

Kirsi Korhonen, Riikka Nevala, Klas Linderborg, Hanna Laurén, Mirkka Pennanen,
Camilla Schalin-Jäntti ja Tytti Ahola

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooman hoito

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooma on harvinainen syöpä, jonka hoito vaatii moniammatillista osaamista. Jos potilaan syöpä voidaan leikata, ennuste on kohtalainen. Sen sijaan paikallisesti edenneen tai levinneen kuorikerroskarsinooman ennuste on edelleen huono. Mitotaani on vakiinnuttanut aseman-
sa sekä kuorikerroskarsinooman liitännäishoitona että levinneen syövän jarruttamisessa. Harvinaisten syöpien onkologinen hoito kehittyy hitaasti, ja kuorikerroskarsinooman hoitoon on pitkään ollut käytös-
sä vain yksi hyvin toimiva solunsalpaajayhdistelmä. Tilanne muuttuu uusien syöpälääkeryhmien käytön levitessä vähitellen pieniinkin kasvainryhmiin.

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooma on tyypillisesti aggressiivinen mutta harvinainen syöpä. Sen ilmaantuvuus on noin yksi miljoonaa henkilöä kohden vuodessa (1). Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooma voi löytyä kuvantamisen yhteydessä sattumalta tai se voi aiheuttaa vatsan alueen paikallisoireita kuten kipua. Toiminnallisesti aktiivisen syövän oireena saattaa olla kortisolin liikaerityksestä johtuva Cushingin oireyhtymä, aldosteronin liikaerityksestä seuraava korkea verenpaine ja hypokalemia tai naisilla liiallisesta androgeeninerityksestä johtuva virilisaatio.

Ensisijainen hoito on leikkaus. Sätehoidon asema on epäselvä, mutta sitä on käytetty pai-

kallisen uusiutumisen estoon, kun leikkaustulos on jäänyt epätäydelliseksi. Paikallisesti edenneen tai levinneen syövän ennuste on huono. Tämä on tyypillistä harvinaisille syöville, koska uudet syöpälääkehoidot tulevat hitaammin käyttöön pieniin kasvainryhmiin. Tässä artikkelissa päivitämme kuorikerroskarsinooman hoidon nykytilan ja uusien lääkehoitojen mahdollisuudet.

Luokittelu ja ennuste

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooman ennuste vaihtelee suuresti lähtötilanteen levinneisyyden sekä kasvaimen histologisten ominaisuuksien mukaan (2). Kasvainten levinnei-

TAULUKKO 1. ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) -luokitus.

Luokka	Levinneisyys	Viiden vuoden elossaolo-osuus (6)
I	T1, N0, M0	65–82 %
II	T2, N0, M0	58–68 %
III	T1–2, N1, M0 T3–4, N0–1, M0	41–55 %
IV	T1–4, N0–1, M1	10–20 %

T1 = kasvain ≤ 5 cm; T2 = kasvain ≥ 5 cm; T3 = kasvaimen infiltraatio ympäröiviin kudoksiin; T4 = kasvaimen infiltraatio ympäröiviin elimiin tai laskimotromboosi alaonttolaskimossa tai munuaislaskimossa

N0 = ei imusolmuke-etäpesäkkeitä; N1 = imusolmuke-etäpesäke

M0 = ei kaukoetäpesäkkeitä; M1 = kaukoetäpesäkkeitä

TAULUKKO 2. Mitotaanin tyypilliset haittavaikutukset.

Maha-suolikanavan oireet
Pahoinvointi, oksentelu, maksa-arvojen suureneminen, ripuli
Neurologiset oireet
Vapina, huimaus, dysartria
Endokriiniset ja metaboliset vaikutukset
Hypokortisolismi, hyperkolesterolemia, hypotyreoosi, mineralokortikoidivaje, hypogonadismi, gynekomastia
Hematologiset haitat
Anemia, leukopenia, trombosytopenia
Muita harvinaisia haittoja
Retinopatia, makulaturvotus, kaihi, proteinuria

syys luokitellaan kansainvälisen ENSAT-luokituksen mukaisesti (**TAULUKKO 1**).

