

Adrenokortikal karsinom: Tek merkez deneyimi

Adrenocortical cancer: Single center experience

Burcu Çakar^{ID}

Pınar Gürsoy^{ID}

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Adrenokortikal kanserler nadir görülen bir kanser türüdür. Prognozları sitotoksik kemoteraplere rağmen oldukça kötüdür. Primer tedavi cerrahi olup, cerrahi sonrası nüks sıktır. Nüks eden olgularda daha kısa sağkalım izlenmektedir. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi yüksek riskli değerlendirilen vakalarda uygulanmaktadır. İnoperabl ya da metastatik hastalarda sitotoksik kemoterapi yapılabilir. Çalışmamızın amacı, nadir görülen bu hastalık grubunda merkez deneyimlerimizi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesine 2010-2018 yılları arasında adrenokortikal kanser (AKK) tanısı ile başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, adjuvan ve metastatik tedavi seçenekleri ve sağkalım süreleri değerlendirildi.

Bulgular: AKK tanısı ile bölümümüze başvuran 11 hasta mevcuttu. Hastalarımızın medyan yaşı 44 (31-69) idi. Tanı esnasında 3 hastada metastaz mevcuttu. Metastaz olmayan 8 hastanın 5'inde adjuvan kemoterapi tedavisi uygulanmıştı. Tüm grupta medyan genel sağkalım (OS) 30,2 ay (%95 CI 7,9-52,4) idi. Lokal hastalıkta metastatik hastalığa göre medyan OS istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla lokal hastalık medyan OS 48,5, metastatik hastalık medyan OS 11,3; p=0,02). Adjuvan kemoterapi alan ve almayan hastalarda sırasıyla medyan OS 48,5 ve 9 ay olmakla birlikte, hasta kollarının sayısının çok az olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilemedi.

Sonuç: AKK tanısı ile izlenen hastalarımızda adjuvan tedavi alan hastalarda almayanlara göre daha iyi OS eğilimi görüldü. Mevcut bulgular prospektif çok merkezli çalışmalar ile doğrulanmadıkça tedavi yaklaşımlarını değiştirmeyecektir.

Anahtar Sözcükler: Adrenokortikal kanser, adrenal, mitotan.

Abstract

Aim: Adrenocortical cancer is a rare type of disease. Prognosis is poor despite cytotoxic chemotherapies. The primary treatment is surgery however postoperative disease relapse is common. The survival is poorer in patients who develop recurrence. Adjuvant treatment may be performed in patients carrying high risk. Cytotoxic chemotherapy is the only treatment option for inoperable and metastatic patients. In our study, we aimed to evaluate our patient outcome in this rarely seen cancer type.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed medical records of patients with adrenocortical cancer admitted to Ege University Medical Oncology Clinic between 2010 and 2018. Patient demographics, treatment types for adjuvant and metastatic setting and survival data were collected.

Results: We identified 11 adrenocortical cancer patients. Median age was 44 (31-69). Three patients were metastatic at initial diagnosis. Five of 8 patients with nonmetastatic disease received adjuvant chemotherapy. The median overall survival (OS) was 30.2 months (%95 CI 7.9-52.4) in whole patient group. The median OS was found to be better in patients who presented with local disease than de novo metastatic setting (median OS 48.5 and 11.3 months respectively, p=0.02). The OS was 48.5 and 9 months respectively in patients who did and did not receive adjuvant treatment, however this finding was not found to be statistically significant.

Conclusion: Nonmetastatic adrenocortical tumor patients who received adjuvant chemotherapy was found to have a slightly favorable OS. However present findings may not enlighten the management of this disease without evaluating treatment efficacy of these patients on multicenter, prospective trial study results.

Keywords: Adrenocortical cancer, adrenal, mitotane.

