

Çocuklarda adrenokortikal tümörler

Şule YALÇIN, Arbay Özden ÇİFTÇİ, Mehmet Emin ŞENOCAK, Feridun Cahit TANYEL, Nebil BÜYÜKPAMUKÇU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Sınırlı sayıda olgu bulunması nedeniyle etyopatogenez ve izleminde bazı belirsizlikler bulunan çocukluk çağı adrenokortikal tümörlerinin (AKT), pediatrik serilerin en genişlerinden biri incelenerek tüm yönleriyle sunulmasıdır.

Gereç ve Yöntem: AKT nedeniyle 1970-2005 yılları arasında bölümümüzde izlenen; yaş, cinsiyet, klinik bulgu, tanı metodları, evre, tedavi, patoloji bulguları ve sonuca ait bilgileri kaydedilen hastalar 2 gruba ayrılmıştır: grup 1'de adrenokortikal karsinoma (AKK), grup 2'de adrenokortikal adenoma (AKA) olguları vardır.

Bulgular: Yaş ortalaması 7.1 ± 4.2 yıl olan 34 hastanın 24'ünde AKK, 10'unda AKA izlenmiştir. Tümör yerleşimi sağ ($n=23$), sol ($n=9$) ve iki taraflı ($n=2$) saptanmıştır. Yaş ve tümör lokalizasyonu açısından gruplar arasında fark yoktur. Olguların % 82'sinde endokrin disfonksiyon saptanmış; en sık virilizasyon, ikinci sıklıkta Cushing Sendromu izlenmiştir. Virilizasyon 2. Cushing Sendromu 1. grupta daha sıktır. Tanıya kadar geçen ortalama semptom süresi (9.7 ± 0.2 ay) her iki grup ve cinsiyette, fonksiyonel olan ve olmayan tümörlerde benzerdir. Tümör AKA'lı hastaların tümünde lokalize olup hepsine total eksizyon uygulanmıştır. AKK'lıların % 80'inde bölgesel veya metastatik yayılım izlenmiş; 16'sında total eksizyon uygulanmış, bunların ikisinde aynı taraflı nefrektomi, birinde sağ hepatic lobektomi ve nefrektomi de eklenmiştir. Adjuvan kemoterapi 16 olguda verilmiştir. AKK'lı 8 hastada postoperatif uzak metastaz izlenmiştir. Başvuruda bölgesel yayılımın olmasının hastaliksız yaşam süresini kısalttığı, fonksiyonel olan ve olmayan AKK olguları arasında yaşam oranı açısından fark bulunmadığı görülmüştür. Parsiyel eksizyon uygulanmış olan ve postoperatif dönemde uzak metastaz gelişen hiçbir hastanın yaşamadığı gözlenmiştir.

Sonuç: AKA'lı olgular total eksizyonla komplikasyonsuz tedavi edilmektedir. AKK'nın tedavisinde erken tanı, total eksizyon önemlidir. İlerlemiş evrede başvuru, parsiyel eksizyon uygulanması kötü prognozun belirleyicileridir. Hiçbir klinik, laboratuvar ve patolojik özellik adrenokortikal tümörlerde malignansi ayırımının yapılması, rekürrens saptanması için güvenilir değildir. Adrenal beze ait prekanseröz genetik sendromların insidansının artması nedeniyle; endokrin bozuklukları olan çocuklar detaylı incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: Adrenokortikal, karsinoma, adenoma

Adres: Dr. Şule Yalçın, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara
Yayına kabul tarihi: 19.10.2006

Summary

Adrenocortical tumors of childhood

Aim: To present the entire spectrum of pediatric adrenocortical tumors (ACTs) of which etiopathogenesis and management is still obscure.

Material and Method: Records of children treated for ACTs in our unit between 1970 and 2005 inclusive, were reviewed including the information about age, sex, clinical characteristics, diagnostic methods, stage of disease, treatment, pathologic findings and outcome. Patients were subdivided into 2 groups: group 1, patients with adrenocortical carcinoma (ACC); group 2, patients with adrenocortical adenoma (ACA).