Histologisessa arvioinnissa käytetään Weissin pisteytystä, Ki-67-proliferaatioindeksiä ja Helsinki-score-luokitusta, joista Ki-67-indeksi on merkittävin (3,4). Weissin pisteytyksessä kasvaimesta arvioidaan yhdeksän pahanlaatuisuuteen viittaavaa histologista kriteeriä, joten jokainen kasvain saa pisteitä nollasta yhdeksään. Pistesummat 3–9 viittaavat kasvaimen mahdolliseen pahanlaatuisuuteen, ja suuri pistesumma korreloi myös potilaan huonoon ennusteeseen (3). Suomessa kehitetty kuorikerroskasvainten diagnostinen menetelmä Helsinki-score yhdistää kaksi parhaiten meta-staattista luonnetta ennustavaa Weissin kriteeriä, mitoosit ja tuumorinekroosin, proliferaatioindeksiin kaavalla $[3 \times \text{mitoottinen aktiivisuus} (> 5/10 \text{ mm}^2) + 5 \times \text{nekroosi} + \text{proliferaatio-prosentti}]$ (4). Suurempi arvo kuin 8,5 viittaa kasvaimen riskiin metastasoida. Helsinki-score korreloi potilaan elinajanodotteeseen.

Kasvaimen hormonituotanto selvitetään diagnoosivaiheessa. Arviolta 50–60 %:ssa kasvaimista todetaan poikkeavaa hormonituotantoa, valtaosin kortisolin tai androgeenien tai molempien liikatuotantoa. Kortisolin liikatuotannon on todettu huonontavan ennustetta (5).

Kuorikerroskarsinooman ennustetta on pitkään pidetty varsin huonona. Kansainvälisissä tutkimuksissa viiden vuoden elossaolo-osuudet ovat vaihdelleet ENSAT-luokittain **TAULUKON 1** mukaisesti (6).

Lisääntyneiden ja tarkentuneiden vatsan alueen kuvantamisten vuoksi lisämunuaisien satumalöydöksiä todetaan yhä useammin. Siten myös lisämunuaisen kuorikerroskarsinomia voidaan todeta sattumalta ja päästä hoitamaan entistä varhaisemmassa vaiheessa (7,8).

Mitotaanihoito

Mitotaania on käytetty pitkään kuorikerroskarsinooman liittämissä hoitona taudin uusiutumisen ja leviämisen estämiseksi. Tutkimusnäyttö ei ole vahvaa ja pohjautuu takautuviin tutkimuksiin, mutta mitotaanin käyttöä tukee kaksi meta-analyysia (6).

Mitotaani on vuosikymmeniä sitten käytössä olleen hyönteismyrkky DDT:n (diklooridifenyylitrikloorietaani) johdos, ja se vaikuttaa usealla eri mekanismilla kuorikerroksen solujen ja hormonien toimintaan. Mitotaani estää kolesterolin esteröitymistä, useiden CYP-entsyymien toimintaa mitokondrioissa ja lisämunuaiskuoren steroidihormonien (glukokortikoidit, mineralokortikoidit, androgeenit) synteesiä. Lisäksi se estää soluhengitystä ja ajaa kuorikerrossoluja apoptoosiin (8).

Mitotaani vaikuttaa maksaentsyymien toimintaan. Se on voimakas CYP3A4-indukti, minkä takia useiden lääkeaineiden aineenvaihdunta kiihtyy. Lääkeaineiden yhteisvaikutukset tulee siten huomioida hoidon aikana. Mitotaani lisää maksan tuottamien kantajaproteiinien, kuten kortisolia (CBG), sukupuolihormoneja (SHBG) ja kilpirauhashormonia (TBG) sitovien proteiinien, tuotantoa ja vaikuttaa siten laajemmin myös lisämunuaisen ulkopuolisten hormonien pitoisuuksiin (9).

Mitotaani varastoituu tehokkaasti muun muassa rasvakudokseen ja maksaan, joten terapeuttisen pitoisuuden saavuttaminen kestää yleensä useita kuukausia (10). Mitotaanilla on runsaasti haittavaikutuksia (**TAULUKKO 2**), ja siedettävyyssongelmat rajoittavat usein hoitoa. Maha-suolikanavan haitat sekä neurologiset oireet ovat yleisimmät haitat (11,12). Kortisolin estyneen synteesin sekä maksan kiihtyneen aineenvaihdunnan vuoksi potilaat tarvitsevat huomattavasti tavallista suurempia hydrokortisonin korvausannoksia (40–60 mg/vrk). Kor-

TAULUKKO 3. Laboratorioseuranta mitotaanihoidon aikana.

