

Ασθενής 72 ετών με μόρφωμα ΔΕ επινεφριδίου και  
θρόμβωση κάτω κοίλης φλέβας

Σχολιασμός: Μ. Τζανέλα

Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Διαβητολογικό Κέντρο,  
Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων  
Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων

# **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**

Martin Fassnacht<sup>1,2</sup>, Olaf M Dekkers<sup>3,4,5</sup>, Tobias Else<sup>6</sup>, Eric Baudin<sup>7,8</sup>, Alfredo Berruti<sup>9</sup>,  
Ronald R de Krijger<sup>10,11,12,13</sup>, Harm R Haak<sup>14,15,16</sup>, Radu Mihai<sup>17</sup>, Guillaume Assie<sup>18,19</sup> and Massimo Terzolo<sup>20</sup>

2018 European Society of Endocrinology

# ιστοπαθολογία

- ❖ «νεόπλασμα φλοιώδους μοίρας ΔΕ επινεφριδίου μδ: 13,2 εκ με διήθηση επινεφριδικής κάψας, αγγείων αυτής και επέκταση στον περιεπινεφριδικό λιπώδη ιστό χωρίς διήθηση του σύστοιχου νεφρού. Μεταστατική διήθηση ήπατος.
- ❖ Ki67: ~20%. >20 μιτώσεις /50HPF.
- ❖ Weiss score: 8. Στάδιο IV (T3NxM1)».

**Ιστοπαθολογικά κριτήρια κατα Weiss και Aubert για τη διάγνωση του καρκίνου των επινεφριδίων.**

Βαθμολογία  $\geq 3$  υποδηλώνει κακοήθεια

	<b>WEISS</b>	<b>AUBERT</b>
1. Αρχιτεκτονική δομή-διάχυτος τρόπος ανάπτυξης	1	2
2. Κυρίαρχος κυτταρικός τύπος-διανυγή κύτταρα <25%	1	2
3. Μιτωτική δραστηριότητα -> 5 ανά 50 HPF	1	2
4. Παρουσία άτυπων μιτώσεων	1	
5. Πυρηνική πολυμορφία (υψηλόβαθμη)	1	1
6. Παρουσία νεκρώσεων	1	1
7. Διήθηση κάψας	1	1
8. Διήθηση φλεβών	1	
9. Διήθηση κολλοειδών	1	
<b>Score κατα AUBERT 1-2 καλόηθες, <math>\geq 3</math>: κακόηθες δυναμικό</b>		

## Σταδιοποίηση καρκίνου του επινεφριδίου κατα ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors)

Στάδιο	Μέγεθος	Λεμφα- δένες	Τοπική διήθηση	Μεταστάσεις	TNM	5-έτη χωρίς ενεργό νόσο επιβίωση (%)
I	<5 cm	όχι	όχι	Όχι	T1, N0, M0	82
II	>5 cm	όχι	όχι	Όχι	T2, N0, M0	51
III	Οποιοδήποτε	Όχι/ναι	ναι	Όχι	T1-2, N1, M0 T3-4, N0-1, M0	60
IV	Οποιοδήποτε	Όχι/ναι	Όχι/ναι	Ναι	T1-4, N0-1, M1	13

<b>Ορμονική διερεύνηση</b>	
Περίσσεια γλυκοκορτικοειδών (τουλάχιστον 3 από τους 4 ελέγχους)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη (1 mg, 23:00 h)</li> <li>- ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24h</li> <li>- βασική κορτιζόλη (ορός)</li> <li>- βασική ACTH (πλάσμα)</li> </ul>
Στεροειδή του φύλου και πρόδρομες μορφές στεροειδών	<ul style="list-style-type: none"> <li>-DHEA-S (ορός)</li> <li>-17-OH-προγεστερόνη (ορός)</li> <li>-Δ4 ανδροστενδιόνη (ορός)</li> <li>-τεστοστερόνη (ορός)</li> <li>-17-β -οιστραδιόλη (ορός, μόνο σε άνδρες και μετεμμηνοπαυσικές γυναίκες)</li> </ul>
Περίσσεια αλατοκορτικοειδών	<ul style="list-style-type: none"> <li>-κάλιο (ορός)</li> <li>-λόγος αλδοστερόνης/ρενίνη (μόνο σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και/ή υποκαλιαιμία)</li> </ul>
Αποκλεισμός φαιοχρωμοκυττώματος	<ul style="list-style-type: none"> <li>-κατεχολαμίνες και μετانهφρίνες (ούρων 24h)</li> <li>-μέτα- και νορμετانهφρίνες (πλάσμα)</li> </ul>

