

VOLUME: 6/2

MAYIS 2018

ISSN 0094-0143

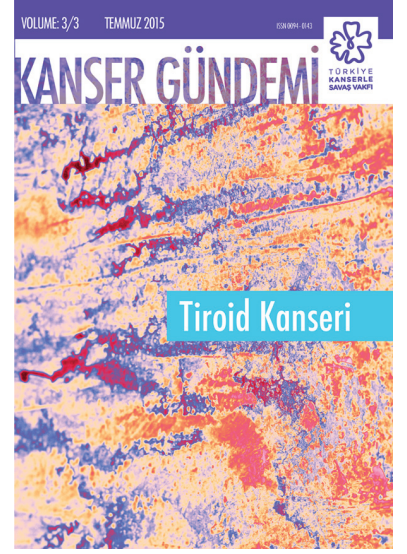
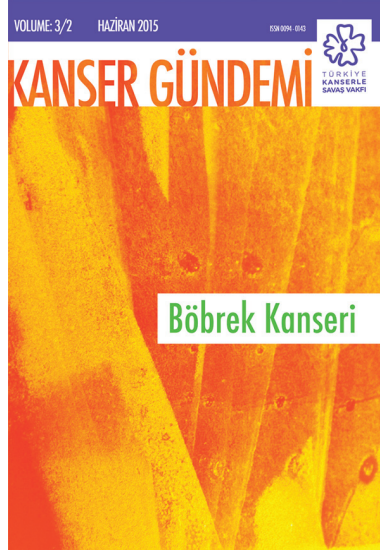
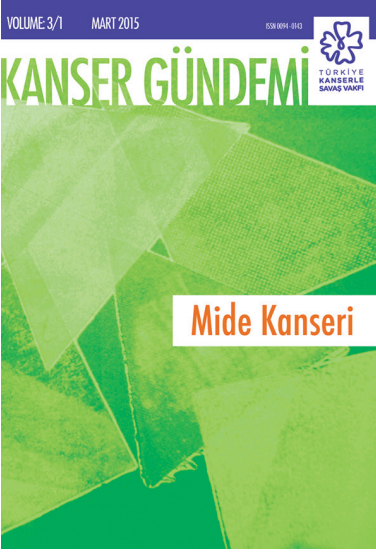


TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

ADRENOKORTİKAL KANSER

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 6/2, Mayıs 2018

ADRENOKORTİKAL KANSER

**Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına**

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Aralık 2018

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Serkan Teksöz

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Semen Önder

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Gülçin Yegen

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Esra Hatipoğlu

Biruni Üniversitesi, Biruni Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Dr. Serdar Şahin

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

Dr. Pınar Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

Dr. Rüştü Türkay

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

Dr. Sertaç Asa

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Ahmet Cem Dural

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Selen Soylu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Serkan Teksöz

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Nuri Kaydıhan

Memorial Bahçelievler Hastanesi Radyasyon Onkolojisi

Dr. Fazilet Öner Dinçbaş

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

**Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Türkiye Kanselerle Savaş Vakfı'nın periodik yayını Kanseler Gündemi'nin bu sayısında, sürrenal korteks kanselerleri irdelendi. Sürrenal tümörü denince, öncelikle çok sık görülen metastatik tümörler, sonra adenomlar ve medulla tümörleri (feokromositoma) akla gelir. Adrenokortikal tümörlerin çok daha seyrek görülmesi, prognozlarının kötü olması da gözönünde bulundurulursa, bu tümörlerin önemini azaltmaz.

Tematik güncel başvuru kaynağı niteliğinde olan Kanseler Gündemi'nin dağıtımını yeterince efektif olmasa da, tüm sayılara kanservakfı.com adresinden ulaşılabilceğini hatırlatmak isteriz.

Meslekdaşlarımıza yararlı olması dileğiyle.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanselerle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZÜ

Adrenokortikal kanserler, nadir rastlanıldığından, asistanlık eğitiminde veya meslek hayatımızda pek de sık karşılaştığımız bir hastalık değildir. Karşılaştığımız zaman da, tanısından tedavisine hastaya multidisipliner yaklaşılması gerektiği unutulmamalıdır. Cerrah gözüyle baktığımızda, ülkemizde adrenal cerrahinin belirli merkezlerde başarıyla yapıldığını söyleyebiliriz. Adrenal bezin anatomisi gereği ameliyatının güç olduğu; ayrıca, ameliyat öncesi hazırlık ve ameliyat sonrası izlemin yetkin bir endokrinoloji ekibi tarafından yapılması gerektiği bilinmelidir.

Adrenokortikal kanserlere multidisipliner yaklaşımın önemini vurgulayıp, Kanser Gündemi Dergisinin bu sayısında konuyu bu bakış açısıyla irdelediğimizi söylemek isterim. Sayının hazırlanmasına katkıda bulunan, değerli vakitlerini harcaayıp konularını kapsamlı şekilde derleyen yazarlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Doç. Dr. Serkan TEKSÖZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Adrenokortikal Kanserlerin Patogenezi	9
Doç. Dr. Semen Önder, Doç. Dr. Gülçin Yegen <i>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı</i>	
Adrenokortikal Kanserlerin Moleküler Patogenezi	14
Doç. Dr. Esra Hatipoğlu <i>Biruni Üniversitesi, Biruni Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı</i>	
Adrenokortikal Kanserlerde Evreleme ve Onkolojik Tedavi	18
Uzm. Dr. Serdar Şahin, Prof. Dr. Pınar Kadioğlu <i>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı</i>	
Adrenokortikal Kitlelerde Görüntüleme	22
Doç. Dr. Rüştü Türkay <i>İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği</i>	
Adrenokortikal Karsinomalarda Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri	30
Yard. Doç. Dr. Sertaç Asa <i>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
Adrenokortikal Kanserlerde Cerrahi Tedavi	34
Doç. Dr. Ahmet Cem Dural <i>İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği</i>	
Adrenokortikal Kanserlerde Laparoskopik Cerrahinin Yeri	43
Dr. Selen Soyulu, Doç. Dr. Serkan Teksöz <i>İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Adrenokortikal Tümörler Ve Radyoterapi	47
Uzm. Dr. Nuri Kaydıhan ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Fazilet Öner Dinçbaş ⁽²⁾ ⁽¹⁾ Memorial Bahçelievler Hastanesi Radyasyon Onkolojisi ⁽²⁾ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	
AJCC Kanser Evreleme Atlası	53
Prof. Dr. Sabri Ergüney (Çeviri Editörü) <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Yazım Kuralları	61



ADRENOKORTİKAL KANSERLERİN PATOGENEZİ

Dr. Semen Önder, Dr. Gülçin Yegen

İstanbul Üniveristesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Adrenokortikal karsinom nadir görülen bir karsinom türü olup, aynı evrede farklı klinik prezentasyonlarla ortaya çıkmaktadır. Adrenokortikal karsinomların patolojik karakterizasyonu, klinik seyri ve moleküler patogenezi ile ilgili bilgi birikimi adrenokortikal karsinomların heterojenitesini ortaya koymuştur. Farklı metodolojiler kullanılarak yapılan moleküler çalışmalar prognostik ve tanusal değeri olan biyobelirteçler ortaya çıkartmıştır. Genetik incelemelerdeki ilerlemeler yalnızca tanusal ve prognostik doğruluğumuzu sağlamakla kalmayıp, yanı sıra terapötik hedeflerin ortaya konmasıyla daha efektif tedaviler de rutinde yerini alacaktır.

Abstract

Adrenocortical cancers are rare tumors of which patients at the same stage have different clinical presentation. The knowledge accumulated on the pathological characterization, the clinical outcome and molecular pathogenesis of adrenocortical carcinoma demonstrated its heterogeneity. Molecular studies based on different methodologies identified novel biomarkers in adrenocortical carcinoma having prognostic and diagnostic value. Improvement of genetic analysis will result not only in a better diagnostic and prognostic accuracy, but also more effective therapies will take place in routine practice by the identification of more specific therapeutic targets.

Adrenokortikal Kanserlerin Patogenezi

Adrenal korteks karsinomu nadir görülen bir kanser türü olup, çocuklarda^(1,2) ve erişkinlerde (40-50 yaş) olmak üzere 2 farklı yaş grubunu etkilemektedir⁽³⁾. Genellikle hastalar ileri evrede saptandıkları için 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları oldukça düşüktür (<%15)⁽⁴⁾. Evreleme prognoz açısından oldukça yol göstericidir. Ancak adrenokortikal karsinomlar (AKK) aynı evrede çok farklı klinik prezentasyonlarda ortaya çıkan heterojen bir neoplazi grubudur⁽⁵⁾. Bu durum adrenokortikal karsinogenez basamaklarını ve moleküler patogenezi açıklamayı güçleştirmektedir⁽⁶⁾. Adrenokortikal karsinomlar ve adenomların ilişkisi de halen tartışma konusudur. Benzer mutasyon profillerine sahip olmaları ve hayvan modellerinde beta-katenin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF2) aktivasyonu ile adenomdan karsinom geliştirilebilmesi bu ilişkiyi desteklemektedir⁽⁷⁾.

Ancak bu konuda yeterince delil olmaması nedeniyle günümüzde AKK'ların sık görülen korteks adenomlarından bağımsız, nadir bir antite oldukları görüşü basındır⁽⁷⁾.

Son yıllarda ilerleyen genetik analizler ve yeni nesil sekanslama yöntemleri adrenokortikal karsinomların moleküler patogenezi oldukça ışık tutmuştur^(4,5). Bu teknikler ile gen ekspresyon düzeyinde, miRNA ekspresyon düzeyinde, DNA metilasyon durumunda, kromozomal yapıda ve DNA sekansı düzeyinde değişiklikler tespit edilmiş olup, elde edilen bulgular gerek AKK'ların prognostik açıdan sınıflanmasında, gerekse adenom-karsinom ayırımında yepyeni bir ufuk açmıştır⁽²⁾. Normal adrenal korteks gelişiminde ve homeostazında yer alan olağan sinyal yollarındaki birtakım aksaklıkların da karsinom patogenezi önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir⁽⁴⁾.

Adrenokortikal karsinogenezin moleküler detayları ortaya çıktıkça, hedefe yönelik yeni tedavi seçeneklerinin de beraberinde kullanıma girmesi hedeflenmekte ve umut edilmektedir. Makalemizde AKK gelişiminin moleküler temelleri üzerinde durulacaktır.

İnsülin-benzeri büyüme faktörü 2 sinyal yolağı

İnsülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2) büyük oranda fetal adrenalde salgılanan, MAPK ve PI3K-AKT sinyal yollarını üzerinden hücre büyümesini ve sağkalımını sağlayan önemli bir büyüme faktörüdür. Erişkinlerde görülen AKK'ların büyük bir kısmında (%85'e varan) IGF2 ekspresyonu mevcuttur^(8,9).

IGF2 pediatrik ve sporadik AKK vakalarında en sık ekspresyonu artan genidir^(6,10). IGF2'nin hem indolan, hem de agresif seyirli AKK'larda heterojen olarak eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu durum bir grup AKK'da IGF2 bölgesindeki değişimin erken bir basamak olduğunu düşündürmektedir⁽⁴⁾. Bazı araştırmacılara göre erişkin vakalarda artmış IGF2 ekspresyonu güvenilir bir malignite göstergesi olarak kullanılabilir⁽¹²⁾.

Wnt/β-katenin sinyal yolağı

Bu yolak da fetal adrenal bez gelişimi ve erişkinde devamı için önemli rol oynamaktadır. Özellikle glomeruloza tabakasının gelişiminde kritik önemi vardır⁽¹³⁾. Vakaların %39-66'sında bu yolağın aktivasyonu mevcuttur⁽⁹⁾. Adrenal karsinogenezin en önemli düzenleyicilerinden ve başlatıcılarından^(1-4,6).

ZNRF3 bu yolağın inhibitörlerinden biri olup, vakaların %12-21'inde homozigot delesyona uğramıştır. Benzer etki beta-katenini kodlayan CTNNB1'de aktive edici mutasyon sonucu da gelişebilir. CTNNB1 mutasyonu AKK olgularının %9, 8-16'sında saptanmıştır^(4,9). Sporadik AKK vakalarında daha çok beta-katenin mutasyonu mevcut olup, nükleer beta-katenin ekspresyonu gösterirler^(6,14). APC (Adenomatöz polipozis koli)'de beta-katenin destrüksiyon kompleksinin önemli bir komponenti olup, mutasyonları benzer şekilde Wnt/β-katenin yolağı aktivasyonuna yol açar. APC geninde germline mutasyon familial adenomatöz polipozis 1 ve Gardner sendromunda sıklıkla görülmekte olup, çok sayıda kolorektal adenomatöz polip ve karsinom gelişimi yanısıra AKK'nın insidansında artışla da ilişkilidir^(15,16). Beta-katenin mutasyonunun da agresif klinik gidiş ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

p53 apoptoz/Rb1 hücre siklusu yolağı

Wnt sinyal yolağının ardından en sık etkilenen ikinci yolaktır⁽⁴⁾. P53 proteini DNA hasarı ve hücresel stres anında aktive olan ve tümör supresör rolü olan bir transkripsiyon faktörü olup, TP53 geni tarafından kodlanır^(2,4).

TP53 geni tüm kanserlerin yaklaşık %50'sinde mutasyona uğrar⁽¹⁷⁾. Sporadik AKK olgularının yaklaşık %20-30'unda somatik TP53 mutasyonu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Buna ek olarak olguların çoğunda TP53, 17p13 lokusunda heterozigosite kaybı izlenir⁽¹⁹⁾. TP53 mutasyonunun erişkinlerde daha agresif seyir ve daha ileri evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^(10,20). Buna karşın pediatrik AKK olgularında çok daha sık saptanmakla birlikte, bu olgularda prognoz ile bir ilişkisi saptanmamıştır^(20,21). Li-Fraumeni sendromu da germline TP53 mutasyonu sonucu ortaya çıkan, çocukluk çağında kemik ve yumuşak doku sarkomları yanı sıra AKK ve benzeri kanserlerin izlendiği klinik olarak tanı koyulan bir sendromdur^(4,6). Pediatrik AKK'lı vakaların %50-75'inde TP53 mutasyonu bildirilmiştir⁽⁴⁾.

cAMP/PKA sinyal yolağı

Siklik adenozin monofosfat (cAMP)/ protein kinaz A (PKA) yolağı fasiküler tabakanın (zona fasikülat) oluşması ve devamlılığında önemli rol oynar⁽²²⁾. Bu yolağın aktivasyonunun Wnt yolağını inhibe ederek, glomeruloza tabakasının differensiyasyonunu azalttığı da düşünülmektedir⁽⁴⁾.

AKK olgularının yaklaşık %8'inde bu yolakla ilişkili bir gen olan cAMP-bağımlı regülatör tip I alfa geninde (PPKARIA) mutasyon saptanmıştır. PPKARIA germline geçişli mutasyonları Carney kompleksi ve primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalıkta (PPNAD) da saptanan bozukluklardır⁽⁹⁾. Benzeri şekilde bu yolakta yer alan cAMP-bağımlı proteinkinaz A (PKA) aktivasyonu da bazı kortikal adenomlarda saptanmıştır⁽²³⁾.

Gen ekspresyonu (Transkriptom)

Gen ekspresyon profillerine bakıldığında AKK'lar ve kortikal adenomların çok farklı yapıda oldukları çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. IGF2 geni özellikle karsinom vakalarında belirgin şekilde etkilenmiştir^(4,5). Transkriptom analizlerine göre kabaca AKK'lar iki ana prognostik gruba ayrılabilir: agresif davranış beklenen C1A grubu ve yavaş klinik gidiş beklenen C1B grubu. C1A grubunda ön planda transkripsiyon ve hücre siklusu ile ilgili genlerle ilişki saptanmıştır⁽³⁻⁵⁾. Başka bir çalışmada PINK1, DLG7 ve BUB1B gen ekspresyonlarına dayanılarak benzeri bir prognostik grup ayırımı yapılmış olup, özellikle PINK1'in hem hastaliksız sağkalımı hem de toplam sağkalımı, her iki yaş grubunda da göstermesi açısından oldukça anlamlı olduğu dikkati çekmiştir^(4,5,24).

Gen ekspresyon profillerine bakılarak yapılan bu sınıflamanın evre ve proliferasyon indeksinden bağımsız, prognoz açısından bilgi verici bir araç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Kromozomal alterasyonlar

Yapılan büyük çaplı genetik analizlerde AKK olgularında adenomlara kıyasla çok sayıda kromozom kayıpları, kazançları ve heterozigosite kayıpları tespit edilmiştir⁽⁵⁾. Özellikle amplifikasyonların TERT geninde (5p15.33), delesyonların ise daha çok ZNRF3 geninde (22q12.1) yoğunlaştığı dikkati çekmiştir^(5,25). Kopya sayısı değişiklikleri (CNA) esas alınarak prognostik bir AKK sınıflaması dizayn edilmiştir. Buna göre 'sessiz', 'gürültülü' ve 'kromozomal' başlığı altında 3 ana grup belirlenmiş olup, çalışmalarda 'gürültülü' olarak tanımlanan grubun en kötü sürviye sahip olduğu bulunmuştur⁽⁹⁾.

DNA metilasyonu (metilom)

CpG adacıkları genin promotör bölgesinde yer alan, DNA metilasyonunun gerçekleştiği bölgeler olup, gen ekspresyon kontrolünden sorumludurlar. AKK olgularında CpG adacık metilasyon düzeyleri değişkenlik göstermekle birlikte, metilasyon profilinin prognoza ışık tuttuğu konusunda bir takım çalışma sonuçları elde edilmiştir^(4,5). Genel olarak hipo-metilasyon profiline sahip olduğu bilinen AKK'ların, hipermetilasyon gösteren tiplerinin daha kötü prognoza sahip olduğu da bazı çalışmalarda gösterilmiştir^(5,9). Hazır problemler kullanılarak yapılan CpG adacık metilasyon düzeyi ölçümlerinin de prognostik açıdan anlamlı olduğu öne sürülmektedir⁽²⁶⁾.

MikroRNA (miRNom)

MikroRNAlar (miR) bilindiği gibi transkripsiyon düzeyinde spesifik gen ekspresyonlarını kontrol eden, mRNA ile bitişik halde bulunan kısa RNA dizileridir⁽²⁷⁾. MiR'lerin ekspresyon bozukluklarının çok farklı kanser tiplerinde gen ekspresyon profillerini değiştirdiği gösterilmiştir⁽⁵⁾. MiRNom analizleri neticesinde AKK ve adenom vakaları arasında farklılıklar tespit edilmiştir. Özellikle miR483-5p ve miR483-3p ekspresyon artışı ile birlikte miR-195 düzeyinin azalması AKK yönünde oldukça belirleyicidir^(2,5). Spesifik miR ekspresyonlarının prognoz ve histopatolojik özellikler hakkında bilgi verebileceği de düşünülmektedir. Örneğin yüksek miR-210 düzeylerinin yüksek Ki67 oranı ve nekroz ile yakın ilişkili olduğu, miR-483-3p ve miR-483-5p düzeylerinin onkositik vakalarda belirgin şekilde düştüğü gösterilmiştir^(27,28). MiRNom analizine göre de AKK, Mi1, Mi2 ve Mi3 olmak üzere prognostik (nüks ve sağkalım) açı-

dan 3 gruba ayrılmıştır⁽²⁹⁾. Ancak bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

Gen mutasyonları

Öncelikle Kanser Genom Atlas projesi (TCGA) ardından yeni nesil sekanslama tekniklerinin rutin kullanıma girmesiyle AKK gen mutasyonları günümüzde ayrıntılı bir şekilde bilinmektedir. Böylece bilinen AKK genlerine PRKAR1A, RPL22, NF1, CCNE1 ve TERF2 de eklenmiştir⁽¹⁰⁾. En sık mutasyona uğrayan ZNRF3 geninin yanı sıra CTNNB1 geni de hemen tüm AKK olgularında izlenmektedir. Diğer sıklıkla mutasyona uğrayan genler sırasıyla TP53, CDKN2A, RB1, MDM2 ve CDK4 genleridir^(5,10).

Ailevi kanser sendromları

AKK olgularının yalnızca %5-10'u germline mutasyonlar ve ailevi kanser sendromları ile ilişkilidir⁽³⁰⁾. En sık görülen sendromlar sırasıyla Li-Fraumeni Sendromu, Lynch Sendromu ve Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1)'dir. Daha nadir olarak Familial Adenomatöz Polipozis (FAP), Beckwith-Wiedemann Sendromu yanı sıra Nörofibromatozis 1 (NF1) de AKK olgularında izlenmektedir^(3,30). Li Fraumeni Sendromu, AKK olgularının %2-4'ünde saptanmakta olup, çocuklarda sıklığı %50-80 düzeyindedir⁽³¹⁾. TP53 mutasyonu taşıyıcıları özellikle meme kanseri, akciğer kanseri, beyin tümörleri, yumuşak doku sarkomları ve lösemiler açısından risk taşımaktadır. Bu nedenle güncel bilgilere göre AKK tanısı alan bir pediatrik yaş grubu hasta mutlaka Li-Fraumeni açısından taranmalıdır⁽³⁰⁾. Diğer sık görülen ailevi sendrom Lynch Sendromu olup, AKK olgularının yaklaşık %3'ünde saptanmaktadır. Bu sendromda DNA tamir genlerinde (MMR) mutasyonlar mevcut olup, kolorektal, endometriyum, ince barsak, üreter, pankreas ve prostat kanserlerine eğilim artmıştır⁽³⁰⁾. Güncel bilgilere göre AKK tanısı alan bir erişkin hasta da Li Fraumeni ve Lynch Sendromları açısından taranmalıdır.

Sonuç olarak AKK fenotipik, genotipik ve patogeneetik açıdan heterojen bir neoplazidir. Adrenokortikal karsinogenezin moleküler temellerinin, morfolojik, proliferatif ve immunfenotipik özelliklerle integrasyonu ile yakın gelecekte meme ve akciğer karsinomunda olduğu gibi prognostik ve terapötik açıdan farklı subgrupların tanımlanması ile AKK'lu hastaların yönetimi şekillenecektir.