Tutkimus	Ajankohta
Plasman mitotaanipitoisuus, PVK, Na, K, kreatiniini, ALAT, AFOS, GT, bilirubiini	Hoidon alussa 2–4 viikon välein, annoksen vakiintuessa 3–4 kk:n välein
T4-V, ACTH, reniini, kokonaiskolesteroli, LDL, HDL, triglyseridi, testosteroni ¹	3–6 kk:n välein tai kliinisten oireiden yhteydessä

¹Miespotilaat: hypogonadismin oireiden yhteydessä tarkistetaan myös vapaa testosteroni

vaushoito aloitetaan yleensä samanaikaisesti mitotaanin kanssa, annoksia suurennetaan, ja yksilöllinen annos määräytyy kliinisen tilanteen sekä kortikotropiini (ACTH) -pitoisuuden mukaan. Lisäksi muut hormonituotannon ongelmat, kuten pieni testosteronipitoisuus ja mineralokortikoidien puute, hypotyreoosin kehittyminen sekä kolesterolipitoisuuden suureneminen vaativat seuranta ja tarvittaessa hoitoa (**TAULUKKO 3**). Hormonivaikutukset sekä muut haitat ovat hoidon päätyttyä suurelta osin palautuvia, mutta glukokortikoidikorvauksen tarve jää usein pysyväksi (12).

Mitotaanihoidon suositellaan, kun kasvain on makroskooppisesti poistettu kokonaan mutta kasvaimessa todetaan histologisesti huolestuttavia piirteitä, esimerkiksi suoni-invaasio tai suurentunut Ki-67-indeksi, tai kun resektion laajuus on jäänyt mikroskooppisesti epävarmaksi. Hoito kestää noin 2–3 vuotta. Satunnaistetussa ADIUVO-tutkimuksessa potilaiden ei todettu hyötävän mitotaanihoidosta radikaaliresektion jälkeen, kun uusiutumisriski oli pieni tai keskisuuri (13).

Kun radikaaliresektio ei taudin etenemisen tai uusiutumisen vuoksi ole mahdollinen, mitotaani aloitetaan joko yksilääkehoitona tai useimmiten solunsalpaajahoidon tai paikallishoitojen rinnalla. Mitotaanin on todettu solunsalpaajahoitoon liitettynä estävän hoitoresistenssin kehittymistä (14). Lisäksi se hillitsee mahdollista etäpesäkkeiden aiheuttamaa liiallista hormonituotantoa. Edenneen taudin mitotaanihoidon kesto arvioidaan potilaskohtaisesti (2).

Hormonierityksen hillitseminen

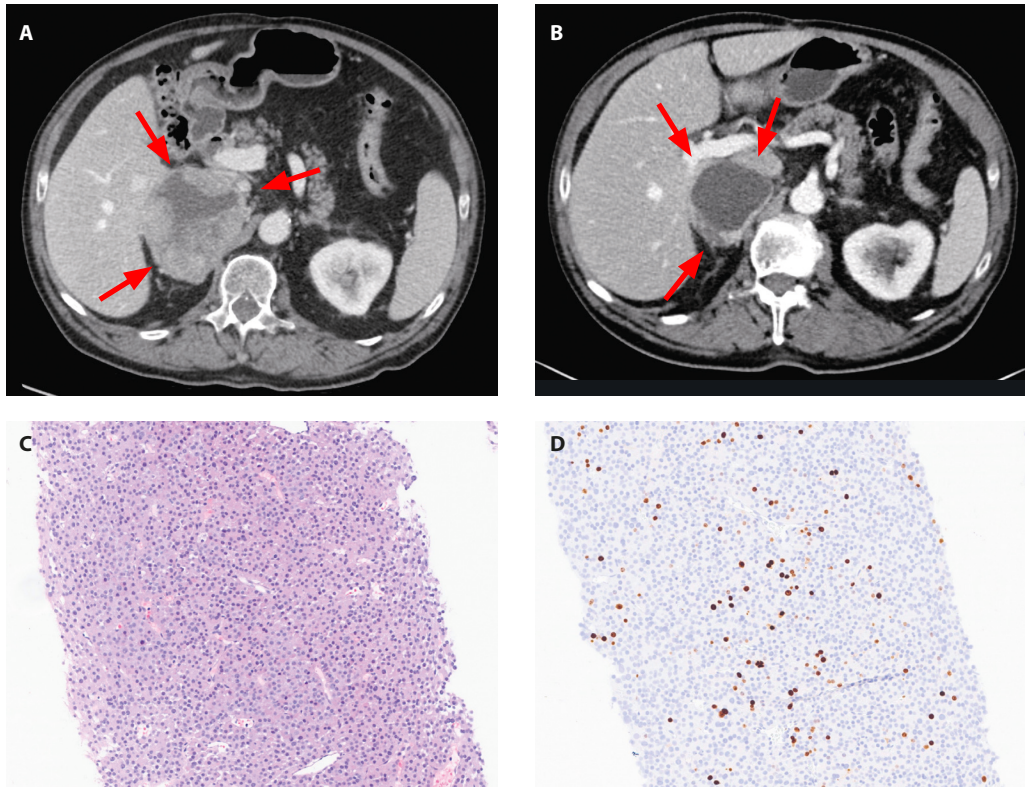
Mitotaani vähentää yleensä tehokkaasti kasvainten hormonituotantoa, mutta terapeuttiset vaikutukset saavutetaan hitaasti. Vaikean hyperkortisolismin hallitsemiseksi voidaan tarvit-