Yazışma Adresi: Burcu Çakar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi,
İzmir, Türkiye

E-posta: burcu.cakar@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 05.12.2018 Kabul Tarihi: 14.01.2019

Giriş

Adrenal kortikal karsinom (AKK), yılda milyonda 0,5-2 gibi bir oranda nadir görülen, adrenal bezin korteksinden köken alan tümörlerdir (1). Yaş açısından çocukluk çağı ve 4-5. dekatta olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir. Kadınlarda erkeklere göre 1,5 kat daha sık izlenir (2). Çoğu sporadik olmakla birlikte Li-Fraumeni sendromu, Beckwith-Wiedeman sendromu, multipl endokrin neoplazi Tip 1, familial polipozis koli sendromu gibi herediter sendromların bir parçasını oluşturabilmektedir (3). Beş yıllık sağkalım erken evre hastalıkta yaklaşık %45-60, ileri evre hastalıkta %10-15 civarında saptanmıştır. Hastaların bir kısmı hormon salgılamasına bağlı, bir kısmı da kitle etkisine ait semptomlarla başvurur. En sık glukokortikoid hormonu fazlalığıyla ilgili klinik şikâyetler görülür. Ancak karın ağrısı, bulantı, kusma gibi kitle etkisine ait semptomlarda görülebilir. Tanı için BT, MR kullanıldığı gibi son yıllarda pozitron emisyon tomografi (PET) de tercih edilebilmektedir (4). Kesin tanı için histopatolojik inceleme gereklidir.

Erken evre AKK'de primer tedavi cerrahidir (5). Bugün için hala altın standart transperitoneal adrenalektomi olmakla beraber seçilmiş vakalarda laparoskopik yöntem de uygulanabilir (6). Rutin olarak lenfadenektomi önerilmemektedir. Cerrahi rezeksiyon sonrası özellikle cerrahi sınır durumu en önemli prognostik faktörü oluşturmaktadır. Cerrahi tedavi sonrası adjuvan tedavi eğer evre-III ise, tam rezeksiyon uygulanamamışsa ve Ki-67 >%10 üzerinde ise düşünülebilir. Adjuvan tedavi için en sık kullanılan ajan mitotan olup tedavide optimal bir süre olmamakla beraber en az 2 yıl kullanım önerilmektedir (7-8). Cerrahi rezeksiyon yapılamayan veya metastatik AKK'li hastalarda en çok kullanılan sitotoksik tedavi rejimi etoposid, doksorubisin, cisplatin ve mitotani içeren EDP-M rejimidir. Hastaların dörtlü kombinasyon rejimini tolere edemeyeceği düşünülürse cisplatin-mitotan da bir alternatif olabilir. Faz III *First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment* (FIRM-ACT) çalışmasında EDP-M rejimi ile genel sağkalım 14,8 ay, progresyonsuz sağkalım ise 17,1 ay olarak saptanmıştır (9).

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesine 2010-2018 yılları arasında AKK tanısı ile başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarda tanı yaşı, cerrahi uygulanma durumu, adjuvan ya da sistemik tedavi kayıtları ve sağkalım durumları gözden geçirildi. Sürekli değişkenler medyan ve aralık, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Progresyonsuz sağkalım (PFS), metastatik hastalıkta tedavi başlangıcı ile progresyon arasındaki süre olarak; genel sağkalım (OS), hastalığın tanısı ile ölüm arasındaki süre olarak tanımlandı. Gruplar

arasındaki sağkalım *log-rank* testi ile karşılaştırıldı. Elde edilen bilgilerin değerlendirilmesi için *SPSS 22 for Windows* bilgisayar programı, sağkalım süresi analizi için de Kaplan-Meier metodu kullanıldı.