KAYNAKLAR

- (1) Hayashi M, Ueda Y, Takimoto T, Ohkura T. Undifferentiated endometrial carcinoma of the uterus: marked effect of chemotherapy with tetrahydropyran-yl-adriamycin, paclitaxel, and carboplatin. *Int J Gynecol Cancer*. 2004; 14 (2): 388-94.
- (2) Faillot S, Assie G. ENDOCRINE TUMOURS: The genomics of adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174 (6): R249-65.
- (3) Giordano TJ, CG, de Krijger RR, Gill A, et al. Adrenal cortical carcinoma. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*, Lyon, IARC, 2017, 166-167.
- (4) Pittaway JFH, Guasti L. Pathobiology and genetics of adrenocortical carcinoma. *J Mol Endocrinol*. 2018.
- (5) Armignacco R, Cantini G, Canu L, Poli G, Ercolino T, Mannelli M, et al. Adrenocortical carcinoma: the dawn of a new era of genomic and molecular biology analysis. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41 (5): 499-507.
- (6) Simon DP, Hammer GD. Adrenocortical stem and progenitor cells: implications for adrenocortical carcinoma. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 351 (1): 2-11.
- (7) de Krijger RR, Papatomas TG. Adrenocortical neoplasia: evolving concepts in tumorigenesis with an emphasis on adrenal cortical carcinoma variants. *Virchows Arch*. 2012; 460 (1): 9-18.
- (8) Heaton JH, Wood MA, Kim AC, Lima LO, Barlaskar FM, Almeida MQ, et al. Progression to adrenocortical tumorigenesis in mice and humans through insulin-like growth factor 2 and beta-catenin. *Am J Pathol*. 2012; 181 (3): 1017-33.
- (9) Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, Murray BA, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell*. 2016; 30 (2): 363.
- (10) Erickson LA. Challenges in surgical pathology of adrenocortical tumours. *Histopathology*. 2018; 72 (1): 82-96.
- (11) Boulle N, Logie A, Gicquel C, Perin L, Le Bouc Y. Increased levels of insulin-like growth factor II (IGF-II) and IGF-binding protein-2 are associated with malignancy in sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83 (5): 1713-20.
- (12) de Fraipont F EAM, Cherradi N, Le Moigne G et al. Gene Expression Profiling of Human Adrenocortical Tumors Using Complementary Deoxyribonucleic Acid Microarrays Identifies Several Candidate Genes as Markers of Malignancy. *Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2005; 90: 11.
- (13) Berthon A S-BI, Lambert-Langlais S, de Jousseineau C, et al. . Constitutive beta-catenin activation induces adrenal hyperplasia and promotes adrenal cancer development. *Human Molecular Genetics*. 2010; 19: 16.
- (14) El Wakil A LA. The Wnt/beta-catenin pathway in adrenocortical development and cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 332: 6.
- (15) Smith TG, Clark SK, Katz DE, Reznick RH, Phillips RK. Adrenal masses are associated with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43 (12): 1739-42.
- (16) Kerr SE TC, Thibodeau SN, Ferber MJ&Hallin KC. APC germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: A review of the mayo clinic experience with 1591 consecutive tests. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2013; 15: 13.
- (17) Leroy B, Anderson M, Soussi T. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. *Hum Mutat*. 2014; 35 (6): 672-88.
- (18) Simon DP, Hammer GD. Adrenocortical stem and progenitor cells: implications for adrenocortical carcinoma. *Mol Cell Endocrinologist*. 2012; 351 (1): 2-11.
- (19) Libe R GL, Tissier F, Elie C, Rene-Corail F, Fratticci A, et al. Somatic TP53 Mutations Are Relatively Rare among Adrenocortical Cancers with the frequent 17p13 loss of heterozygosity. *Clinical Cancer Research*. 2007; 13: 7.
- (20) Ragazzon B, Libe R, Gaujoux S, Assie G, Fratticci A, Launay P, et al. Transcriptome analysis reveals that p53 and {beta}-catenin alterations occur in a group of aggressive adrenocortical cancers. *Cancer Res*. 2010; 70 (21): 8276-81.
- (21) Faria AM, Almeida MQ. Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 351 (1): 52-7.

- (22) Freedman BD, Kempna PB, Carlone DL, Shah M, Guagliardo NA, Barrett PQ, et al. Adrenocortical zonation results from lineage conversion of differentiated zona glomerulosa cells. *Dev Cell*. 2013; 26 (6): 666-73.
- (23) Beuschlein F FM, Assie G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 370: 10.
- (24) Fragoso MC, Almeida MQ, Mazzuco TL, Mariani BM, Brito LP, Goncalves TC, et al. Combined expression of BUB1B, DLGAP5, and PINK1 as predictors of poor outcome in adrenocortical tumors: validation in a Brazilian cohort of adult and pediatric patients. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166 (1): 61-7.
- (25) Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, Murray BA, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell*. 2016; 29 (5): 723-36.
- (26) Jouinot A, Assie G, Libe R, Fassnacht M, Papat-homas T, Barreau O, et al. DNA Methylation Is an Independent Prognostic Marker of Survival in Adrenocortical Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (3): 923-32.
- (27) Nakamura Y, Yamazaki Y, Felizola SJ, Ise K, Morimoto R, Satoh F, et al. Adrenocortical carcinoma: review of the pathologic features, production of adrenal steroids, and molecular pathogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015; 44 (2): 399-410.
- (28) Duregon E, Rapa I, Votta A, Giorcelli J, Daffara F, Terzolo M, et al. MicroRNA expression patterns in adrenocortical carcinoma variants and clinical pathologic correlations. *Hum Pathol*. 2014; 45 (8): 1555-62.
- (29) Assie G, Letouze E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscip W, Barreau O, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet*. 2014; 46 (6): 607-12.
- (30) Petr EJ ET. Adrenocortical carcinoma (ACC): When and why should we consider germline testing? *Presse Med*. 2018: Article in press.
- (31) Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Zambetti GP, et al. Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (6): 602-9.



ADRENOKORTİKAL KANSERLERİN MOLEKÜLER PATOGENEZİ

Dr. Esra Hatipoğlu

Biruni Üniversitesi, Biruni Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Özet

Adrenokortikal kanserle (AKK) birçok somatik mutasyonla ilişkili monoklonal tümörlerdir. AKK'lerin daha önce var olan bir adenomdan mı kaynaklandığı yoksa kendiliğinden mi oluştuğu hakkında hala bir konsensus yoktur. AKK'lerde en sık rastlanan moleküler değişiklikler IGF2 ekspresyon artışı, TP53 inaktive edici mutasyon (p53 proteini) ve CTNNB1 mutasyonlarıdır. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar bu değişikliklerin malign adrenokortikal tümörögenezden tek başlarına sorumlu tutulamayacaklarını, diğer ek faktörlerin de rol alabileceğini göstermiştir.

Abstract

Adrenocortical cancers (ACC) are monoclonal cancers associated with various somatic mutations. It is uncertain whether ACC origin from a previously known adenoma or occurs de novo. Most common molecular changes in ACC are IGF2 overexpression, TP53 inactivating mutations and CTNNB1 mutations. However recent studies have shown these changes are not enough to be solely kept responsible for adrenocortical tumorigenesis. Additional factors may have role in ACC tumorigenesis. Adrenokortikal kanserler (AKK) birçok somatik mutasyonla ilişkili monoklonal tümörlerdir⁽¹⁾. AKK'lerin daha önce var olan bir adenomdan mı kaynaklandığı yoksa kendiliğinden mi oluştuğu hakkında hala bir konsensus yoktur⁽²⁾.

AKK'lerin çoğu sporadik olsa da bazıları herediter kanser sendromlarının bir komponenti olabilir^(3,4). Li-Fraumeni sendromunda kromozom 17p üzerindeki TP53 tümör süpresör geninin inaktivasyonu, Beckwith-Wiedemann sendromunda kromozom 11p15'teki bozukluklar, MEN1 sendromunda kromozom 11q üzerindeki MEN1 geninde inaktivasyon sonucunda AKK görülebilir. Henüz bir kromozom ile ilişkilendirilmese de SBLA sendromunda da (sarkom, meme ve akciğer kanseri, AKK ve diğer tümörler) herediter AKK görülebilir^(5,6).

Günümüzde AKK'lerin moleküler patogenezi herediter olanlara nazaran daha az anlaşılmıştır⁽⁷⁾. AKK'lerde en sık rastlanan moleküler değişiklikler IGF2 ekspresyon artışı, TP53 inaktive edici mutasyon (p53 proteini) ve CTNNB1 mutasyonlarıdır⁽⁸⁾.

www.kanservakfi.com

TP53 mutasyonları özellikle pediatrik AKK'lerde yüksek oranda saptanmıştır⁽⁹⁻¹²⁾. The Cancer Gene Atlas verilerine göre kanserlerin %20'sinde TP53 mutasyonu mevcuttur⁽¹³⁾. TP53 mutasyonları daha büyük tümör boyutu, ileri evre, yüksek metastaz oranı ve düşük survi ile ilişkili bulunmuştur^(14,15).

AKK'lerde en sık karşılaşılan, olguların %80'inden fazlasında, transkripsiyonel değişiklik IGF2 gen ekspresyonunda artıştır^(2, 16, 17). Bu mutasyon türü PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK yollarında aktivasyona ve kortikal hücrelerde dediferansiyasyona neden olmaktadır^(8, 18). IGF2 gen ekspresyonunda artış AKK'lere spesifiktir, normal adrenal dokusunda veya adrenal adenomda görülmemektedir⁽⁸⁾.

CTNNB1 geninde aktivasyon mutasyonları Wnt/beta katekin sinyal yolağının aktivasyonunda artışa neden

olarak AKK patogenezinde rol almaktadır⁽¹⁹⁾. Wnt/beta katerin sinyal yolağı proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozisten sorumludur⁽²⁰⁾. Adrenal kortekste ise Wnt/beta katerin sinyal yolağı adrenal gelişim ve diferansiyasyonu sağlamaktadır⁽²¹⁾. Yolak aktivasyonunda artış adrenal tümörogeneze yol açabilmektedir. CTNNB1 geninde aktivasyon mutasyonları kötü prognoz ile ilişkilidir^(22,23). Wnt/beta katerin sinyal yolağını etkileyen ve AKK'lerde artış görülen bir diğer protein ise ektodermal-nöral korteks protein- 1 (ENC1) dir⁽²⁴⁾.

Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar bu değişikliklerin malign adrenokortikal tümörogenezden tek başlarına sorumlu tutulamayacaklarını, diğer ek faktörlerin de rol alabileceğini göstermiştir^(16, 25). Assie ve ark. AKK'lerde ZNRF3, DAXX, TERT ve MED12 genlerinde de değişiklikler olduğunu ortaya çıkardılar⁽²⁶⁾. Ek olarak bir diğer çalışma PRKAR1A, RPL22, TERF2, CCNE1, NF1 genlerinin de etkilenmiş olduğunu göster-

di⁽²⁷⁾. cAMP yolağında değişikliklere yol açan ACTH reseptör, PDE8B, CREB, telomeraz, ICER ve CREM gen mutasyonları da AKK oluşumuna ve AKK'lerde değişen sekresyona sebep olabilmektedirler⁽²⁸⁻³⁰⁾. Steroidogenic pathway Nuclear receptor steroidogenic factor 1 (SF-1, NR5A1) ise adrenokortikal diferansiyasyon, proliferasyon, apoptozis, anjiogenez ve steroidogenezden sorumludur^(31,32). SF-1 artışı adrenokortikal hücrelerde proliferasyon hızında artış ile ilişkili bulunmuştur⁽³³⁾. SF-1 inhibitörü olan POD-1 (Tcf21) üzerine yapılan bir çalışmada AKK dokularında bu gen düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir⁽³⁴⁾.

Günümüzde adrenokortikal kanserlerin moleküler patogenezinin yönelik belirsizlikler ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Adrenokortikal kanserlerin moleküler düzeyde hedefe yönelik tedavi edilebilmesi için bu alanda daha çok çalışma ve daha detaylı verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- (1) Kopf D, Goretzki PE, Lehnert H: Clinical management of malignant adrenal tumors, *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2001; 127 (3): 143-55.
- (2) de Krijger RR, Papatomas TG: Adrenocortical neoplasia: evolving concepts in tumorigenesis with an emphasis on adrenal cortical carcinoma variants, *Virchows Arch*, 2012, 460 (1): 9-18.
- (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) Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Delbridge L: Adrenocortical cancer: recent clinical and molecular advances, *Curr Opin Oncol*, 2004, 16 (1): 13-8.
- (5) Lynch HT, Radford B, Lynch JF: SBLA syndrome revisited, *Oncology*, 1990, 47 (1): 75-9.
- (6) Lynch HT, Mulcahy GM, Harris RE, Guirgis HA, Lynch JF: Genetic and pathologic findings in a kindred with hereditary sarcoma, breast cancer, brain tumors, leukemia, lung, laryngeal, and adrenal cortical carcinoma, *Cancer*, 1978, 41 (5): 2055-64.
- (7) Sidhu S, Marsh DJ, Theodosopoulos G, Philips J, Bambach CP, Campbell P, Magarey CJ, Russell CF, Schulte KM, Röher HD, Delbridge L, Robinson BG: Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (7): 3467-74.
- (8) Szyszka P, Grossman AB, Diaz-Cano S, Sworzczak K, Dworakowska D: Molecular pathways of human adrenocortical carcinoma - translating cell signaling knowledge into diagnostic and treatment options, *Endokrynol Pol*, 2016, 67 (4): 427-50.
- (9) Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, Cordon-Cardo C, Jaques DP, Brennan MF: Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization, *J Clin Oncol*, 2002, 20 (4): 941-50.
- (10) Latronico AC, Pinto EM, Domenice S, Fragoso MC, Martin RM, Zerbini MC, Lucon AM, Mendonca BB: An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (10): 4970-3.
- (11) Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, Liu Z, Pounds S, Rodriguez-Galindo C, Lund TC, Mardis ER, Wilson RK, Boggs K, Yergeau D, Cheng J, Mulder HL, Manne J, Jenkins J, Mastellaro MJ, Figueiredo BC, Dyer MA, Pappo A, Zhang J, Downing JR, Ribeiro RC, Zambetti GP: Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours, *Nat Commun*, 2015, 6: 6302.

- (12) Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Zambetti GP, Malkin D: Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study, *J Clin Oncol*, 2015, 33 (6): 602-9.
- (13) Payabyab EC, Balasubramaniam S, Ederly M, Velarde M, Merino MJ, Venkatesan AM, Leuva H, Litman T, Bates SE, Fojo T: Adrenocortical Cancer: A Molecularly Complex Disease Where Surgery Matters, *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (20): 4989-5000.
- (14) Libè R, Groussin L, Tissier F, Elie C, René-Corail F, Fratticci A, Jullian E, Beck-Peccoz P, Bertagna X, Gicquel C, Bertherat J: Somatic TP53 mutations are relatively rare among adrenocortical cancers with the frequent 17p13 loss of heterozygosity, *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 844-50.
- (15) Sidhu S, Martin E, Gicquel C et al. Mutation and methylation analysis of TP53 in adrenal carcinogenesis. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 549-554.
- (16) Heaton JH, Wood MA, Kim AC, Lima LO, Barlaskar FM, Almeida MQ, Fragoso MC, Kuick R, Lerario AM, Simon DP, Soares IC, Starnes E, Thomas DG, Latronico AC, Giordano TJ, Hammer GD: Progression to adrenocortical tumorigenesis in mice and humans through insulin-like growth factor 2 and beta-catenin, *Am J Pathol*, 2012, 181: 1017-33.
- (17) Soon PS, Gill AJ, Benn DE, Clarkson A, Robinson BG, McDonald KL, Sidhu SB: Microarray gene expression and immunohistochemistry analyses of adrenocortical tumors identify IGF2 and Ki-67 as useful in differentiating carcinomas from adenomas, *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16: 573-83.
- (18) Roman S: Adrenocortical carcinoma, *Curr Opin Oncol*, 2006, 18: 36-42.
- (19) Gaujoux S, Grabar S, Fassnacht M, Ragazzon B, Launay P, Libè R, Chokri I, Audebourg A, Royer B, Sbiera S, Vacher-Lavenu MC, Dousset B, Bertagna X, Allolio B, Bertherat J, Tissier F: beta-catenin activation is associated with specific clinical and pathologic characteristics and a poor outcome in adrenocortical carcinoma, *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (2): 328-36.
- (20) Wong KK, Miller BS, Viglianti BL, Dwamena BA, Gauger PG, Cook GJ, Colletti PM, Rubello D, Gross MD: Molecular Imaging in the Management of Adrenocortical Cancer: A Systematic Review, *Clin Nucl Med*, 2016, 41 (8): e368-82.
- (21) Xu Y, Qi Y, Zhu Y, Ning G, Huang Y: Molecular markers and targeted therapies for adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80: 159-68.
- (22) Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M: Contemporary management of adrenocortical carcinoma, *Eur Urol*, 2011, 60: 1055-65.
- (23) Bagheri B, Maurer AH, Cone L, Doss M, Adler L: Characterization of the normal adrenal gland with 18F-FDG PET/CT, *J Nucl Med*, 2004, 45: 1340-43.
- (24) Meier JM, Alavi A, Iruvuri S, Alzeair S, Parker R, Houseni M, Hernandez-Pampaloni M, Mong A, Torigian DA: Assessment of age-related changes in abdominal organ structure and function with computed tomography and positron emission tomography, *Semin Nucl Med*, 2007, 37: 154-72.
- (25) Drelon C, Berthon A, Ragazzon B, Tissier F, Bandlera R, Sahut-Barnola I, de Joussineau C, Batisse-Lignier M, Lefrançois-Martinez AM, Bertherat J, Martinez A, Val P: Analysis of the Role of Igf2 in Adrenal Tumour Development in Transgenic Mouse Models, *PLoS ONE*, 2012, 7: e44171.
- (26) Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscip W, Barreau O, Omeiri H, Rodriguez S, Perlemoine K, René-Corail F, Elarouci N, Sbiera S, Kroiss M, Allolio B, Waldmann J, Quinkler M, Mannelli M, Mantero F, Papatomas T, De Krijger R, Tabarin A, Kerlan V, Baudin E, Tissier F, Dousset B, Groussin L, Amar L, Clauser E, Bertagna X, Ragazzon B, Beuschlein F, Libè R, de Reyniès A, Bertherat J: Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma, *Nat Genet*, 2014, 46: 607-12.
- (27) Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, Murray BA, Lerario AM, Else T, Knijnenburg TA, Ciriello G, Kim S, Assie G, Morozova O, Akbani R, Shih J, Hoadley KA, Choueiri TK, Waldmann J, Mete O, Robertson AG, Wu HT, Raphael BJ, Shao L, Meyerson M, Demeure MJ, Beuschlein F, Gill AJ, Sidhu SB, Almeida MQ, Fragoso MCBV, Cope LM, Kebebew E, Habra MA, Whitsett TG, Bussey KJ, Rainey WE, Asa SL, Bertherat J, Fassnacht M, Wheeler DA; Cancer Genome Atlas Research Network, Hammer GD, Giordano TJ, Verhaak RGW: Comprehensive pan-genomic characterization of adrenocortical carcinoma, *Cancer Cell*, 2016, 29: 723-36.

- (28) Sundin A: *Imaging of adrenal masses with emphasis on adrenocortical tumors, Theranostics*, 2012, 2: 516-22.
- (29) Zettinig G, Mitterhauser M, Wadsak W, Becherer A, Pirich C, Vierhapper H, Niederle B, Dudczak R, Kletter K: *Positron emission tomography imaging of adrenal masses: (18) F fluorodeoxyglucose and the 11beta-hydroxylase tracer (11) C-metomidate, Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31: 1224-30.
- (30) Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, Reiners C, Fassnacht M, Haenscheid H, Beuschlein F, Zink M, Lang K, Allolio B, Schirbel A: *(123I) Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes, J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 2358-65.
- (31) Kloos RT, Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Korobkin M, Thompson NW: *Diagnostic dilemma of small incidentally discovered adrenal masses: role for 131I-6beta-iodomethylnorcholesterol scintigraphy, World J Surg*, 1997, 21: 36-40.
- (32) Volpe C, Enberg U, Sjögren A, Wahrenberg H, Jacobsson H, Törring O, Hamberger B, Thorén M: *The role of adrenal scintigraphy in the preoperative management of primary aldosteronism, Scand J Surg*, 2008, 97: 248-53.
- (33) Sharma P, Singh H, Dhull VS, Suman KC S, Kumar A, Bal C, Kumar R: *Adrenal masses of varied etiology: anatomical and molecular imaging features on PET-CT, Clin Nucl Med*, 2014, 39: 251-60.
- (34) Al-Nahhas A, Win Z, Szyzsko T, Singh A, Nanni C, Fanti S, Rubello D: *Gallium-68 PET: a new frontier in receptor cancer imaging, Anticancer Res*, 2007, 27: 4087-94.



ADRENOKORTİKAL KANSERLERDE EVRELEME VE ONKOLOJİK TEDAVİ

Dr. Serdar Şahin, Dr. Pınar Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

Özet

Adrenokortikal kanserlerde, en önemli prognostik faktörler, hastalık evresi ve tam rezeksiyondur. Adrenokortikal karsinomlarda kullanılan güncel evreleme sistemleri American Joint Cancer Committee / International Cancer Control Association tarafından oluşturulan 8. TNM evreleme sistemi ve European Network for the Study of Adrenal Tumors evreleme sistemidir.

Adrenokortikal karsinomlarda primer tedavi total rezeksiyondur. Evre I-II-III adrenokortikal karsinomlarda standart tedavi açık cerrahidir. Rekürrens riski yüksek olan hastalarda mitotan tedavisi önemli yer tutar. Sitotoksik kemoterapisi ile ilgili yeterli veri yoktur.

Metastatik adrenokortikal karsinomlar için küratif tedavi yoktur. Tümör yükü fazla olan, progresyonu hızlı olan ve yüksek gradeli hastalarda mitotan tedavisi ile etoposid, doksorubisin ve cisplatin kombinasyonu önerilmektedir.

Abstract

The most important prognostic factors in adrenocortical cancers are disease stage and complete resection. The current staging systems used in adrenocortical carcinomas are the eighth TNM staging system created by the American Joint Cancer Committee / International Cancer Control Association and European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system.

Primary treatment for adrenocortical carcinoma is total resection. Standard treatment for stage I-II-III adrenocortical carcinoma is open surgery. Mitotane treatment plays an important role in patients with high risk of recurrence. There is not enough data about cytotoxic chemotherapy.

