

Çocukluk çağı metastatik adrenokortikal karsinomda tedavi: Olgu sunumu

Medical treatment in childhood metastatic adrenocortical carcinoma: case report

Fatma Betül ÇAKIR,¹ Rejin KEBUDİ,^{2,3} Ömer GÖRGÜN,^{2,3} Erbuğ KESKİN⁴

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul;

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı;

³Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul;

⁴İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

Adrenokortikal karsinom (AK), nadir görülen bir endokrin tümördür. Kür şansı tam rezeke edilebilen tümörlerde mevcutken, metastazlı olgularda halen etkin bir kemoterapi tespit edilememiştir. Bu olguda akciğerde metastazı olan adrenokortikal kanserli bir hastada mitotan tedavisi yanında tekrarlayan ve ilerleyici hastalık nedeniyle kullanılan çeşitli kemoterapi seçenekleri irdelenmiştir. Hasta tanıdan itibaren 17 aydır halen hastalıklı takip edilmektedir.

Anahtar sözcükler: Adrenokortikal karsinom; el ayak sendromu gemitabine; kapesitabine; paklitaksel; sorafenib.

Adrenocortical carcinoma is a rare endocrine tumor in childhood. It is curable when it is resected totally. However, medical therapy is challenging in patients with metastatic disease. Herein, we present the response to various salvage chemotherapy modalities in addition to mitotane therapy, which were administered to a child with progressive and metastatic adrenocortical tumor. The patient has been under follow-up with progressive disease for 17 months.

Key words: Adrenocortical carcinoma; hand-foot syndrome; gemcitabine; capecitabine; paclitaxel; sorafenib.

Adrenokortikal karsinom (AK), nadir görülen bir endokrin tümördür. Dünyada insidansı yılda milyonda 0.5-2 civarındadır. Beş yaş öncesi ve 40-50'li yaşlarda pik yapmaktadır.^[1,2] Çocuklarda nadir görülen bu karsinom, %90 olguda hormonal düzensizlikle örneğin kılınma ve aşırı androjen salınımıyla kendini gösterir.^[1,2] Kür şansı tam rezeke edilebilen tümörlerde mevcutken, çoğu hastada tanı sırasında metastazlar tespit edilmektedir.^[3] Etkin bir kemoterapi halen tespit edilememiştir.^[1-3] Bu yazıda akciğer metastazlı bir AK hastasında kullanılan çeşitli tedaviler irdelendi.

OLGU SUNUMU

Altı yaşında bir kız hasta vücudunda kılınma yakınması nedeniyle pediatrik endokrinoloji polikliniğine başvurdu. Hastanın üç aylık izlemi sırasında yapılan görüntüleme sol böbreküstü bezinde kitle ayrıca her iki akciğer sahasında metastatik nodüller saptandı. Böbreküstü bezindeki tümör tam çıkarılmasına rağmen, çıkarım esnasında tümör rüptürü ve batına saçılma bildirildi. Patoloji sonucu AK olarak neticelenen materyalde TP53 mutasyonu tespit edilmedi. Hastaya tümör konseyi kararınca, mitotan tedavisine ek olarak karboplatin

17. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (1-5 Mayıs 2012, Abant, Bolu).

İletişim (Correspondence): Dr. Rejin Kebudi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji BD ve Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Çapa, Fatih, İstanbul.
Tel: +90 - 212 - 453 17 00 e-posta (e-mail): rejinkebudi@yahoo.com

© 2012 Onkoloji Derneği - © 2012 Association of Oncology.

(C) 300 mg/m² x 2 gün ve etoposid (E) 100 mg/m² x 5 gün içeren tedavi 21 gün arayla başlandı. Üç kür sonrası akciğerdeki nodülleri sayı ve boyut olarak artan hastanın önceki kemoterapi rejimine ifosfamid (I) 1.800 mg/m²/gün x 5 gün eklenerek (ICE tedavisi) 5 kür uygulandı. Pulmoner nodüllerin sayı ve boyut olarak minimal küçülmüş olduğu tespit edildi. Tedaviye bağlı ağır hematolojik, renal ve gastrointestinal sistem yan etkiler gözlemlendi. Ancak cerrahi olarak çıkarılan böbreküstü bezi loju medialinde 26x16x19 mm boyutlarında yeni bir lezyon saptandı. Batındaki kitlenin ameliyatsız çıkarılması düşünüldü. Akciğerdeki metastazların bir kısmı çıkarılabilir de, bilateral çok sayıda olan metastazların (>30) tam çıkarılamayacağı düşünülerek cerrahi girişim yapılmadı. Hastaya kurtarma tedavisi olarak intravenöz gempitabin 800 mg/m², 1. ve 8. günlerde her 21 günde bir ve oral kapesitabin 1500 mg/gün ayaktan kemoterapi ünitesinde başlandı. Kapesitabin tedavisinin bir yan etkisi olarak görülen el ayak sendromunu (EAS) önlemeye yönelik hastanın el ve ayaklarına kına uygulandı. İki kür sonrası hasta stabil hastalıkla ve hayat kalitesi iyi olarak tedaviye devam etmesine rağmen iki kür sonra çekilen görüntülemelerde dalakta yeni bir kitle olduğu ve akciğerdeki nodüllerin sayı ve boyutunda artış saptandığından hastaya dördüncü seçenek kemoterapi olarak paklitaksel 60 mg/m²/hafta, oral sorafenib 2x400 mg/gün ve oral etoposid 50 mg/m²/gün tedavisi başlandı. Hasta 2 aydır ayaktan tedavi ünitesinde bu tedaviyi almakta olup tanıdan itibaren 17 aydır hastalıklı takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Adrenokortikal tümörler adenomlar ve karsinomlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Her iki grup da hormonal olarak aktif veya pasif olabilir. Adenomlar genellikle iyi huylu, karsinomlar ise kötü huylu olarak kabul edilirler. Olgumuzda tanı sırasında evrelendirme amacıyla çekilen görüntülemelerde, kitlenin büyük olması ile beraber bilateral akciğer metastazının tespit edilmesi bu kitlenin kötü huylu bir tümör olabileceğine işaret etmiştir. Klinik kitlenin fonksiyonel olup olmamasına bağlıdır. Çoğu tümörler sekretuvarlıdır; hastalar tipik olarak virilizasyon ya da Cushing sendromu gibi endokrin