Results: Of 34 patients with a mean age of 7.1 ± 4.2 years; 24 had ACC, 10 had ACA. Tumor was localized on right ($n=23$), on left ($n=9$) and bilaterally ($n=2$). There was no difference between groups with regard to age and site of tumor. Endocrine dysfunction was noted in 82 % of patients, virilization being the most common one followed by Cushing's Syndrome. The mean time from initial symptoms to diagnosis (9.7 ± 0.2 months) was similar in both groups, sexes and in functional and nonfunctional tumors. Tumor was localized in all patients with ACA, being totally excised. 80 % of patients with ACC had regional or metastatic disease. Tumor of ACC was totally excised in 16 patients. Eight patients with ACC had distant metastases postoperatively. Presence of regional disease at presentation was associated with significantly shorter disease-free interval. Survival rate was similar between functional and nonfunctional ACCs. None of the patients with distant metastases postoperatively having partial excision could survive.

Conclusion: ACAs are treated by total excision without any complication. Early diagnosis and total excision are important aspects of therapy for ACCs. Advanced -stage disease and partial excision are major determinants of poor outcome. None of clinical, laboratory or pathologic features are reliable predictors for recurrence and discrimination of malignancy in ACTs.

Key words: Adrenocortical, carcinoma, adenoma

Giriş

Kızlarda ve 10 yaş altı çocuklarda daha sık izlenen adrenokortikal tümörler tüm pediatrik neoplazmaların % 0.2'sini, pediatrik adrenal tümörlerin ise % 6'sını oluşturur. Az sayıda olgu bildirilmiş olduğu için, adrenal nöroblastomalardan farklı olarak etyopatogenezi, klinik özellik ve tedaviyle ilgili bilgiler sınırlıdır. Yayınlanan serilerde daha çok erişkin olgu sayısı ağırlıklıdır, ayrıca yayınların çok az bir kısmı adenoma ve karsinoma olgularını birlikte içermektedir. Bu nedenle kendi tecrübemiz ve literatür taramasına dayanarak pediatrik adrenokortikal tümörlerin tüm yönleriyle sunulması amacıyla retrospektif bir klinik çalışma yürütülmüştür.

Gereç ve Yöntem

1970-2005 yılları arasında adrenokortikal tümör tanısıyla bölümümüzde izlenmiş olan 34 hastanın yaş, cinsiyet, klinik bulgu, tanı yöntemleri, evre, tedavi, patoloji bulguları ve sonuca ait bilgileri kaydedilmiştir. Hastalar 2 gruba ayrılmıştır: grup 1'de adrenokortikal karsinoma (AKK), grup 2'de adrenokortikal adenoma (AKA) olguları vardır. Tümör tek bir adrenal beze sınırlıysa lokalize, çevre organ ve dokulara yayılımı varsa bölgesel, uzak metastazları bulunuyorsa metastatik olarak evrelendirilmiştir. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmış, p<0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Onu AKA, 20'si AKK'ya sahip 30 AKT'li olgunun ortalama yaşı 7.1±4.2 yıl; kız-erkek oranı ise 2:1'dir. Tümör lokalizasyonu 23 hastada sağ, 9 hastada sol, 2 hastada her iki taraftadır. Yaş ve tümör yeri açısından her iki grup arasında fark yoktur. Grup 2'de kız oranı belirgin şekilde yüksektir. Predispozan faktörler grup 1'de belirgindir. Birer hastada konjenital adrenal hiperplazi ve at nalı böbrek saptanmıştır.

Olguların % 82'sinde endokrin disfonksiyonu saptanmıştır (n:28). Virilizasyon grup 2'de, Cushing Sendromu grup 1'de belirgin olarak daha sık izlenmiştir. Başvuruda grup 1'in iki hastasında akciğere, 1 hastasında akciğer ve karaciğere uzak metastaz saptanmıştır.

Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre 9.7±0.2 aydır. Bu süre her iki grupta (grup 1'de 7-9 ay, grup 2'de 8.3 ay), fonksiyonel olan ve olmayan AKK'larda, kız ve erkek olgularda farksızdır. Fonksiyonel tümörlü olgularda plazma ve idrar steroid (17 ketosteroidler) atılımında artış izlenmiştir. Klinik evre ve idrar steroid metabolit düzeyi arasında pozitif bir ilişki vardır. İleri evre tümörlerde en yüksek metabolit değeri görülür. Kullanılan tanısal yöntemler ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), intravenöz pyelografi ve anjiyografidir.

Tüm hastalarda preoperatif steroid tedavisi ve transabdominal yaklaşım uygulanmıştır. Laparotomi bulguları AKA'lı tüm olgularda lokalize, AKK'lı olguların % 75'inde (n:18) bölgesel veya metastatik hastalık olduğunu göstermiştir.

Yaygın intraabdominal yayılımı olan dev tümöre sahip 5 AKK'lı olgunun 3'ünden sadece insizyonel biyopsi alınmış, 2'sine parsiyel eksizyon uygulanmıştır. AKA'lı olguların hepsine, AKK'luların sadece 16'sına total eksizyon yapılmıştır. Bu 16 hastanın 2'si ipsilateral nefrektomi, biri sağ hepatik lobektomi ve nefrektomi geçirmiştir. AKK'lı 3 hastaya totale yakın eksizyon uygulanmıştır. Serimizde operasyona ait mortalite izlenmemiştir.

Makroskopik olarak 16 malign tümörde 300gr üzerinde ağırlık (300-1500gr), lobüle kesit yüzeyi, kalsifikasyon, nekroz ve kanama alanları saptanmıştır. Dört malign tümör makroskopik olarak adenomu taklit etmiştir. Adenomalar 250 gr altında (70-250 gr), kapsüllü, homojen yapı ve renkli, iyi sınırlı izlenmiştir. İki adenom makroskopik olarak malign tümörü düşündürmüştür. Vasküler ve kapsüler invazyon, sık mitoz, nükleer atipi, hiperkromazi malignansinin en sık belirleyicileri olmuştur.

AKA'lı tüm hastalar ek terapi gerekmeden başarı ile tedavi edilmiştir. AKK'lı 16 hastaya postoperatif total eksizyon ile mitotan (n:13), mitotan-sisplatin-etoposid (n:3) şeklinde adjuvan kemoterapi verilmiştir. Mitotan tedavisinin ilk 2 yılında akciğer ve karaciğere (n:4), karaciğer ve lenf nodlarına (n:2), akciğer ve kemiğe (n:2) metastaz saptanmıştır. Bu hastalara başlangıçta uygulanan cerrahi tedaviler total eksizyon (n:4), parsiyel eksizyon (n:2), totale yakın eksiz-

yon (n:1) ve insizyonel biyopsidir (n:1). Üç hastada karaciğer ve akciğer metastaz eksizyonu uygulanmıştır.

AKK'da hastaliksız yaşam oranı 9 ± 1.3 aydır. Başvuruda bölgesel hastalığı olanlarda hastaliksız yaşam oranı belirgin şekilde düşüktür (3.4 ± 0.3 ay; $p<0.05$). Grup 1'de fonksiyonel olmayan tümörlü (n:4), total rezekt edilen fonksiyonel tümörlü (n:3) olgularda tanıdan sonraki ilk 2.5 yılda ölüm izlenmiştir. Fonksiyonel olan veya olmayan AKK'larda yaşam oranları farksızdır. Parsiyel eksizyon yapılan ve postoperatif uzak metastazı bulunan olguların tümünde ölüm saptanmıştır.

Yaşayan 12 AKK'lı olgunun 11'i başlangıçta fonksiyonel tümöre sahip olup bunların 6'sı bölgesel evredir. Dokuzu uzun dönem takipte yaşamaktadır; 3'ü takipten ayrılmıştır.