There is no curative treatment for metastatic adrenocortical carcinomas. The combination of etoposide, doxorubicin, cisplatin and mitotane therapy is recommended for patients with high tumor burden and rapid progression.

Evreleme

Adrenokortikal kanserlerde, en önemli prognostik faktörler hastalık evresi ve tam rezeksiyondur. Adrenokortikal kanserler için çeşitli evreleme sistemleri mevcuttur. American Joint Cancer Committee (AJCC) / International Cancer Control Association (UICC) tarafından sekizinci TNM (Tümör, Lenf nodu, Metastaz) evreleme sistemi 2017 yılında revize edildi (tablo 1)⁽¹⁾. Bu yeni evreleme sistemi 2004 yılındaki AJCC/ UICC tarafından yapılan evreleme sisteminin aksine sadece uzak organ metastazını evre 4 hastalık olarak tariflemiş ve uzak organ metastazı olmadan komşu organ invazyonu ya da lokal invazyonu evre 3 hastalık olarak tariflemiştir⁽¹⁾.

www.kanservakfi.com

Tablo 1: Adrenal kortikal karsinom TNM evreleme AJCC / UICC 2017

EVRE	Tümör	Lenf Nodu	Metastaz
1	T1	N0	M0
2	T2	N0	M0
3	T1	N1	M0
3	T2	N1	M0
3	T3	Herhangi bir N	M0
3	T4	Herhangi bir N	M0
4	Herhangi bir T4	Herhangi bir N	M1

Primer Tümör (T)
TX Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 Primer tümöre ait bulgu yok
T1 Tümörün en büyük boyutu ≤5 cm, ekstra-adrenal invazyon yok
T2 Tümörün en büyük boyutu >5 cm, ekstra-adrenal invazyon yok.
T3 Tümör herhangi bir boyutta olup lokal invazyon mevcuttur; ancak komşu organ tutulumu yoktur.
T4 Tümör herhangi bir boyutta olup komşu organ tutulumu mevcuttur
Lenf Nodları (N)
NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (M)
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

Bir diğer evreleme sistemi ise European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) grubu tarafından oluşturulan ENSAT evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi için histolojik farklılaşma derecesi dikkate alınarak tekrar düzenlenmiştir (Tablo 2)⁽²⁾.

Tablo 2: Adrenokortikal kanser için ENSAT evreleme sisteminin Ann Arbor modifikasyonu

EVRE	ENSAT	ENSAT Ann Arbor modifikasyonu
1	T1, N0, M0	Evre 1, düşük grade evre 2
2	T2, N0, M0	Yüksek grade evre 2
		Düşük grade evre 3
3	T3-4, N0, M0 / T1-4, N1, M0	Yüksek grade evre 3
4	M1	Evre 4

Yukarıdaki iki evreleme sistemi temel alınarak yapılan bir çalışmada hastaların 5 yıllık yaşam süreleri karşılaştırılmış. Buna göre evre 1 de 5 yıllık yaşam süresi %82, evre 2 de %61, evre 3 de %50, evre 4de %13 saptanmıştır⁽³⁾.

Tedavi

Lokal Hastalığın Tedavisi

Adrenokortikal karsinomlarda primer tedavi total rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon yapan merkezin tecrübesi çok önemlidir. Özellikle yılda 10'dan fazla sürrenalektomi yapan merkezler seçilmelidir⁽⁴⁾.

Evre I-II-III adrenokortikal karsinomlarda standart tedavi açık cerrahidir⁽⁵⁾. Cerrahi rezeksiyondan önce bütün hastalara hormonal değerlendirme yapılmalıdır. Özellikle kortizol sekresyonu yapan tümörün belirlenme-

si önemlidir. Hiperkortizolemi saptanan hastalarda cerrahi sonrası adrenal yetmezliği önlemek için steroid semsiyesi uygulanmalıdır⁽⁶⁾.

Komşu organları invaze eden ve potansiyel olarak çıkarılabilen tümörlerde böbrek, karaciğer, dalak, pankreas, mide ve kolon gibi organları içeren en blok geniş rezeksiyon yapılması gerekir⁽⁷⁾. İntrakaval tümör trombüsü cerrahi açıdan kontraendike bir durum değildir⁽⁸⁾.

Adrenokortikal karsinomlarda evre I-II-III de total rezeksiyon mümkün ama muhtemelen mikrometastazlardan dolayı küratif değildir. Abiven G. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 202 adrenokortikal karsinom tanılı hastanın sonuçları karşılaştırılmış. Bu çalışmada, 2 yıl sonra metastaz oluşma oranı, evre I-II-III hastalıkta sırası ile %27, %46, %63 bulunmuştur⁽⁹⁾. Lokal-ileri hastalıklarda neoadjuvan kemoterapi standart bir yaklaşım değil ama neoadjuvan kemoterapiye cevap veren olgularda primer tümörün radikal rezeksiyonu düşünülebilir⁽¹⁰⁾. Non-rezektabl tümörlerde debulking cerrahi ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu gibi durumlarda tümör histolojisi, progresyon oranı hesaba katılarak tedavi kişiselleştirilmelidir⁽¹¹⁾. Adrenokortikal karsinomlarda, rutin lenfadenektomi önerilmez ama şüpheli lenf nodlarının çıkarılması, evreleme ve cerrahi sonuçlar açısından anlamlı saptanmıştır⁽¹²⁾.

Adjuvan mitotan tedavisi rekürrens riski yüksek olan tümörlerde (tümör boyutuna bakılmaksızın ki 67> %10, mitoz >20/50 HPF), intraoperatif tümör saçılması ya da parçalanması olan tümörlerde ve vasküler ya da kapsüler tümör invazyonu olan düşük gradeli bazı geniş tümörlerde önerilmektedir⁽¹³⁾. Terzolo M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 177 adrenokortikal kanser tanılı hasta retrospektif olarak incelenmiş ve çalışmanın sonucu olarak radikal rezeksiyon yapılan evre 1-3 tanılı hastalarda adjuvan mitotan tedavisinin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Buna karşılık, evre I-II hastalıkta, histolojik olarak kanıtlanmış R0 rezeksiyon ve Ki67 ≤10% olan hastalarda mitotan tedavisi düşünülmektedir⁽¹³⁾.

Yüksek riskli hastalarda mitotan ile önerilen tedavi süresi 5 yıl, düşük riskli hastalarda ise 2-3 yıldır⁽¹⁵⁾. Mitotan tedavisi 1. 5 g/gün şeklinde başlanır ve 4-6 gün içinde 6 g/gün e kadar yükseltilir. 3 hafta sonra tolere edilebilme durumuna ve kandaki düzeyine göre doz ayarlanır. Maksimum 12 g/güne kadar çıkılabilir ama genellikle hastalar 8 g/günün üzerini tolere edemiyor. Hedef kan düzeyi 14-20 mg/l dir⁽¹⁶⁾.

Mitotana bağlı görülen en sık yan etkiler yorgunluk, bulantı, kusma ve anoreksiyadır, ancak deri döküntüsü, ishal, konfüzyon, baş dönmesi, ataksi, jinekomasti, art-

ralji, lökopeni, uzamış kanama zamanı, hematüri görülebilir. Diğer yan etkiler hipotiroidi, hiperkolesterolemi, hipouremi ve hepatotoksitedir. Ayrıca mitotan kullanımında adrenal bezin atrofisine ve/veya steroidogenik inhibisyona bağlı olarak kortizol yetmezliği gelişebilir. Mitotan kullanımında erkek hastalarda hipogonadizm gelişebilir, bu nedenle mitotan alan erkek hastalarda testosteron takibi yapmak gerekir⁽¹⁷⁾.

Sitotoksik kemoterapinin tek başına kullanımının veya mitotan ile birlikte kullanımının yalnızca mitotan kullanımına üstünlüğü konusunda yeterli bir veri yoktur. Yeteri kadar veri olmamasına rağmen yüksek riskli hastalarda, vena kava trombüsü olan hastalarda cisplatin temelli rejimler düşünülebilir⁽¹⁷⁾. İnkomplet rezeksiyon yapılan adrenokortikal karsinomlarda, evre III ve yüksek grade'li hastalarda adjuvan radyoterapi önerilmektedir⁽¹⁵⁾.

Metastatik - Lokal Nüks Hastalığın Tedavisi

Metastatik adrenokortikal karsinomlar için küratif tedavi yoktur. Kemoterapi ile uzun dönem remisyon nadir görülmektedir⁽¹⁷⁾. Yapılan çalışmalarda metastatik adrenokortikal karsinomlarda agresif cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların, agresif cerrahi rezeksiyon yapılmayan hastalara göre sağ kalımının daha iyi olduğu gösterilmiştir^(19,20). Ayrıca nadir de olsa karaciğer ve akciğer metastazlarında rezeksiyon düşünülebilir⁽²¹⁾. Lokal olarak tekrarlayan adrenokortikal karsinomlar da tamamen çıkarmak mümkün ise, negatif cerrahi sınır amaçlanarak agresif cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır⁽²⁰⁾.

Mevcut veriler özellikle kemik metastazlarında radyoterapinin semptom kontrolünde işe yaradığını göstermiştir^(22, 23). Rezeke edilemeyen primer adrenokortikal tümörlerde, 5 cm'den küçük lezyonlarda ve karaciğer metastazlarında perkütan radyoterapinin yarar sağladığı gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

Metastatik ya da lokal nüks adrenokortikal karsinomların yukarıda bahsedilen lokal tedavilerin haricinde sis-

temik tedavileri de mevcuttur. Bu tedavilerden biri mitotan monoterapisi. Yapılan çalışmalarda, mitotan ile tedavi edilen metastatik tümörler ile tedavi edilmeyen metastatik tümörler arasında, sağkalım açısından herhangi bir farkın olmadığı gösterilmiştir^(25,26).

Hiperkortizolemiye bağlı semptomlarda iyileşme sağlamak, mitotan tedavisinin metastatik hastalarda önemli kullanım endikasyonlarından biridir. Hastaların %75'inde hiperkortizoleminin çözüldüğü, %33 ünde ise tümör boyutunun azaldığı görülmüştür^(27, 28). Ayrıca mitotan tedavisinin, daha çok tümör yükü düşük olan, düşük grade ve geç nüks eden (yaklaşık 2-3 yıl sonra) hastalarda düşünülmesi önerilir⁽¹⁵⁾.

Kanıtlanmamış olsa da, kemoterapi ve mitotan kombinasyonunun, mitotan tedavisinden daha iyi sonuçlar ortaya koyduğu kabul edilir. Bu nedenle, hızlı, progresif, yüksek dereceli hastalıklarda sitotoksik kemoterapi ile mitotan tedavisinin kombinasyonu önerilir ve genellikle önerilen kemoterapötik ajanlar ise etoposid, doksorubisin ve cisplatin (EDC) kombinasyonudur⁽¹⁵⁾. Fassnacht M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 304 lokalileri ve metastatik adrenokortikal karsinom hastası değerlendirilmiştir. Bu çalışmada mitotan EDC kombinasyonu ve mitotan streptozosin kombinasyonu karşılaştırılmıştır. EDC + mitotan grubunda sağkalımın anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

Rutin tedavide kullanılmayan ama araştırma aşamasında olan tedaviler arasında cixutumumab, linsitinib, cixutumumab ve temsirolimus kombinasyonu, talidomid ve zoledronik asit kombinasyonu, bevacizumab, sorafenib, sunitinib, haftalık paklitaksel, erlotinib ve gemsitabin kombinasyonu, iyot-131-metomidat sayılabilir⁽¹⁵⁾. Genel olarak, adrenokortikal karsinom için sağkalım kötüdür. Beş yıllık sağkalım, erken evre hastalık için %45-60, ileri evre hastalık için %10-25 civarındadır⁽¹⁵⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Phan AT, Grogan RH, Rohren E, Perrier ND. Adrenal Cortical Carcinoma. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p. 911
- (2) Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, et al. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 955.
- (3) Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 2009; 115: 243.
- (4) Lombardi CP, Raffaelli M, Boniardi M et al. Adrenocortical carcinoma: effect of hospital volume on patient outcome. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 201-207

- (5) 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: 873-878
- (6) Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4551.
- (7) Albiger NM, Sartorato P, Mariniello B, et al. A case of primary aldosteronism in pregnancy: do LH and GnRH receptors have a potential role in regulating aldosterone secretion? *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 405.
- (8) Mazzuco TL, Durand J, Chapman A, et al. Genetic aspects of adrenocortical tumours and hyperplasias. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 1.
- (9) Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2650.
- (10) Icard P, Goudet P, Charpenay C 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: 891-897
- (11) Scheingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 667.
- (12) Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg* 2012; 255: 363-369
- (13) Berruti A, Fassnacht M, Baudin E et al. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. *J Clin Oncol* 2010; 28: e401-e402
- (14) Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7; 356 (23): 2372-80.
- (15) André Lacroix, MD Gary D Hammer, MD, PhD. Treatment of adrenocortical carcinoma. www.uptodate.com ©2018 UpToDate
- (16) A. Berruti, E. Baudin, H. Gelderblom, H. R. Haak, F. Porpiglia, M. Fassnacht & G. Pentheroudakis on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii131-vii138, 201.



ADRENOKORTİKAL KİTLELERDE GÖRÜNTÜLEME

Dr. Rüştü Türkay

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

Özet

Görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler adrenal lezyonların saptanması açısından önemli gelişmeler oluşturmaktadır. Bilgisayarlı tomografisi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), (PET)/BT, ultrason (US) adrenal lezyonların tespiti ve takibine yönelik güncel modalitelerdir. Kimyasal şift görüntüleri (in-Phase (IP), out-of-faz (OP)) adrenal lezyonun değerlendirilmesinde MRG temelini oluşturmaktadır. BT adrenal lezyonların değerlendirilmesinde ilk seçilecek yöntemdir. Kontrastsız BT ve kontrastlı incelemelerde adrenal insidental kitlelerin ayırıcı tanısı ve adenom verifikasyonu genel olarak yapılabilir. Görüntüleme malign ve benign lezyon kriterlerine göre takip ve tedavi protokolü yönlendirilmesine yardımcı olur. BT incelemede malignite kriterleri lezyon kenarlarının kalın ve düzensiz olması, santral nekroz, kitlenin komşu anatomik yapılara invazyon göstermesidir. Adrenal karsinomlar çok nadir tümörler olup adrenal bezlerin en sık görülen malign tümörleri metastazlardır.

Abstract

Advances in imaging technology have led to significant improvements in the detection of adrenal lesions. Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), (PET)/CT, ultrasound (US) are modalities for the detection and follow-up of adrenal lesions. Chemical shift (in-phase (IP), out-of-phase (OP)) images in the evaluation of adrenal lesions are the mainstay of adrenal MRI. CT is the first choice for the evaluation of adrenal lesions. The differential diagnosis of adrenal incidental masses can generally be made using CT without contrast and contrast enhanced CT scan. According to radiological benign/malignant lesion criterias, imaging studies help to conduct therapy and follow-up. A signal density index threshold greater than 20% for the diagnosis of adenoma is widely accepted in clinical practice. Malignancy criteria in CT examination is the thickness and irregularity of the lesion's edges, central necrosis and invasion of the mass to adjacent anatomical structures. Adrenal carcinomas are very rare tumors, and the most common malignant tumors of the adrenal glands are metastatic ones.

Giriş

Görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler ve görüntülemeye ulaşılabilirliğin artmış olması adrenal lezyonların tespit edilmesinde önemli gelişmeler sağlamıştır. Her ne kadar başka patolojiler için istense de insidental olarak saptanan lezyon sıklığı artmıştır. Bu derlemede adrenokortikal kitlelerin verifikasyonu, görüntüleme www.kanservakfi.com

protokolleri ve patolojik lezyonların görüntüleme bulguları üzerinde durulmuştur.

Adrenal Gland Anatomisi

Adrenal bezler her iki böbreğin süperomedial ve diafragmatik crurisler arasında yer alırlar. Böbreklere komşu olan adrenal bezler perinefritik yağ dokusu ile

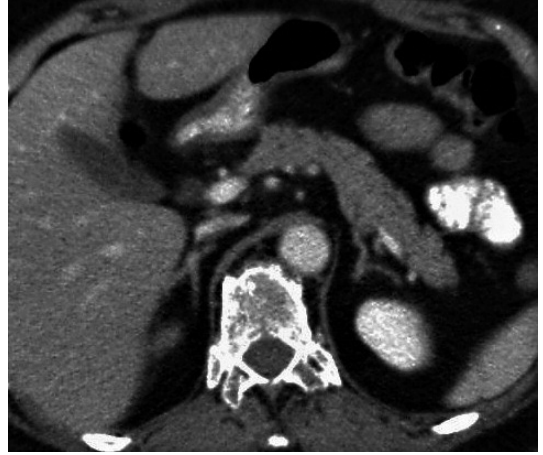
birlikte Gerota fasyası ile çevrilidirler⁽¹⁾. Adrenal bezler düz veya konkav şekilli 10-12 mm uzunluğunda ve 5-6 mm kalınlığında bir adet korpus ve 2 adet krustan oluşan “Y” veya “V” şekilli organlardır⁽²⁾. Konjenital renal agenizisi olan hastaların bile %90’ında adrenal bezler normal lokalizasyonlarında izlenmiştir⁽³⁾. Her ne kadar kesitsel inceleme ile belirlenmesi zor olsa da intravasküler kateterizasyon açısından adrenal vaskülarizasyonun bilinmesi önemlidir. Arteriyel vaskülarizasyonu zengin olan adrenal bez inferior frenik arterden köken alan superior sürrenal arter, abdominal aortadan köken alan orta sürrenal arter ve renal arterden köken alan inferior sürrenal arter tarafından beslenmektedir. Arteriyel vaskülarizasyonuna nazaran venöz geri dönüş zayıf karakter göstermekte ve sağ sürrenal ven inferior vena kavaya (İVC), sol sürrenal bez ise renal vene drene olmaktadır. Lenfatik drenajları ise arteriyel vaskülarizasyonu takip etmekte ve genellikle lomber pleksusa drene olmaktadır⁽¹⁾.

Adrenal gland periferde mezodermden köken alan adrenal korteks ve santralde nöral krestten köken alan adrenal medulla olmak üzere 2 bölgeden oluşur. Adrenal korteks başta aldosteron olmak üzere mineralokortikoid üretiminden sorumlu zona glomerulosa, glukokortikoid ve androjen üretiminden sorumlu zona fascikülata ve zona retikularis olmak üzere üç zondan oluşur. Nöral krestten köken alan adrenal medulla ise katekolamin sentezinden sorumludur⁽³⁾. Adrenal korteks ve medullanın görüntüleme yöntemleri ile ayırt edilmesi mümkün değildir.

Adrenal Gland Normal Görüntüleme Bulguları

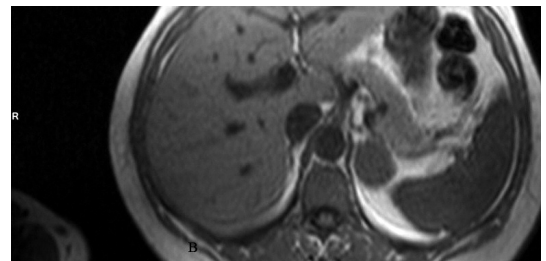
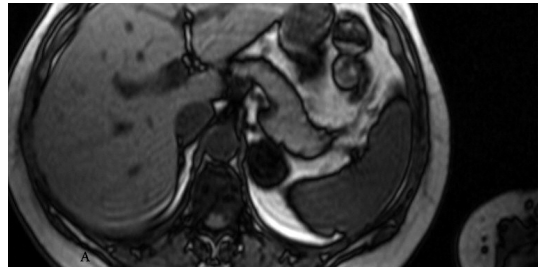
Adrenal bezler, kesitsel görüntüleme incelemelerinde rutin olarak incelenmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve florin-18 florodeoksiglukoz (18 F FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT, ultrason (US) adrenal lezyonların tespit ve takibinde kullanılan modalitelerdir.

Sonografik değerlendirme bezlerin anatomik pozisyonu, mide havası, obezite, vücut postürü ve kostaların gölgesi gibi sebeplerle zor bir modalitedir. Tecrübeli bir radyolog 6-8 saat açlık sonrası özel sonografik hareketlerle glandları vizüalize edebilir. Özellikle büyük boyutlu tümörlerde ve çocukluk çağında adrenal hemoraji tespiti ve takibinde kullanılan öncelikli modalitedir. Normal adrenal bezler, retroperitondaki perinefritik yağlı planlar arasında anatomik tasvirdeki gibi “y” veya “v” şeklinde görülürler (Resim 1).



Resim 1: Adrenal bezlerin batın BT incelemesindeki normal görünümü.

MR görüntüleme T1A, T2A, kimyasal shift (in-phase, out-of-phase) sekansları içermeli, aksiyel görüntüleme ek olarak koronal ve sagittal plan görüntüleri eklenmeli ve BT ile korele edilerek multiplanar değerlendirme yapılmalıdır. Adrenal bezlerin normal görünümü hem T1A hem de T2A sekanslarda karaciğere göre hafif hipo veya izointenstir. Adrenal lezyon değerlendirilmesinde kimyasal shift (in-faz (IP), out-of-faz (OP)) görüntüleri adrenal MR’ın temel dayanağıdır ve T1A gradiyent eko puls sekansları ile gerçekleştirilir⁽⁴⁾. IP görüntülerine kıyasla OP da adrenal lezyonun sinyal yoğunluğunda bir azalma, intrasitoplazmik lipidin varlığının karakteristiğidir (Resim 2). Yağdan zengin adenom değerlendirmesinde



Resim 2: Sol adrenal bezde insidental rastlanan kitle lezyonunun batın MRG’de out-of-faz sekans (A) ve in-faz sekansa (B) göre belirgin intensite kaybı herhangi bir hesaplama gerektirmeden vizüalize edilmiştir.

$$\text{adrenal sinyal intensite indeksi} = \frac{\text{lezyon (IP)} - \text{Lezyon (OP)}}{\text{lezyon (IP)}} \times 100$$

görsel analiz yeterli olabilir fakat kantitatif analiz yapılabilmesi için sinyal intensite indeksi (ASII) kullanılmaktadır⁽⁵⁾. IP görüntülerden OP görüntüleme doğru sinyal intensite değerinin düşmesi referans alınarak ölçümleme yapılır. Sinyal kaybı değeri 1.5 tesla MRG ile yapılan incelemelerde %16.5 üzerinde izlenmesi adrenal adenom lehine olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁾. Fakat adenom tanısı için %20'den büyük bir SII eşiği klinik uygulamada daha çok kabul görür ve yaygın olarak kullanılır⁽⁷⁾.