taessa käyttää mitotaanin rinnalla ensisijaisesti metyraponia tai uusimpana markkinoille tulleita osilodrostaattia. Lisäksi joissain tapauksissa on käytetty metyraponin ja ketokonatsoolin yhdistelmää. Aldosteronin liikatuotanto on huomattavasti harvinaisempaa, ja sitä voidaan hillitä mineralokortikoidireseptorin antagonisteilla, kuten spironolaktonilla ja eplerenonilla. Spironolaktonia ja muita antiandrogeneja voidaan lisäksi käyttää hillitsemään naispotilaiden androgeeniylimäärää (12).

Kirurginen hoito

Radikaali leikkaushoito on lisämunuaisen kuorikerroskarsinooman hoidon kulmakivi. Lisämunuaisen poiston lisäksi tehdystä imusolmukkeiden poistosta näyttäisi olevan hyötyä paikallisessa N0–1-taudissa (**TAULUKKO 1**) (15). Hyötyä ei ole osoitettu etäpesäkkeisessä tilanteessa.

Jos syöpä on levinnyt laajalle, leikkaushoitoa ei suositella. Paikallisesti levinneen tai oligometastaattisen taudin yhteydessä leikkaushoitoa voi harkita, mikäli kaikki kasvainkudos on poistettavissa. Kun tauti on paikallisesti levinnyt, suositellaan ympäröivien elinten poistoa yhdessä kasvaimen kanssa, mikäli kasvaimen leviäminen on ilmeinen. Laskimotromboosi alaontto-, lisämunuais- tai munuaislaskimoon on verrattain tavallinen löydös ja usein verisuonikirurgisin keinoin hoidettavissa. Potilailla, joille on tehty etäpesäkkeiden kirurginen poisto, on raportoitu parempia viiden vuoden elossaolo-osuuksia (jopa 40 %), mutta leikkaushoito on ollut parantavaa vain harvoin (7,16,17). Valikoiduissa tapauksissa voidaan harkita levinneenkin taudin kasvainmassan pienentämistä kirurgisesti (debulking) joko hormonaalisten vaikutusten vähentämiseksi tai kasvaimen massavaikutuksen helpottamiseksi (alaonttolaskimon kompressio).



KUVA. Oikeassa lisämunuaisessa oli lähtötilanteessa 9 cm:n läpimittainen kuorikerroskarsinooma, stage III T4N1M0. Jarruttavaksi hoidoksi aloitettiin mitotaani, johon liitettiin doksorubisiini, etoposidi ja sisplatiini (EDP)-hoito kaksi kuukautta myöhemmin. Tietokonetomografia ennen EDP-hoidon aloitusta (A) ja seitsemän EDP-hoidon jälkeen (B), jolloin kasvain oli selvästi kutistunut ja tehostuminen vähentynyt. C. Hematositykliini-eosiini-värjäys lisämunuaisen kuorikerroskarsinoomasta. D. Immunohistokemiallinen MIB-1-värjäys osoittaa jakautumisvaiheessa olevat kasvainsolut.