semptomlar ile başvururlar.^[4] AK'lu çocuklarda virilizasyon hastalarının %84.2'sinde rastlanan en sık klinik bulgudur.^[1] Adrenal tümörlerde klinik, tümörün salgıladığı hormona bağlı gelişmektedir. Kortizol salgılayan kitlede obezite, hipertansiyon, Cushing sendromu; androjen salgılayan virilizasyon bulguları; aldosteron salınımına bağlı hipertansiyon, kas güçsüzlüğü ve hipokalemi; östrojen salgılayan tümörlerde ise erken puberte ve jinekomasti görülebilmektedir. Feminizan tümörler nadirdir. Bizim olgumuzda da sümrenal androjen salınımına bağlı virilizasyon bulguları mevcuttu. AK, çocuklarda çok nadir görülen bir malignitedir. İlk defa 1968 yılında Miller, bu tümörün genetik geçişli olabileceğini iddia etmiştir.^[5] Daha sonra Li ve Fraumeni, ailesinde en az üç kanser hastası bulunan 24 aileyi incelemiş ve yumuşak doku sarkomu, meme kanseri, beyin tümörü ve adrenokortikal karsinomunun bu ailelerin çocuk ve genç erişkinlerinde görülen kanserlerin %80'ini oluşturduğunu tespit etmişler,^[6] daha sonra yapılan genetik çalışmalar sonucunda ise TP53 mutasyonu taşıyan aile bireylerinin kansere yakalandıkları tespit edilmiştir. Olgumuzun ailesinde kanser varlığı araştırılmış anne ve babada ve diğer yakın akrabalarda tümör tespit edilmemiştir. Cerrahi sırasında alınan materiyalde TP53 mutasyonu görülmemiştir.^[7,8]

AK, genellikle tanı sırasında uzak metastaz (en sık akciğer) yapmış olduğundan beş yıllık sağ kalım oranı %23-60 bildirilen nadir bir tümördür.^[1,2] Prognozu belirleyen kriter evre olmakla beraber; evre III (lokal lenf nodlarının tutulu olması) veya evre IV hastalık bulunmasına ilave olarak hastanın tanı yaşının ileri olması ve kortizol hipersekresyonunun varlığı da kötü prognoz işaretidir.^[9] AK, kemoterapiye duyarlı bir malignite değildir. Ancak, cerrahi şansı olmayan olgularda veya tam çıkarılamayan olgularda kullanılmaktadır.^[3] Halen çok etkin bir kemoterapötik ajan veya kemoterapi rejimi tespit edilemediğinden kemoterapi seçenekleri merkezden merkeze değişmektedir. AK'de endokrin bozukluklar ve elektrolit düzensizlikleri çok sık görülmektedir. Bu nedenle ilk seçenek mitotan tedavisidir. Steroid üreten hücrelerin mitokondri-nde 11-β-hidroksilasyonunu engelleyerek kortizol sentezini azaltmakta ve tümörün küçülmesini sağlamaktadır.^[10] Fassnacht ve ark.^[11] mitotan ve-