Bulgular

Hasta özellikleri

Toplam 11 hasta tanımlandı. Hastaların 3'ünde tanı anında metastatik hastalık mevcuttu, 8'inde evre-II hastalık saptandı (Tablo-1). Hastaların medyan yaşı 44 (31-69) olup 7'si kadındı. Beş hasta asemptomatik iken 3 hastada karın ağrısı ve şişlik, 1 hastada kilo kaybı mevcuttu. On bir hastanın 3'ünde adrenal korteks hormonları yüksek saptandı. Bir hastada noradenalin düzeyi yüksek iken, diğer iki hastada dehidroepiandrosteron (DHEA-S) düzeyi yüksek bulundu. Bütün hastaların ECOG performansları 0-1 idi. Metastatik hastalardan birinde akciğer ve karaciğer metastazı diğer iki hastada ise izole karaciğer metastazı mevcuttu.

Tedavi ve takip

Metastatik hastalık bulunmayan 8 hastaya lenfadenektomi yapılmaksızın transperitoneal adrenalektomi uygulandı ve hepsinde cerrahi sınır tümörsüz olarak değerlendirildi. Ki-67 düzeyleri ve tümör boyutu incelenen hastaların 5'ine adjuvan tedavi olarak mitotan uygulandı.

Adjuvan tedavi alan hastalardan sadece 2'sinde nüks ya da metastaz gelişmedi, diğer 6 hastada ise adjuvan tedavi sonrası nüks gelişti ve bunlardan 4'üne rerezeksiyon uygulandı. Metastatik hastalık gelişen 6 hastanın 5'ine 1.hat tedavi olarak etoposid, doksorubisin, sisplatin (EDP) içeren rejim uygulandı, 1 hasta genel durumunda hızlı bozulma nedeniyle tedavi başlanmadan kaybedildi.

İkinci hat farklı tedavi rejimleri ile tedavi edilen de novo metastatik 3 hasta takipte progresyon nedeniyle kaybedildi. Sadece 1 hasta 2.hat kemoterapi (KT) tedavisi aldı, diğer hastalarda ek sistemik tedavi uygulanamadı.

Tüm grupta medyan OS 30.2 ay (%95 CI 7,9-52,4) idi (Şekil-1). Lokal hastalıkta metastatik hastalığa göre medyan OS istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla lokal hastalık medyan OS:48.5, metastatik hastalık medyan OS: 11,3, p=0,02) (Şekil-2).

Tüm hasta grubunda medyan PFS 4.1ay (CI %0,8-7,3) izlendi. Lokal hastalık sonrası progresyon olanlarda medyan PFS [3,5 ay (CI %0,6-2,3)], de novo metastatik hastalardan [6,8 ay (CI %0-15)] görece kötü olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

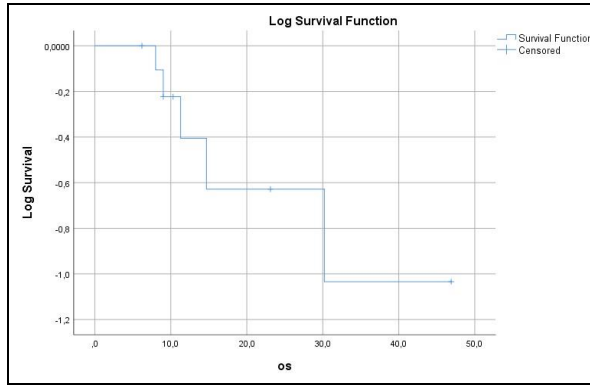
Adjuvan KT almayan 3 hastanın 2'sinin; KT alan 5 hastanın 3'ünün takipte hastalık progresyonu ile kaybedildiği görüldü. Adjuvan KT alan ve almayan hastalarda sırasıyla medyan OS 9 ve 48,5 ay olmakla birlikte, hasta kollarının sayısının çok az olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Tablo-1. Adrenokortikal Kanser Hasta Özellikleri.

