorima nadbubrežne žlijezde ( $p=0,746$ , Fischerov egzaktni test). Smrtni ishod zabilježen je u 10 (23,8%) bolesnika s funkcionalnim tumorom i u jednog (6,7%) bolesnika s nefunkcionalnim tumorom nadbubrežne žlijezde, međutim, razlika nije statistički značajna ( $p=0,256$ , Fischerov egzaktni test) (*Tablica 4.*).

## 5. Rasprava

U rezultatima istraživanja broj oboljelih žena iznosi 52 (71,2%), a oboljelih muškaraca 21 (28,8%), što je u skladu s podacima iz literature u kojima žene češće obolijevaju od karcinoma nadbubrežne žlijezde. Prema podacima tumor se pojavljuje u žena u 55-60% slučajeva (10). U literaturi se, također, navodi podatak o najčešćem otkrivanju tumora u dobi od 40 do 60 godina (10), što isto tako odgovara rezultatima istraživanja u kojima prosječna dob bolesnika u trenutku dijagnoze tumora iznosi  $51,8 \pm 15,4$  godina. Prema tome, demografska obilježja bolesnika u skladu su s dosadašnjim saznanjima.

Pri određivanju patohistoloških karakteristika tumora nadbubrežne žlijezde parametri uzeti u obzir u istraživanju su veličina tumora, vrijednost Ki67 indeksa te vrijednost Weissova scorea. Veličina karcinoma nadbubrežne žlijezde može varirati u rasponu od 4 do 25 cm (5), što je u skladu s prosječnom veličinom tumora dobivenom ovim istraživanjem koja iznosi  $10,9 \pm 5,0$  cm, kao i najvećim zabilježenim tumorom unutar kohorte veličine 25 cm. Najmanji zabilježeni tumor u istraživanju iznosi 2,5 cm, što govori u prilog dobroćudnom tumoru, no kasnijom dijagnostikom definiran je kao zloćudni tumor. Ki67 indeks veći od 20% povezuje se s nepovoljnom prognozom bolesti i povećanim rizikom od recidiva (6), a srednja vrijednost dobivena istraživanjem iznosi  $21,5 \pm 19,0\%$ . Weissove kriterije čine nuklearna atipija, mitotski indeks  $>5/50$  VVP, atipične mitoze, sinusoidalna, vaskularna i kapsularna invazija, broj svijetlih stanica  $<25\%$ , difuzni rast tumora i nekroza (10). Svaki kriterij boduje se jednim bodom, te najviša vrijednost Weissova scorea može iznositi 9, a svaki tumor koji ima Weissov score  $\geq 3$  definira se kao zloćudni tumor (10). U uzorku istraživanja srednja vrijednost Weissova scorea iznosi  $6,10 \pm 1,62$ , s rasponom od 3 do 9, što odgovara činjenici da su u istraživanje uključeni samo zloćudni tumori nadbubrežne žlijezde. Osim izuzetka u najmanjoj veličini tumora kohorte, ostali podaci o karakteristikama karcinoma nadbubrežne žlijezde odgovaraju podacima iz literature.

Čimbenik koji negativno utječe na ishod bolesti jest proširenost bolesti u trenutku dijagnoze, a prema istraživanju 37,0% bolesnika imalo je pri dijagnosticiranju prošireni oblik bolesti. Najčešće je riječ o infiltraciji regionalnih limfnih čvorova, bubrežne vene i donje šuplje vene (stadij III), a ako tumor metastazira u udaljena tkiva i organe, primjerice u bubrež, jetru i pluća, onda je riječ o stadiju IV (7). Statistički je značajan podatak da je skupina bolesnika koji su u trenutku dijagnoze

imali prošireni oblik bolesti imala i višu vrijednost Weissova scorea od skupine bolesnika koja je imala ograničen oblik bolesti, kao i višu vrijednost Ki67 indeksa ( $p < 0,001$ , Mann-Whitney U-test), a u literaturi se obje vrijednosti povezuju sa skraćenim preživljenjem bez pojave recidiva bolesti, kao i sa skraćenim ukupnim preživljenjem (7).