Solunsalpaajahoito

Liitännäishoito. Näyttö paranemista varmistavan solunsalpaajahoidon käytöstä leikkauksen jälkeen on niukkaa ja perustuu pieniin takautuviin tutkimuksiin, joissa on käytetty erilaisia solunsalpaajayhdistelmiä (6,8,18).

Takautuvassa monikeskustutkimuksessa, jossa suuren uusiutumisen riskin potilaat saivat liitännäishoitona platinapohjaista solunsalpaajaa, tulokset viittasivat taudittoman elossaoloajan sekä kokonaiselinajan odotteen paranemiseen. Vertailuryhmänä olivat pelkkää mitotaanin hoitoa saaneet potilaat (19). Käynnissä olevassa kolmannen vaiheen ADIUVO-2-tutkimuksessa verrataan mitotaanin ja kemoterapian (sisplatiini-etoposidi) yhdistelmää mitotaanin radikaalileikkauksen jälkeisessä suuren uusiutumisen riskin potilaiden liitännäishoidossa.

Näiden potilaiden ENSAT-luokka on I–III ja Ki-67-arvo yli 10 %. Suuren uusiutumisen riskin tautiin voidaan harkita myös levinneen lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooman nykyistä ensilinjan hoitoa doksorubisiinin, etoposidin ja sisplatiinin (EDP) yhdistelmällä (18,19). Jos diagnoosihetkellä on epäselvää, onko kuorikerroskarsinooma leikattavissa, voidaan pohtia esi-liitännäishoitoa samalla yhdistelmällä.

Paikallisesti edenneen ja levinneen taudin hoito. Jos kyseessä on paikallisesti edennyt tai metastattinen tauti, lääkehoidoksi voidaan aloittaa mitotaani tai mitotaanin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmä (**KUVA**). Pelkkää mitotaania voidaan käyttää, jos syöpä on hitaasti etenevä ja tautimassa pieni.

Jos potilaan tauti etenee mitotaanin hoidosta huolimatta, tulee mitotaanin rinnalle harkita solunsalpaajahoitoa. Ensilinjan solunsalpaajahoi-

tona käytetään EDP-hoitoa, jonka teho on osoitettu 304 potilasta käsittäneessä kolmannen vaiheen tutkimuksessa (20). EDP-hoito yhdistettynä mitotaaniin (EDP-M-hoito) pidensi taudin etenemättömyysajan (PFS) viiteen kuukauteen. Vertailuhaarassa olleet potilaat saivat streptotsosiinia mitotaaniin yhdistettynä, jolloin PFS oli 2,1 kuukautta. Jos ensilinjan hoito petti, potilaat saivat vaihtaa toiseen tutkimushaaraan, mikä pienensi ryhmien välistä kokonaiselinaikaeroa (EDP-hoito 14,8 kuukautta, streptotsosiini 12 kuukautta). Mitotaanihoidon oli kestettävä vähintään kaksi viikkoa ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

Jos potilaalle ei voida jostain syystä antaa doksorubisiinia, se voidaan jättää EDP-hoidosta pois. Jos potilaalla on munuaisongelmia, sisplatiini voidaan korvata karboplatiinilla. Näyttö modifioidun EDP-hoidon tehosta perustuu kuitenkin vain pieniin tutkimuksiin.

Jos potilaan tauti etenee EDP-M-hoidosta huolimatta, myöhemmän linjan hoitoja voidaan harkita, mutta näyttö niistä on rajallinen. Paras näyttö toisen linjan hoidosta on gemsitabiinin ja kapesitabiinin yhdistelmästä, ja se perustuu pieneen toisen vaiheen tutkimukseen, jossa potilaat saivat mitotaanin lisäksi gemsitabiinia ja fluorourasiilia tai kapesitabiinia toisessa tai kolmannessa linjassa (21). Hoitovasteen saavutti 39 % potilaista, ja kokonaiselinaika oli vajaat 10 kuukautta. Samantapainen löydös tuli takautuvasta monikeskustutkimuksesta, jossa gemsitabiinin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista hoitovasteen sai noin 30 %, vaste kesti 27 viikkoa ja taudin etenemättömyysaika oli kolme kuukautta (22).

Kolmanneksi tai jo toiseksi hoitolinjaksi suositellaan kliinistä tutkimusta, mikäli sopiva on tarjolla. Nykyään tällaiset potilaat ohjataan Suomen yliopistosairaaloiissa käynnissä olevaan Finprove-tutkimukseen, jossa etsitään geenipaneelianalyysin perusteella yksilöllistettyjä hoitokeinoja eri syöpäsairauksille, kun vakiintuneita hoitokeinoja ei enää ole.