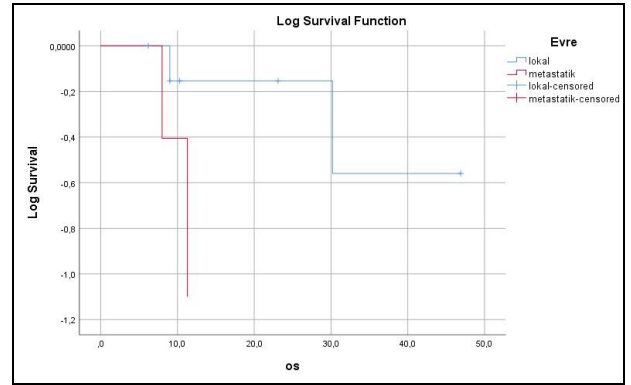
Yaş	Cinsiyet	Tanı esnasında metastaz	Adjuvan tedavi	Ki-67 (%)	1.hat metastatik tedavi	Nükse kadar geçen süre (ay)	Progresyon kadar geçen süre (ay)	Son durum	Genel sağkalm (ay)
40	Kadın	Yok	Var	20	EDP-M	14,6	8,5	Eksitus	30,2
68	Erkek	Yok	Var	18	EDP	28,1	3	Eksitus	48,5
64	Kadın	Yok	Var	30	-	4		Eksitus	9
56	Kadın	Yok	Yok	18	-			Yaşıyor	6,2
46	Erkek	Yok	Var	12	-			Yaşıyor	9
44	Erkek	Yok	Yok	40	EDP-M	42,5	3,5	Yaşıyor	46,9
35	Kadın	Yok	Yok	18	EDP-M	19,5	2,9	Yaşıyor	23,1
35	Kadın	Yok	Var	38	EDP-M	4,1		Yaşıyor	10,3
31	Kadın	Var	Yok	42	CVD-M	-	1,3	Eksitus	14,7
35	Kadın	Var	Yok	22	Mitotan	-	11,3	Eksitus	11,3
69	Erkek	Var	Yok	*	CEA	-	6,8	Eksitus	8

EDP-M: Etoposid, doksorubisin, cisplatin, mitotan; CVD-M: Cisplatin, vinkristin, dakarbazin, mitotan; CEA: Cisplatin, etoposid, doksorubisin.

*Bilinmeyen değer.



Şekil-1. Tüm hasta grubunda genel sağkalm.



Şekil-2. Lokal ve metastatik hastalıkta genel sağkalm

Tartışma

AKK nadir görülen bir kanser türüdür (1). Cerrahi tedavi küratif olsa dahi 5 yıllık yaşam süreleri evre I,II, III ve IV'de sırayla %66, %58, %24 ve %0 olarak saptanmıştır. Adjuvan tedavi ve metastatik hastalığıdaki sistemik tedavi seçeneklerinde de başarı oranları düşüktür. Hastaların %60 kadarında adrenal steroid hormon salınımının neden olduğu klinik semptomlar görülmektedir (1,10) Kliniğimize başvuran AKK'li hastalarda literatürden farklı olarak daha az sıklıkla endokrin semptomlar izlenmiştir. Hastaların %44'ünde glukokortikoid artışına bağlı aydede yüzü, hirsutizm ve hipertansiyon gibi şikâyetler ile başvuru görülmüştür. En sık metastaz yeri literatürle uyumlu olarak karaciğer ve akciğer olarak bulunmuştur.

AKK'lerin primer tedavisi cerrahidir. Tanı anında metastatik bile olsa eğer tümör ve metastazın %90'dan fazlası çıkarılıyorsa rezeksiyon düşünülebilir. Cerrahi sonrasında adjuvan tedaviyle ilgili çalışmalar sınırlı olmakla halen hasta alımı devam eden *Efficacy of Adjuvant Mitotane Treatment (ADIUVO)* çalışmasında özellikle düşük-orta riskli hastalar, Ki-67 <%10 hastalarda 2 yıl adjuvan mitotan çalışması değerlendirilmektedir (11).

Adjuvan tedavideki önemli kısıtlılıklardan birisi de ilaca bağlı yan etki sıklığının yüksek olması ve intolerans nedeniyle etkin doza hastaların bir kısmında ulaşamamasıdır. Hastalarda 1,5 g/gün başlanarak, 4-6 gün içinde 6 g/gün dozuna ulaşılması ve kan mitotan düzeylerinin her 4-6 haftada bir ölçülerek 14-20 mg/dL düzeyinde olması hedeflenmelidir (12).