Adrenal görüntüleme ile kullanılan iki ana nükleer tıp modalitesi vardır. Geleneksel olarak iyot-123 işaretli metaiodobenzilguanidin (MIBG) kullanılır. MIBG bir norepinefrin analogudur ve bu nedenle adrenal medulladan kaynaklanan tümörleri, en yaygın olarak adrenal feokromasitomaları tespit etmek için kullanılır. Ayrıca metastatik feokromasitomaların ve paragangliyomaların da tespitinde kullanılabilir. Diğer inceleme yöntemi ise florin-18 florodeoksiglukoz (18 F FDG) kullanılarak metabolik aktivitenin izlendiği PET-BT yöntemidir. PET-BT incelemede FDG up-take değerleri sıfırdan ılımlı değerlere kadar ulaşabiliyor olsa da genel olarak geri plandaki karaciğerle benzer özellikler gösterir⁽⁸⁾.

Henüz yeni bir modalite olsa da dual enerji BT (DEBT) teknolojisindeki son teknolojik gelişmeler, tek bir nefes tutma sırasında hedeflenen bölgenin 2 farklı tüp voltajında (genellikle 80 ve 140 kVp) neredeyse eşzamanlı olarak değerlendirilmesine izin verir⁽⁹⁾. İnsan vücudunu oluşturan histokimyasal yapıların X ışını atenuasyon değerleri uygulanan tüp voltajı ile değiştiğinden, DEBT taraması ile elde edilen görüntüler yağ, su, kalsiyum ve iyot dahil olmak üzere insan dokularındaki belirli maddelerin varlığını belirlemek için analiz edilebilir. DEBT başlangıç kontrastlı BT de izlenen adrenal nodüllerin karakterizasyonunu sağlamada yardımcı olup ek görüntüleme ihtiyacını ortadan kaldırma potansiyeline sahiptir. Temel olarak kontrastlı DEBT'den iyodu çıkararak sanal kontrastsız BT görüntüleri elde etmektedir. Sanal kontrastsız BT görüntüleri daha sonra adrenal lezyon karakterizasyonu açısından kullanılabilir.

BT, adrenal lezyonların değerlendirilmesinde ilk seçilecek görüntüleme modalitesidir. BT, hızlı ve yüksek uzaysal çözünürlük sunar. BT'de normal adrenal bezler simetrik, homojen ve karaciğer ile benzer dansitededirler. Standart BT protokolü kontrastsız BT, kontrast madde verilmesini takiben 1. dakika (portal faz) ve 15. Dakika (geç faz) görüntülerin elde edilmesiyle gerçekleştirilir. Normal adrenal bezler kontrastlı incelemede erken arteriyel fazda hızlı kontrastlanır fakat portal fazda ise karaciğer ile benzer dansite değerlerine ulaşırlar⁽¹⁰⁾.

İnsidentaloma

Adrenal hastalık değerlendirilmesi dışı başka bir endikasyon sebebi ile yapılan incelemeler sırasında adrenal bezlerde saptanan 1 cm'den büyük nodüler kitle lezyonlar insidentaloma olarak adlandırılırlar. Görüntüleme sırasında tesadüfen saptanan adrenal kitlelerin prevalansı erişkin popülasyonda yaklaşık %5 (aralık %3-%7) olup otopsi serilerinde saptanan insidental adrenal nodüllerin sıklığına benzerdir⁽¹¹⁾.

Insidentalomaları genel olarak benign adrenal adenomlar meydana getiriyor olsa da adrenal kitle tespit edildiğinde primer adrenal kitleler, metastatik hastalıklar ve endokrin bozukluğun dışlanması gerekmektedir. Lezyonun fonksiyonel, biyokimyasal paternleri belirlenmeli ve adrenal adenomların sıklıkla görüldüğü Beckwith-Weidmann sendromu, MEN-1 ve Carney kompleksi gibi hastalıkların araştırılması ve dışlanması gerekebilir. Uygun bir tedavi planı hazırlamadan önce bütün bu sorular cevaplanmalıdır.

İnsidentalomaların yaklaşık %75'ini non-fonksiyonel adrenal adenomlar oluşturmaktadır olup görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır⁽¹²⁾. İnsidentaloma görülme sıklığı hastanın yaşının artmasıyla artar. BT'de rastlantısal bir adrenal adenomun saptanması olasılığı, 20 ile 29 yaşları arasında yaklaşık %0.2'dir, bu oran 70 yaşından büyük hastalarda yaklaşık %7'dir⁽¹³⁾.

Kontrastsız BT esasen yağdan zengin adenom tespitinde faydalıdır. BT inceleme ile lezyonların morfolojisi, boyutu, homojenizasyonu, yoğunluğu, yıkanma (wash-out) yüzdesi ve sıvı, yağ, hemoraji veya kalsifikasyon varlığı açısından değerlendirilir. Burada önemli olan lezyonların malign ve benign ayırımını yapabilmektir. BT'de malign lezyonu düşündürülen özellikler, lezyon kenarlarının kalın dış konturlarının düzensiz olması, kontrastlı incelemede heterojen yıkanma paterni, santral nekroz göstermesi ve lezyon komşuluğundaki anatomik yapıların invazyonudur.

Adrenal lezyonlar sıklıkla BT'de fokal lezyonun boyutuna göre benign veya malign olarak olarak kategorize edilebilir, lezyon boyutlu ile malignite olasılığı arasında belirgin korelasyon izlenir. 4 cm'den küçük lezyonların %81-87 kadarki benign, 4 cm'den büyük lezyonların %90'ı maligndir⁽¹⁴⁾ (Resim 3). Adrenal lezyonlar histopatolojik olarak malign-benign, sekresyon özelliklerine göre hiperfonksiyonel ve non-fonksiyonel lezyonlar olarak ayrılırlar. Hiperfonksiyonel kitlelerin büyük bir kısmı adrenal adenomlar oluşturmaktadır olup intrastoplazmik lipid içeriklerine göre yağdan zengin ve yağdan fakir lezyonlar olarak sınıflandırılırlar⁽¹⁵⁾.



Resim 3: Sağ adrenal bezdeki 6 cm çapındaki lezyon dansitesi < 10 HU ölçülmüş olup lezyon çapı > 4 cm olmasına rağmen patolojik sonuç dejenere adenom olarak gelmiştir.

Benign Adrenal Kitleler

Benign ve malign adrenal lezyonlar tablo 1 de özetlenmiştir.

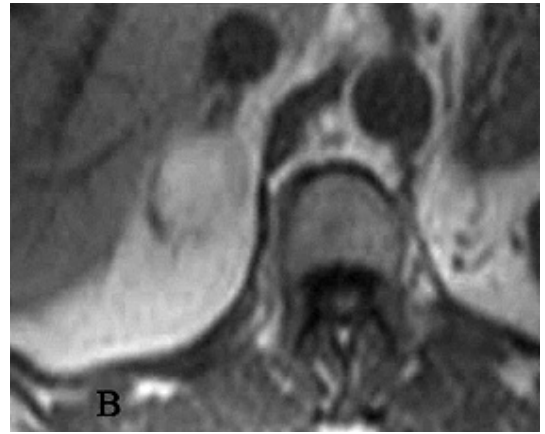
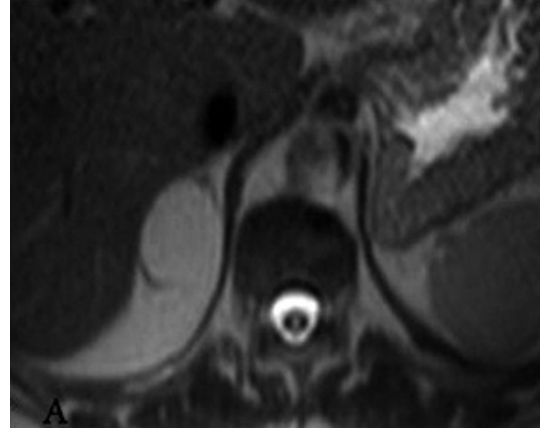
Tablo 1 Benign ve malign adrenal kitleler

Bening lezyonlar	Malign lezyonlar
Adrenal adenom	Adrenokortikal karsinom
Adrenal myelolipom	Metastaz
Adrenal kist	Lenfoma
Adrenal hemoraji	Feokromastoma
İnflamatuvar ve enfeksiyöz kitleler	
Feokromastoma	

Myelolipoma

Myelolipomlar 1-4 cm arasında düzgün sınırlı, enkapsüle, değişken oranlarda makroskopik yağ, myeloid ve eritroid kemik iliği elemanları içeren benign lezyonlardır. Lezyon çapları 5 cm in üzerine çıktığı zaman hemoraji riskinde artış izlenmektedir. Görüntüleme bulguları BT ve MRG incelemede kolayca tespit edilebilen değişken miktarlarda makroskopik yağ sebebi ile karakteristiktir (Resim 4). Kontrastsız BT incelemede dansiteleri -150 ve -30 HU arasında değişmektedir⁽¹⁶⁾. Genel olarak İV kontrast sonrası myelolipomun içerdiği makroskopik yağın tespitinde psödo kontrastlanma izlenebilir olasılığı sebebi ile kontrastsız BT daha hassastır.

MRG değerlendirme makroskopik yağ T1A ve T2A incelemede yağ baskılı T1A ve yağ baskılı T2A 'ya göre hiperintens görünümündedir. Kimyasal shift incelemede T1 out-off-faz incelemede intra lezyonel yağ-su ara yüzlerinden kaynaklanan hiperintens fokus etrafındaki siyah halkanın oluşturduğu hindistan mürekkebi artefaktı izlenir ve myelolipom için karakteristiktirler⁽¹⁸⁾.



Resim 4: A: T2A B: In-faz ve C: Out-of faz görüntülerde sağ adrenal gland medial crusinde yer alan periferik yağlı planlar ile benzer intensitedeki görünüm myelolipomla uyumludur.

Adrenal Adenom

Büyük oranda insidental olarak tespit edilen adrenal bezin en yaygın tümörü olan adrenal adenomlar tipik olarak 1-3 cm boyutlarında, iyi sınırlı, ovoid şekilli homojen lezyonlardır^v. Kalsifikasyon, kistik dejenerasyon ve hemoraji nadiren izlenir. Genel popülasyondaki ade-

nomların prevalansı yaklaşık %4 ile %6 arasında tahmin edilir ve görülme sıklığı yaşla birlikte artar.

Adrenal adenomlar non-fonksiyonel ve fonksiyonel olmak üzere 2 ye ayrılırlar. Non-fonksiyonel adenomlar klinik olarak sessizdirler ve genellikle adrenal bezde difüz ekspansiyon sonucu insidental rastlanırlar. Fonksiyonel adenomlar gürültülü klinik semptomları sebebiyle daha küçük boyutlarda tespit edilebilmektedirler. Adrenal korteks hücreleri kolesterol ve intrastoplazmik yağ açısından oldukça zengindir. Hipofizden salgılanan ACTH'nin etkisiyle adrenokortikotrop hücre membranında kolesterol bağımlı steroid hormon sentezinde rol almaktadır ve adrenal adenomlar kortikal tabakaların herhangi birinde ortaya çıkabilen, fonksiyonel olarak heterojen bir benign neoplazm grubudur. Bu tümörler, glukokortikoidlerin (Cushing sendromu), androjenik veya östrojenik steroidlerin (adrenogenital sendrom) veya mineraokortikoidlerin (Conn's sendromu) aşırı üretimi ile ilişkili olabilir. Görüntüleme yöntemleri ile lezyon fonksiyonu hakkında kanaat getirilemez. Tedavi protokolünün belirlenebilmesi ve efektif planlama için biyokimyal inceleme, klinik ve görüntüleme bulguları korele edilecek yaklaşımalıdır.

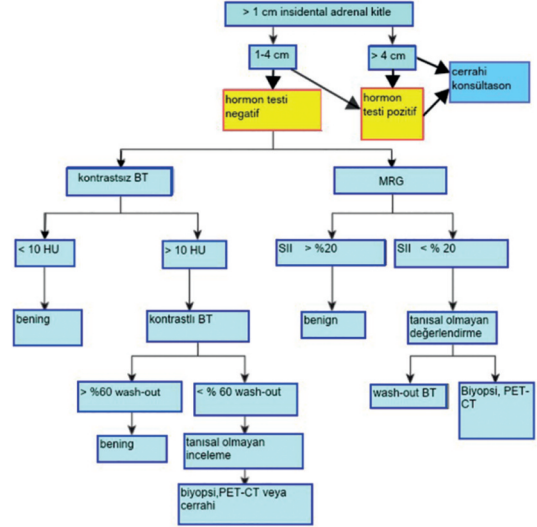
Kontrastsız BT esas olarak yağdan zengin adenomu göstermede yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Lezyon dansitesi 10 HU'den küçük düzgün sınırlı nodüller lezyonları en sık yağdan zengin adenomlar oluşturmakta olup bu kriter yağdan zengin adenomların ve diğer lezyonların ayırıcı tanısı için kullanılmaktadır (<10 HU değerlerine sahip homojen lezyon varlığında öncelikle adenom düşünülür fakat tüm adenomların % 10 ila % 40'ını, 10 HU dan daha büyük dansite değerlerine sahip yağdan fakir adenomlar olduğu unutulmamalıdır⁽²⁰⁾. Ayrıca metastazlar, primer adrenokortikal karsinom ya da feokromasitomanın yağdan fakir adenom ayırımı ortaya konulmalıdır. Bazı klinik durumlarda kontrastsız BT'deki dansitometri ile yapılan inceleme ayırıcı tanı için yetersiz kalabilir. Adenomlar ve non-adenomatöz lezyonlar ayırımında dinamik kontrastlanma ve yıkanma (wash-out) paterni yardımcı olmaktadır. Çoğu adenomatöz lezyon yağdan fakir ve yağdan zengin lezyonlar dahil İV kontrast sonrası 60. Saniyede (portal faz) zayıf-orta derece kontrastlanma gösterirken malign tümörler ve feokromastomalar güçlü kontrastlanma paterni gösterirler ancak 15. dakikadaki geç faz incelemede adenomatöz lezyonlar hızlı yıkanma gösterirken malign tümörlerin yıkanma zamanının adenomlara göre uzun olduğu izlenir. 1. dakika ve 15. dakikadaki lezyon atenuasyon değerlerinin ölçülmesi ile mutlak ve rölatif yıkanma (wash-out) değerleri hesaplanır.

$$\text{mutlak wash-out} = \frac{\text{Kontrastlı BT (60. sn) HU} - \text{Kontrastlı BT(15. dak) HU}}{\text{Kontrastlı BT (60. sn) HU} - \text{Kontrastsız BT HU}} \times 100$$

$$\text{rölatif wash-out} = \frac{\text{Kontrastlı BT (60. sn) HU} - \text{Kontrastlı BT(15. dak) HU}}{\text{Kontrastlı CT HU}} \times 100$$

Lezyonun ölçülen % 60'a eşit veya daha büyük mutlak yıkanma (wash-out) ve % 40'a eşit veya daha büyük rölatif yıkanma (wash-out) değerlerinin adrenal adenom açısından oldukça yüksek duyarlılık (% 88-% 96) ve oldukça spesifik (% 96-% 100) olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾. (Tablo 2).

Tablo 2 İnsidental adrenal kitlere yaklaşım algoritması



Genel olarak kontrastsız BT ve kontrastlı BT ile yapılan incelemelerin asıl amacı malign ve benign lezyonu tanımlamak olup malign ve benign lezyonların görüntüleme kriterleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3 İnsidental olarak rastlanan adrenal kitle lezyonlarında malignite kriterleri

	BENİGN	MALİGN
Boyut	<3 cm	>3 cm
Şekil	Yuvarlak, düzenli	Kalın, irregüler
Lipid oranı	Yüksek	Düşük
Büyüme hızı	Yavaş	Hızlı
Kontrastsız BT dansitesi	<10 HU lipidden zengin >10 HU lipidden fakir	>10 HU
Kontrast tutulum paterni	Hızlı tutulum ve Hızlı yıkanma	Değişken tutulum ve yıkanma
%Mutlak wash-out	>%60	<%60
Rölatif wash-out	>%40	<%40
T2 MRG sinyali	Düşük	Yüksek
MRG de out-off faz sekansta Sinyal kaybı	>%30	<%30

Conn Sendromu

Conn sendromu olarak da bilinen primer hiperaldosteronizm, hipertansiyona ve genellikle hipokalemiye yol açan, aldosteronun aşırı salgılanması ve baskılanmış renin aktivitesi ile karakterize bir hastalıktır. Primer hiperaldosteronizm, tek taraflı aldosteron üreten bir adenom veya bilateral adrenal hiperplazi sonucu oluşabilir. Adenomlar cerrahi olarak tedavi edilirken ve adrenal hiper-

lazı medikal olarak yönetildiğinden, adenom ve hiperplazi ayırımı net olarak ortaya konulması gerekir. İnce kesit (2.0-2.5mm) BT rekonstrüksiyonu kullanılması önemlidir; çünkü aldosteron üreten adenomların çoğu 2 cm'den daha küçük boyutlara sahiptir. Hiperaldosteronizm varlığında tek taraflı nodül rastlanması aldosteron üreten adenom akla gelmelidir. Adrenal nodül yokluğunda bilateral ekspanzil adrenal bezler izlenmesi olasıdır ve adrenal hiperplaziye bağlı primer hiperaldosteronizm düşünülmelidir⁽²¹⁾.

Cushing Sendromu

Hiperkortikolizm ile karakterize Cushing sendromu vakaları büyük bölümü ekzojen glukokortikoid artışı sonucu gelişir. Endojen Cushing sendromu ise nispeten nadirdir. Cushing vakalarının %80-85 i ACTH bağımlı, %15-20 si ise ACTH bağımsız gelişir⁽²²⁾.

ACTH'a bağlı hiperkortizolizm nadiren ektopik ACTH kaynağına bağlı olsa da vakaların %75-85'inde ACTH salgılayan bir hipofiz adenomu sonucu gelişir ve Cushing hastalığı olarak adlandırılır. ACTH üreten hipofiz adenomuna ya da ektopik ACTH kaynağına bağlı adrenal hiperplazi görüntüleme bulguları arasında anlamlı farklılık izlenmemekle beraber sıklıkla kitle oluşturmaksızın bilateral diffüz ekspanzyon şeklinde ortaya çıkarlar⁽²³⁾.

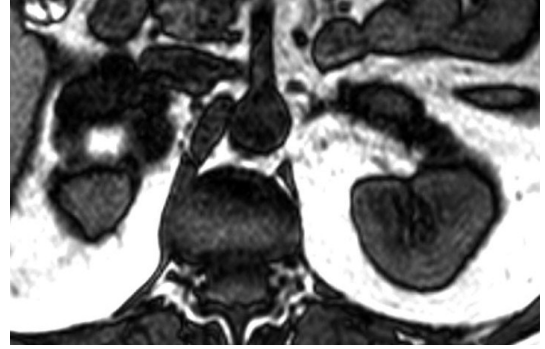
ACTH'ye bağlı Cushing sendromu hemen her zaman primer adrenal hastalıktan kaynaklanır. En sık hiperfonksiyonel adrenal adenoma, nadiren de adrenal kortikal karsinoma sekonder görülür. ACTH ya bağlı Cushing sendromunun tanısı öncelikle klinik, biyokimyasal, hormonal ve histopatolojik kriterlere dayanmaktadır. ACTH-bağımsız makronodüller hiperplazi, adrenallerin kesitsel görüntülemesinde dramatik bir görünüme sahip olan, 5 cm'ye kadar olan makronodüller ile birlikte genişlemiş bilateral adrenal bezlerin ortaya çıkması ile seyreden nadir bir hastalıktır (Resim 5).

Adrenokortikal Karsinom (AKK)

Adrenokortikal karsinomlar, adrenal korteksin nadir görülen malign bir tümörü olup, sıklığı milyonda 1-2'dir. Prevelansı erkeklerde ve kadınlarda eşit olup yaşamın dördüncü ila beşinci yılında ortaya çıkar⁽²⁴⁾. Tümör boyutları büyüktür ve tipik olarak tanı anında metastaz yapmış olabilir⁽²⁵⁾. Beckwith-Wiedemann sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Carney kompleksi ve ailesel adenomatöz polipozis coli sendromu gibi genetik sendromlarla sıklıkla ilişkisi izlenmiştir.

Adrenokortikal karsinomlar, vakaların yaklaşık %60'ında fonksiyoneldir, ancak çocuklarda (yaklaşık

%85) erişkinlere (%15-30) göre daha yüksek sıklıkta görülürler. Fonksiyonel adrenokortikal karsinomlar Cushing sendromu, feminizasyon, virilizasyon veya hiperandrojenizm ile kendini gösterir. Non-fonksiyonel adrenokortikal karsinomlar ise genellikle metastatik evrede tanı alırlar⁽²⁶⁾.



Resim 5: Sağ adrenal gland out-of-faz incelemesi. Sağ adrenal gland korpus ve krustlarında multinodüler kalınlık artışı.

Adrenokortikal karsinomların dansitesi kontrastsız BT'de 10 HU değerinin üzerindedir ve tipik olarak mutlak yıkanma değeri <%60, relatif yıkanma değeri <%40 ölçülür⁽²⁷⁾.