## Προγνωστικοί δείκτες επιβίωσης

- Πληρότητα εξαίρεσης (R)
  - **R0** πλήρης εξαίρεση
  - **R1** μη πλήρης μικροσκοπικά
  - **R2** μη πλήρης μακροσκοπικά
  - **Rx** άγνωστη έκταση εξαίρεσης
- Ki67 index (ή αριθμός μιτώσεων),
- Υπερκορτιζολαιμία
- Γενική κατάσταση του ασθενούς

# Μετεγχειρητικός έλεγχος- αντιμετώπιση

**21/1/2018**

- ❖ απουσία κλινικής εικόνας υπερκορτιζολαιμίας
- ❖ απουσία κλινικής εικόνας υπερανδρογοναιμίας
- ❖ δοκιμασία Synacthen : F(0'): 13.6 σε F(30'): 22.2 µg/dl
- ❖ TESTO: <3 ng/dl, DHEA-S: (<3 µg/dl).
- ❖ PET/CT: δεν ανευρέθησαν στοιχεία υπέρ υπολειμματικής νόσου.

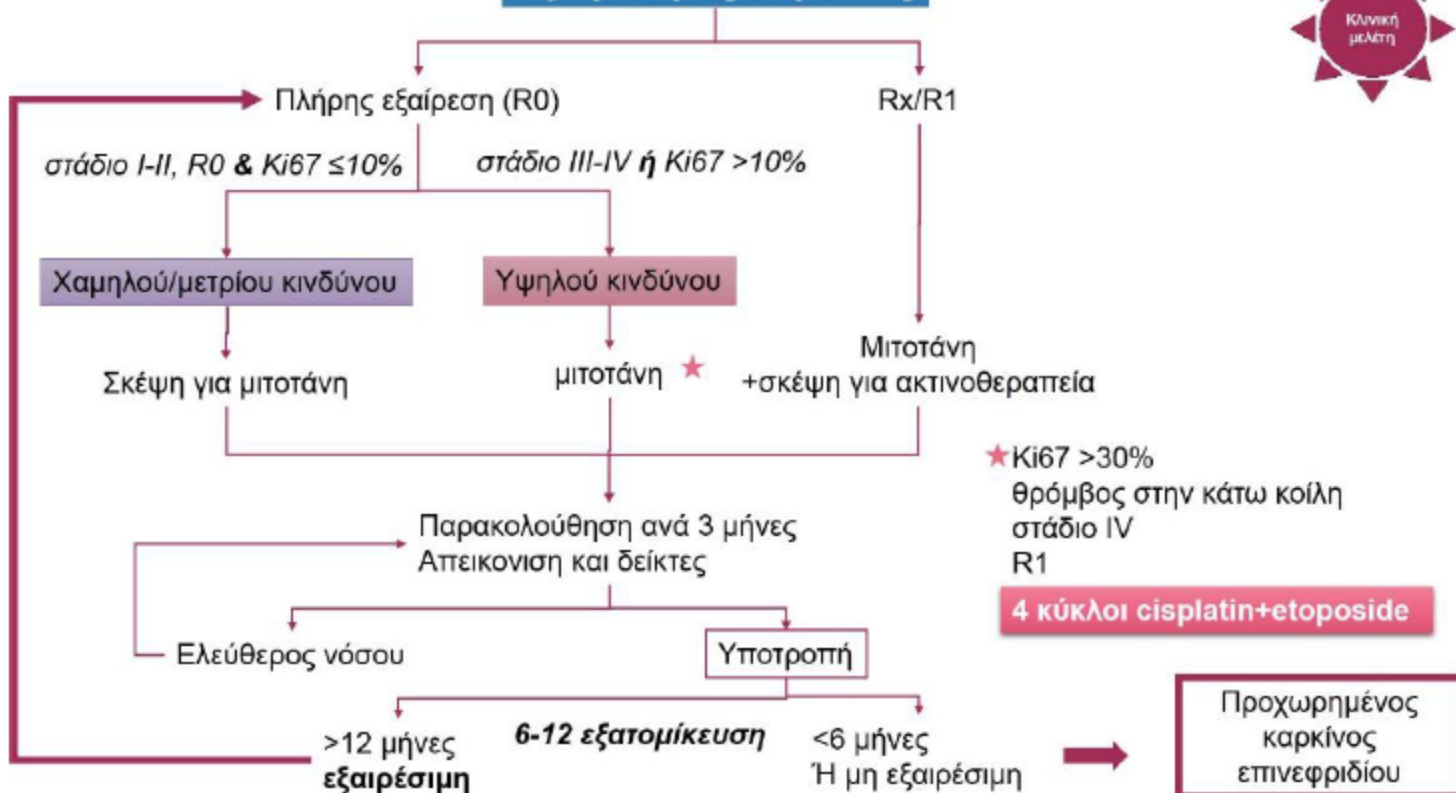


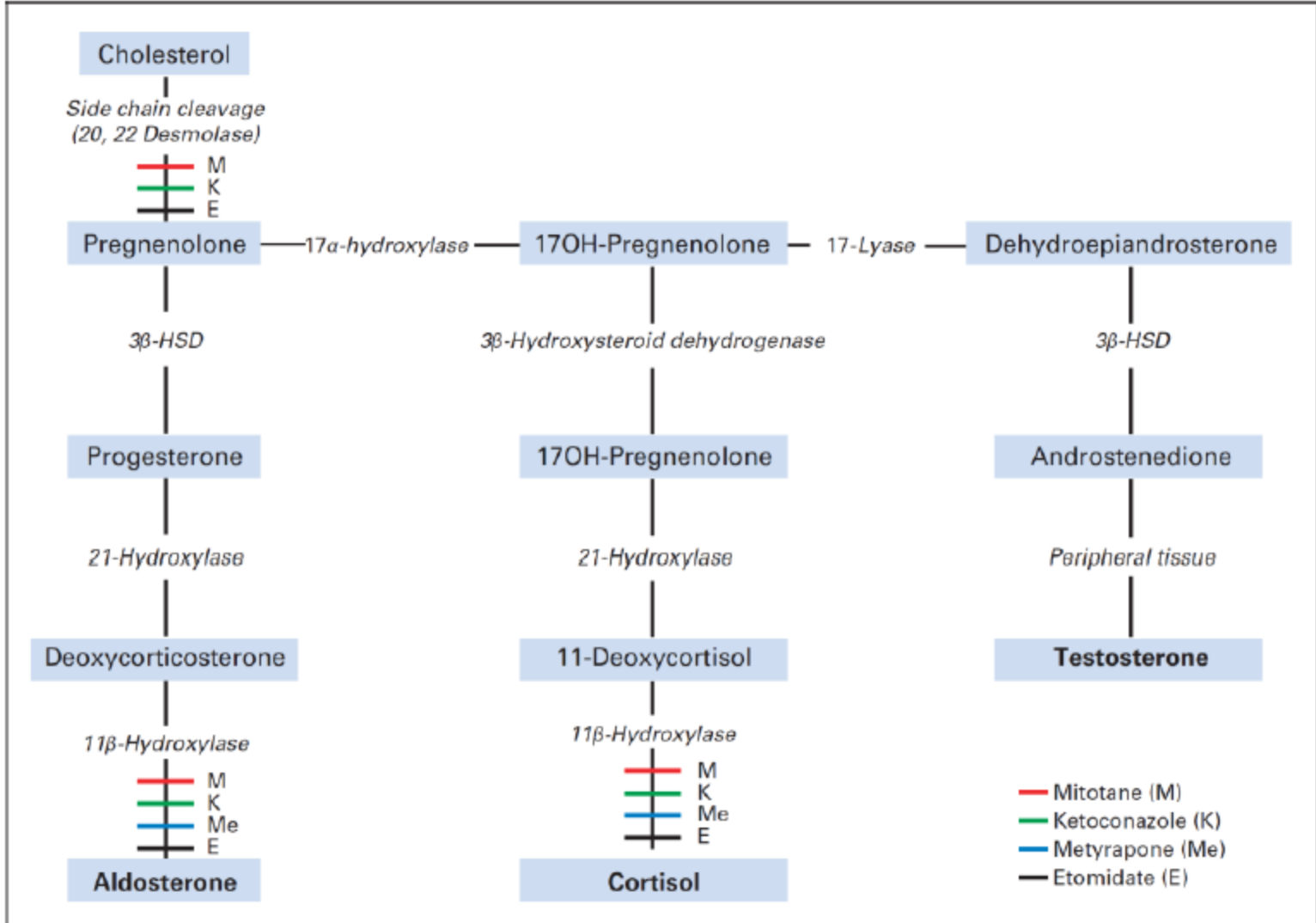
## **Εκτίμηση κινδύνου υποτροπής καρκίνου επινεφριδίου**