Tartışma

Bu seride AKT'ün kızlarda ve 10 yaş altı olgularda daha sık izlenmesi literatürle uyumludur. Bazı yayınlarda tümörün sol adrenal bezde daha sık yerleştiği söylenmesine rağmen, bu seride sağda daha siktir (1,2).

Li-Fraumeni ve Beckwith-Wiedeman sendromları AKT'lere en sık eşlik eden anomalilerdir (3,4). Serimizdeki 2 olguda görüldüğü gibi böbreğin konjenital anomalileri ve konjenital adrenal hiperplazi AKT riskini artırır.

Çocuk olgular erişkinlerin aksine genelde fonksiyonel tümörlerle başvururlar (5). Bu seride en sık virilizasyon, daha sonra Cushing Sendromu izlenmiştir. AKK'da fonksiyonel olmayan tümör % 20, AKA'da % 10, tüm seride % 17'dir ve yayınlanan değerlerin en düşüklerindedir (6). Başlangıç semptomlarından tanıya kadar geçen süre 9.7 ± 0.2 ay olup literatürle uyumludur (7,8). Bu süre grup 1 ve 2, fonksiyonel olan ve olmayan tümörler arasında değişmez, literatürde ise fonksiyonel olanların daha erken tanı aldığı söylenir (8,9).

Son yıllarda intravenöz pyelografi ve anjiyografinin yerini USG, BT, MRG almıştır. Yeni teknikler tümörün büyüklüğü, lokal invazyonu, vasküler yapılarla

ilişkisi hakkında detaylı bilgi verir ve büyük insizyonla eksplorasyon ihtiyacını azaltır; ancak bu yaşam oranlarını artırmamıştır.

Preoperatif ve postoperatif dönemde adrenokortikal fonksiyon ölçümleriyle uyumlu olarak steroid tedavisi uygulanmalıdır. Geçmişte AKT'lerdeki düşük yaşam oranlarının bir nedeni de uygun steroid dengesinin sağlanamamış olmasıdır (2,4,10). Preoperatif böbrek fonksiyonu da değerlendirilmelidir; 2 olgumuzda nefrektomi gerekli olmuştur. Bu seride; daha iyi görünüm sağlaması, karşı adrenal bezin, karındaki metastazların değerlendirilebilmesi nedeniyle retroperitoneal ve posterior yerine transabdominal yaklaşım seçilmiştir.

AKA'da total tümör eksizyonu ile kür sağlanır; ancak AKK'nın % 30-50'sinde, bizim serimizde olduğu gibi kütatif cerrahiye rağmen lokal veya uzak rekürrensler izlenir (11). Soliter metastazları veya lokal rekürren tümörü saptanan olgulara cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır.

Literatürde olduğu gibi bu seride de en sık izlenen metastatik alanlar azalan sıklık sırasıyla akciğer, karaciğer, lenf nodları ve gastrointestinal sistemdir (1,4). Biz her olguda uygulamamış olmamıza rağmen, tedavi ve prognoz açısından retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir (10).

Bizim serimizde mitotanın yaşam oranına belirgin bir etkisi görülmemesine rağmen, literatürde % 34-61 oranında yanıt olduğu söylenmektedir (4,10,12); bu nedenle adjuvan tedavi olarak mitotan kullanılabilir.

150 gr üzerindeki tümör ağırlığı; mikroskopik nekroz, kalsifikasyon, vasküler ve kapsüler invazyon, mitoz, aneuploidi genelde malignansiye eşlik etmesine rağmen hiçbir genel belirleyici olarak kabul edilmemektedir (10-13).

Bizim sonuçlarımıza göre;bu bulguların varlığında önceki yayınlara göre daha fazla malignansi eğilimi görülmektedir (5-10). Kızlarda, lokalize tümörlerde, kütatif cerrahi uygulanan ve yaşayan olgularda yaşam oranı belirgin artmıştır (10). Latronico ve Chrousos, geniş serilerde, bölgesel ve metastatik hastalığı olan olgularda agresif cerrahiye rağmen kötü prognoz ve % 30'dan daha az 5 yıllık yaşam oranı bildir-

miştir (4).