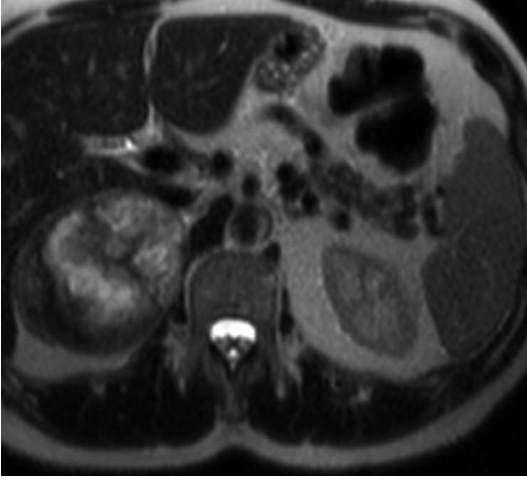
MRG'de adrenokortikal karsinomlar düşük T1 ve heterojen yüksek T2 sinyal intensitesi göstermektedir. Hemorajik alanlar yüksek T1 sinyal intensitesi gösterebilir (Resim 6). Nadiren, adrenokortikal karsinomlardaki intrasitoplazmik yağ varlığı kimyasal shift incelemede out-of-faz görüntülerde sinyal kaybı gösterebilirler⁽²⁸⁾. Lokal invazyon, vasküler tutulum veya metastaz gibi agresif özellikler görülebilir. Bu kitleler renal ven, IVC ve sağ atriuma intraluminal invazyon gösterebilir. IVC tutulumu % 9-19 arasında bulunur ve sağ taraftaki AKK'larda daha sık görülür. Vasküler tutulum açısından multiplanar MRG ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Metastazlar sıklıkla akciğerlere, karaciğere, lenf nodlarına ve kemiklere olur. Karaciğer metastazları tipik olarak hipervaskülerdir.

AKK 18 FDG-PET-BT ile yapılan incelemede tipik olarak yüksek FDG tutulumu gösterir ve adenom ile ayırımı %100 duyarlılık ve %88 özgüllük ile yapılabilir. Ayrıca PET-BT ile evreleme ve kemoterapiye cevap değerlendirilmesi yapılabilir⁽²⁹⁾.

Adrenal Metastaz

Adrenal gland, zengin sinüzoidal kan akımı nedeniyle metastatik hastalıklarda sık tutulur. Bilinen primer malignitesi olan hastalarda, saptanan adrenal kitlelerin %38 ile %50'sinde metastatik tutulum gösterilmiştir⁽³⁰⁾. En sık metastaz yapan tümörlerin başında akciğer, böb-

rek, kolon, meme, özofagus, pankreas, karaciğer ve mide gelir. Adrenal metastazlar en sık BT, MRG ve FDG PET / BT ile görüntüleme ile tespit edilir.



Resim 6: Sağ sürenal gland lokalizasyonunda T2A incelemede santralinde nekrotik alanlar barındıran ve periferik anatomik yapılara invaziv görünümde izlenen dev kitle lezyon mevcut olup patolojik değerlendirmede primer adrenokortikal tümör tanısı almıştır.

Metastazların BT dansiteleri tipik olarak, kontrastsız BT de 10 HU dan yüksektir ve genel olarak geç fazda belirgin yıkanma göstermezler. Bu lezyonların mutlak yıkanma değerleri %60'ın, rölatif yıkanma değerleri ise %40'ın altındadır⁽³¹⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Moore K, Agur A (2010) *Clinically oriented anatomy*. Lippincott Williams and Wilkins, pp 292-301.
- (2) Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ. *Imaging of adrenal masses*. *Eur J Radiol* 2002; 41 (2): 95-112.
- (3) Kenney PJ, Robbins GL, Ellis DA, et al: *Adrenal glands in patients with congenital renal anomalies: CT appearance*. *Radiology* 1985; 155: pp. 181-182.
- (4) Krebs TL, Wagner BJ. *The adrenal gland: radiologic-pathologic correlation*. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997; 5 (1): 127-46.
- (5) Blake MA, Holalkere NS, Boland GW. *Imaging techniques for adrenal lesion characterization*. *Radiol Clin North Am* 2008; 46: 65-78, vi.
- (6) Fujiyoshi F., Nakajo M., Fukukura Y., et al: *Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: comparison of*

MR görüntülemesinde metastazlar genellikle T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak izlenir. Kontrast madde uygulamasından sonra heterojen kontrastlanma gösterirler (Resim 7). İntrasitoplazmik yağ içeren metastatik lezyonlar dışında out-of-faz incelemede in-faz incelemeye göre sinyal kaybı göstermezler⁽³²⁾.



Resim 7: Koronel kesit batın BT görüntüsünde, kolanjiyokarsinom tanısı olan hastada her iki adrenal bezde nodüler ekspansiyona yol açan santralinde nekrotik komponentleri bulunan metastatik lezyonlar

- four methods of quantitative evaluation*. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: pp. 1649-1657.
- (7) Welch TJ, Sheedy SP, Sheedy PF, II: *Adrenal glands*. In Haaga JR, Boll DT, editors: *CT and MRI of the whole body*, ed 5, Philadelphia, 2008, Mosby, pp 1813-1862.
- (8) Bagheri B, Maurer AH, Cone L, et al. *Characterization of the normal adrenal gland with 18F-FDG PET/CT*. *J Nucl Med* 2004; 45 (8): 1340-3.
- (9) Petersilka M., Bruder H., Krauss B., et al: *Technical principles of dual source CT*. *Eur J Radiol* 2008; 68: pp. 362-368.
- (10) Venkatanarasimha N, and Roobottom C: *Intense adrenal enhancement: A feature of hypoperfusion complex*. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: pp. W82.
- (11) Song JH, Chaudhry FS, and Mayo-Smith WW: *The incidental adrenal mass on CT: Prevalence of adrenal disease in 1, 049 consecutive adrenal*

- masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: pp. 1163-116.)
- (12) C. E. Higham, J. J. Coen, Giles W. L. Boland *The Adrenals in Oncology, Adrenal İmaging*, NJ. Humana Press 2009; 4 65-79.
- (13) Young WF: *Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med* 2007; 356: pp. 601-610.)
- (14) *Adrenal Masses: Characterization with Combined Unenhanced and Delayed Enhanced CT* Elaine M. Caoili et al. *Radiology* 2002; 222: 629-633.
- (15) Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al. *Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. Radiology* 1996; 200: 743-747.
- (16) Vick CW, Zeman RK, Mannes E, et al: *Adrenal myelolipoma: CT and ultrasound findings. Urol Radiol* 1984; 6: pp. 7-13.)
- (17) Rao P, Kenney PJ, Wagner BJ, et al: *Imaging and pathologic features of myelolipoma. Radiographics* 1997; 17: pp. 1373-1385.)
- (18) Pereira J. M., Sirlin C. B., Pinto P. S., et al: *CT and MR imaging of extrahepatic fatty masses of the abdomen and pelvis: techniques, diagnosis, differential diagnosis, and pitfalls. RadioGraphics* 2005; 25: pp. 69-85.)
- (19) Johnson P. T., Horton K. M., and Fishman E. K.: *Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls. RadioGraphics* 2009; 29: pp. 1333-1351.
- (20) Patel SM, Lingam RK, Beaconsfield TI, et al: *Role of radiology in the management of primary aldosteronism. Radiographics* 2007; 27: pp. 1145-1157.
- (21) Patel SM, Lingam RK, Beaconsfield TI, et al: *Role of radiology in the management of primary aldosteronism. Radiographics* 2007; 27: pp. 1145-1157.
- (22) Nieman LK, GB: *Cushing's syndrome. In DeGroot LJ (eds): Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 1995. pp. 1741-1770.*
- (23) Sohaib SA, Hanson JA, Newell-Price JD, et al: *CT appearance of the adrenal glands in adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: pp. 997-1002.
- (24) Ansquer C, Scigliano S, Mirallie E, et al: *18F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: A prospective multicenter evaluation. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(9): 1669-1678, 2010.
- (25) Fishman E. K., Deutch B. M., Hartman D. S., et al: *Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. AJR Am J Roentgenol* 1987; 148: pp. 531-535.
- (26) Bharwani N., Rockall A. G., Sahdev A., et al: *Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. Am J Roentgenol* 2011; 196: pp. W706-W714.)
- (27) Fassnacht M., Libe R., Kroiss M., et al: *Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: pp. 323-335.
- (28) Ng L., and Libertino J. M.: *Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. J Urol* 2003; 169: pp. 5-11.
- (29) Takeuchi S, Balachandran A, Habra MA, et al: *Impact of (18)F-FDG PET/CT on the management of adrenocortical carcinoma: Analysis of 106 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: pp. 2066-2073.
- (30) Chong S, Lee KS, Kim HY, et al: *Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: Diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. Radiographics* 2006; 26: pp. 1811-1824.
- (31) Caoili E. M., Korobkin M., Francis I. R., et al: *Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology* 2002; 222: pp. 629-633.
- (32) Namimoto T., Yamashita Y., Mitsuzaki K., et al: *Adrenal masses: quantification of fat content with double-echo chemical shift in-phase and opposed-phase FLASH MR images for differentiation of adrenal adenomas. Radiology* 2001; 218: pp. 642-646.



ADRENOKORTİKAL KARSİNOMALARDA NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Dr. Sertaç Asa

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Özet

Adrenokortikal kanser (AKK), adrenal korteksten kaynaklanan kötü prognozla seyreden nadir bir neoplazmdir. İnsidental olarak başka endikasyonlar için yapılan çekimlerde tespit edildiği gibi hormon hipersekresyonu ve kitle etkisi ile de saptanabilir. Endokrin etkilerinin değerlendirilmesi, kapsamlı evreleme ve başarılı rezeksiyon hastalığın seyri açısından önemlidir. Geniş cerrahi rezeksiyona rağmen nüks ve uzak metastazlar sık görülür. Bu nedenle hastalığın doğru şekilde evrenmesi/yeniden evrenmesi tedavi yönetimi açısından önemlidir. Kontrastlı BT ve MR şüpheli adrenal kitle değerlendirmesinde ve AKK rezektabilitesinin belirlenmesinde ilk aşamada kullanılır. Güncel çalışmalar FDG PET/BT (Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi)'nin malignite şüpheli adrenal kitlelerin değerlendirmesinde ve uzak metastaz araştırmada kullanılabileceğini desteklemektedir. Ayrıca PET için ¹¹C veya SPECT / BT için ¹²³I ile etiketlenmiş metomidat, adrenal kitlenin karakterize edilmesine izin verir. Bu derlemede, AKK'de nükleer tıp görüntüleme yöntemleri anlatılmaktadır.

Abstract

Adrenocortical cancer (ACC) is a rare neoplasm with a poor prognosis originating from adrenal cortex. It can be detected with hormone hypersecretion symptoms and mass effect or is incidentally noticed as an adrenal lesion on imaging for different indications. Evaluation of endocrine effects, through staging and successful resection are important for the course of the disease. For this reason, the correct staging / re-staging of the disease is important in terms of treatment management. Contrast-enhanced CT and MRI are used in the evaluation of suspected adrenal mass and in the initial stage of determination of ACC resectability. Recent studies suggest that FDG PET / CT can be used in the evaluation of malignancy, suspected adrenal masses, and distant metastasis. Also, the metomidate labeled with ¹²³I for ¹¹C for PET or for SPECT / CT allows the characterization of the adrenal mass. In this review, nuclear medicine imaging techniques are described for ACC imaging.

Giriş

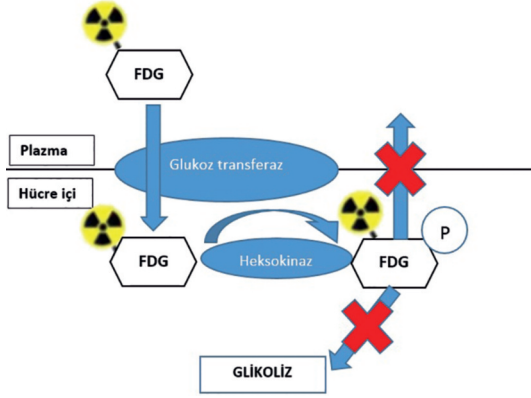
Adrenal kortikal karsinom (AKK) her yıl milyonda 1-2 vaka insidansı olan nadir bir malignitedir^(1,2). Erken tanı ve tedavinin prognozu büyük ölçüde etkilediği agresif seyirli bir kanserdir. Adrenal kortikal karsinom hastalarının çoğunda kitle etkisi, steroid hormon fazlalığı veya abdominal dolgunluk belirtileri gibi semptomları

www.kanservakfi.com

vardır, ancak AKK'li hastaların% 15'i asemptomatikdir ve insidental olarak teşhis edilir⁽³⁾. İnsidental olarak saptanan lezyonların % 4.7'sini AKK oluşturur⁽⁴⁾.

Pozitron emisyon tomografisi, çekirdeğinden pozitron yayan radyonüklitler ile biyokimyasal olayların (glikoz metabolizması, aminoasit metabolizması, DNA sentezi, reseptör ekspresyonu, vb.) değerlendirildiği ve ke-

sisel olarak görüntülediği bir nükleer tıp yöntemidir. Flor-18 FDG malign hücrelerde benign hücrelere oranla daha belirgin birikim gösteren bir glukoz analogudur. Bu fenomen Warburg tarafından 1956'da tanımlanmış olup malign hücrelerdeki glukoz transporter artışına dayanmaktadır^(5,6). Hücre içine alınan F-18-FDG heksokinaz enzimi ile fosforlanır ve hücre dışına çıkamaz. Ayrıca glukoz fosfataz aktivitesi düşük olduğundan ve glikoliz reaksiyonuna katılmadığından hücre içinde zamanla birikir. (Şekil-1) Glukoz metabolizmasını gösteren F-18-FDG ile visüel (artmış, yoğun, çok yoğun) ve semikandidatif değerlendirme yapılabilir. Maksimum standart uptake değeri (SUDmax) ilgili alandaki (region of interest) maksimum aktivite tutulumunu gösteren en sık kullanılan semikandidatif parametredir. İlgili alandaki radyoaktivite konsantrasyonunun hastaya enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına oranlanması ile hesaplanır^(7,8).

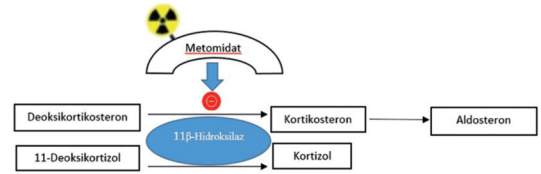


Şekil-1 Glukoz ve FDG'nin hücre içine taşınması ve metabolik basamaklar

Fizyolojik adrenal glandlar 0,95 ile 2,46 arasında değişen SUVmax değeri ile karaciğer aktivitesinden düşük seviyede hafif metabolizma gösterirler⁽⁹⁾. Adrenokortikal kanserler ise yüksek FDG afinitesine sahip olup artmış-çok yoğun metabolizma gösterirler⁽¹⁰⁾. Glukoz metabolizmasını gösteren F-18 FDG dışında adrenal spesifik radyofarmasötikler de AKK görüntülemesinde kullanılabilir. Adrenal kortekste sentezlenen kortizol ve aldosteron'un sentez basamaklarından olan 11 β -hidroksilaz enzimini metomidat inhibe eder. (Şekil-2) Metomidat pozitron yayan C-11 veya F-18 ile birleştirildiğinde PET'de görüntülenebilir. Ayrıca metomidat I-123 ile birleştirilirse gama kameralarda kullanılabilir^(11,12).

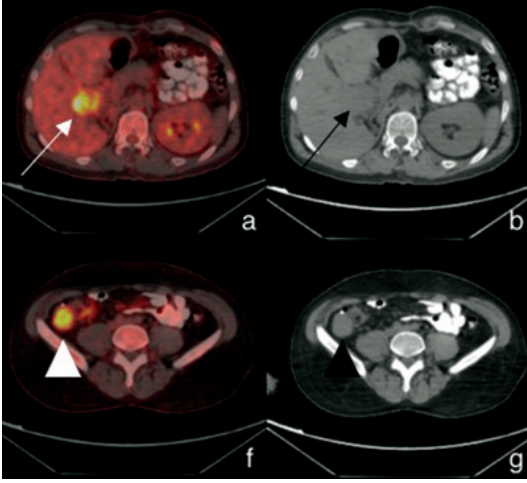
Adrenokortikal kanserler nadir görüldüğünden başta FDG olmak üzere yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda FDG PET'in AKK'de duyarlılığı %82 ile %100 arasında değişmektedir (Şekil-3). Mittal ve arka-

daşlarının 2017 FDG PET ve konvansiyonel görüntülemeler (USG, kontrastlı BT ve MR) çekilen 48 hasta (evreleme ve yeniden evreleme) ile yaptığı karşılaştırmalı retrospektif çalışmada; evrelemede duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negative prediktif değer ve doğruluk FDG PET'de %100, %100, %100, %100 ve %96.4 iken konvansiyonel görüntülemelerde %96.3, %100, %100, %50 ve %92.8 olarak bulundu. Ayrıca yeniden evrelemede duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk FDG PET için %100, %91.7, %93.7, %100 ve %96.3 bulunurken konvansiyonel görüntüleme için %86.6, %83.3, %86.6, %83.3 ve %85.2 saptandı⁽¹³⁾. Bunların dışında FDG PET ile kontrastlı BT'nin karşılaştırıldığı 28 hastalık çalışmada duyarlılık FDG PET için %90 iken kontrastlı BT'de %88 olarak bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Ancak Tessonier ve ark.'ı AKK'da FDG tutulumunun genel ve hastaliksız sağ kalım ile korele olmadığını göstermiştir⁽¹⁵⁾.



Şekil-2 Adrenal kortekste sentez basamakları ve metomidat inhibisyonu

Glukoz metabolizmasını gösteren FDG PET dışında adrenal kortekste sentezlenen hormonların sentez basamağını inhibe eden metomidat gama ya da PET kameralarında AKK görüntülemesinde kullanılabilir. Khan ve ark.'ları 2003 yılındaki prospektif çalışmada AKK metastazlarını göstermede C-11 Metomidat PET'in BT'ye benzer duyarlılıkta olduğunu bildirmiştir (%86 / %90.5)⁽¹⁶⁾. Ayrıca 76 hastalık diğer bir prospektif çalışma C-11 Metomidat PET'in adrenal korteks kaynaklı lezyonları non-kortikal lezyolardan yüksek duyarlılık (%89) ve özgüllük (%96) ile ayırt etmesine karşın korteks kökenli lezyonlarda benign adenom/malign karsinom ayırımının yapılamadığını göstermiştir⁽¹⁷⁾. Siklotron ürünü olan C-11 kısa yarı ömrü (20 dakika) nedeniyle yaygın kullanılamamaktadır. Bunların dışında yarı ömrü uzun (13 saat) olan I-123 Metomidat gama kameralarda kullanılabilir. Kreissl ve ark.'larının I-123 Metomidat ile yaptığı prospektif çalışmada lezyon bazlı değerlendirmede duyarlılık %38 ve özgüllük %100 olarak bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Hahner ve ark.'larının I-123 Metomidat çalışmasında adrenal korteks kaynaklı lezyonları non-kortikal lezyolardan %89 duyarlılık ve %85 özgüllük ile ayırt edildiğini bildirmiştir⁽¹⁹⁾.



Şekil-3 Adrenokortikal karsinoma tanısı ile opere olmuş 35 yaşında erkek hastada yeniden evreleme amaçlı çekilen FDG PET/BT'de aksiyal PET/BT füzyon (a, f), aksiyal BT (b, g), aksiyal PET (c, h) ve PET Maximum Intensity Projection (MIP) (i) görüntülerinde karaciğer hilusunda (ok) ve abdomende sağ alt kadranda çekum lateralinde (ok başı) yerleşimli yoğun metabolik metastatik lezyonlar saptandı.

KAYNAKLAR

- (1) Song, J. H., et al.: Current status of imaging for adrenal gland tumors. *Surgical Oncology Clinics*, 2014. 23 (4): p. 847-861.
- (2) Shin, Y. R., et al.: Imaging features of various adrenal neoplastic lesions on radiologic and nuclear medicine imaging. *American Journal of Roentgenology*, 2015. 205 (3): p. 554-563.
- (3) Libé, R.: Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2015. 3: p. 45.
- (4) Young Jr, W. F.: The incidentally discovered adrenal mass. *New England Journal of Medicine*, 2007. 356(6): p. 601-610.
- (5) Warburg, O.: On the origin of cancer cells. *Science*, 1956. 123 (3191): p. 309-314.
- (6) Else, T., et al.: Adrenocortical carcinoma. *Endocrine reviews*, 2013. 35 (2): p. 282-326.
- (7) Zhuang, H., et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. in *Seminars in nuclear medicine*. 2002. Elsevier.
- (8) Schoder, H., et al.: Clinical implications of different image reconstruction parameters for interpretation of whole-body PET studies in cancer patients. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2004. 45 (4): p. 559.
- (9) Bagheri, B., et al.: Characterization of the Normal Adrenal Gland with¹⁸F-FDG PET/CT. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2004. 45 (8): p. 1340.
- (10) Mackie, G. C., et al.: Use of (18F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. 91 (7): p. 2665-2671.
- (11) Zettinig, G., et al.: Positron emission tomography imaging of adrenal masses: 18 F-fluorodeoxyglucose and the 11 β -hydroxylase tracer 11 C-metomidate. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2004. 31 (9): p. 1224-1230.
- (12) Hahner, S., et al.: (123I) Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. 93 (6): p. 2358-2365.
- (13) Mittal, B., et al.: F-18 FDG PET/CT in patients with adrenocortical carcinoma-A tertiary care

- centre experience. *Journal of Nuclear Medicine*, 2017. 58 (supplement 1): p. 122-122.
- (14) Leboulleux, S., et al.: Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. 91 (3): p. 920-925.
- (15) Tessonnier, L., et al.: 18F-FDG uptake at initial staging of the adrenocortical cancers: a diagnostic tool but not of prognostic value. *World journal of surgery*, 2013. 37 (1): p. 107-112.
- (16) Khan, T. S., et al.: 11 C-metomidate PET imaging of adrenocortical cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2003. 30 (3): p. 403-410.
- (17) Hennings, J., et al.: (11C) metomidate positron emission tomography of adrenocortical tumors in correlation with histopathological findings. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. 91 (4): p. 1410-1414.
- (18) Kreissl, M. C., et al.: (123I) Iodometomidate imaging in adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. 98 (7): p. 2755-2764.
- (19) Hahner, S., et al.: Functional characterization of adrenal lesions using (123I) IMTO-SPECT/CT. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. 98 (4): p. 1508-1518.