Immuno-onkologinen hoito

Immuno-onkologiset lääkkeet ovat olleet esimerkiksi melanooman hoidossa käänteente-

Ydinasiat

- » Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinoma on hyvin harvinainen mutta edelleen huonoennusteinen syöpä.
- » Kirurgia on ainoa parantava hoito.
- » Mitotaanilla on vakaa asema sekä liitännäis- että jarruttavana hoitona.
- » Näyttö ja käyttökokemukset uusista syöpälääkkeistä kertyvät hitaasti.

keviä, ja niiden käyttö laajenee jatkuvasti eri syöpätyyppeihin. Lääkkeet auttavat elimistön omaa immuunijärjestelmää hyökkäämään syöpäsoluja vastaan. Välittömät haitat ovat yleensä vähäisempiä kuin solunsalpaajien, mutta immuno-onkologisten lääkkeiden käyttöön liittyy harvinaisia mutta vakavia autoimmuunityyppejä haittoja.

Lisämunuaisen kuorikerroskarsinooman hoidossa tulokset ovat vaihdelleet, mutta yksittäiset potilaat saattavat hyötyä immuno-onkologisesta hoidosta. Joitakin pieniä tutkimuksia löytyy immunologisten lääkkeiden tehosta edenneen kuorikerroskarsinooman hoidossa. Pienessä toisen vaiheen tutkimuksessa pembrolitsumabihoidon teho näytti korreloivan immunologisten merkkiaineiden esiintymiseen (23). Objektiivisen vasteen sai 23 % potilaista, tauditon aika oli 2,1 kuukautta ja elinajanodotteen mediaani noin 25 kuukautta. Vakavia haittoja sai 13 %. Toisessa toisen vaiheen tutkimuksessa 14 % potilaista sai pembrolitsumabista objektiivisen vasteen (24). Tässä tutkimuksessa merkkiaineet PD-L1 tai MSI-H/MMR-D eivät korreloineet hoidon tehoon. Vakavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia sai 13 % potilaista. Etenevässä harvinaisten syöpien monikeskustutkimuksessa neljä kuudesta lisämunuaisen kuorikerroskarsinoomaa sairastavasta sai ipilimumabi- ja nivolumabihoidosta kliinistä vastetta (25). Kaikki potilaat saivat hoitoon liittyviä haittoja.

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA hyväksyi vuonna 2020 pembrolitsumabin paikallisesti edenneen tai metastaattisen

kiinteän syövän hoitoon, jos mutaatiokuorma (tumor mutational burden, TMB) on suuri, vähintään 10 mutaatiota/Mb. Tuore yhdysvaltalainen NCCN-hoitosuositus (National Comprehensive Cancer Network) suosittelee immunologisten hoitojen harkintaa toisesta linjasta eteenpäin.

HUS Syöpäkeskuksessa mahdollisuus käyttää immuno-onkologista lääkettä yksittäisen lisämunuaisen kuorikerroskarsinoomapotilaan hoidossa arvioidaan moniammatillisissa kokouksissa, mutta yhtäkään potilasta ei vielä ole hoidettu näillä lääkkeillä. Immunologisten lääkkeiden käyttöä puoltaa biomarkkereiden kuten PD-L1:n, MSI-H:n tai TMB:n esiintyminen, vaikkakaan ei ole vahvaa näyttöä siitä, että hoidon vaste näihin korreloisi. Liian suuri tautikuorma tai nopea eteneminen voi myös estää lääkityksen aloittamisen.

Hoito tyrosiinikinaasin estäjillä

Tyrosiinikinaasin estäjiä (TKI) voidaan harkita toisesta linjasta eteenpäin. Multikinaasin estäjä kabotsantinibi on uusi lupaava lisämunuaisen kuorikerroskarsinooman hoitomahdollisuus. Kabotsantinibi estää useita kinaaseja (kuten c-MET, VEGF-2, AXL ja RET), jotka liittyvät kasvaimen kasvuun, angiogeneesiin ja syövän metastaattiseen etenemiseen.