Χαμηλός κίνδυνος υποτροπής όταν:

- Στάδιο I & II
- R0
- Ki67  $\leq$ 10%,
- <5 μιτώσεις σε 50 HPF,
- μέγεθος όγκου <8 cm,
- χωρίς μικροσκοπική ένδειξη διήθησης αγγείων ή της κάψας του όγκου.

# Εξαιρέσιμος καρκίνος





## **Πρωτόκολλο χορήγησης μιτοτάνης (tbl Lysodren 500mg)**

### **Υψηλής δόσης**

Όταν είναι επιθυμητό να επιτευχθούν «γρήγορα» θεραπευτικά επίπεδα.

Όταν δίνεται ως μονοθεραπεία

Ημέρα 1: 1,5 γρ

Ημέρα 2: 3 γρ

Ημέρα 3: 4,5 γρ

Ημέρα 4: 6 γρ έως να προσδιοριστούν επίπεδα μιτοτάνης (1 μήνα)

Μετά η δόση τροποποιείται αναλόγως των επιπέδων.

### **Χαμηλής δόσης**

Ασθενείς με κακή κλινική κατάσταση, ή όταν δίνεται σε συνδιασμό.

Αρχικά 1 γρ ημερησίως

Εφόσον δεν υπάρχουν γαστρεντερικά ενοχλήματα αύξηση ανα 3-7 ημέρες κατά 0,5γρ έως τελική δόση 4 γρ ημερησίως και μετά τροποποίηση αναλόγως των επιπέδων μιτοτάνης.

- Η βέλτιστη κατανομή της δόσης μέσα στο 24ωρο δεν είναι γνωστή και εξαρτάται από την επιθυμία του ασθενούς.
- Η μέγιστη δόση είναι 12γρ ημερησίως αλλά οι περισσότεροι ανέχονται έως 8 γρ ημερησίως
- Το θεραπευτικό εύρος της μιτοτάνης είναι 14-20 mg/l
- Αν τα επίπεδα μιτοτάνης σε 3-4 εβδομάδες είναι <5mg/l πιθανώς θα καθυστερήσει η επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων. Αν πρόκειται για μεταστατικό ACC προτείνεται προσθήκη EDP.