ADRENOKORTİKAL KANSERLERDE CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Ahmet Cem Dural

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Özet

Adrenokortikal kanser toplumda nadiren görülmesine karşın kötü prognozlu bir tümördür. İlk dekad ve beşinci dekada pik yapan bimodal bir yaş dağılımı söz konusudur. Bazı kalıtsal kanser sendromları ile ilişkili olabilmektedir. Hastaların yaklaşık %60'ında tümör fonksiyonel olup %35 olguda tümörden birden fazla hormon salınımı söz konusudur. İlk tanı konulduğunda olguların %30-40'ında uzak metastaz görülür. Tedavi yönetiminin belirlenmesinde evreleme son derece önemlidir. Lokal nüks ve uzak metastaz riskinin yüksek olması nedeniyle ilk cerrahide R0 rezeksiyon yapılması hastanın sağkalımı açısından büyük önem taşımaktadır. Onkolojik prensiplere uygun olarak tümörün en-blok, gerekirse komşu organlar ile birlikte çıkartılması adrenokortikal kanserlerde cerrahi tedavinin esas amacıdır.

Abstract

Adrenocortical cancer is seen rarely in the population but is associated with a poor prognosis. The age distribution is bimodal and is mostly seen in first and 5th decades. It may be associated with some hereditary cancer syndromes. In 60% of patients the tumor can be functional and 35% of them secretes more than one hormone. There is a distant metastasis in 30-40% of patients at the time of diagnosis. Staging is crucial for the management of the disease. Because local recurrence and distant organ metastasis are seen in a large proportion of patients, R0 resection in first surgery is essential for survival. According to oncologic principles; en-bloc resection including adjacent organ resection if necessary is the main purpose of the surgical management.

Giriş

Adrenokortikal kanserler (AKK) toplumda nadir görülen ve oldukça agresif seyirli tümörlerdir. Tüm dünyada yıllık insidans milyonda 1-2 civarındadır. Adrenokortikal kanserler için yaş dağılımı iki dönemde yükselmektedir: İlki çocukluk çağında, genellikle 5 yaş altında, diğeri ise 4-5. dekadlar arasındadır^(1,2). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (K/E= 1, 5-2, 5/1). Bazı çalışmalar bu farkı östrojenin proliferatif etkisine bağlasa da sebebi net olarak belirlenememiştir⁽³⁾.

Her ne kadar tanı anındaki evresi önemli ise de biyokimyasal ve klinik olarak geniş bir çeşitlilik gösteren

mesisi, çoğunlukla sporadik olmasına karşın bazı kalıtsal kanser sendromları ile ilişkili olabilmesi sebebi ile son 20 yıldır prognozunda anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Tanı konulan tüm hastalar için ortanca sağkalım iki yıl civarında olup, rezektabl olgularda 5 yıllık genel sağkalım %40 civarındadır^(4,5). Adrenokortikal kanserler, tüm kanser ölümlerinin %0,2'sinden sorumludur^(6,7). Tüm bu olumsuz prognostik durumuna rağmen yine de multimodal, hedefe yönelik tedaviler geliştirilmekte, cerrahi teknikte yapılan bazı değişiklikler ile hastaların klinik sonuçlarında kısıtlı iyileşme elde edilebilmiştir.

Klinik Prezantasyon

Adrenokortikal kanserlerin erişkin dönemde ortanca görülme yaşı 55 civarındadır⁽⁸⁾. Çocukluk çağı tümörlerinden farklı olarak çoğunlukla sporadik olarak görülür de bazı kalıtsal kanser sendromları ile ilişkili olabilir (Tablo 1). Erişkin yaşta görüldüğünde çocukluk çağı AKK'lerine göre daha agresif seyirlidir; bölgesel lenf nodları ve komşu organları infiltre etme eğilimli olup tanı anında uzak metastaz (özellikle karaciğer, akciğer ve kemik) görülebilir⁽⁷⁾.

Tablo 1. Adrenokortikal Kanser ile ilişkili başlıca kalıtsal sendromlar^(9,10).

Adrenokortikal Kanser ile ilişkili kalıtsal sendromlar	
Konjenital Adrenal Hiperplazi	Nörofibromatozis tip 1
Li-Fraumeni Sendromu	Familiyal Adenomatöz Polipozis
Beckwith-Wiedemann Sendromu	Lynch Sendromu
Multipl Endokrin Neoplazi 1	Carney Kompleksi
McCune Albright Sendromu	

Sporadik veya ailevi olmasından bağımsız olarak AKK'ler fonksiyonel bir endokrinopati şeklinde, non-fonksiyone ancak kitle basısına bağlı bulgular ile ya da kesitsel görüntülemelerde saptanan non-fonksiyone bir adrenal kitle olarak karşımıza çıkabilmektedir^(7,8). Olguların yaklaşık %60'ında kitle fonksiyonel olup^(1,8), sıklıkla hızlı gelişen Cushing ile birlikte virilizasyon bulguları ile ortaya çıkmaktadır⁽⁷⁾. Tek başına Cushing Sendromu AKK olgularının %45'inde mevcut^(1,8) olup Cushing Sendromu ile birlikte virilizasyon %25 civarında görülür^(1,8,11). Fonksiyonel kitlelerde klinik belirtiler genellikle sekrete edilen hormon ile ilişkili olarak çeşitlilik gösterebilirken, non-fonksiyonel kitlelerde daha çok karın ve bel ağrısı, karında ağrısız kitle, kilo kaybı, halsizlik-yorgunluk, bulantı-kusma, nefes darlığı, derin ven trombozu gibi klinik belirtiler görülür.

Tanısal Yaklaşım

Dikkatli bir anamnez ve detaylı fizik muayene ile feokromositoma, hiperaldosteronizm, hiperandrojenizm ve Cushing Sendromu belirti ve bulguları araştırılmalıdır. Kanda ve idrarda tümöre ait fonksiyon testlerinin istenmesi gerekir. Adrenal androjen (özellikle dihidro epiandrostenedion sülfat (DHEA-S) ve 17 hidroksi progesteron) tetkiklerinin istenmesi yararlı olacaktır^(12,13). Kesitsel görüntüleme tetkiklerinden Bilgisayarlı Tomografi (BT) tek başına adenom ile AKK'i ayırtedebilir^(4,5,14). Tomografiye ilave olarak yapılacak Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme çevre dokulara invazyon ve damar invazyonu açısından faydalı olabilir⁽⁸⁾.

Kitlenin boyutu malignite açısından en değerli göstergedir. Karsinomlar sıklıkla 6 cm üzerinde lezyonlar olarak saptanırlar⁽⁷⁾. Dolayısı ile, tümörün boyutu ma-

lignite belirteci olarak kullanılabilir; ≥ 4 cm tümörlerde duyarlılık %96, özgünlük %51 iken, ≥ 6 cm tümörlerde duyarlılık %90, özgünlük %78'dir⁽⁷⁾. Görüntüleme boyut dışında maligniteyi düşündürülen diğer bulgular; şekil düzensizliği ve belirsiz kitle sınırı, doku heterojenitesi ve tümör içi kanamadır⁽⁷⁾. Yapılan görüntülemelerde özellikle tek taraflı kitlelerde saptanan şüpheli bulguların varlığında Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) uygulanabilir, yüksek düzeyde (18F) florodeoksiglukoz (18FDG) tutulumu AKK için neredeyse tipiktir, bir çok çalışmada benign olgularda da tutulum izlenmekle birlikte malign olgularda yüksek oranda 18FDG tutulumu saptandığı gözlenmiş, hatta non-fonksiyone adrenal kiteli 26 hastalık bir seride malign olguların tümünde yüksek FDG tutulumu saptanmasına karşın, hiçbir benign olguda tutulum izlenmemiştir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Evreleme

Birçok evreleme sistemi ve modifikasyon sistemi önerilmesine rağmen günümüzde özellikle MacFarlane, Amerikan Kanser Komitesi Birliği (American Joint Committee on Cancer - AJCC) TNM ve Avrupa Adrenal Tümör Çalışma Grubu (European Network for the Study of Adrenal Tumors - ENSAT) evreleme sistemleri kullanılmaktadır^(7,12,18). ENSAT sınıflaması sadece uzak metastaz varlığını Evre IV olarak tanımlamaktadır; TNM evreleme sistemi 8. versiyonun yayımlanmasına kadar bundan farklı olarak lokal ileri hastalığı da (T3 N1 veya T4 N0-1) Evre IV olarak tanımlamakta olup, son güncellemesinde ENSAT ile benzer şekilde sadece uzak metastaz varlığını Evre IV olarak tanımlamıştır^(12,18,19). (Tablo 2).

Tablo 2. Evreleme sistemlerinin karşılaştırması

Evre	TNM Evreleme Sistemi (AJCC/UICC 7. Versiyon)	TNM Evreleme Sistemi (AJCC/UICC 8. Versiyon)	ENSAT Sınıflaması
Evre I	T1, N0, M0	T1, N0, M0	T1, N0, M0
Evre II	T2, N0, M0	T2, N0, M0	T2, N0, M0
Evre III	T1-2, N1, M0 T3, N0, M0	T1-2, N1, M0 T3-4, N0-1, M0	T1-2, N1, M0 T3-4, N0-1, M0
Evre IV	T3, N1, M0 T4, N0-1, M0 Herhangi T, Herhangi N, M1	Herhangi T, Herhangi N, M1	Herhangi T, Herhangi N, M1

TNM: Tümör, nod, metastaz; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control; ENSAT: European Network for the Study of Adrenal Tumors.

Alman AKK Kayıt Sistemi'nde yer alan 416 hastanın verileri TNM (8. Versiyon) evreleme sistemi ve ENSAT sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; Evre I için sağ kalım %82 iken Evre II'de %61, Evre III'te %50 olup uzak metastaz varlığında (Evre IV) bu oran %13 olarak hesaplanmıştır⁽²⁰⁾. Asare ve ark, 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada sınıflama sistemine yaşın ilave edilmesi

ile (<55 ve >55) evre I ve II AKK hastalarında genel sağkalım tahmininin daha doğru yapılabileceğini vurgulamışlardır⁽²¹⁾.

Ameliyat Öncesi Hazırlık

Adrenokortikal kanser ön tanılı hastaların yönetiminin III. basamak referans merkezlerde yürütülmesi önerilmektedir. Ameliyat öncesi dönemde tüm biyokimyasal ve görüntüleme tetkiklerinin multidisipliner bir şekilde değerlendirilmesi doğru tedavi planı yapılmasında önemli rol oynamakta olup, cerrahinin deneyimli bir endokrin cerrahi ekibi tarafından yapılması inkomplet rezeksiyon veya tümör saçılması gibi prognozu olumsuz etkileyebilecek durumların önüne geçebilir^(22, 23).

Ameliyat öncesinde yapılan fonksiyonel değerlendirmeye göre steroid profilaksisi gerekli olabilir⁽²⁴⁾. Komşu organ invazyonu, damar invazyonu gibi cerrahinin boyutunu değiştirebilecek durumların ameliyat öncesinde detaylı olarak ortaya konulması şarttır. Hastalara mutlaka profilaksi amaçlı düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanmalıdır⁽²⁵⁾. Antibiyotik profilaksisi özellikle Cushing Sendromu varlığında gereklidir⁽²⁵⁾.

Hasta Onamı

Hastadan alınacak ameliyat onamı detaylandırılmalı, planlanan cerrahideki potansiyel ilave organ rezeksiyonlarına ait bilgileri içermeli, potansiyel sonuçları, sağkalım bilgileri hasta ile paylaşılmalıdır⁽¹²⁾. Onam formu tümör tarafına göre değişmekle beraber özellikle splenektomi, distal pankreatektomi, nefrektomi, bağırsak rezeksiyonu, vena kava inferior (VKİ) rezeksiyonu veya trombus nedeniyle yapılacak venotomi'yi (VKİ trombüsü için) içermelidir⁽²⁵⁾.

Cerrahi Tedavi

Komplet cerrahi rezeksiyon (R0) günümüzde hala AKK için temel küratif tedavi yaklaşımıdır⁽²⁶⁾. Bu nedenle potansiyel olarak rezektabl kabul edilen Evre I - III hastalıkta ilk yaklaşım en-blok cerrahi rezeksiyon olmalıdır. Bu rezeksiyonun başarısı AKK'in kapsül bütünlüğü bozulmamış olarak, cerrahi sınırları negatif olacak şekilde cerrahinin tamamlanması ile mümkündür⁽⁸⁾. Multiviserel infiltrasyon varlığında ilave organ rezeksiyonu gerekebileceğinden dolayı genellikle transabdominal cerrahi önerilmektedir^(8, 12, 27). Ancak özellikle 10 cm üzeri sağda yerleşen tümörlerde torakoabdominal yaklaşıma da tercih edilebilir⁽⁷⁾.

İnsidental saptanan adrenal kitlelere ait risk faktörlerinden olan kitle boyutu yıllar içerisinde yapılan kılavuz güncellemelerinde 4'ten 6 cm'e çıkmış olup, son za-

manlarda bunu destekleyen ve laparoskopik adrenaletominin uygulanabilirliğini popülarize eden bir çok makale yayınlanmaktadır^(7, 28-31). Nitekim, Mihai ve ark, 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada AKK riskinin daha küçük boyutlu kitleler ile karşılaştırıldığında 8 cm üzeri kitlelerde çok daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır⁽³²⁾. Kılavuzlardaki bu liberal boyut eşiği değişikliklerinden dolayı laparoskopi günümüzde büyük kitleler için daha sık uygulanmakta olup, güvenli ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir^(30, 31). Yine de AKK için laparoskopinin yeri oldukça kısıtlı olup (<6 cm, ENSAT I ve II), en-blok rezeksiyon, tümör doku bütünlüğünün bozulmaması, tümörün endoskopik torba ile çıkartılması gibi temel onkolojik prensiplere uyulması önerilmektedir⁽¹²⁾. Ameliyat öncesi lokal invazyon varlığı veya lenf nodu metastazı mevcut ise (ENSAT III) laparoskopi önerilmemektedir^(7, 12). Komplet rezeksiyon yapılan hastalarda tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde 5 yıllık ortalama sağkalım %32-48 arasında rapor edilmiştir⁽⁷⁾.

Yüksek şüpheli adrenal kitle veya AKK tanısı mevcut olan olgularda lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Lenf nodu diseksiyonu minimum periaortal ve renal hilus düzeyindeki lenf nodlarını içermelidir^(8, 12). Düşük öneri düzeyi ile de olsa tümörün ipsilateralindeki çölyak, süperior mezenterik, para-aortik, para-kaval lenf nodlarının da rezeksiyonu önerilmektedir⁽¹²⁾. Elbette radyolojik olarak saptanan veya cerrahi sırasında palpe edilen tüm lenf nodlarının da rezeksiyonu gereklidir⁽¹²⁾. Böbrek üst pol komşuluğu sebebi ile AKK'in böbrek dokusuna invazyon sık olup bu durumda ipsilateral böbreğin rezeksiyonu gerekebilmektedir. Bununla beraber, invazyon bulgusu yok ise ipsilateral böbreğin rutin rezeksiyonu önerilmemektedir⁽¹²⁾. Böbrek, karaciğer, pankreas, dalak, duodenum, kolon, ince bağırsak ve mide potansiyel olarak invazyon görülebilecek yapılar olup, invazyon varlığında tümör multiviserel en-blok olarak çıkarılmalıdır^(7, 8, 12). Karaciğer metastazı varlığında metastaz(lar) çıkarılabilecek ise aynı seansta çıkarılması önerilmektedir⁽⁷⁾. Vena kava inferior infiltrasyonu söz konusu ise VKİ rezeksiyona dahil edilebileceği gibi, trombus varlığında trombektomi uygulamak gereklidir. Bu durumda venö-venöz by-pass veya kardiyopulmoner by-pass gerekli olabilir^(25, 27, 33).

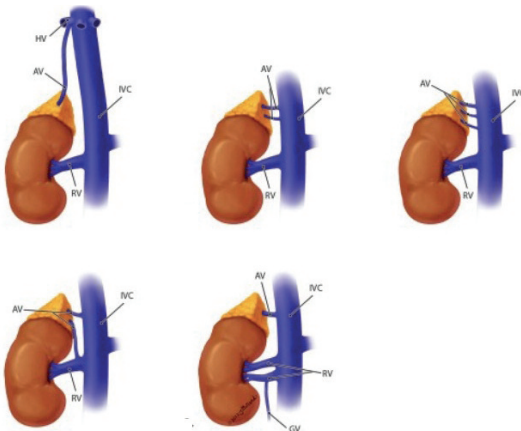
Diğer bazı kanser türlerinde rezektabl olmayan metastatik ve lokal nüksler için R2 rezeksiyon veya debülking cerrahisi fayda gösterse de AKK için inkomplet cerrahinin sağkalım üzerine yararı ile ilgili yeterli çalışma yoktur o nedenle de kılavuzlar tarafından önerilmemektedir⁽¹²⁾. Ancak; medikal tedaviye yanıtız aşırı büyük ve semptomatik ya da fonksiyonel kitlelerde kabul edilebilir bir morbidite olması koşulu ile eğer kitlenin

en az %80'i çıkartılabilecek ise o zaman R2 rezeksiyon veya debulking cerrahisi AKK için bir seçenek olabilir^(7, 12). Palyatif cerrahi uygulanırken fonksiyonel organların rezeksiyonuna karar vermeden önce yarar-zarar ilişkisi gözletilmelidir^(4, 8). Cerrahi rezeksiyon, lökorejyonel ve lokal ileri olgularda olduğu kadar nüks olgular için de ilk planda düşünülmemelidir^(7, 8, 12).

Cerrahi Teknik

Sağ Adrenalektomi

Transabdominal (Anterior) yaklaşımda, laparoskopiden farklı olarak supin pozisyonda yapılan orta hat insizyonu, subkostal insizyon veya daha geniş bir erişim için Chevron insizyonu tercih edilebilir. Daha iyi bir görüş elde edilmesi için, hasta supin pozisyonda iken ipsilateral taraf hafifçe sırttan desteklenebilir^(27, 34). Sağ adrenalektomi için ilk önce; karaciğer süperiora doğru veya triangüler ligaman kesilerek sağ lob mediale doğru ekarte edilebilir. Böylece adrenal kitle, VKİ ve böbrek periton üzerinden rahatça görülebilir. Genellikle hepatic fleksurunun serbestlenmesi, kimi zaman da duodenumun Kocher manevrası ile serbestlenmesi ameliyat alanında daha geniş bir görüş sağlayabilir. Tercihen, peritonun, VKİ sınırından ayrılarak retroperitoneal alana girilmesi uygun olur^(25, 34). Vena kava inferior ile kitle arasında oluşturulacak diseksiyon planı güven ile ilerlemeyi sağlar. Adrenal ven bazı varyasyonlar içermekle beraber (Resim 1) genellikle VKİ'un postero-lateral yüzünden dökülür. Benign kitlelerde olduğu gibi tümörün genellikle fonksiyonel olması nedeniyle diseksiyon planı eğer izin veriyor ise adrenal venin bulunarak bağlanması veya kliplenmesi önerilmektedir. Ancak diseksiyon planı buna izin vermiyor ise tümör bütünlüğünü bozmayacak bir plan oluşturularak ameliyata devam edilmelidir.



Resim 1. Sağ Adrenal ven varyasyonlarının şematik görünümü⁽³⁵⁾. (Kısaltmalar: HV; Hepatik ven, AV; Adrenal ven, IVC; Vena kava inferior, RV; Renal ven, GV; Gonadal ven)

Küçük kitleler dışında böbreğe direkt invazyon varlığında AKK için rezeksiyon sınırı sağ böbrek ile birlikte, Gerota fasyasından adrenal beze kadar olan tüm perirenal ve perirenal yağlı dokuyu da kapsayacak şekilde olmalıdır. Nefrektomi planlanıyor ise, hepatic fleksura, duodenum ve sağ böbrek tümü ile ortaya konulup serbestlenmelidir. Rezeksiyon alanı dahilindeki tüm VKİ segmenti ortaya konulmalıdır. Retroperitoneal boşlukta diseksiyon böbrek alt polünden başlayarak lateralden mediale doğru olmalıdır. Üreter ortaya konulmalı, bağlanıp kesilmelidir. Sağ gonadal venler VKİ'da drene olduğu alana kadar görülmeli ve korunmalıdır. Ardından renal damarlar bağlanıp kesilir. Tüm bu işlemlerin güvenliği için gereklilik halinde klempaja kolaylık olması amacı ile VKİ dönülüp asılabilir⁽³⁴⁾.

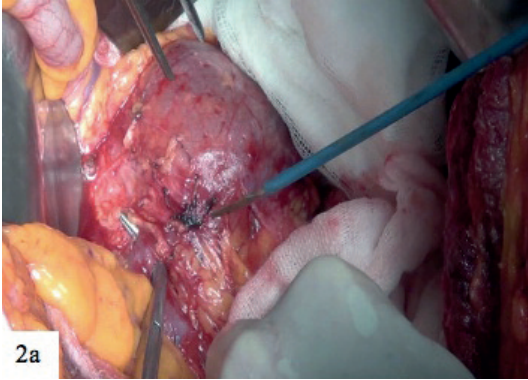
Karaciğerin de kısmi olarak rezeksiyonu gerekli ise karaciğerin de mobilize edilmesi gerekir. Lateral triangüler ligaman kesilir, karaciğer diyaframdan serbestlenerek mobilize edilir, sağ triangüler ligaman da kesilir. Eğer VKİ invazyonu şüphesi var ise en baştan VKİ subdiaphragmatik seviyeden dönülerek kontrol altına alınmalıdır. Diyafram krusuna yaklaştıkça diseksiyonun daha titiz yapılması herhangi bir vasküler yaralanmanın önüne geçer, VKİ'ün dönülerek asılmasını ve gerekli hallerde klemp edilmesini kolaylaştırır. Eğer infrarenal VKİ ilk aşamada ortaya konulmuşsa, VKİ ile tümör arasında bir plan oluşturacak şekilde proksimale doğru diseksiyona devam edilmelidir^(36, 37). Karaciğer rezeksiyonu için tümör kapsül bütünlüğünü bozmayacak bir diseksiyon planı elde edilmelidir. Karaciğere direkt invazyon genellikle sağ hepatektomi veya kısıtlı da olsa bir veya birkaç segmentin rezeksiyonunu gerektirebileceğinden karaciğer cerrahisinde deneyimli bir cerrahın ameliyata dahil olmasında fayda vardır^(25, 27, 34, 36).