Alkuvaiheen vaatimattomat tulokset TKI-hoidosta johtuivat luultavasti siitä, että ohessa käytetty mitotaani hajottaa tyrosiinikinaasin estäjiä indusoimalla sytokromi P450 3A4:ää maksassa. Toisen vaiheen tutkimuksessa sunitinibia annettiin toiseen tai myöhempään linjaan edenneille potilaille, mutta vain 14 % potilaista sai kliinisen vasteen ja taudittoman elinajan mediaani oli 2,8 kuukautta, kun osa potilaista käytti mitotaania (26).

Tuoreessa The Lancet Oncology -lehdessä julkaistussa 18 potilaan etenevässä toisen vaiheen tutkimuksessa tarkasteltiin kabotsantinibin tehoa edenneen lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooman hoidossa, ja taudittoman elossaoloajan mediaani oli selvästi pidempi, kuusi kuukautta (27). Mitotaanipitoisuuden tuli olla alle 2 mg/l ennen tutkimukseen osallistumista. TKI-hoitoon liittyviä erilaistumis-

asteen (gradus) 3–4 haittoja oli 61 %:lla potilaista. Suurimmalla osalla tutkituista potilaista kasvain tuotti hormonia ja eniten kortisolia. Kun mitotaania ei voida käyttää, kortisolin tuotantoa joudutaan vähentämään muilla lääkkeillä tavanomaisin keinoin, esimerkiksi edellä kuvatulla metyraponilla. Adrenalektomia voidaan harkita tapauskohtaisesti.

Jo aiemmin on saatu viitettä kabotsantinibin paremmasta tehosta lisämunuaisen kuorikerroskarsinoomapotilaiden hoidossa. Takautuvassa kohorttitutkimuksessa 16 potilaasta puolet sai kliinistä vastetta (28). Taudittoman elossaoloajan mediaani oli neljä kuukautta ja kokonaiselinajan 14,5 kuukautta. Mitotaani lopetettiin kaikilta potilailta ennen kabotsantinibin aloitusta. Kabotsantinibilta puuttuu käyttöaihe ja korvattavuus lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooman hoidossa. Käyttö kuitenkin yleistyy Euroopassa, ja suositusta lääkkeen käytöstä suunnitellaan liitettäväksi ruotsalaiseen hoitosuositukseen. Lääkehoitosuositus on toisella arviointikierroksella (Joaquim Crona, Uppsalan yliopisto, henkilökohtainen tiedonanto). HUS Syöpäkeskuksessa on hoidettu yhtä potilasta kabotsantinibilla, mutta lääke ei tuottanut kliinistä vastetta.

