

ORJİNAL YAZI

## Adrenokortikal Karsinomlu Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi

Özkan KANAT\*, Güze ÖZAL\*\*, Feyza YENER\*\*, Türkkan EVRENSEL\*, Ender KURT\*, Osman MANAVOĞLU\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Adrenokortikal karsinom (AKK) nadir ve agresif bir tümör olup prognozu kötüdür. Bu çalışmada, AKK hastalarımızın klinik özellikleri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Departmanımızda, toplam sekiz AKK'lu hasta tedavi edildi. Hastaların tamamında metastaz mevcuttu. Hastalara etoposid, doxorubicin ve cisplatin (EAP) veya etoposid ve cisplatin (EP) rejimi uygulandı. Dört hastada stabil hastalık, diğer dört hastada ise progresyon olduğu gözlemlendi. Ortalama 7.7 aylık (3-15 ay) takipte 5 hasta progresif hastalık nedeniyle öldü. Bulgularımız AKK'un agresif doğasını yansıtmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Adrenokortikal Karsinom. Kemoterapi. Prognoz.

### Retrospective Evaluation of Adrenocortical Carcinoma Patients

### ABSTRACT

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare and aggressive tumor with a poor prognosis. In this study, we retrospectively evaluated clinical features and treatment results of our ACC patients. A total of eight patients with ACC were treated in our department. All patients had metastatic disease. Patients received etoposide, doxorubicin and cisplatin (EAP) or etoposide and cisplatin regimen (EP). Stable disease was observed in four patients and progressive disease in four. At a mean follow up 7.7 months (range, 3-15 months) 5 patients died from progressive disease. Our findings reflect the aggressive nature of ACC.

**Key Words:** Adrenocortical Carcinoma. Chemotherapy. Prognosis.

Adrenokortikal karsinom (AKK) nadir rastlanan bir tümördür. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansının milyonda 1 veya 2 olduğu bildirilmektedir<sup>1,2</sup>. Yaşamın birinci ve beşinci dekadi AKK'un en sık görüldüğü dönemlerdir<sup>1</sup>.

Hastalık uzak metastaz yapma eğilimindedir. Bu nedenle hastaların yaklaşık %30'unda tanı anında metastaz mevcuttur<sup>3</sup>. Bir çalışmada, tam cerrahi rezeksiyon yapılan olguların da yaklaşık %80'inde 12 ile 24 ay arasında değişen sürelerde uzak metastazların geliştiği bildirilmiştir<sup>4</sup>. AKK en sık bölgesel

lenf nodları, karaciğer ve akciğere metastaz yapmaktadır<sup>2</sup>.

AKK'un prognozu kötüdür. Lokal veya lokal ileri tümörü olan hastalarda beş yıllık sağkalım oranları %25 ile %60 arasında değişirken, metastazı olan hastaların çok az bir kısmı 2-3 yıldan daha fazla yaşamaktadır<sup>3</sup>.

Bu çalışmada departmanımızda AKK tanısıyla takip ve tedavi edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve elde edilen veriler literatür ile karşılaştırılmıştır.

Geliş Tarihi: 19.12.2006  
Kabul Tarihi: 06.04.2007

Dr. Özkan KANAT,  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,  
Görükle, Bursa.  
Tel: 224-4428400/1341,  
Fax: 224-4428049,  
e-mail: ozkanat@uludag.edu.tr

### Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda AKK tanısıyla izlenen, histopatolojik tanıları UÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda doğrulanmış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavilerinden önce bu hastaların fizik muayeneleri, tam kan sayımları ve biyokimyasal

tetikleri yapıldı. Hastalığın yaygınlığını belirlemek amacıyla radyolojik görüntülemeler (toraks, abdomen ve pelvisin bilgisayarlı tomografisi ve kemik sintigrafisi) elde edildi. Hormonal aktiviteyi belirlemek amacıyla plazma ACTH, serum ve idrar kortizol, serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), 17-hidroksiprogesteron, androstendion, testosteron ve 17-beta-estradiol (sadece erkek ve postmenapozal kadınlarda) düzeyleri ölçüldü.

Kemoterapiye yanıtın izlenmesi amacıyla, hastaların fizik muayeneleri her kontrolde; gerekli radyolojik görüntülemeleri ise her iki kemoterapi siklusu sonrasında takiben veya herhangi bir endikasyon durumunda tekrarlandı. Dünya Sağlık Örgütü yanıt kriterleri dikkate alınarak, en az dört hafta süreyle tümöre ait ölçülebilir tüm lezyonlarda %50'den daha fazla azalma kemoterapiye kısmi yanıt (KY); %25'ten daha fazla artma veya yeni lezyonların oluşması progresyon; tüm lezyonların kaybolması tam yanıt olarak kabul edildi. Hormon aktif hastalarda tüm biyokimyasal parametrelerin normale dönmesi tam hormonal yanıt, %50'den fazla düzelme kısmi hormonal yanıt şeklinde değerlendirildi.