Sol Adrenalektomi

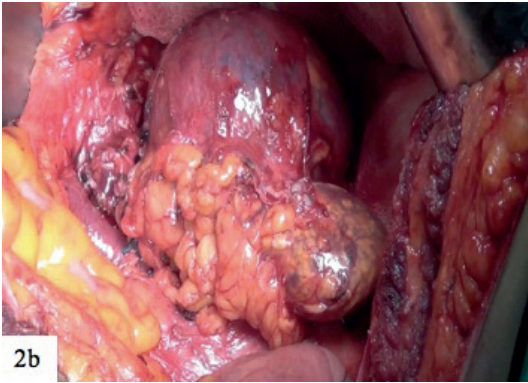
Sağ adrenalektomiye benzer olarak sol adrenalektomide de supin pozisyonda yapılan orta hat insizyonu, sol subkostal insizyon veya daha geniş bir erişim için Chevron insizyonu tercih edilebilir. Yine hasta supin pozisyonda iken ipsilateral taraf hafifçe sırttan desteklenebilir⁽³⁴⁾. Sol adrenal kitleye iki şekilde erişim söz konusudur. İlkinde splenik fleksura ve gastrokolik ligaman açılarak inen kolonun serbestlenmesi gerekir. Mezokolon tamamen serbestlendiğinde Treitz ligamanı ve duodenumun 4. kıtası tamamen görülebilir. Bu diseksiyon sırasında mezokolon arter ve venlerinin yaralanmamasına dikkat edilmelidir^(25, 34). Ardından splenorenal ligaman kesilerek dalak superiora, böbrek inferiora doğru ekarte edilerek adrenal kitle sınırlarını ortaya konulmalıdır (Resim 1). Adrenal kitleyi diğer bir ortaya koyma yaklaşımı

ise büyük omentum üzerinden yapılan insizyon ile bursa omentalis girilerek transvers mezokolonun soluna düşülmesidir. Bu yöntem ile pankreas kuyruğu üzerindeki periton açılarak, pankreas dalak ile birlikte süperiora doğru retrakte edilebilir. Elbette dalak veya pankreas infiltrasyonu varlığında kolonun mediale düşürülmesi, ardından lateralden mediale doğru en-blok multiviseral rezeksiyon planı oluşturulması daha uygun olacaktır^(9, 25, 27, 34).

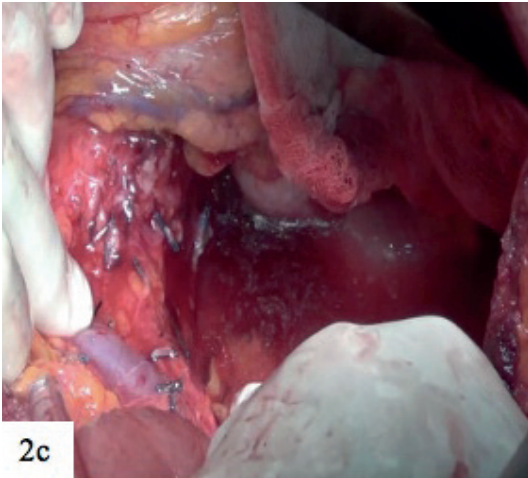
Eğer böbrek invazyonu mevcut ise sol nefrektomi gerekecektir; bu durumda diseksiyona planı böbrek alt polünden oluşturulmalı, lateralden mediale doğru ilerlenmelidir. Sol üreter ortaya konulmalı, bağlanıp kesilmeli,



2a



2b



2c



2d

Resim 2. Sol yerleşimli AKK için adrenalectomi. 2a: Diseksiyon planı oluşturulması ve adrenal venin dönümlü kliplenmesi. 2b: Periadrenal yağ doku ile birlikte en-blok rezeksiyon. 2c: Rezeksiyon sonrası adrenalectomi loju; inferior-lateral sınır renal ven, süperior sınır ise pankreas postero-inferioru, taban quadratus lumborum kas planı, süperior lateralde kliplenmiş arter pleksusu. 2d: Rezeksiyon sonrası piyesin görünümü (Ameliyat ve piyes resmi İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, A Servisi arşivinden alınmıştır.)

yine sol gonadal ven ortaya konularak sol renal ven distalinden bağlanıp kesilmelidir. Geniş bir adrenal tümör söz konusu ise pankreas kuyruğunun tümör infiltrasyonu söz konusu ise distal pankreasın rezeksiyona dahil edilmesi gerekir. Dalak infiltrasyonu olmasa da genellikle distal pankreatektomi ile birlikte splenektomi de gerekebileceği akılda tutulmalıdır⁽²⁵⁾.

Pankreas rezeksiyonu için onkolojik prensiplere sadık kalınacak şekilde rezeksiyon hattı planlanmalı ve güvenli cerrahi için distal pankreas bütünüyle ortaya konulmalıdır. Bunun için splenokolik ve gastrokolik ligamanlar kesilmeli, ardından kısa gastrik venler bağlanıp kesilmelidir. Daha sonra inferior mezenterik venin (İMV) ortaya konulması ve İMV'in solunda kalacak şekilde edilerek pankreas gövdesi altında bir tünel oluşturulması gereklidir. Süperior mezenterik ven (SMV) genellikle oluşturulan bu cerrahi planın sağında yer alır. Pankreas süperiora doğru kaldırılarak posterior yüzü ortaya konulur. Pankreasın dorsal venleri bağlanıp kesilerek splenik venden ayrılır. Splenik ven ve arter ayrı ayrı ortaya konulur. Daha sonra pankreas gövdesi güvenle transeke edilebilir. Pankreas transeksiyonu için genellikle lineer stapler kullanılır⁽³⁸⁾. Lineer stapler kullanılacak ise genellikle 2,5 mm dış kalınlığı olan vasküler stapler tercih edilmelidir. Eğer stapler kullanılmayacak ise transeksiyon sonrası fistül riskini en aza indirmek için pankreas duktusu ayrı olarak sütüre edilerek kapa-

tılmalıdır⁽³⁸⁾. Splenektomi de yapılacak ise ince splenik arter, ardından splenik ven bağlanıp kesilir. Bu damarsal yapılar sütür kullanarak veya klip yardımı ile bağlanıp, kesilir⁽³⁹⁾.

Lenfadenektominin Rolü

Diğer solid organların aksine AKK'lerde bölgesel lenfadenektomi cerrahinin geleneksel bir parçası olamamıştır. Ancak ameliyat sonrasında kimi serilerde %85'lere varan yüksek lokal nüks oranları bildirilmiş olması lenfadenektomi endikasyonlarını ve genişliğini tartışılır hale getirmiştir⁽⁸⁾. Literatürde lenf nodu pozitifliği ile ilgili makale sonuçları oldukça heterojendir. Nitekim Amerikan Ulusal Kanser verileri ve Alman AKK Kayıt Sistemi'ne ait retrospektif veriler cerrahi spesimlerde lenf nodu pozitifliğini %26 olarak belirlenmiştir⁽⁸⁾. Oysa lenf nodu pozitifliği otopsi serilerinde %68'lere çıkmaktadır^(4, 40, 41). Reibetnaz ve ark. tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada lenfadenektominin daha doğru bir evreleme şansı vermesinden ötürü hastalara daha agresif adjuvan tedavi rejimleri uygulanması ile daha iyi sonuçlar elde edilebildiği vurgulanmıştır⁽⁴¹⁾. Miller ve Doherty ise bu elde edilen iyi sonuçları tek başına lenfadenektomiden ziyade lenfadenektomi ile beraber yapılan geniş rezeksiyonlar ile de ilişkilendirmişlerdir⁽⁴²⁾.

Nodal yayılım ile ilgili çalışmalarda genellikle ilk ameliyat sırasında çıkartılan renal hiler lenf nodları dışında, lokal nüks olgularında en sık ipsilateral aortokaval lenf nodlarında tutulum olduğu görülmüştür^(43, 44). Bu bulguların ışığında, Gajoux ve ark. AKK cerrahisinde standardizasyon önerisi olarak aortik hiatus seviyesinden renal ven seviyesine kadar ipsilateral aortokaval, çölyak, periadrenal ve perirenal lenf nodlarının çıkarılması gerektiğini savunmuşlardır⁽⁴⁵⁾. Sonuç olarak, Avrupa Endokrin Cerrahisi Derneği (European Society of Endocrine Surgeons-ESES) ile ENSAT'ın ortak olarak gerçekleştirdikleri panel sonucunda oluşturulan ve 2017 yılında British Journal of Surgery'de yayımlanan AKK'lerin cerrahi yönetimi ile ilgili kılavuzda lenfadenektominin periadrenal, renal hilus, tümörün ipsilateralindeki çölyak, süperior mezenterik ve aortokaval lenf nodlarını içermesi önerisinde bulunulmuştur⁽¹²⁾.

İpsilateral Nefrektomi

Her ne kadar geçmişte böbreğe direkt invazyonun tam ekarte edilemeyeceğine dayanılarak ipsilateral nefrektomi önerilmekte idi ise, yakın zamanda yayımlanan bir çok çalışma ile direkt invazyondan bağımsız yapılan rutin nefrektominin lokal nüks, uzun dönem genel sağkalım ve hastalısız sağkalım açısından avantajının olmadığı gösterilmiştir⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. Son yayımlanan kılavuzlar

net bir şekilde nefrektomiye sadece direkt invazyon varlığında önermektedirler^(12, 29).

Damar İnvazyonu

Direkt böbrek invazyonundan daha sık karşılaşılan bir durum ise adrenal vena veya sağ yerleşimli tümörlerde VKİ'da tümör trombüsü bulunmasıdır. Olguların nerede ise %25'inde trombüs ile karşılaşılabılır⁽⁴⁵⁾. Adrenal venin sağda daha kısa olması nedeni ile VKİ'a direkt dökülmesi nedeni ile VKİ trombüsü bu olgularda görülebilmektedir. Trombüs varlığında venotomi ile trombektomi veya vena kava rezeksiyonu ve sonrasında rekonstrüksiyonu gerekebilir^(45, 50). Trombüs segmentinin uzunluğuna göre ameliyat stratejisi belirlenmelidir; basit klempaj ve trombektomi sonrası primer tamirden kardiyopulmoner by-pass gerektirebilecek VKİ rezeksiyonu ve greft ile rekonstrüksiyon gerektirebilecek durumlar söz konusu olabilir^(33, 50, 51). Sol adrenal ven trombüsü varlığında ise sol adrenal venin renal vene drene olmasından ötürü sol ipsilateral nefrektomi gerekebileceği akılda tutulmalıdır⁽⁴⁵⁾. Mayo Kliniği'nde yapılan bir çalışmada majör damar trombüsü varlığının sağkalım üzerine etkisi araştırılmış, VKİ'da trombüs bulunmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım %40 bulunurken, VKİ'da trombüsü olan hastalarda bu oran %0 bulunmuştur⁽⁵²⁾.

Metastatik Hastalık ve Nükste Cerrahinin Rolü

Adrenokortikal kanserli hastaların ilk tanı anında nerede ise üçte birinde uzak organ metastazı bulunmaktadır⁽⁸⁾. Metastaz varlığında metastazektominin sağkalımı artırdığı, adjuvan tedaviye yanıtı artırdığı kabul edilmektedir, dolayısı ile metastazektomi yapılması önerilmektedir⁽⁵³⁾. Özellikle tanı anında akciğer veya karaciğer metastazı olan hastalarda primer cerrahi ile eş zamanlı metastazektomi ile R0 rezeksiyon şansı olan hastalarda metastazektominin mutlaka yapılması önerilmektedir⁽¹²⁾.

Buna karşın, R0 rezeksiyon yapılan hastalarda bile ilk iki yılda lokal nüks veya uzak organ metastazı %60'lara varan oranda görülebilmektedir^(53, 54). Bu hasta grubunda ise en iyi sağkalımın; ilk ameliyatında R0 rezeksiyon yapılmış, düşük Ki67 indeksi olan ve nüksün cerrahi sonrası ilk 12 aydan sonra görüldüğü hastalarda olduğu bildirilmiştir⁽¹²⁾. Nükste rezeksiyon ve yeni metastaz varlığında tekrarlayan metastazektomilerin de yine sağkalım üzerine olumlu etkileri vardır^(55, 56).

Adrenokortikal Karsinomlarda Minimal İnvaziv Cerrahinin Rolü

Günümüzde minimal invaziv cerrahi her alanda gün geçtikçe genişleyen endikasyonlar ile uygulanmaktadır. Benzer şekilde adrenal cerrahisinde de bir önceki dekada göre daha büyük tümörler özellikle referans merkez-

lerde laparoskopik ve hatta robotik olarak çıkarılmaktadır. Kılavuzlar her ne kadar boyut kriterine eskisine oranla daha liberal yaklaşırsa da belli sınırlamalar mevcuttur ve kılavuzlarda güçlü öneri düzeyleri ile açıkça belirtilmiştir^(12,29). 2017 yılında Avrupa Endokrin Cerrahi

Derneği'nin Avrupa Adrenal Tümör Çalışma Grubu ile ortak yayınladığı AKK kılavuzlarında laparoskopik cerrahi <6 cm tümörler ve ENSAT I ve II olgular ile sınırlandırılmıştır. Nüks olgularda ise laparoskopi kesinlikle önerilmemektedir⁽¹²⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003; 169: 5.
- (2) Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2027.
- (3) Xiao XR, Ye LY, Shi LX, et al. Diagnosis and treatment of adrenal tumours: a review of 35 years' experience. *Br J Urol* 1998; 82: 199.
- (4) Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 2008; 113 (11): 3130-6.
- (5) Kutikov A, Mallin K, Canter D, et al. Effects of increased cross-sectional imaging on the diagnosis and prognosis of adrenocortical carcinoma: analysis of the National Cancer Database. *J Urol* 2011; 186 (3): 805-10.
- (6) Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7 (6): 323-35.
- (7) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Available online: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20180516162338-2018-05-16tbl_kilavuz162330.pdf
- (8) Chagpar R, Siperstein AE, Berber E. Adrenocortical cancer update. *Surg Clin North Am.* 2014 Jun; 94 (3): 669-87.
- (9) Else T. Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 351 (1): 66-70.
- (10) Raymond VM, Everett JN, Furtado LV, et al. Adrenocortical carcinoma is a Lynch syndrome-associated cancer. *J Clin Oncol* 2013;31: 3012-8.
- (11) Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000; 88: 711.
- (12) Gaujoux S, Mihai R; joint working group of ESES and ENSAT. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *Br J Surg.* 2017 Mar; 104 (4): 358-376.
- (13) Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 273.
- (14) Sangwaiya MJ, Boland GW, Cronin CG, et al. Incidental adrenal lesions: accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT-10-minute delayed imaging protocol revisited in a large patient cohort. *Radiology* 2010; 256 (2): 504-10.
- (15) Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1713.
- (16) Minn H, Salonen A, Friberg J, et al. Imaging of adrenal incidentalomas with PET using (11)C-metomidate and (18) F-FDG. *J Nucl Med* 2004; 45: 972.
- (17) Maurea S, Klain M, Mainolfi C, et al. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J Nucl Med* 2001; 42: 884.
- (18) Phan AT, Grogan RH, Rohren E, Perrier ND. Adrenal Cortical Carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York* 2017. p. 911.
- (19) Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer* 2010; 46: 713.
- (20) Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 2009; 115: 243.

- (21) Asare EA, Wang TS, Winchester DP, et al. A novel staging system for adrenocortical carcinoma better predicts survival in patients with stage I/II disease. *Surgery* 2014; 156: 1378.
- (22) Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 667.
- (23) Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, et al. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. *Surgery* 1996; 119: 161.
- (24) Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4551.
- (25) Adrenocortical carcinoma and open adrenalectomy, In Watkinson SC, Scott-Coombes DM (Eds), *Tips and Tricks in Endocrine Surgery*, London, Springer-Verlag, 2014, 37-41.
- (26) Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 273.
- (27) *The Adrenal Glands*, In Townsend CM (Eds), *Sabiston Textbook of Surgery (20th Ed)*, Philadelphia, Elsevier, 2017, 963-95
- (28) Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J; American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Endocrine Surgeons. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract*. 2009 Jul-Aug;15 Suppl 1: 1-20.
- (29) Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018 Oct 1;179(4): G1-G46.
- (30) Feo CV, Portinari M, Maestroni U, Del Rio P, Severi S, Viani L, Pravisani R, Soliani G, Zatelli MC, Ambrosio MR, Tong J, Terrosu G, Bresadola V. Applicability of laparoscopic approach to the resection of large adrenal tumours: a retrospective cohort study on 200 patients. *Surg Endosc*. 2016 Aug;30(8): 3532-40.
- (31) Agrusa A, Romano G, Frazzetta G, Chianetta D, Sorce V, Di Buono G, Gulotta G. Laparoscopic adrenalectomy for large adrenal masses: single team experience. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl 1: S72-4. doi: 10.1016/j.ijso.2014.05.050. Epub 2014 May 23.
- (32) Abdel-Aziz TE, Rajeev P, Sadler G, Weaver A, Mihai R. Risk of adrenocortical carcinoma in adrenal tumours greater than 8 cm. *World J Surg*. 2015 May; 39 (5): 1268-73. doi: 10.1007/s00268-014-2912-5.
- (33) Mihai R, Iacobone M, Makay O, et al. Outcome of operation in patients with adrenocortical cancer invading the inferior vena cava-a European Society of Endocrine Surgeons (ESES) survey. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397 (2): 225-31.
- (34) Adrenals - Anterior, Posterior (Open and Laparoscopic), In Townsend CM, Evers BM (Eds), *Atlas of General Surgical Techniques (1st Ed)*, Philadelphia, Saunders - Elsevier, 2010, 88-105.
- (35) Cesmebasi A, Du Plessis M, Iannatuono M, Shah S, Tubbs RS, Loukas M. A review of the anatomy and clinical significance of adrenal veins. *Clin Anat*. 2014 Nov; 27 (8): 1253-63. doi: 10.1002/ca.22374. Epub 2014 Apr 15.
- (36) Lee JM, Lee KW, Hong SK, Yoon KC, Cho JH, Yi NJ, Suh KS. Unusual Techniques for Preserving Surgical and Oncologic Safety in Hepatectomy of Advanced Adrenal Malignancy with Vena Cava and Liver Invasion. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct; 25 (11): 3324-3325. doi: 10.1245/s10434-018-6657-5. Epub 2018 Jul 17.
- (37) Azoulay D, Andreani P, Maggi U, Salloum C, Perdigao F, Sebah M, et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: the Paul Brousse experience. *Ann Surg*. 2006; 244 (1): 80-8
- (38) Tieftrunk E, Demir IE, Schorn S, Sargut M, Scheufele F, Calavrezos L, Schirren R, Friess H, Ceyhan GO. Pancreatic stump closure techniques and pancreatic fistula formation after distal pancreatectomy: Meta-analysis and single-center experience. *PLoS One*. 2018 Jun 13; 13 (6): e0197553. doi: 10.1371/journal.pone.0197553. eCollection 2018.

- (39) *Exocrine Pancreas*, In Townsend CM (Eds), *Sabiston Textbook of Surgery (20th Ed)*, Philadelphia, Elsevier, 2017, 1520-55.
- (40) Didolkar MS, Bescher RA, Elias EG, et al. Natural history of adrenal cortical carcinoma: a clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer* 1981; 47 (9): 2153-61.
- (41) Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg* 2012; 255 (2): 363-9.
- (42) Miller BS, Doherty GM. Surgical management of adrenocortical tumours. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 282-292.
- (43) Fassnacht M, Hahner S, Polat B, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (11): 4501-4.
- (44) Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg* 2001; 136 (5): 543-9.
- (45) Gaujoux S, Brennan MF. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery* 2012; 152 (1): 123-32.
- (46) Icard P, Chapuis Y, Andreassian B, et al. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. *Surgery* 1992; 112 (6): 972-9 (discussion: 979-80).
- (47) Icard P, Louvel A, Chapuis Y. Survival rates and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 1992; 16 (4): 753-8.
- (48) Marincola Smith P, Kiernan CM, Tran TB et al. Role of Additional Organ Resection in Adrenocortical Carcinoma: Analysis of 167 Patients from the U. S. Adrenocortical Carcinoma Database. *Ann Surg Oncol*. 2018 Aug; 25 (8): 2308-2315. doi: 10.1245/s10434-018-6546-y. Epub 2018 Jun 4.
- (49) Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery* 1997; 122 (6): 1212-8.
- (50) Hedican SP, Marshall FF. Adrenocortical carcinoma with intracaval extension. *J Urol* 1997; 158 (6): 2056-61.
- (51) Meniconi RL, Caronna R, Schiratti M, et al. Adrenocortical carcinoma extending into the inferior vena cava in a patient with right kidney agenesis: surgical approach and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2012; 3 (7): 302-4.
- (52) Laan DV, Thiels CA, Glasgow A, et al. Adrenocortical carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Surgery*. 2017; 161 (1): 240-8.
- (53) Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol* 2002; 20 (4): 941-50.
- (54) Glover AR, Ip JC, Zhao JT, et al. Current management options for recurrent adrenocortical carcinoma. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 635-43.
- (55) Datrice NM, Langan RC, Ripley RT, et al. Operative management for recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol* 2012; 105 (7): 709-13.
- (56) op den Winkel J, Pfannschmidt J, Muley T, et al. Metastatic adrenocortical carcinoma: results of 56 pulmonary metastasectomies in 24 patients. *Ann Thorac Surg* 2011; 92 (6): 19



ADRENOKORTİKAL KANSERLERDE LAPAROSKOPIK CERRAHİNİN YERİ

Dr. Selen Soylu, Dr. Serkan Teksöz

Istanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet

Adrenokortikal kanserler kötü prognozla ilerleyen nadir bir malignitedir. Lokal ve lokal ileri hastalıkta tam onkolojik rezeksiyon gereklidir. İlk tam rezeksiyonu takiben, lokal veya uzak rekürens insidansı yüksektir. 10 cm'den küçük benign adrenal tümörler için laparoskopik cerrahi tercih edilirken adrenokortikal kanserler için laparoskopik yöntemi seçmek tartışmalı bir konudur. Bu yüzden yazımızda adrenokortikal kanserde laparoskopik yöntemin cerrahi ve onkolojik etkinliği sorgulanacaktır.

Abstract

Adrenocortical carcinoma is a rare malignancy with poor prognosis. For local or locally advanced disease, complete oncological resection is needed. Following initial complete resection, there is high incidence of local or distant recurrence. While for benign adrenal tumors less than 10 cm, laparoscopic surgery is the choice, for adrenocortical cancers, minimal invasive surgery is controversial. Thus, in this article, laparoscopic surgery's surgical and oncologic efficacy for adrenocortical cancer will be questioned.

