

Adrenokortikal tümörler

Alp Özkan

Özet

Adrenokortikal adenom ve adrenokortikal karsinom iki farklı oluşum olsalar da literatürde adrenokortikal tümörler olarak aynı başlık altında yer alırlar. Adrenokortikal tümörler çocuklukta nadir görülürler ve malinite potansiyellerinin saptanması zordur. Tanı ve tedavisi sıklıkla problemler içerir. Tam rezeksiyon kür için gereklidir. Rezidü veya metastatik durum kötü prognostik göstergelerdir. Bu derlemede adrenokortikal tümörlerin güncel tedavileri ve hastalığın altında yatan moleküler mekanizmaları özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: adrenokortikal tümörler, çocukluk dönemi, prognoz, tanı kriteri, tedavi,

Summary

Adrenocortical tumors

Although they are different entities, both adrenocortical adenoma and adrenocortical carcinoma are evaluated together under the title of adrenocortical tumors in the literature. Adrenocortical tumours are rare in children and the determination of their malignant potential can be difficult. Diagnosis and management of adrenocortical tumours in children is often problematical. Complete resection is required for cure. Residual or metastatic disease carries poor prognosis. In this review, we summarize the current knowledge regarding the clinical management of adrenocortical tumors and the underlying molecular mechanisms.

Key words: adrenocortical tumors, childhood, diagnostic criteria, prognosis, therapy

Giriş ve Epidemiyoloji

Adrenokortikal tümörler adenomlar ve karsinomlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Her iki grup da hormonal olarak aktif veya pasif olabilirler. Adenomlar genellikle benin, karsinomlar ise malin olarak kabul edilirler.

Adrenokortikal tümörler tüm pediatrik tümörlerin %0,2'sini ve çocukluk çağı adrenal tümörlerinin ise %6'sını oluştururlar. İnsidansı 0,3 / 1000000'tür. Adrenokortikal karsinomlar 5 yaş altı ve 4.-5. dekada olmak üzere bimodal yaş dağılım özelliği gösterirler. Çocukluk çağında en sık vakaya rastlanılan güney Brezilya bölgesinde pestisit kullanımı ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (1,2).

Klinik Özellikler

Adrenokortikal tümörler, ailevi kanser sendromlarının bir parçası olabildiği gibi sporadik olarak da belirebilirler (Tablo I).

PPNAD (Primary pigmented nodular adrenocortical disease): ACTH-bağımsız Cushing sendromu, deride pigmentasyon (lentigo), kalb, deri gibi alanlarda miksoma ve diğer endokrin tümörler eşlik edebildiği bu durum 'Carney complex' olarak da adlandırılır. Vakaların yaklaşık %50'sini oluşturan bu kompleks, otozomal dominant geçiş gösterir. Bu vakalarda kromozom 2p16; Carney lokusu olarak da adlandırılır (3-6).

Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji- Onkoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

Yazışma adresi: Doç. Dr. Alp Özkan, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Cerrahpaşa / İSTANBUL

Tel: 0212 4143000 / 22568

e-mail:alpozkan@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih: 5.7.04, kabul tarihi: 10.8.04

Tablo I: Ailevi sendromların bir parçası olarak adrenokortikal tümörler.

Ailevi Sendrom	Klinik Özellikler	Adrenal tümör	Kromozomal yerleşim	Gen
Li-Fraumeni	Meme kanseri, yumuşak doku sarkomları, beyin tümörleri, osteosarkom, lösemi	Adrenokortikal karsinom	17p13	TP53B
Beckwith-Wiedemann	Aşırı büyüme sendromları, Wilms, nöroblastom, hepatoblastom	Adrenokortikal karsinom	11p15.5	Bilinmiyor
Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1	Paratiroid, hipofiz, pankreatik nöroendokrin tümörler	Adrenokortikal adenom, karsinom	11q13	MEN1