## Bulgular ve Sonuçlar

Bölümümüzde toplam sekiz hasta AKK tanısıyla takip ve tedavi edilmişti. Hastaların 4'ü erkek, 4'ü kadın olup yaşları 23 ile 51 arasında değişmekteydi (Ortalama yaş: 39). Tamamında metastaz mevcuttu (Üç hastada sadece akciğer, 2 hastada sadece karaciğer ve diğer üç hastada akciğer ve karaciğer metastazı). Hastaların klinik özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Hastaların 3'ünde (2, 5 ve 7 no. lu hastalar) ilk tanısında hastalık lokal olduğu için sürrenalektomi yapılmıştı. Bunlardan birine (2 no.lu hasta) adjuvan 5940 cGy radyoterapi de uygulanmıştı. Bu hastalar takiplerinde metastaz saptanması nedeniyle depart-

manımıza başvurmuştu. Operasyondan metastazların tespit edildiği ana kadar geçen süre sırasıyla 3 ay, 4 ay ve 10 ay idi.

Hormonal aktivite üç hastada tespit edildi (1, 3 ve 6 no.lu hastalar). Bu hastaların ikisinde Cushingoid görünüm (1 ve 6 no.lu hastalar), tamamında hiperandrojenizm bulguları ve virilizasyon mevcuttu.

Üç hasta EAP (Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> 5-7. gün; doksorubisin 20 mg/m<sup>2</sup> 1 ve 8. gün; sisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> 1 ve 9. gün, 28 günde bir), 5 hasta EP (Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> 1-3. gün; sisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> 1 ve 2. gün, 21 günde bir) ile tedavi edilmişti. Uygulanan ortalama siklus sayısı 4 (2-6) idi.

Hastaların hiçbirinde kemoterapiye yanıt alınamamışken, dört hastada hastalığın stabilizasyonu sağlanabildi. Stabilizasyonun süresi iki hastada 6 ay, iki hastada 7 ay idi. Hormon aktif üç hastanın ikisinde (3 ve 6 no.lu hastalar) kısmi hormonal yanıt elde edildi.

Hastalarımızın ortalama takip süresi 7.7 ay (3-15<sup>+</sup> ay) idi. Değerlendirme esnasında sadece üç hasta yaşamaktaydı. Bu hastaların sağkalım süreleri sırasıyla 3 ay, 8 ay ve 15 ay idi. Diğer beş hasta, 4 ile 14 ay arasında değişen sürelerde (ortalama 7.2 ay) hastalık progresyonu nedeniyle ölmüştü.

## Tartışma

Bu çalışmada kliniğimizde tedavi edilen AKK olguları retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta sayımızın azlığı AKK'un nadirliğinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Literatürde AKK'un kadınlarda nispeten daha sık (kadın/erkek: 1.5/1) görüldüğü bildirilmektedir<sup>3</sup>. Bizim serimiz ise 4 kadın ve 4 erkek hastadan oluşmaktadır. AKK olgularının %60'ının tümörün hormonal aktivitesinin neden olduğu semptomlarla prezente olduğu ve en sık Cushing sendromuna rastlandığı belirtilmektedir<sup>3</sup>. Hormonal aktivitenin kemoterapiye yanıt üzerindeki

**Tablo I.** Adrenokortikal Karsinomlu Hastalarımızın Klinik Özellikleri

Hasta no/Yaş/Cinsiyet	Metastaz Yeri	Hormon Üretimi	Kemoterapi (siklus sayısı)	Tümör Yanıtı (Süre)	Son Durum/ Sağkalım
1- 32/K	Akciğer, karaciğer	Testosteron, DHEA-S, 17-OH-P, Kortizol	EAP (2)	Progresyon	Ex / 4 ay
2- 49/E	Akciğer, karaciğer	-	EAP (6)	Stabil hastalık (6 ay)	Ex / 14 ay
3- 30/K	Akciğer	DHEA-S, 17-OH-P	EP (6)	Stabil hastalık (7 ay)	Ex / 10 ay
4- 23/K	Akciğer	-	EP (2)	Progresyon	Ex / 4 ay
5- 51/E	Akciğer	-	EP (6)	Stabil hastalık (8 ay)	Yaşıyor / 15 ay
6- 45/K	Karaciğer	ACTH, 17-OH-P	EAP (2)	Progresyon	Yaşıyor / 3 ay
7- 38/E	Akciğer, Karaciğer	-	EP (2)	Progresyon	Ex / 4 ay
8- 44/E	Karaciğer	-	EP (6)	Stabil hastalık (6 ay)	Yaşıyor / 8 ay

Kısaltmalar: K: Kadın, E: Erkek, EAP: Etoposid, adriamisin, sisplatin, EP: Etoposid, sisplatin, 17-OH-P: 17-hidroksiprogesteron, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, ACTH: Adrenokortikotropik hormon

## Adrenokortikal Karsinomlu Olguların Değerlendirilmesi

etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Bizim hastalarımızın sadece üçünde hormonal aktivite ve bunların ikisinde Cushing sendromu tespit edilmiştir. Hormon aktif hastalarımızın ikisi takiplerinin 4 ve 10. ayında hastalık progresyonu nedeniyle ölmüştür. Diğer hasta takibinin 3. ayında olup kemoterapiye rağmen progresyon göstermiştir.