Karcinom nadbubrežne žlijezde ima veliku sklonost pojavi recidiva bolesti, a u istraživanju je 35,6% bolesnika imalo recidiv tumora, unatoč adjuvantnom liječenju mitotanom koji smanjuje rizik od pojave recidiva (24). Prema podacima iz literature 60% karcinoma nadbubrežne žlijezde recidivira, a 15% bolesnika umire unutar prve dvije godine (11). Pojava recidiva ovisi o statusu resekcije i Ki67 indeksu (6), no s obzirom na to da su bolesnici u istraživanju podvrgnuti potpunoj kirurškoj resekciji, u ovom slučaju je bitnija povezanost s vrijednošću Ki67 indeksa. Međutim, u provedenom istraživanju nisu dokazane statistički značajne razlike u vrijednosti Ki67 u skupinama bolesnika koji su imali recidiv i koji nisu imali recidiv ( $p = 0,328$ , Mann-Whitney U-test), te također nema statistički značajne razlike u vrijednostima Weissova scorea i veličine tumora između skupine bolesnika koji su imali recidiv i skupine bolesnika koji nisu imali recidiv. Činjenica da u skupini bolesnika s recidivom bolesti nije pronađena značajno veća vrijednost Ki67 indeksa može biti povezana s primjenom adjuvantnog liječenja mitotanom, koja se propisuje svim bolesnicima s visokom vrijednosti Ki67 indeksa i time povećanim rizikom od recidiva.

Broj bolesnika umrlih od tumora nadbubrežne žlijezde u istraživanju iznosi 15 (20,5%). Prema literaturi petogodišnje preživljenje za tumore ograničene na nadbubrežnu žlijezdu iznosi od 60 do 80%, za lokalno uznapredovale tumore od 35 do 50%, a za tumore s udaljenim metastazama do 28% (10). Broj preživjelih, 50 (68,5%) bolesnika govori u prilog činjenici da je većina imala tumor ograničen na nadbubrežnu žlijezdu, a to je 44 (60,3%) bolesnika. Također, u skupini ljudi koji su umrli pronađena je statistički značajna povezanost s višim vrijednostima Ki67 indeksa i Weissova scorea ( $p = 0,037$ ;  $p = 0,041$ , Mann-Whitney U-test), ali nije dokazana statistički značajna povezanost s veličinom tumora između bolesnika koji su umrli i onih koji su preživjeli. Prema tome, rezultati istraživanja ponovno govore u prilog podacima iz literature o Weissovom scoreu i Ki67 indeksu kao čimbenicima koji smanjuju preživljenje tumora (7).

Prosječna duljina praćenja preživjelih bolesnika iznosi  $6,08 \pm 4,02$ , a maksimalna 17 godina, što je u skladu s činjenicom da se osobe koje u anamnezi imaju karcinom nadbubrežne žlijezde prate i do 10 godina nakon operacije (6).

Prema dosadašnjim saznanjima, nije navedena razlika u tijeku i ishodu bolesti u muškaraca i žena, tako i ovim istraživanjem nije dokazana statistički značajna razlika u dobi bolesnika u trenutku dijagnoze, veličini tumora, Ki67 indeksu, Weissov scoreu, proširenosti bolesti u trenutku dijagnoze, učestalosti recidiva, kao ni učestalosti smrtnog ishoda između muških i ženskih bolesnika.

U promatranom uzorku funkcionalni tumor nadbubrežne žlijezde imalo je 48 (76,2%) bolesnika. Uspoređujući bolesnike koji imaju funkcionalni tumor s bolesnicima koji imaju nefunkcionalni tumor dokazano je da su oboljeli od funkcionalnih tumora značajno češće ženskog spola ( $p=0,017$ , Fisherov egzaktni test), te da su imali statistički značajno veći Ki67 indeks i Weissov score od bolesnika s nefunkcionalnim tumorima ( $p=0,010$ ;  $p=0,020$ , Mann-Whitney U-test). Dobiveni rezultati govore u prilog činjenici da su takvi tumori češći, čak 50 – 60% karcinoma nadbubrežne žlijezde su funkcionalni (10), te se smatraju zloćudnijim (1). Nadalje, statistički je značajno veća učestalost pojave lokalno ograničene bolesti u bolesnika s nefunkcionalnim tumorima, nego u bolesnika s funkcionalnim tumorima ( $p<0,001$ , Fischerov egzaktni test). Unatoč navedenim negativnim čimbenicima, statistički značajna razlika između učestalosti pojave recidiva bolesti i povećane smrtnosti između bolesnika s funkcionalnim i nefunkcionalnim tumorima nije pronađena.

Prema podacima iz literature, funkcionalni tumor nadbubrežne žlijezde najčešće prekomjerno luči kortizol (50-80%) (8), ili luči kortizol u kombinaciji s androgenim hormonima (12). U istraživanju proučavali smo razlike u tumorima koji izlučuju različite hormone poput kortizola, androgenih hormona (koji uključuju testosteron, androstendion, DHEAS), aldosterona, estrogena, te 17-hidroksiprogesterona (prekursor kortizola). Najviše je dokazanih tumora koji izlučuju androgene hormone u 36 (57,1%) bolesnika, na drugom mjestu su tumori koji izlučuju kortizol u 35 (55,6%) bolesnika, kao i tumori koji izlučuju dvije skupine hormona. Uspoređujući hormonsku aktivnost funkcionalnih tumora među spolovima, dokazuje se statistički značajno češća pojava tumora koji luče kortizol ( $p=0,021$ , Fisherov egzaktni test) i androgene hormone ( $p=0,010$ , Fisherov egzaktni test) u ženskih nego u muških bolesnika.

Nesrazmjer u određenim podacima iz literature i rezultatima istraživanja može postojati zbog nepotpune medicinske dokumentacije, kao i zbog malog broju uzorka i rijetkosti samog tumora.

## 6. Zaključak

Prema demografskim obilježjima, bolesnici s funkcionalnim tumorima kore nadbubrežne žlijezde značajno su češće ženskog spola, dok se dob pri dijagnozi tumora ne razlikuje u bolesnika s funkcionalnim i nefunkcionalnim tumorom. Što se tiče tumorskih karakteristika, bolesnici s funkcionalnim tumorima imali su statistički značajno veću vrijednost Ki67 indeksa i Weiss scorea od bolesnika s nefunkcionalnim tumorima, a veličina tumora nije se značajno razlikovala između navedenih skupina. Prema tijeku i ishodu bolesti, bolesnici s funkcionalnim tumorom pokazali su statistički značajnu proširenost bolesti pri postavljanju dijagnoze naspram bolesnika s nefunkcionalnim tumorima, ali razlika u pojavi recidiva i smrtnosti bolesti nije značajna. Uspoređujući ženski i muški spol, tumori koji izlučuju kortizol i androgene hormone su statistički značajno češći u žena, a tumori koji izlučuju aldosteron, estrogene, te dvije ili više različitih skupina hormona ne pokazuju značajnu razliku u učestalosti među spolovima.



## **7. Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Tini Dušek na uloženom vremenu, strpljenju, pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, koja me podržavala, motivirala i tolerirala.

Posebno se želim zahvaliti svojoj mami, koja mi je uvijek bila najveći oslonac, te bez čije bezuvjetne ljubavi, podrške i požrtvornosti ništa ne bi bilo moguće ni ostvarivo.

Isto tako zahvaljujem svojim prijateljima, s kojima sam stvarala uspomene i koji su mi uljepšali i olakšali godine studija.

## 8. Literatura

1. Management of patients with adrenal incidentaloma – 2019 update. LV [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jun 15];142(7–8). Available from: [http://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/pdf/7-8-2020/01\\_kastelan.pdf](http://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/pdf/7-8-2020/01_kastelan.pdf)
2. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME Position Statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology*. 2011 Jun;164(6):851–70.
3. Sahdev A. Recommendations for the management of adrenal incidentalomas: what is pertinent for radiologists? *BJR*. 2017 Apr;90(1072):20160627.
4. Bourdeau I, El Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology*. 2018 Aug;179(2):R57–67.
5. Grubešić T, Matana Kaštelan Z, Budiselić B, Miletić D. Computed tomography and magnetic resonance imaging of adrenal lesions. *Med flum*. 2017 Mar 1;53(1):16–26.
6. Fassnacht M, Allolio B. What is the best approach to an apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma?: What is the best approach to an apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma? *Clinical Endocrinology*. 2010 Nov;73(5):561–5.
7. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun;7(6):323–35.
8. Kranjčević K. KARCINOM NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE. *Acta Med Croatica*. 2016;4.
9. Kamilaris CDC, Stratakis CA. An update on adrenal endocrinology: significant discoveries in the last 10 years and where the field is heading in the next decade. *Hormones*. 2018 Dec;17(4):479–90.
10. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger RR, et al. 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. *European Journal of Endocrinology*. 2018 Oct;179(4):G1–46.
11. Elhassan YS, Altieri B, Berhane S, Cosentini D, Calabrese A, Haissaguerre M, et al. S-GRAS score for prognostic classification of adrenocortical carcinoma: an international, multicenter ENSAT study. *European Journal of Endocrinology*. 2022 Jan 1;186(1):25–36.
12. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. *Endocrine Reviews*. 2004 Apr 1;25(2):309–40.

13. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2016 Aug;175(2):G1–34.
14. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi SV, Morani AC, Korivi BR, et al. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology*. 2017 Jul;209(1):19–32.
15. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al. Clinical and Biological Features in the Prognosis of Adrenocortical Cancer: Poor Outcome of Cortisol-Secreting Tumors in a Series of 202 Consecutive Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 Jul;91(7):2650–5.
16. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *European Journal of Endocrinology*. 2015 Oct;173(4):M61–71.
17. Sbardella E, Minnetti M, D’Aluisio D, Rizza L, Di Giorgio MR, Vinci F, et al. Cardiovascular features of possible autonomous cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology*. 2018 May;178(5):501–11.
18. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 May 1;101(5):1889–916.
19. Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical Carcinoma: Clinical Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 Jun 1;91(6):2027–37.
20. Williams TA, Reincke M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *European Journal of Endocrinology*. 2018 Jul;179(1):R19–29.
21. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Apr;69(14):1811–20.
22. Kastelan D, Kraljevic I, Dusek T, Knezevic N, Solak M, Gardijan B, et al. The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *European Journal of Endocrinology*. 2015 Aug;173(2):275–82.
23. Kastelan D, Knezevic N, Zibar Tomsic K, Alduk A, Kakarigi L, Kastelan M, et al. Open vs laparoscopic adrenalectomy for localized adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol*. 2020 Oct;93(4):404–8.
24. Basile V, Puglisi S, Altieri B, Canu L, Libè R, Ceccato F, et al. What Is the Optimal Duration of Adjuvant Mitotane Therapy in Adrenocortical Carcinoma? An Unanswered Question. *JPM*. 2021 Apr 4;11(4):269.

## 9. Životopis

Rođena sam 1995. godine u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Bartola Kašića i IV. gimnaziju jezičnog usmjerenja. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2014. godine. Tijekom pandemije COVID-19 volontirala sam u pozivnom centru za praćenje kontakata Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“. Kao student-administrator radila sam pri Domu zdravlja Zagreb-Istok na punktu za masovno cijepljenje u Novom Jelkovcu. Radila sam studentski i u privatnom laboratoriju „Svilalife“ na brzom antigenskom testiranju. Sudjelovala sam kao administrator na „Danima medicinske karijere“.