Klinik Başvuru

Adrenokortikal tümörlerin semptomları kitle etkisi ve hiperfonksiyonla ilişkilidir. Adrenal adenomlar ve adrenokortikal karsinomlar Cushing sendromuna neden olan nadir tümörlerdir. Beş yaş ve altında Cushing sendromlu olguların yaklaşık %80-90'ının nedeni adrenokortikal tümörler iken beş yaş üstü ve adolesan çağında bu oran %10-20'dir. Beş yaşından küçük olguların yaklaşık %95'i virilizasyon bulguları ile başvururlar. 'Uluslararası Pediatrik Adrenokortikal Tümör Kayıt (IPACTR)' grubunun 2004 yılında yayınladıkları 254 vakalık geniş seri çalışmalarındaki vakaların özellikleri Tablo II' de verilmiştir. Bu çalışmaya göre vakaların %43'ünde tanı anında hipertansiyon saptanmıştır (2-4).

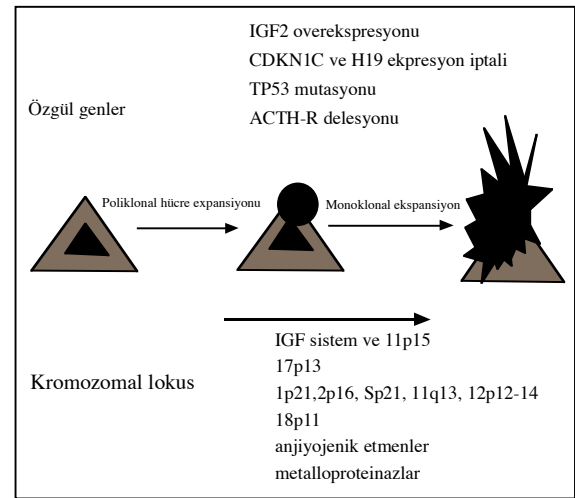
Tablo II: IPACTR grubu vakalarının klinik özellikleri

Özellik	Değer	%
Yaş, yıl		
< 4	153	59,8
4-12	65	30,0
13-20	36	10,2
Cinsiyet		
Kız	156	61,4
Erkek	98	38,6
Klinik başvuru		
Virilizasyon	140	55,1
Cushing sendromu	14	5,5
Karışık	74	29,2
Non-fonksiyonel	26	10,2
Yaşa göre Kız/Erkek Oranı		
< 4 yıl	1,7 : 1	
4 -12 yıl	0,8 : 1	
13-20 yıl	6,2 : 1	

Moleküler Patoloji

Adrenokortikal tümörleri fenotiplerinin bir bölümü olarak

içeren kanser sendromlarının altında yatan genetik mekanizmalar iyi tanımlanmakla beraber sporadik vakalarda altta yatan moleküler patoloji yeni aydınlanmaktadır (Şekil 1). Normal adrenal dokunun adrenal adenoma dönüşümü kromozom 4' de lokalize onkogenlerin ampifikasyonu ile ilgilidir. Kromozom 5 ve 12 deki gen kazanımı kromozom 17p ve 1p'de tümör süpresör gen kaybı adrenokortikal karsinoma yol açmaktadır. Benin ve malin adrenal tümörlerde kromozomal değişiklikler benzerdir. Bernard ve ark. (7) adrenokortikal tümörler için çok aşamalı tümör progresyonunu destekleyen kanıtlar sunmuşlardır. Çıkarılan 4 cm'lik adrenokortikal tümörlerin hem benin hem de malin elemanları içerdiklerini göstermişlerdir. Histolojik moleküler karşılaştırmalı genomik hibridizasyon değişiklikleri her 2 tip dokunun da aynı tümör içerisinde varlığını göstermiştir. Aynı grup histolojik olarak benin ve malin adrenal tümörlerde 17p13 ve 11p15 heterozigote kaybı ve IGF2 overekspresyonunu malin tümörlerde anlamlı moleküler belirleyici olarak bildirmişlerdir (7).

**Şekil 1:** Adrenokortikal kanser patojenezinin şematik sunumu.

Klinik Patoloji

Adrenokortikal tümörlerin benin veya malign olması belirli histolojik göstergelere bağlıdır. Metastaz varlığı ve bölgesel iritasyon malinitenin en iyi göstergeleridir. Bununla birlikte adrenal bezde sınırlı tümörler için Weiss skorlama sistemi en sık kullanılan yöntemdir. Patolojide ayırıcı tanıda feokromositoma, renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom metastazı ve melanom göz önünde bulundurulur (8).

Laboratuvar ve Görüntüleme

Görüntüleme yöntemlerinde genellikle ultrasonografik araştırmayı bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans (MR) izler. Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi venleri ve olası trombüsleri göstermesi, T2 kesitlerinde fonksiyonel ve non-fonksiyonel adenomları yüksek sinyal yoğunluğu göstermesine göre ayırabilmesi ile BT'den daha üstün görünmektedir. Maurea ve ark. (9) fluorodeoxyglucose pozitron emission tomography yöntemi ile malign ve benin non-sekretuar adrenal kitelerin ayırımında pozitif ve negatif prediktif değerini %100 bulmuşlardır (9). Önümüzdeki günlerde bu yöntemle ilgili sonuçların bildirilmesi ile bu tekniğin adrenal kitle tanısında daha önemli bir yer tutacağı görülmektedir. Adrenal kitlenin görüntüleme yöntemleri ile saptanmasından sonra genellikle kitlenin fonksiyonel durumu için biyokimyasal testler yapılır. Bunlar tüm biyokimya, serum kortizol, dehidroepiandrostenodion sülfat (DHEAS), 24 saatlik idrarda kortizol ve katekolamin düzeyleridir. Virilizasyonu olan hastalarda 17-ketosteroidler, seks hormonları, plasma renin ve aldosteron düzeyleri mutlak bakılmalıdır. Dekametazon süpresyon testi ile subklinik hiperkortizolizm tanısından uzaklaştırılmalıdır. Non-Hodgkin ve Hodgkin lenfomasında ikincil olarak sürrenalleri tutabileceği akıldan tutulmalıdır.

Tablo IV: Adrenokortikal karsinomda medikal tedavi

Medikal tedavi	Yan etki	Yanıt	Toplam sağ kalım etkisi
Adrenolitik			
Mitotan	Bulantı-kusma, ishal, iştahsızlık, ataksi, somnolans, konfüzyon, depresyon	% 10-35	Değişiklik yok
Suramin	Akut demiyelinizan polinöropati	% 0-33	Bilinmiyor
Gossipol	Bulantı-kusma, kserostomi, ileus, hepatotoksiste	% 0-17	Bilinmiyor
Diğer	Cisplatin, etoposide, 5-fluorouracil, vincristin, melphalan, doxorubicin	Vaka bazında	

Tedavi

Adrenokortikal tümörlerin tedavisinin temelini cerrahi yaklaşım oluşturur. Prognoz cerrahın tümörü tam olarak çıkarması ile yakından ilişkilidir. Adrenalektomi transperitoneal, sağ veya sol adrenalektomi, laparoskopik adrenalektomi olarak yapılabilir. IPACTR grubunun modifiye evreleme sistemi Tablo III' de verilmiştir. Bu sistem çocukluk çağı olgularında kullanılmıştır. Erişkin olgularda TNM sınıflaması da mevcuttur (1,2,10-12).

Tablo III: PACTR modifiye evreleme sistemi.

Evre	Tanımlama
I	Tümör tamamen çıkarılmış, cerrahi sınır temiz, tümör ağırlığı \leq 200g, metastaz (-).
II	Tümör tamamen çıkarılmış, cerrahi sınır temiz, tümör ağırlığı $>$ 200g, metastaz (-).
III	*Rezidüel veya inoperabl tümör.
IV	Hematojen yayılım. *Rezidüel tümör: Cerrahi sonrası makroskopik veya mikroskopik tümör varlığı.

Patolog tümör ağırlığını not etmemiş ise bu değer görüntüleme yöntemlerinden aşağıdaki formülle saptanabilir.

$$\text{Ağırlık} = 1,342 \times (\text{hacim})^{0,8563}$$

Adrenal adenom ve mikronodüler adrenal hastalıkta prognos son derece iyidir.

Adrenokortikal karsinomlarda ortalama sürvi 18 ay olarak bildirilmesine karşın, agresif cerrahi yaklaşımlarla son yıllarda uzun süreli sağ kalım olguların %50'sinde sağlanmıştır. Adrenokortikal karsinomlarda kemoterapinin yerinin vaka bazında faydalı olduğu belirtilmekle birlikte geniş seri çalışmalarla doğrulanmamıştır. Adrenokortikal karsinomda kullanılan medikal tedaviler Tablo IV'de

gösterilmiştir. Kemoterapi genellikle evre 3-4 vakalarda veya yinelenen vakalarda kullanılır. Çok nadiren radyoterapi kullanılan vakalar bildirilmiştir. Adrenokortikal karsinomun en sık metastaz yaptığı alan karaciğerdir (1,2,10,11). Son yıllarda görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve başka nedenle yapılan araştırmalar sırasında tesadüfen adrenal kitlelere rastlanması durumuna "insidentaloma" denmektedir. Çocukluk çağında erişkinlere oranla daha nadir olan bu durum da çok küçük kitlelerde bile malinite çıkması olası olduğu için rezeksiyon önerilmektedir. Bir çalışmada tesadüfen saptanan adrenal kitlelerde 4' cm den küçük olanlarda malinite oranı %2, 4-6 cm olanlarda %6, 6 cm den büyük olanlarda %25 olarak bulunmuştur (13).

Prognoz

IPACTR grubunun 254 vakalık serisinde multivaryant analize göre, evre I vakalar, yalnızca virilizasyon gösteren vakalar, 4 yaş altı vakalar bağımsız iyi prognostik göstergeler olarak saptanmıştır. Tanıda hipertansiyon olmaması, cerrahi sırasında saçılım olmaması ve tümör ağırlığının ≤ 200 g altında olması da iyi prognostik göstergeler arasında yer almaktadır (2). Sonuç olarak laboratuvar araştırmalarındaki teknolojik gelişmeler tümör biyolojisini anlamamıza katkıda bulunmakta, son yıllarda oluşturulan çalışma grupları ile de tanı ve tedavideki stratejilerimiz ilerlemektedir.

Kaynaklar

1. Ng L, Libertino J: Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment J Urol 2003, 169: 5- 11.
2. Michalkiewicz E, Sandrini B, Figueiredo B et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: A report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. J Clin Oncol 2004; 22: 838- 45.
3. Sandrini R, Riberiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical Tumors. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2027- 203.
4. Wajchenberg BL, Albergaria PMA, Medonca BB, et al. Adrenocorticalcarcinoma: clinical and laboratory observations. Cancer 2000, 88: 711- 36.
5. Maher ER, Reik W. Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revisited. J Clin Invest 2000, 105: 247- 52.
6. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science 1997, 276: 404- 7.
7. Bernard M, Sidhu S, Berger N, et al. A case report in favor of a multistep adrenocortical tumorigenesis. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 998- 1001.
8. Misu Y, Jiang SX, Yokota Y et al. Clinicopathological features of pediatric functional adrenocortical carcinoma diagnosed by Weiss criteria; An analysis of four cases. Clin Pediatr Endocrinol 2001; 10: 141- 6.
9. Maurea S, Klain M, Mainolfi C, et al. The diagnostic role of radionucleide imaging in evaluation of patients with nonhyper-secreting adrenal masses. J Nucl Med 2001, 42: 884- 92.
10. Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Delbridge L. Adrenocortical cancer: recent clinical and molecular advances. Curr Opin Oncol 2003; 16: 13- 8.
11. Çiftçi OA, Şenocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Adrenocortical Tumors in Children. J Ped Surg 2001; 36: 549- 54.
12. Lefevre M, Gerard-Marchant R, Chaussain JL, et al. Adrenal cortical carcinoma in children. 42 patients treated from 1958 to 1980 at Villejuif. In: Humphrey GB, Grindey GB, Dehner LP, et al (eds): Adrenal and Endocrine Tumors in Children. Boston, MA, Martinus Nijhoff, 1983: 265- 76.
13. Grumbach M, Biller B, Braunstein G, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma). Ann Intern Med 2003, 138: 424- 9.