Nadir olması nedeniyle AKK'un optimal tedavi şekli henüz netlik kazanmamıştır. Erken evre olgularda tam cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır<sup>1,3</sup>. Adjuvan tedavinin (mitotan ve/veya radyoterapi) rolü halen tartışılmaktadır<sup>3</sup>. Ancak bizim üç hastamızda olduğu gibi, olguların önemli bir kısmında cerrahiye takiben uzak metastazların oluşuyor olması, adjuvan tedavilerin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Metastatik hastalıkta standartlaşmış bir kemoterapi rejimi söz konusu değildir. Hastalarımız için tercih ettiğimiz etoposid ve sisplatin (EP) veya etoposid, doksorubisin ve sisplatin (EAP) kombinasyonları metastatik AKK hastalarında yaygın olarak kullanılan rejimlerdir<sup>2,5,6</sup>. Ancak hastalarımızda bu kombinasyonlar ile elde ettiğimiz sonuç umut kırıcıdır. Hiçbir hastamızda yanıt sağlanamamış, sadece dört hastada hastalığın stabilizasyonu başarılmıştır. Bununla birlikte, literatürde aynı rejimlerle daha iyi sonuçların bildirilmiş olması<sup>5-7</sup>, hasta sayımızın oldukça az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

EP veya EAP rejimine mitotanın ilave edilmesi sonuçları iyileştirebilir. Berruti ve arkadaşları<sup>5</sup>, 72 metastazlı AKK olgusunda, EAP ile birlikte mitotan (4 gr/gün) kullanmış ve yanıt oranını %48.6 olarak bildirmişlerdir. Williamson ve arkadaşları<sup>6</sup>, lokal ileri veya metastatik hastalığı olan toplam 47 olguda EP uygulamış ve %11'lik bir yanıt oranı elde etmişlerdir. Bu hastaların 9'u adjuvan mitotan almıştır. Araştırmacılar, takiplerinde progresyon tespit ettikleri, daha önce mitotan almamış 16 olguya oral 4 gr/gün mitotan başlamış ve iki olguda (%13) objektif yanıt tespit etmişlerdir. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde medyan sağkalım süresi 10 ay olarak bildirilmişlerdir.

Bu çalışmalardan yola çıkarak metastatik AKK hastalarında, kemoterapi ile mitotanın birlikte kullanılmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı öne sürülebilir. Bunun yanında, mitotan ilavesinin kemoterapiye bağlı nörolojik ve gastrointestinal toksisiteyi arttırabileceği veya geçici hiperlipidemiye neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır<sup>5,8</sup>. Mitotanın tedavileri esnasında elde edilememiş olması, hastalarımızda kemoterapiye kötü yanıtın bir nedeni olabilir.

Ortalama 7.7 aylık takip süresinde hastalarımızın sadece 3'ü yaşamaktadır. Beş hasta, 4 ile 14 ay arasında değişen sürelerde (ortalama 7.2 ay) hastalık progresyonu nedeniyle ölmüştür. Bu olumsuz sonucun nedeni hastalığın prognozunun kötü olması yanında, hastaların hiçbirinin kemoterapiye yanıt vermemiş olması olabilir.

Sonuç olarak, az sayıda hastadan elde ettiğimiz sonuçlar ve literatür verileri AKK'un kötü prognozunu yansıtmaktadır. Devam etmekte olan ve lokal ileri veya metastatik hastalıkta EAP+mitotan ile streptozotosin+mitotan kombinasyonlarını karşılaştıran FIRM-ACT çalışmasının sonuçları optimal kemoterapi rejiminin belirlenmesine katkı sağlayabilir<sup>3</sup>. Tedavide başarının artması için yeni ve daha etkili kemoterapi rejimlerine gereksinim vardır.

## Kaynaklar

1. Roman S. Adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006;18:36-42.
2. Ahlman H, Khorrman-Manesh A, Jansson S, et al. Cytotoxic treatment of adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 2001;25:927-33.
3. Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B. Adrenocortical carcinoma -- improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;14:45-51
4. Meyer A, Niemann U, Behrend M. Experience with the surgical treatment of adrenal cortical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:444-9.
5. Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. *Cancer* 1998;83(10):2194-200
6. Williamson SK, Lew D, Miller GJ, Balcerzak SP, Baker LH, Crawford ED. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 2000;88(5):1159-65.
7. Bonacci R, Gigliotti A, Baudin E, et al. Cytotoxic therapy with etoposide and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma. *Reseau Comete INSERM. Br J Cancer* 1998;78:546-9.
8. Vassilopoulou Sellin R, Saaman NA. Mitotan administration: an unusual cause of hypercholesterolemia. *Horm Metab Res* 1991;23:619-20.