**1/2/2018**

- ❖ έγινε έναρξη χορήγησης μιτοτάνης σε τελική δόση 6 gr ημερησίως
- ❖ παράλληλα έναρξη υδροκορτιζόνης σε δόση 20 mg με την έγερση και 10 mg το απόγευμα.

# ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΕΛΛΕΙΨΗ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ)



Ο/Η ΑΣΘΕΝΗΣ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΜΕ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ

Σε καταστάσεις «έντασης» (stress):

- Πυρετός  $>38^{\circ}$ , τραυματισμός, οδοντιατρική επέμβαση  
tab Hydrocortizone 20 mg X 3
- Σε εμέτους ή διάρροιες ή σε άλλες σοβαρές καταστάσεις (χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη, σοβαρό ατύχημα) άμεσα χορήγηση ½ amp SoluCortef 250 mg iv/im και iv χορήγηση N/S 0,9%. Παραμονή σε δόσεις stress (50mg i.m. x4) έως την ανάρρωση.
- Επικοινωνία άμεσα με το Ενδοκρινολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» (213204-1827/5310/5311)

# IMPORTANT MEDICAL INFO.



**THIS PATIENT NEEDS DAILY  
REPLACEMENT THERAPY WITH  
CORTISONE.**

In case of serious illness, vomiting or diarrhoea, hydrocortisone 100 mg iv/ im and iv saline infusion should be administered without delay.

**ΟΝΟΜΑ:**

**ΑΜΚΑ:**

## Patient PAVA194501

Initials :	PAVA
Year of birth :	1945
Sex :	F
Start of treatment (yyyy-mm-dd) :	2018-02-01
ENSAT Registry :	<input type="checkbox"/>
Status : ( <a href="#">more information</a> )	Active: <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No



## Analysis list PAVA194501

Analysis code	Mitotane concentration mg/L	Daily dose g/day	Date of results (yyyy-mm-dd)	Date of sampling (yyyy-mm-dd)
PXL51995	17.8	0	2018-11-20	2018-11-14
PXL51057	45.9	4.5	2018-09-20	2018-09-13
PXL49088	26.3	6	2018-05-16	2018-05-09
PXL48164	12.4	6	2018-03-12	2018-03-07

# Έλεγχος υπο μιτοτάνη

**27/4/2018**

- ❖ **CT Θώρακος** στην οποία δεν ελέγχονταν μεταστατικές διηθήσεις,
- ❖ **CT κοιλίας** στην οποία περιγράφονται ως νέα ευρήματα:
  - i) Διάταση μηριαίας φλέβας δεξιά και υπόπυκνο μόρφωμα σύστοιχα,
  - ii) μετεγχειρητική αλλοίωση δεξιάς νεφρεκτομής με υπολειμματική εστία,
  - (iii) μεταστατικές εστίες ήπατος.
- ❖ **Εργαστηριακός έλεγχος:**
  - τα επίπεδα μιτοτάνης ήταν 26,3 ng/L και συνεστήθη μείωση σε 4,5 gr ημερησίως.
  - DHEA-S <15 μg/dl, Δ<sub>4</sub>: <0,1 ng/ml, SHBG: 301 ng/ml, ACTH: 14,4 pg/ml, Aldo: 13.2, Ρενίνη 6,3 μU/ ml, TSH:2.99 μU/ ml και FT<sub>4</sub>:1.1 ng/dl



# PET/CT 9/2018

- ❖ πολλαπλές εστίες στο ήπαρ (SUV max 10,3)
- ❖ Στα κάτωθι οστά:
  - αποφυσιακή άρθρωση  $A_5 - A_6$  (SUV max 6,2)
  - $O_4$  (SUV max 6,3) αντιστοίχως προς μικτού τύπου αλλοιώσεις στην CT
  - Στη βάση του ιερού δεξιά (SUV max 5,8)
  - Στην αριστερή κοτύλη (SUV max 2,5)
  - Ενδομυελικά στο δεξιό μηριαίο (SUV max 4,8)
- ❖ Σε τουλάχιστον δύο εστίες στο τυφλό και στο σιγμοειδές (SUV max 10,2)
- ❖ Δεξιά παρασπονδυλικά δεξιά στο ύψος του  $\Theta_5$  (SUV max 3,2)