Lopuksi

Lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooma on hyvin harvinainen syöpä, jonka hoitovaihtoehdot ovat vähäiset. Syöpä uusiutuu yli puolella potilaista kuratiivistavoitteenkin leikkauksen jälkeen. Vahva näyttö ennustetta parantavasta liitännäishoidosta puuttuu, vaikka mitotaanin käyttö on vakiintunutta. Edenneen taudin osalta on olemassa hyvää näyttöä ainoastaan yhdestä solunsalpaajyhdistelmähoidosta (EDP-hoito). Uuden ajan syöpälääkkeet kuten tyrosiinikinaasin estäjä ja immuno-onkologiset lääkkeet saattavat parantaa lisämunuaisen kuorikerroksen levinneen karsinooman hoitotuloksia, mutta vahva näyttö tehosta puuttuu. Lisäksi käyttökokemukset harvinaisten syöpien hoidosta kertyvät hitaasti. Lääkkeiden käyttö tulisikin arvioida potilaskohtaisesti moniammatillisissa kokouksissa. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Kebebew E, Reiff E, Duh Q-Y, ym. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg* 2006;30:872–8.
2. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, ym. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2018;179:1–46.
3. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:202–6.
4. Pennanen M, Heiskanen I, Sane T, ym. Helsinki score-a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. *Hum Pathol* 2015;46:404–10.
5. Vanbrabant T, Fassnacht M, Assie G, ym. Influence of hormonal functional status on survival in adrenocortical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2018;179:429–36.
6. Fassnacht M, Puglisi S, Kimpel O, ym. Adrenocortical carcinoma: a practical guide for clinicians. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;13:438–52.
7. Kostiaainen I, Hakaste L, Kejo P, ym. Adrenocortical carcinoma: presentation and outcome of a contemporary patient series. *Endocrine* 2019;65:166–74.
8. Al-Ward R, Zsembery C, Habra MA. Adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma: prognostic factors and treatment options. *Endocr Oncol* 2022;26:90–101.
9. Lech M, Ranasinghe R, Vincent RP, ym. The impact of mitotane therapy on serum-free proteins in patients with adrenocortical carcinoma. *Endocr Connect* 2024;13:e230159.
10. Sane T. Mitotaani lisämunaissyövän hoidossa. *Duodecim* 2010;126:2040–6.
11. Daffara F, De Francia S, Reimondo G, ym. Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:1043–53.
12. Bianchini M, Puliani G, Chiefari A, ym. Metabolic and endocrine toxicities of mitotane: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2021;13:5001.
13. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, ym. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:720–30.
14. Abraham J, Bakke S, Rutt A, ym. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: continuous infusion doxorubicin, vincristine, and etoposide with daily mitotane as a P-glycoprotein antagonist. *Cancer* 2002;94:2333–43.
15. Hendricks A, Müller S, Fassnacht M, ym. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma-a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14:291.
16. Dattice NM, Langan RC, Ripley RT, ym. Operative management for recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol* 2012;105:709–13.
17. Gaujoux S, Al-Ahmadie H, Allen PJ, ym. Resection of adrenocortical carcinoma liver metastasis: is it justified? *Ann Surg Oncol* 2012;19:2643–51.
18. Kenney L, Hughes M. Adrenocortical carcinoma: role of adjuvant and neoadjuvant therapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2023;32:279–87.
19. Kimpel O, Bedrose S, Megerle F, ym. Adjuvant platinum-based chemotherapy in radically resected adrenocortical carcinoma: a cohort study. *Br J Cancer* 2021;125:1233–8.
20. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, ym. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2189–97.
21. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, ym. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:445–53.
22. Henning J, Deutschbein T, Altieri B, ym. Gemcitabine-based chemotherapy in adrenocortical carcinoma: a multicenter study of efficacy and predictive factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:4323–32.
23. Raj N, Zheng Y, Kelly V, ym. PD-1 blockade in advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38:71–80.
24. Habra M, Stephen B, Campbell M, ym. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer* 2019;7:253.
25. Klein O, Senko C, Carlino M, ym. Combination immunotherapy with ipilimumab and nivolumab in patients with advanced adrenocortical carcinoma: a subgroup analysis of CA209-538. *Oncoimmunology* 2021;10:1908771.
26. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, ym. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3495–503.
27. Campbell M, Balderrama-Brondani V, Jimenez C, ym. Cabozantinib monotherapy for advanced adrenocortical carcinoma: a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024;25:649–57.
28. Kroiss M, Megerle F, Kurlbaum M, ym. Objective response and prolonged disease control of advanced adrenocortical carcinoma with cabozantinib. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:1461–8.

KIRSI KORHONEN, LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri

Endokrinologia, HUS Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto

RIIKKA NEVALA, LT, syöpätautien erikoislääkäri

HUS Syöpäkeskus, Meilahden sairaala

KLAS LINDERBORG, LT, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri

HUS Vatsakeskus, Meilahden sairaala

HANNA LAURÉN, LL, radiologian erikoislääkäri

HUS Kuvantaminen

MIRKKA PENNANEN, LT, patologian erikoislääkäri

HUS Diagnostiikkakeskus

CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI, dosentti, ylilääkäri

Endokrinologia, HUS Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto

TYTTI AHOLA, LT, sisätautien ja syöpätautien erikoislääkäri

HUS Syöpäkeskus, Meilahden sairaala

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Kirsi Korhonen: Ei sidonnaisuuksia

Riikka Nevala: Apuraha (Valtion tutkimusrahoitus), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lääketietokeskus), luottamustoimet (Terhokodin hallintoneuvoston jäsenyys), hankkeet (Syöpästrategia: Diagnostiikka, hoito ja seuranta -ryhmän jäsen), muut sidonnaisuudet (Orion, osakeomistus)

Klas Linderborg: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

Hanna Laurén: Ei sidonnaisuuksia

Mirkka Pennanen: Ei sidonnaisuuksia

Camilla Schalin-Jäntti: Luottamustoimet (EndoERN_FIN consortiumin vetäjä (aikuisendokrinologia), HUS Harvinaissairauksien (HAKE) johtoryhmän jäsen)

Tytti Ahola: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista