



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 4 / 2016 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Адреноркортикален карцином, асоцииран с белогробна тромбоемболия – литературен обзор и клиничен случай

Жанет Грудева-Попова^{1,2}, Веселин Попов¹, Елина Белева^{1,2}, Живко Калинов²,
Габриела Райчева², Мариана Вълчева²

¹ Катедра Клинична Онкология, Медицински университет – Пловдив
² Клиника по Медицинска онкология, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

Резюме

Въведение: Адреноркортикалният карцином е изключително рядък тумор. Честотата му варира около 0.6-1.67 случая на 1 000 000 население. Съществува полова предиспозиция – три пъти по-често туморът се открива у индивиди от женски пол. Демонстрира агресивен ход на протичане като обичайно диагнозата се поставя в метастатичен стадий на заболяването. Авторите представят **клиничен случай** на пациентка с адрено-кортикален карцином, усложнен с белогробна тромбоемболия. Клиничната картина е разнородна и е свързана от една страна с асоциираната ендокринопатия, а от друга – със симптоматика на неопластичния процес. Компютър-томографски се установява туморна формация на лява gl. suprarenalis с данни за белогробно и чернодробно метастазиране. Биопсията на белогробната метастатична лезия верифицира хистологично кортикален карцином на надбъбрек. Иницирана е антрациклин-базирана полихимиотерапия в комбинация с митотан. В хода на провежданото лечение се изяснява клинична картина, суспектна за белогробен тромбоемболизъм. Диагнозата е потвърдена чрез клинично-лабораторни изследвания, ЕКГ и КТ пулмоангиография. **Заклучение:** Карциномната тромбофилия е характерна проява на малигнения процес. Мултифакторната генеза на тромбофилията при пациент със солиден тумор следва да се оценява индивидуално, което ще позволи и индивидуализиране на антиромбофилен терапия. Целта е превенция на хемостазните усложнения, които биха интерферирали негативно с ритъма на провежданата химиотерапия.

Ключови думи: адреноркортикален карцином, белогробен тромбоемболизъм, тромбофилия

Adrenocortical carcinoma associated with pulmonary tromboembolism – literature review and case report

Zhanet Grudeva-Popova^{1,2}, Veselin Popov¹, Elina Beleva^{1,2}, Jivko Kalinov²,
Gabriela Raicheva², Mariana Valcheva²

¹ Department of Clinical Oncology, Medical University of Plovdiv
² Clinic of Medical Oncology, UMHAT „Sv. Georgi“ – Plovdiv

Abstract

Introduction: Adrenocortical carcinoma is extremely rare tumor. Frequency varies around 0.6-1.67 cases per 1 million population. Gender is important factor – three times more often the tumor is detected in females. Demonstrates aggressive course of conduct as usual diagnosis is in the metastatic stage. The authors present a clinical case of a patient with adrenocortical carcinoma complicated by pulmonary embolism. The clinical picture is diverse and is connected on one side with the associated endocrinopathy, and on the other – with symptoms of neoplastic process. Computed tomography establish tumor formation left gl. suprarenalis and lung and liver metastasis. A biopsy of lung metastatic lesions histologically verified cortical carcinoma of adrenal. We started an anthracycline-based chemotherapy in combination with Mitotane. During the treatment is manifested clinical picture similar to pulmonary embolism. The diagnosis was confirmed by clinical laboratory tests, ECG and CT pulmonary angiography. **Conclusion:** Cancer thrombophilia is a usual manifestation of malignancy. Multifactorial genesis of thrombophilia in patients with solid tumors should be assessed individually, which will allow individualization of the therapy. The goal is prevention of hemostasis complications that would have negative effect with the rhythm of chemotherapy.

Keywords: adrenocortical carcinoma, pulmonary thromboembolism, thrombophilia

Кореспонденция:

Д-р Жанет Грудева-Попова, гм
e-mail: dr_grudeva@yahoo.com

Correspondence:

Zhanet Grudeva-Popova, MD, PhD, MHM
e-mail: dr_grudeva@yahoo.com

Въведение

Адреналните тумори могат да засегнат 3% до 10% от човешката популация като голяма част от тях са бенигни и афункционални аденоми. За разлика от тях адренокортикалният карцином (АКК) е изключително рядък тумор, често с неблагоприятна прогноза [1]. Заболяемостта му варира около 0.6-1.67 случая на 1 000 000 население. Според данните на Националния Здравен Институт (САЩ) – офис за Редки заболявания в САЩ има около 200 000 заболели, т.е. 0.2% от всички онкологично болни в страната [2].

По-високата честота на разпространение в Ю. Бразилия (2.9-4.2/1 000 000 население) е свързана с разпространената пенетрация на алел p.R337H от TP53 гена [3].