# ΜΗ Εξαιρέσιμος καρκίνος



*Debulking:*  
μη ελεγχόμενη  
ορμονική υπερέκκριση

Όχι προηγούμενη  
συστηματική θεραπεία

debulking

Υποτροπή υπό  
επικουρική μιτοτάνη

Εντόπιση, φορτίο όγκου, συμπτώματα, Ki67

Μιτοτάνη +/-  
Τοπικές θεραπείες

Μιτοτάνη +  
EDP

Τοπικές θεραπείες+  
Μιτοτάνη

- Radiotherapy,
- radiofrequency ablation,
- cryo ablation,
- microwave ablation,
- chemo- embolization

Παρακολούθηση ανά 3 μήνες

Μερική ανταπόκριση/σταθερότητα συνέχιση θεραπείας/ σκέψη για χειρουργείο

Προϊούσα νόσος

Μιτοτάνη +  
EDP ή τοπικές θεραπείες

Επιπλέον θεραπείες

Μιτοτάνη +  
EDP

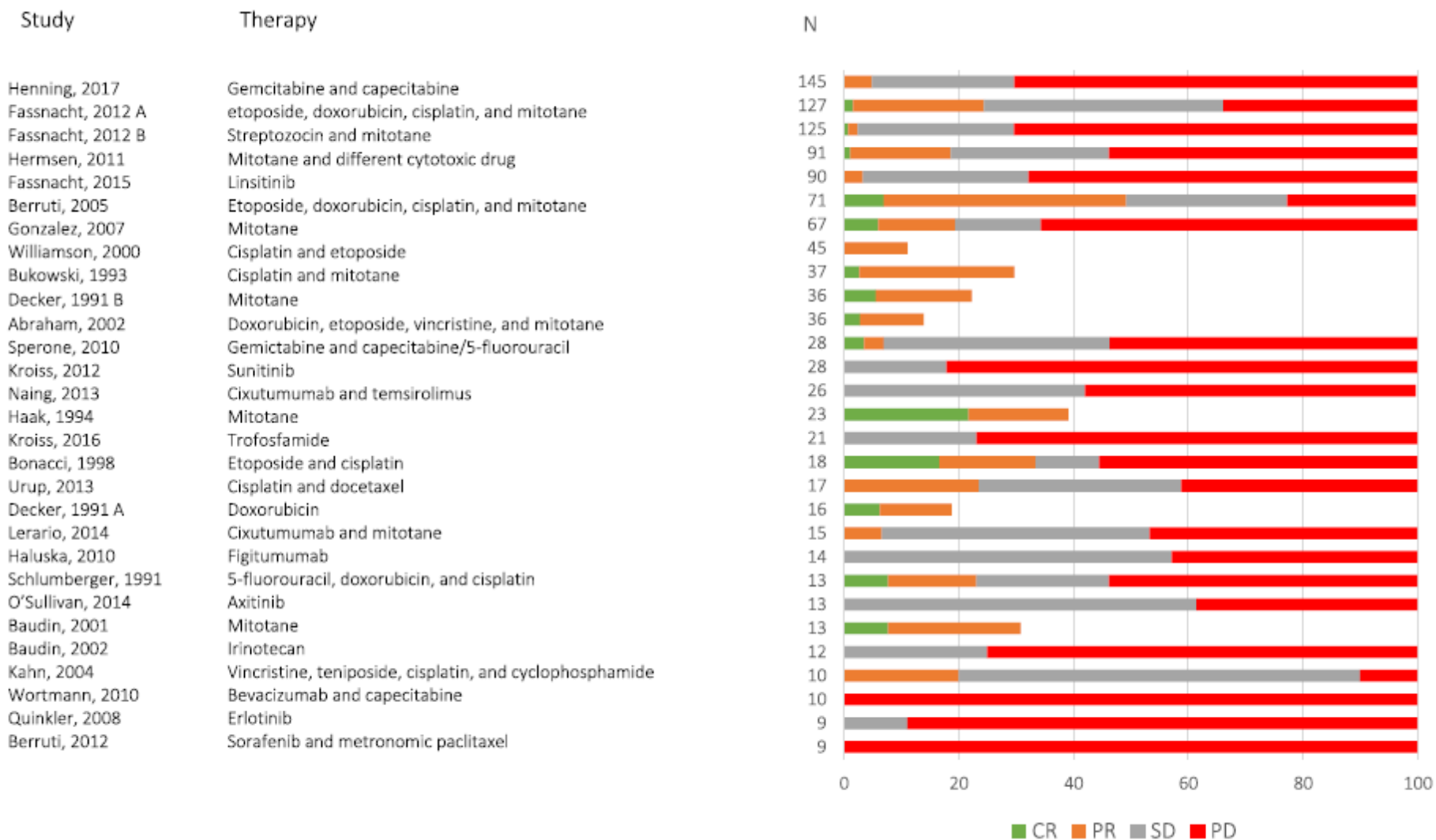
## Συστηματικές θεραπείες για τον προχωρημένο/υποτροπιάζοντα καρκίνο επινεφριδίου

### Πρώτης γραμμής

- Χειρουργείο +/- άλλες τοπικές θεραπείες (όπως ενδείκνυνται)
- Μιτοτάνη
- Ετοποσίδη, δοξορουβικίνη, cis πλατίνα (EDP) + μιτοτάνη (EDP/M)
  - Ανά 28 ημέρες
  - Ημέρα 1: 40 mg/m<sup>2</sup> δοξορουβικίνη
  - Ημέρα 2: 100 mg/m<sup>2</sup> Ετοποσίδη
  - Ημέρα 3+4: 100 mg/m<sup>2</sup> Ετοποσίδη +40 mg/m<sup>2</sup> cisplatin
  - Επιπλέον μιτοτάνη με στόχο επίπεδα 14-20 mg/l
- Σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν EDP μπορεί να χορηγηθεί EP
  - Ανα 28 ημέρες
  - Ημερα 1: 100 mg/m<sup>2</sup> Ετοποσίδη
  - Ημερα 2+3: 100 mg/m<sup>2</sup> Ετοποσίδη +40 mg/m<sup>2</sup> cisplatin

### Επιπλέον θεραπευτικές επιλογές

- Ένταξη σε κλινική μελέτη
- Τοπικές θεραπείες
- Gemcitabine + capecitabine
  - 800 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabine τις ημέρες 1 και 8 (επανάληψη ανά 3 εβδομάδες)
  - 1500mg capecitabine po καθημερινά
  - Η μιτοτάνη μπορεί να συνεχιστεί (εξατομίκευση)
- Streptozotocin + μιτοτάνη
  - Επαγωγή: ημερες 1-5: 1 γρ ημερησίως
  - Στη συνέχεια 2γρ/ημέρα κάθε 21 ημέρες
  - Επιπλέον μιτοτάνη με στόχο επίπεδα 14-20 mg/l



### **Υποστηρικτικές θεραπείες**

- Αντιμετώπιση υπερέκκρισης ορμονών (προτιμάται η μετυραρόνη vs κετοκοναζόλη)
- Αντι-οστεοπορωτική θεραπεία σε οστικές μεταστάσεις
- Παρηγορητική ακτινοθεραπεία εφόσον συμπτώματα
- Συμβουλές γονιμότητας (αντισύλληψη εφόσον σε μιτοτάνη ή ΧΜΘ)



Welcome to the European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENS@T)

[home](#)

[what is the adrenal?](#)

[what are adrenal tumors?](#)

[organisation of ens@t](#)

[ens@t membership](#)

[ens@t centers of excellence](#)

[ens@t issued guidelines](#)

[ens@t-cancer](#)

[ens@t-ht](#)

[ens@t activities](#)

[acknowledgements](#)

[links](#)

Email

Password

Remember me

[Log in](#) [Forgot password](#)

## latest news

[Online registration for the 18th ENS@T Scientific Meeting in Uppsala is now closed](#)

[The 6th International Symposium on Pheochromocytoma 2020](#)

Adrenal tumours are rare and therefore progress with regard to their diagnosis and treatment can only be achieved by combining the efforts of researchers and clinicians from several countries. To overcome these difficulties and to achieve significant progress benefiting the affected patients we have created a Network on Adrenal Tumours at a European-wide level.

ENS@T aims to improve the understanding of the genetics, tumourigenesis and hypersecretion in patients with adrenal tumours and associated familial syndromes. It aims to improve the prediction of recurrence and the management of malignant adrenal tumours, which are particularly rare. The study of adrenal tumours is likely to reveal new molecular mechanisms of tumour growth and provide insight into the role of hormones as the cause of hypertension (high blood pressure).

ENS@T was founded in 2002 by putting together three already existing National Adrenal Networks (Comete in France, GANIMED in Germany, and NISGAT in Italy) and teams from the United Kingdom all dedicated to the study of adrenal tumours. In 2009, ENS@T became a membership-based society with statutes and bye-laws and a large number of European clinicians and scientists have joined in the efforts of the Network by becoming members of ENS@T.

## supported by...

[European Science Foundation](#), [European Union with the Seventh Framework and the Horizon 2020 Programme](#), [HRA Pharma](#), [Ipsen Pharma GmbH](#), [Millendo Therapeutics](#) & [European Society of Endocrinology](#).

## Contact

For questions regarding membership application, account management or membership fee please contact Mrs. Michaela Haaf ([ensatweb@gmail.com](mailto:ensatweb@gmail.com))  
For questions and suggestions for the ENS@T webpage please contact Dr

## upcoming events

[19th ENS@T Scientific Meeting - 5-6 Nov 2020, Zürich, Switzerland](#)

## clinical trials

[EURINE-ACT](#)  
[ADIUVO](#)  
[FIRSTMAPP](#)  
[PMT3](#)

## donate

[Make a donation to ENS@T](#)

## ens@t databases

[Login to ENS@T Registry](#)

## publications



Ευρωπαϊκή  
Επιτροπή



## European Reference Networks



Δουλεύοντας για ασθενείς που  
πάσχουν από σπάνια νοσήματα,  
πολύπλοκες νόσους και παθήσεις  
χαμηλού επιπολασμού

**Share.Care.Cure.**



# ΣΧΟΛΙΟ

- ❖ Συμπερασματικά πρόκειται για ασθενή 73 ετών η οποία τον 12<sup>ο</sup>/2017 χειρουργήθηκε λόγω καρκινώματος φλοιού επινεφριδίου 13,2 εκ με μεταστατικές εντοπίσεις που αφαιρέθηκαν σε ήπαρ, κάτω κοίλη φλέβα με συνοδό δεξιά νεφρεκτομή.
- ❖ Στον άμεσο μετεγχειρητικό έλεγχο δεν παρουσίαζε απεικονιστικά ευρήματα υπολειμματικής νόσου και έγινε έναρξη μιτοτάνης.
- ❖ Σε έλεγχο που ακολούθησε 4 μήνες μετεγχειρητικά εμφάνισε νέες εστίες στο ήπαρ στα οστά και εστία υπολειμματική στο ύψος της δεξιάς νεφρεκτομής.
- ❖ Συστήθηκε χημειοθεραπεία
- ❖ Η ασθενής δεν επικοινωνησε ξανά μαζί μας.