Sawin AKK'lı olgularda % 10-46 oranında uzun dönem yaşam oranı saptamıştır (14). % 38 lokal rekürens oranına rağmen total eksizyonun yaşam oranını artırdığı (% 67) görülmüştür. Adjuvan kemoterapi ve radyoterapiye rağmen parsiyel eksizyon sonrası yaşayan olmamıştır. Bu serinin mortalite ve uzak metastaz oranları, literatürde belirtilen sonuçlarla uyumludur.

Bizim tecrübemiz total eksizyonun AKA'larda komplikasyonsuz olarak tedavi sağladığını göstermiştir. AKK'ların tedavisindeki en önemli unsur, erken tanı ve total eksizyondur. AKK'da tanı ve rezeksiyon öncesi semptom süresi ile yaşam oranı arasında ters ilişki bulunmuştur.

Literatürle uyumlu olarak fonksiyonel olan veya olmayan AKK'lar arasında yaşam oranı açısından fark yoktur (1,4,15). Önceki bildirimlerden farklı olarak genç yaş olgularda daha iyi prognoz saptanmıştır (4,14).

Parsiyel eksizyon ve ileri evre hastalık kötü prognozun en önemli belirleyicileri olmuştur. Adrenal beze ait prekanseröz genetik sendrom insidansındaki artış nedeniyle endokrinolojik bozukluğu olan çocuklar detaylı incelenmelidir. Etkili kemoterapi-radyoterapi protokollerinin ve onkogenezis mekanizmalarının araştırılması için AKT'lü hastalar çok merkezli çalışmalara dahil edilmelidir.

Kaynaklar

1. Bergada I, Venera M, Maglio S, et al: Functional adrenal cortical tumors in pediatric patients. A clinicopathologic

and immunohistochemical study of a long term follow-up series. *Cancer* 77:771-777, 1996

2. Bertagne C, Orth DN: Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). *Am J Med* 71:855-875, 1981.

3. Cagle PJ, Hough AJ, Pysker TJ, et al: Comparison of adrenocortical tumors in children and adults. *Cancer* 57:2235-2237, 1986

4. Chudler RM, Kay R: Adrenocortical carcinoma in children. *Urol Clin North Am* 16:469-479, 1989

5. Çiftçi AO, Salman AB, Tanyel FC, et al: Bilateral multiple adrenal pseudocysts associated with incomplete Beckwith-Wiedemann Syndrome. *J Pediatr Surg* 32:1388-1390, 1997

6. Dildolkar MS, Bescher RA, Elias EG, et al: Natural history of adrenal cortical carcinoma: A clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer* 47:2153-2161, 1981

7. Johnson DH, Greco FA: Treatment of metastatic adrenal cortical carcinoma with cisplatin and etoposide. *Cancer* 58:2198-2022, 1986

8. Karakousis CP, Uribe J, Moore R: Adrenal adenocarcinomas: Diagnosis and management. *J Surg Oncol* 16:385-389, 1981

9. Latranico AC, Chrousos GP: Extensive experience: Adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metabol* 82:1317-1324, 1997

10. Lipsett MB, Herta R, Ross GT: Clinical and pathophysiologic aspect of adrenocortical carcinoma. *Am J Med* 35:374-383, 1963

11. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al: Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 322:1195-1201, 1990.

12. Mendonca BB, Lucon AM, Menezes CAV, et al: Clinical hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenal cortical neoplasms in childhood and adulthood. *J Urol* 154:2004-2009, 1995

13. Nader S, Hickey RC, Sellin RV, et al: Adrenal cortical carcinoma. A study of 77 cases. *Cancer* 52:707-711, 1983

14. Percarpio B, Knowlton AH: Radiation therapy of adrenal cortical carcinoma. *Acta Radiol* 15:288-292, 1976

15. Sawin RS: Functioning adrenal neoplasms. *Semin Pediatr Surg* 6:156-163, 1997