Nonmetastatik hastalarımızın tamamında tam rezeksiyon uygulanmış, Ki-67 değeri %10 üzerinde olan hastalar yüksek riskli kabul edilerek 8 hastadan 5'ine adjuvan KT verilmiştir. Adjuvan RT, sadece cerrahi sınır pozitifliği durumunda değerlendirildiğinden hiçbir hastaya RT endikasyonu konmamıştır (13).

Metastatik AKK için sınırlı sayıda tedavi seçeneği mevcuttur. Metastatik AKK'lerde mitotan tek başına ya da sisplatin, etoposid, doxorubisin, streptozosin gibi sitotoksik ajanlarla kombine olarak kullanılabilir. FIRM-ACT çalışmasında EDP-M ile streptozosin-mitotan karşılaştırılmış olup OS, PFS ve cevap oranlarında EDP-M lehine anlamlı yanıt sağlanmıştır (9). Metastaz ile başvuran ya da metastaz gelişen hastalarımızın 4'ü EDP-M, 1'i EDP, 1 hasta mitotan, 1 hasta siklofosamid, vinkristin, dakarbazin, mitotan (CVD-M) ve 1 hasta cisplatin, etoposid, doksorubisin (CEA) rejimi almıştır.

Standart sitotoksik kemoterapilerle iyi yanıt alınamayan hastalarda moleküler patogeneze temelli hedef tedavilerin değerlendirilmesi ile daha iyi yanıt oranları elde edilebilir. Kanser Genom Atlas (TCGA) analizinde 91 adrenal kortikal tümör değerlendirildiğinde hücre büyümesinde rol alan peptid hormonu kodlayan insülin büyüme faktörü-2 (IGF-2) aşırı ekspresyonu ve hücre siklus düzenlenmesinde rol alan tümör protein 53 de (TP53) de mutasyon izlenmiştir (14).

Anti insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1R) cixutumumab ya da linsitinib ile ilgili çalışmalar yapılmış

olup özellikle parsiyel cevap ve stabil hastalık açısından küçük bir alt grupta fayda sağlamıştır, ancak ortalama PFS 6 hafta olarak izlenmiştir (15).

Sonuç

AKK, nadir bir hastalık olduğundan tüm merkezlerde deneyim oranları kısıtlı olmaktadır. Prospektif tasarlanan çok merkezli çalışmalarda, tedavi öncesi moleküler analizlerin de uygulanmasıyla denenecek tedavi seçeneklerinin etkinliği daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilir.

Kaynaklar

1. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, evaluation and treatment. J Urol 2003;169(1):5-11.
2. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Crucitti P. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: Analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. Surgery 1996;119(2):161-70.
3. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(12):5367-84.
4. Schultz CL, Haaga JR, Fletcher BD, Alfidi RJ, Schultz MA. Magnetic resonance imaging of the adrenal glands: A comparison with computed tomography. Am J Roentgenol 1984;143(6):1235-40.
5. Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. Lancet Oncol 2004;5(12):718-26.
6. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. Eur Urol 2010;57(5):873-8.
7. Dickstein G, Shechner C, Arad E, Best LA, Nativ O. Is there a role for low doses of mitotane (o,p'-DDD) as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? J Clin Endocrinol Metab 1998;83(9):3100-3.
8. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. Cancer 1993;71(10):3119-23.
9. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. N Engl J Med 2012;366(23):2189-97.
10. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: Clinical update. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(6):2027-37.
11. U.S National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov. Available online at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00777244>
12. Fassnacht M, Allolio B. What is the best approach to an apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma? Clin Endocrinol 2010;73(5):561-5.
13. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. Cancer 2009;115(13):2816-23.
14. Bertherat J, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23(2):261-71.
15. Barlaskar FM, Spalding AC, Heaton JH, et al. Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(1):204-12.