rilen hastalarla verilmeyen grubu karşılaştırdıkları çalışmalarında 5 yıllık sağkalım %87 ve %53 oranında bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise cerrahi sonrası mitotan kullanan hastaların yüksek hastalık evresinde olup olmadıklarına bakılmaksızın yaşam süresi %52 olarak tespit edilmiştir.^[12] Literatürde en sık kullanılmış olan kemoterapi ajanları doksorubisin, platin deriveleri, etoposid ve streptozotosin kullanılmaktadır.^[3] Uluslararası Pediatrik Adrenokortikal Tümör Kayıt (IPACTR) grubu, AK tedavi protokolü oluşturmuş olup bu protoköde evre I'de tek cerrahi, evre II'de cerrahi ve retroperitoneal lenf nodu rezeksiyonu, cerrahi yapılamayan (evre III) ve metastatik (evre IV) tümörlerde mitotan, sisplatin, etoposide ve doksorubisin içeren kemoterapinin rolü sorgulanmaktadır.^[13] Fareau ve ark.^[14] ilaç kombinasyonlarını (platin/ etoposid; platin/ etoposid/ mitotan; platin/ etoposid/ adriamisin; diğer ajanlar (gemsitabin; paklitaksel; sisplatin/ adriamisin/ siklofosamid; sisplatin/ adriamisin/ ifosfamid) irdeledikleri çalışmalarında mitotan eklenen veya eklenmeyen kombinasyonlar arasında yaşam oranları açısından bir fark tespit etmemişlerdir. Gemsitabinle beraber 24 saatlik devamlı infüzyon şeklinde verilen 5-floraurasil veya oral kapesitabin, nüks olgularda halen faz II çalışması şeklinde devam etmektedir.^[15]

EAS, özellikle oral kapesitabin kullanımı sırasında görülen, ayrıca dositaksel, liposomal doksorubisin veya 5-floraurasil infüzyonu sonrasında da bildirilen el ve ayak içi derisinde eritem, ağrı, yangı, dizestezi, keçeleşme, soyulma ve çatlama şeklinde ülser ve yara oluşumuyla neticelenebilen bir yan etkidir.^[16] Kanser tedavisine ara verme hatıta ilacı kesmeyle sonuçlanabilir. Türkiye'den Yücel ve ark.^[17] kapesitabin kullandıkları evre III 6 EAS'lu hastanın 4'ünde ve evre II 4 EAS'li hastanın hepsinde kına yakılmasıyla tam iyileşme görmüşler ve kınanın EAS'de etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermişlerdir. Olgumuzda oral kapesitabinle beraber kına kullanılmıştır, kapesitabin için doz ayarı veya kesilmesi gerekmemiştir. Kınaya bağlı bir yan etki de izlenmemiştir. Hastamız bu tedavi altında iki kür sonrası kararlı hastalık seyri göstermesine rağmen, üç kür tedavi sonrası ilerleyici hastalık saptandığından paklitaksel-sorafenib-etoposid kombinasyon tedavisine geçilmiştir.

AK, nadir bir hastalık olduğundan multisentrik çalışmalarla elde edilecek tedavi kombinasyonları ve/veya deneysel tedavi sonuçlarına ihtiyaç vardır. Halen etkili bir kemoterapi şeması yoktur. Li-Fraumeni ailelerinde çok fazla görüldüğünden TP53 mutasyonu mutlaka araştırılmalıdır. Brezilya'dan çok fazla AK çocuk olgusunun ortaya konmasıyla 1990'da Uluslararası Pediatrik Adrenokortikal Tümör Kayıt (IPACTR) grubu kurulmuş, 2011 yılına kadar 254 AK olgusu bu kayıt sisteminde incelenmiştir. Hastamız da bu sisteme kayıtlıdır.

KAYNAKLAR

1. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, 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(5):838-45.
2. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001;25(7):891-7.
3. Maluf DF, de Oliveira BH, Lalli E. Therapy of adrenocortical cancer: present and future. *Am J Cancer Res* 2011;1(2):222-232.
4. Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B. Adrenocortical carcinoma -- improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(2):45-51.
5. Miller RW. Relation between cancer and congenital defects: an epidemiologic evaluation. *J Natl Cancer Inst* 1968;40(5):1079-85.
6. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48(18):5358-62.
7. Tabori U, Malkin D. Risk stratification in cancer predisposition syndromes: lessons learned from novel molecular developments in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 2008;68(7):2053-7.
8. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(16):9330-5.
9. Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *J*

- Clin Oncol 2009;27(27):4619-29.
10. Touitou Y, Bogdan A, Luton JP. Changes in corticosteroid synthesis of the human adrenal cortex in vitro, induced by treatment with o,p'-DDD for Cushing's syndrome: evidence for the sites of action of the drug. *J Steroid Biochem* 1978;9(12):1217-24.
 11. Fassnacht M, Johanssen S, Fenske W, Weismann D, Agha A, Beuschlein F, et al. Improved survival in patients with stage II adrenocortical carcinoma followed up prospectively by specialized centers. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4925-32.
 12. Wängberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S, Nilsson B, Nilsson O, Jakobsson CE, et al. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(1):265-72.
 13. Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2012;351(1):37-43.
 14. Fareau GG, Lopez A, Stava C, Vassilopoulou-Sellin R. Systemic chemotherapy for adrenocortical carcinoma: comparative responses to conventional first-line therapies. *Anticancer Drugs* 2008;19(6):637-44.
 15. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, Priola A, Zaggia B, Volante M, et al. 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(2):445-53.
 16. Saif MW. Capecitabine and hand-foot syndrome. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(2):159-69.
 17. Yucel I, Guzin G. Topical henna for capecitabine induced hand-foot syndrome. *Invest New Drugs* 2008;26(2):189-92.