Обичайно диагнозата се поставя в пето-шесто десетилетие. Съществува полова предиспозиция – 1.5-2.5 пъти по-често туморът се открива у индивиди от женски пол. Подозира се ролята на естрогените и поради релативно по-високата честота на АКК при бременни. Пациентите (40-6%) имат клинична симптоматика, доминирана от прояви на хормонална свръхпродукция. Липсват групи характерни симптоми за онкологично болни (напр. нощно изпотяване, кахексия, гр.). Паранеопластичните синдроми са рядкост – хиперренинемичен хипералдостеронизъм, еритропоетин-асоцирана полицитемия и левкоцитоза, резултат от туморен сфетокин-релиз синдром. Характеризира се с агресивен ход на протичане като най-често се открива в метастатичен стадий на заболяването [4].

Клиничен случай

Касае се за бяла жена на 40-годишна възраст с дебютна симптоматика на хиперглюко-кортицизъм от м. ноември 2015 г. Олакванията се характеризират с нагдаване на топло; натрупване на мастна тъкан предимно в горната част на тялото, гърдите и корема; астеноадинамия; слабост в проксималните мускулни групи при натоварване; зачервяване по лицето, шията и гърдите; акне; хирзутизъм; аменорея, отоци по долни крайници и хипертония до 200/120. Има две нормално протекли бременности.

Хоспитализирана за диагностично уточняване в специализирана клиника. От направените кръвни и клинично-лабораторни изследвания се установяват пълна кръвна картина, тотален протеин, албумини, серумен билирубин, трансминази, алкална фосфатаза, азотни тела, коагулограма (4 показателя) – в референтни стойности. ГГТ 307 (0-38), мастен профил – повишени общ холестерол и LDL-H, нормални триглицериди и HDL-H. Серумни калий 2.7-3.5 mmol/l (3.5-5.6); натрий 132 mmol/l (136-151); хлориди 89 mmol/l (96-110); калций 2.15 (2.10-2.60) mmol/l. Урина –

глюкозурия. Негативни хепатитни маркери.

Хормонален статус: Свободен кортизол в 24-часова урина >6125 pmol/24h (160-1112); ACTH <5pg/ml (5-47.0); TSH 1.03 mIU/l (0.34-5.6); FT4 8.94 pmol/l (7.86-14.4); Testosterone 13.04 ng/ml (0.0-0.75); DHEA-S >1000 µg/dl (23-266); FSH 0.4 mIU/ml; LH 0.45 IU/l; Estradiol 507.0 pmol/l; Prolactin 205,17 mIU/l (70-565); Androstendione >10.0 ng/ml (0.3-3.3); CEA 4,66 ng/ml (0-3). ЕКГ – синусов ритъм, ляв тип, лявокамерно обременяване.

КТ медустином и абдомен с венозно контрастиране: двустранно в белите дробове множество окръглени разнокалибрани мекотъкани лезии с размери 16-24 мм. Единични л.в. паратрахеални до 13 мм. При хилуса на черен дроб – хиподенсна окръглена лезия 7/8 мм, каптираща нееднородно к.м. и насищаща повече контраст периферно. В областта на ляв надбъбрек – солидна туморна формация 9/11 см в аксиален план и 11 см кранио-каудално. Същата е с хетерогенна структура и висока плътност 40 ХЕ; на късната равновесна фаза се отчита “wash out” феномен до 42 ХЕ. Лезията има плътно прилежание (инфилтрира?) към слезка, аорта, в.лиеналис, горен полюс на бъбрека. Контралатерално латералното краче на десен надбъбрек е уголемено 2/4 мм с модел на каптиране, идентичен на формацията в ляво [5].

Хистологична верификация (ВАТС, биопсия, атипична резекция на медуален лоб): метастаза от АКК. ИХХ: виментин (+), синаптофизин (+), меланин А (+), алфаFP (-), CD10(-), CD117(-), bcl-2(-), PAS(-).

Пациентката беше стадизирана като T4N2M1 стадиум и започна първа линия химиотерапия по схема: Cisplatin 40 mg/m² (Carboplatin AUC5-6) iv – дни 2 и 9; Etoposide 100 mg/m² iv – дни 5-7; Epirubicin 30 mg/m² iv – дни 1 и 8; Mitotane – 2 г po дневно. След първия курс започна подобрение на клиничното състояние и биохимичните показатели. В края на третия курс пациентката получи внезапно тахидиспнея, тахикардия, цианоза. Клиничната суспекция за белодробен тромбоемболизъм беше потвърдена с ЕКГ, АКР (изразена хипоксемия с хипокапния), повишени стойности на LDH, D-dimer 7090 ng/ml. и КАТ пулмангиография.

КАТ пулмангиография (19.07.2016): Тромботични маси, ангажиращи дистална част на ляв главен клон на белодробната артерия. Пълна тромботична облитерация на горнолобарните клонове и частично на долнолобарни клонове в ляво. Ангажиране от тромбоза на дисталната част на десен главен клон на белодробната артерия, с частична облитерация на долнолобарни клонове от същата страна. Горнолобарни и среднолобарни клонове в дясно се представят хомогенно контрастирани, без доловими дефекти в изпълването. Консолидация на паренхима в дясно върхово, 1-ви сегмент. Трънкус пулмоналис е с размери

3.21 см, десен клон на пулмонална артерия – 2.20 см, ляв клон – 2.22 см. Допълнителна находка – наличие на множество окръглени солидни формации двустранно (белогробни метастази), с максимални размери в ляво – 21/20 мм, в дясно – 18/15 мм. Обхванати костни сегменти са без доловими огнищни промени.

Дискусия

Към момента на клинична проява АКК са тумори с размери 10-13 см. Само 3% от тях са с размери <4 см и 9%–14 с големина <6 см. През 2004 г. C30 и International Cancer Control Union въвежда стадираща система за АКК, базирана на традиционна McFarlane класификация, модифицирана от Sullivan. Тя е включена в European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) система. ENSAT стадиращата система дефинира 4 стадия: стадий 1 (≤ 5 см) и стадий 2 (>5 см) тумори са локализиращи в надбъбречната жлеза; стадий 3 обхваща съседни тъкани, прилежащи органи или локорегионални лимфни възли. Пациентите в стадий 4 се характеризират с далечни метастази (както е при описания клиничен случай).

Биохимично или клинично повишена адренална хормонална продукция се установява при 45% to 70% от пациентите [7]. Изразената клинична симптоматика е повод за диагностични изследвания. Хиперкортицизмът е най-честата обща симптоматика (50%–80% от хормон-секретиращите АКК), водещ до полиглобулия, захарен диабет, мускулна слабост /атрофия и остеопороза. Често изключително високите кортизолови нива при АКК насищат бъбречната HSD11B2 система, в резултат на което възниква глюкокортикоидно-медирана минералкортикоидна рецепторна активация. В тази връзка хипокалемията и хипертонията се свързват с хиперкортизолемията при АКК. Едновременно с изразената мускулна слабост тези симптоми характеризират бързопрогресиращ Cushing синдром – индикатор за малигнен адренален тумор.

Втората по честота хормонална свръхпродукция (40%–60% от хормон-секретиращите АКК) е свързана с адреналните андрогени – алопеция, хирзутизъм, вирилизация и менструални нарушения при жените [8]. Половината от пациентите с АКК имат съчетана свръхпродукция на кортизол и андрогени. Често обаче изолираният хипергонадизъм при мъжете остава недиагностициран независимо от много насочващи симптоми. Вместо това периферната конверсия на андрогени до естрогени и /или косекреция на естрогени изявява сигнификантна симптоматика. Естрогенна свръхпродукция се среща при 1-3% от мъжете с АКК като води до гинекомастия и тестикуларна атрофия (вкл. нарушена гонадна функция).

Бързо нарастващите нива на андрогени или естрогени винаги е изключително суспектно за малигнен характер на процеса [7-9].

Автономната алдостеронова продукция с проява на хипертония и хипокалемия е рядкост при АКК. Почесто минералкортикоидните ефекти се медируют от високите нива на кортизол или стероидните прекурсори с минералкортикоидна активност, напр. 11-дезоксикортикостерон.

Проучване на Michigan Endocrine Oncology Repository върху данни на >400 пациенти с АКК представя следните данни: диагностицирани в стадий 1 – 14%; стадий 2 – 45%; стадий 3 – 27% и стадий 4 – 24% (непубликувани данни). Най-чести метастатични локализации са бял гроб (40–80%), както е и при описания клиничен случай; черен гроб (40–90%) и кости (5–20%). Контралатерален тумор се открива при около 5% от пациентите като диференциацията между метакхронен и синхронен тумор е трудна. Мозъчни и кожни метастази са рядкост – <5%. След началната резекция локорегионалните рецидиви засягат ретроперитонеални, тазови лимфни възли, както и перитонеум [9-10].

Заклучение

Карциномната тромбофилия е характерна проява на малигнения процес като клиничната изява е разнородна. В конкретния клиничен случай тя интерферира с асоциираната ендокринопатия. Независимо от раритета на представената онкологична патология мултифакторната генеза на тромбофилията при пациент със солиден тумор следва да се оценява индивидуално. Съществува диагностичен алгоритъм и score index за верификация на тромбофилния риск. Целта е превенция на хемостазните усложнения, които биха интерферирали негативно с ритъма и обема на провежданата ПХТ.

Библиография

1. Fassnacht M, Allolio B. Epidemiology of adrenocortical carcinoma. In: Hammer G, Else T, eds. Adrenocortical Carcinoma. 1st ed. New York, NY: Springer; 2010:23–9.
2. Bilimoria K, Shen W, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. Cancer 2008; 113:3130–6.
3. Else T. Overview of genetic syndromes associated with adrenocortical cancer. In: Hammer GD, Else T, eds. Adrenocortical Carcinoma. 1st ed. New York, NY: Springer; 2010:153–172.
4. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein R. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev 2004; 25:309–40.
5. Bharwani N, Rockall A, Sahdev A, et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. AJR Am J Roentgenol. 2011; 196:W706–W714.
6. Schteingart D, Doherty G, Gauger P, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. Endocr Relat Cancer 2005; 12:667–80.
7. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23:273–89.
8. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical

- update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2027–37.
9. Thakker R, Newey P, Walls G, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2990–3011.
10. Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg* 2006; 30:872–8.