Adrenokortikal kanserler, adrenal bezin korteksinden çıkan, insidansı milyonda 1-2 olan nadir kanserlerdendir. 5 yaşından önce veya 4.-5. dekatta görülür⁽¹⁾. Kadınlarda daha sık görülür. Metastatik ya da ileri evrede tanı konulabilmektedir. Adrenokortikal kanserler, sağ ve sol adrenal bezde eşit oranda ve bilateral olarak %2.4 rastlanır. Adrenal insidentalomaların %4'ünde ve 4 cm'den büyük adrenal insidentalomaların %10'unda görülür. Erken evre adrenokortikal kanserlilerde beş yıllık sağkalım %30-50'dir⁽²⁾. Lokal veya lokal ileri hastalıkta negatif sınırlı tam rezeksiyon, en iyi potansiyel tedavi şeklidir. 6 cm'den küçük adrenokortikal kanserler ve Cushing sendromuna neden olan benign adrenal tümör için laparoskopi güvenli ve etkili bir tedavidir. Minimal invazif cerrahi; az komplikasyona, az ağrıya ve kısa postoperatif hastanede kalışa neden olduğundan poplarite kazanmıştır. Güncel rehberlerde laparoskopik cerrahi, 10 cm'den küçük evre 1 ve 2 tümörler için negatif sınır sağlamak üzere geniş rezeksiyon yapılırsa kabul edilen bir cerrahi yöntem olarak görülmektedir⁽³⁾.

Adrenokortikal kanserlerde tümörün anatomik genişliği ve hormonal fonksiyonu önemlidir. Tümörün kapsül bütünlüğünü korumak, emniyetli bir operasyon için gereklidir. Sağ sürrenal kanserde sınırlı karaciğer rezeksiyonu gerekliliği, karşı taraf böbrek fonksiyonları, tümörün böbrek hilus veya üst polüne invazyon, vena kava invazyonu değerlendirilmelidir. Sol sürrenal tümörlerde ise nefrektomi, splenektomi, distal pankreatektomi ve kolektomi olasılığı bulunmaktadır.

Adrenokortikal kanserde renal ven, inferior vena cava ve adrenal vene invazyona, komşu organlara invazyondan daha fazla rastlanır⁽⁴⁻⁵⁾. Adrenokortikal kanserde en blok rezeksiyon önemli olduğundan adrenal bezin komşu organlarla birlikte çıkarılması önerilmiş olsa da komşu organ rezeksiyonunun eklenmesinin sağkalıma ek fayda sağladığı gözlenmemiştir⁽⁶⁾. Onkolojik prensiplere göre geniş cerrahi sınırla tümörün tam rezeksiyon yeterlidir. Adrenokortikal kanser vakalarının %85'inde lokal rekürens ve ancak %20'sinde lenf nodu invazyonu var-

dır^(7,8). Hastalığın evresi en önemli lenf nodu diseksiyonu belirleyicisidir ve lenf nodu invazyonu da en önemli sağkalım göstergesidir⁽⁹⁾. Lokorejyonel bölgede (para-aortik, parakaval ve ipsilateral renal hiler) lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır. Tümörün ve çevre dokuların en blok çıkarılması ve tümör kapsülünün zarar görmemesi prognoz açısından önemlidir. Laparoskopik yöntemde en blok rezeksiyon yapılsa da laparoskopik aletlerle tümörün mikroabrazyonu ve insuflasyon sonrası peritoneal sıvı hareketiyle tümör hücre diseminasyonu, karsinomatoz peritonei riskini arttırdığından onkolojik olarak kötü sonuçlara neden olduğu bazı çalışmalarda belirtilmektedir⁽¹⁰⁾. Wu ve arkadaşlarına göre de laparoskopik yöntemde, açık yöntemle göre daha fazla lokal ve peritoneal kavitede rekürens ile karşılaşılmaktadır⁽²⁾.

Hasta Seçimi

Tümör büyüklüğü, tümör fonksiyonu, görüntüleme-deki özellikler hasta seçiminde belirleyicidir. Çapı 4cm'den küçük ve nonfonksiyonel kitleler, fonksiyonel hale geldiğinde veya büyümeye başladığında rezeke edilmelidir. Çapı 4-6 cm olan kitleler, androjen veya kortizol aşırı salınımı, aldosteron ve kortizolün birlikte aşırı salınımı ve erkekte aşırı östrojen salınımı gibi şüpheli fonksiyonel özellikler veya sınırı net olmayan lezyon, MRI'da sinyal yoğunluk kaybı olmaması, 15 dakikada geç washoutun %60dan az olması gibi görüntüleme-de şüpheli bulgular yoksa lezyon laparoskopik olarak çıkarılmalıdır⁽¹¹⁾. Aşırı obez hastalarda laparoskopik girişim zor ve tehlikeli olacağından posterior yaklaşım yararlıdır. Özetle operasyon yöntemine karar verirken tümör boyutu ve preoperatif görüntüleme göz önünde bulundurulmalıdır.

Laparoskopik Yöntem

Transabdominal Laparoskopik Adrenaektomi

1992de Gagner ve arkadaşları, anterior transabdominal yaklaşımla Cushing sendromlu bir hastada 3 cm'lik sol adrenal bir lezyonu, 3.5 cm'lik sağ taraf feokromositoma ve Cushing hastalıklı bir vakada bilateral adrenal bezleri çıkarmışlardır⁽¹²⁾. Laparoskopik yöntemin; azalmış postoperatif ağrı, azalmış analjezik kullanımı, daha hızlı bir iyileşme süreci, ameliyat sonrası hastanede kalışın azalması ve maliyetin azalması açısından açığa göre daha avantajlı olduğu görülmüştür. Gagner, tümörün boyutundan ziyade neoplastik potansiyelinin ameliyat yöntemini belirlemede önemli olduğunu belirtmiştir⁽¹²⁾.

Transabdominal yaklaşımda genelde lateral dekübit pozisyon tercih edilir. Portlar subkostal kesi hattı boyunca yerleştirilir, kamera portu ise diğer portların yerleştirildiği çizgi dışında göbeğe doğru konulur. Karaciğer

sağ lobu mobilize edilir. Bu işlem vena kava görülene kadar devam edilir. Gerato fasyası açılıp vena kava ve sürrenal bez medialinden santral ven bulunana kadar küt diseksiyon yapılır. Endoskopik kliplerle santral ven ayrılır. Inferior pedikül de benzer yöntemle kesilir. Diğer yapılar aorta ve renal arterden gelen küçük damarlar olup ultrasonik kesiciyle kesilir. Solda kitlelerde de port yerleşimi benzerdir. Kolon sol fleksurası aşağı alınır. Dalak lateral yapışıklıkları ayrılır. Diseksiyon planı pankreas kuyruğunun arka kısmındadır ki pankreas yaralanmaları önlenir. Diseksiyon, sürrenal bez görülene kadar devam edilir. Erkek hastalar, Cushing sendromlular veya küçük sürrenal bezlerde sürrenal bezi saptamak zor olabilir. Bu vakalarda laparoskopik ultrason faydalıdır.

Retroperitoneal Laparoskopik Cerrahi

Adrenal bezler retroperitoneal boşlukta diyafram, psoas, quadratum lumborum kasları, sağda böbrek, inferior vena kava, karaciğer ve solda aort, pankreas, böbrek ve dalakla çevrilidir.

Anterior yaklaşım, aynı taraftaki adrenal bezlere, kontralateral adrenalere ve aort aksına geniş ulaşım alanı sağlar. Ancak insizyon uzunluğu, adrenal bezlerdeki kitleye göre daha büyüktür. Posterior yaklaşımda daha küçük bir insizyon yapılır ancak ağrı daha çok görülür. Hastaya yüzüstü pozisyon verilir. İlk port 12. kotun ucundan kot altına yerleştirilir. Diğer portlar da paras-pinal kasların lateraline arka aksiller hat hizasında yerleştirilir. Damarsal yapılar transabdominal yaklaşımla aynıdır.

Açık-Laparoskopik Yaklaşım Karşılaştırması

Minimal invazif ve açık cerrahi karşılaştırıldığında onkolojik açıdan eşit sonuçlar verip vermediği tartışma konusudur. Cerrahi yöntemler karşılaştırılırken ameliyat süresi, kan kaybı, hastanede kalış gibi cerrahi sonuçlar ile rekürens ve hastaliksız sağkalım gibi onkolojik sonuçlara bakılmalıdır. Yapılan birçok çalışmada uygun hasta seçimi yapıldığında açık ve laparoskopik yöntem arasında cerrahi ve onkolojik sonuçlarda anlamlı fark izlenmemiştir. Langenhuijens'e göre laparoskopik cerrahi, açık yöntemle karşılaştırıldığında onkolojik sonuçlar açısından güvenlidir⁽¹³⁾.

Açık ve laparoskopik cerrahi karşılaştırıldığında büyük kısmında rekürens onkolojik sonuçları ve hastaliksız sağkalım açısından fark yokken, bir kısım vakada laparoskopik cerrahi, daha kötü sonuçlar vermektedir⁽¹⁴⁾. Lokal rekürens, karsinomatoz peritonei, pozitif rezeksiyon sınırı ve rekürens zamanı açısından karşılaştırıldığında laparoskopik ve açık cerrahi yöntem arasında fark yoktur⁽¹⁴⁾.

Laparoskopik cerrahinin sonucu, tümör boyutuyla birlikte tümörün evresine de bağlıdır. Kötü onkolojik sonuçlar, operasyon şekline göre yetersiz cerrahiye bağlıdır. Cerrahi yöntem ne olursa olsun ana prensip, negatif sınırla tümör rezeksiyonu olmalıdır⁽¹⁵⁾. Mpaili ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, lokal ve lokal ileri adrenokortikal kanserlerde laparoskopik ve açık cerrahi karşılaştırıldığında cerrahi sınır negatif tam rezeksiyon onkolojik sonucu belirleyicidir⁽¹⁶⁾. Laparoskopik cerrahi; küçük tümörlerde tercih edilmelidir. Bu yöntemde kısa cerrahi süre, az intraoperatif kan kaybı, az hastanede kalış, açık cerrahiye benzer lokal rekürens beklenir. R0 rezeksiyon, rekürens, postoperatif hastaliksız sağkalım açısından açık ve laparoskopik cerrahi arasında fark yoktur⁽¹⁶⁾. Yapılan bir metaanalizde evre 1 ve 2 adrenokortikal kanserlerin postoperatif komplikasyon, R0 re-

zeksiyon ve hastaliksız sağkalım oranı açık ve laparoskopik cerrahi sonuçları benzerdir. Açık cerrahide 5 yıllık sağkalımın daha uzun olduğu izlenmiştir⁽¹⁷⁾.

Rekürrens açısından laparoskopik ve açık yöntem arasında fark olmamasına rağmen, karsinomatozis peritonei daha sık izlenir⁽¹⁸⁾.

Adrenokortikal kanserlerde hastalığa göre cerrahi yöntem seçimi önemlidir. 10 cm'den küçük adrenal tümörler için laparoskopik cerrahi açık cerrahiye benzer sonuçlar vermektedir⁽¹⁹⁾. Zografos, 10 cm'den büyük adrenal tümörlerde açık cerrahi önermektedir⁽²⁰⁾. Laparoskopik yaklaşım; R0 rezeksiyon yapılması hedeflenen, çevre dokulara invazyonun olmadığı uygun adenokortikal kanser hastalarında tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

- (1) Orlo H, Clark. *American Cancer Society. Atlas of Clinical Oncology. Endocrine Tumors. 2003. Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? Eur. J. Endocrinol. 2010; 162(6), 1147-1153*
- (2) Wu K, Liu Z, Liang J. *Laparoscopic versus open adrenalectomy for localized (stage I/2) adrenocortical carcinoma: Experience at a single, high-volume center. September 2018 Surgery. DOI: 10.1016/j.surg.2018.07.026*
- (3) Winoker J, Ahlbor D, Omidale O, Fernandez-Ranvier G. *Minimally invasive adrenal surgery: virtue or vice? Future Oncol. 2018; 14(3), 267-276*
- (4) Turbendian HK, Strong VE, Hsu M, Ghossein RA, Fahey TJ 3rd. *Adrenocortical carcinoma: the influence of large vessel extension. Surgery 2010; 148 (6), 1057-1064; discussion*
- (5) Chiche L, Dousset B, Kieffer E, Chapuis Y. *Adrenocortical carcinoma extending into the inferior vena cava: presentation of a 15-patient series and review of the literature. Surgery 2006; 139 (1), 15-27*
- (6) Icard P, Louvel A, Chapuis Y. *Survival rates and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. World J. Surg. (1992; 16 (4), 753-758*
- (7) Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Doherty GM. *Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. Surgery 2012; 152 (6), 1150-1157*
- (8) Gaujoux S, Brennan MF. *Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. Surgery 2012; 152 (1), 123-132*
- (9) Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A et al. *Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? Eur. J. Endocrinol. 2010; 162 (6), 1147-1153*
- (10) Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Doherty GM. *Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. Surgery 2012; 152 (6), 1150-1157*
- (11) *Complications in Surgery., Doherty G. Lippincott. USA, 2011*
- (12) Gagner M, Lacroix A, Bolté E. *Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. 1992; 1; 327 (14): 1033.*
- (13) Langenhuijsen J, Birtle A, Klatte T, Porpiglia F, Timsit MO. *Surgical Management of Adrenocortical Carcinoma: Impact of Laparoscopic Approach, Lymphadenectomy, and Surgical Volume on Outcomes-A Systematic Review and Meta-analysis of the Current Literature. 2016; 1 (3): 241-250.*
- (14) Machado NO, Al Qadhi H, Al Wahaibi K, Rizvi SG. *Laparoscopic Adrenalectomy for Large Adrenocortical Carcinoma. 2015 Jul-Sep; 19 (3).*

- pii: e2015. 00036. doi: 10. 4293/JSLS. 2015. 00036.
- (15) Datta J, Roses R. *Surgical Management of Adrenocortical Carcinoma An Evidence-Based Approach*. *Surg Oncol Clin N Am* 25 2016; 153-170
- (16) Mpaili E, Moris D, Tsilimigras DI, Oikonomou D, Pawlik TM, Schizas D, Papalampros A, Felekouras E, Dimitroulis D. *Laparoscopic Versus Open Adrenalectomy for Localized/Locally Advanced Primary Adrenocortical Carcinoma (ENSAT I-III) in Adults: Is Margin-Free Resection the Key Surgical Factor that Dictates Outcome? A Review of the Literature*. 2018; 28 (4): 408-414.
- (17) Sgourakis G, Lanitis S, Kouloura A, Zaphiriadou P, Karkoulas K, Raptis D, Anagnostara A, Caraliotas C. *Laparoscopic versus Open Adrenalectomy for Stage I/II Adrenocortical Carcinoma: Meta-Analysis of Outcomes*. 2015; 28 (3): 145-52. doi: 10. 3109/08941939. 2014. 987886. Epub 2014 Dec 23.
- (18) Autorino R, Bove P, De Sio M, Miano R, Micali S, Cindolo L, Greco F, Nicholas J, Fiori C, Bianchi G, Kim FJ, Porpiglia F. *Open Versus Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenocortical Carcinoma: A Meta-analysis of Surgical and Oncological Outcomes*. 2016; 23 (4): 1195-202. doi: 10. 1245/s10434-015-4900-x. Epub 2015 Oct 19.
- (19) Jurowich C, Fassnacht M, Kroiss M, Deutschbein T, Germer CT, Reibetanz J. *Is there a role for laparoscopic adrenalectomy in patients with suspected adrenocortical carcinoma? A critical appraisal of the literature*. 2013; 45 (2): 130-6. doi: 10. 1055/s-0032-1331743. Epub 2013 Jan 11.
- (20) Zografos G, Markou A, Ageli C, Kopanakis N, Koutmos S, Kaltsas G, Piaditis G, Papastratis G. *Laparoscopic surgery for adrenal tumors. A retrospective analysis*. *Hormones* 2006, 5 (1): 52-56.



ADRENOKORTİKAL TÜMÖRLER VE RADYOTERAPİ

Dr. Nuri Kaydıhan⁽¹⁾, Dr. Fazilet Öner Dinçbaş⁽²⁾

(1) Memorial Bahçelievler Hastanesi Radyasyon Onkolojisi

(2) İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet

Adrenokortikal kanserlerin tedavisinde standart tedavi cerrahidir. Ancak ileri evre hastalıkta, yüksek grad ve cerrahi sonrası rezidü varlığında adjuvan radyoterapi önerilmektedir. Adjuvan radyoterapinin lokal kontrolü arttırdığı bildirilirken, genel sağkalım üzerine net faydası gösterilememiştir. Sıklıkla gözlenen adrenal metastazların tedavisinde ise günümüz teknolojisi sayesinde cerrahiye alternatif olarak stereotaktik radyoterapi tedavi seçeneği mevcuttur. Stereotaktik radyoterapi, hastalığın kontrolünde etkin bir tedavi olmasının yanı sıra tedaviye bağlı yan etkilerin düşük oranda gözlenmesi ve non-invazif bir yöntem olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır.

Abstract

Adjuvant radiotherapy is recommended in advanced stage disease, high grade lesions and the presence of post-surgical residu in the treatment of adrenocortical cancers. Adjuvant radiotherapy has been reported to increase the local control, but overall survival contribution has not been demonstrated. In the treatment of adrenal metastases which are observed frequently, stereotactic radiotherapy as an alternative to surgical treatment option is available. Stereotactic radiotherapy is an effective treatment for disease control and widely used due to the low rate of treatment-related side effects.

Giriş

Adrenal tümörler %3-10 oranında gözlenmekte olup büyük çoğunluğunu nonfonksiyonel adrenokortikal adenomlar oluşturmaktadır. Kötü prognoza sahip olan adrenokortikal kanserler (AKK) ise çok daha nadir gözlenmektedir⁽¹⁾. AKK her yaş grubunda gözlenirse de sıklıkla iki pik halinde ortaya çıkmaktadır. İlk pik birinci dekatta iken, ikinci pik 4. dekattadır. Kadınlarda gözlenme oranı erkeklere göre biraz daha fazladır (%55-60)⁽²⁾. 5 yıllık sağkalım oranları %16-47 arasındadır. Medyan sağkalım 35. 2 ay olup, ileri evre hastalıkta bu süre bir yıldan daha kısadır^(3,4). Evreleme için daha önceleri EN-SAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) sınıflaması kullanılmaktayken, 2017 yılında güncellenen TNM AJCC (American Joint Committee on Cancer) sınıflamasında yeni bir evreleme tanımlanmıştır. Cerrahi rezeksiyon halen ilk tedavi seçeneği olarak kar-

sımıza çıkmaktadır. Ancak cerrahi sonrası hastaların büyük bir kısmında yinelemelerin gözlenmesi adjuvan tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir^(5,6).

Adjuvan Radyoterapi

Daha önceleri AKK radyobiyojik açıdan radyoterapiye dirençli kabul edilmekteydi, ancak modern radyoterapi teknikleri ile bu durumun değiştiğini görmekteyiz⁽⁷⁾. Literatüre bakıldığında adrenokortikal kanser hastalarında adjuvan radyoterapinin yerini sorgulayan sınırlı hasta içeren retrospektif yayımlar mevcuttur.

Toplam 28 AKK hastasının yer aldığı Fassnacht ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada cerrahi sonrası makroskopik rezidüsü olmayan 14 hastaya adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. Cerrahi sonrası radyoterapi almayan hastalar; rezidü durumu, Mitotane kullanımı, evre ve tümör büyüklüğüne göre birebir eşleştirme yöntemi ile se-

çilmiştir. Ortanca radyoterapi dozu 50.4Gy'dir. Radyoterapi 7 hastada postoperatif tümör lojuna uygulanırken, 7 hastada bilateral paraaortik lenf nodları da radyoterapi alanına dahil edilmiştir. Lokal yinelemeler radyoterapi alan grupta 2 hastada, radyoterapi almayan grupta ise 11 hastada gözlenmiştir. Lokal yinelemelerin %70'inden fazlası ilk 2 yıl içinde gözlenmiştir. 5 yıllık lokal yinelemesiz sağkalım radyoterapi uygulanmayan grupta %12 iken, radyoterapi alan grupta %79 olarak bulunmuştur (p<0.01). Buna rağmen genel sağkalımda istatistiksel anlamlı farklılık gösterilememiştir⁽⁸⁾. Bu hastaların uzun dönem sonuçlarına bakıldığında ise lokal yinelemelerin büyük çoğunluğunun interaortokaval bölgede olduğu gözlemiştir. Bu bölge ipsilateral lenfatik drenajın olduğu bölge olarak da bilinmektedir. Çalışma sonucunda bu bölgenin de radyoterapi sahası içine dahil edilmesi gerektiği vurgulanmıştır⁽⁷⁾.

Michigan Üniversitesinde yapılan retrospektif bir çalışmada ise, ACC tanısı ile R0/R1 rezeksiyon uygulanan ve postoperatif radyoterapi alan 20 hasta ile adjuvan radyoterapi almayan gruptan evre, cerrahi sınır, histolojik grade ve mitotane kullanım durumuna göre birebir eşleştirme yapılarak seçilen 20 hasta kıyaslanmıştır. Postoperatif ortanca 55 Gy doz tanımlanmıştır.

Ortanca 34 aylık takip süresinde lokal yineleme radyoterapi almayan grupta 12, radyoterapi alan grupta 1 hastada gözlenmiştir (p=0.0005). Ancak Fassnacht ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde genel sağkalım katkısı gösterilememiştir⁽⁹⁾.

Habra ve ark. yaptığı çalışmada ise adjuvan radyoterapi alan 16 hasta ile rezeksiyon durumu ve evresine göre birebir eşleştirme yapılarak seçilen yalnızca cerrahi uygulanan 32 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya makroskobik rezidüsü bulunan hastalar da dahil edilmiştir. Ortanca radyoterapi dozu 50.4 Gy'dir. Diğer iki çalışmadan farklı olarak, lokal yinelemeler radyoterapi alan grupta %44 iken radyoterapi almayan grupta %31.3 olarak bulunmuştur. 5 yıllık lokal yinelemesiz sağkalım radyoterapi kolunda %53 iken radyoterapi uygulanmayan kolda %67 olarak bulunmuştur (p=0.53). Tedaviler arasında belirgin sağkalım farkının olmamasının, radyoterapi uygulanan hastaların cerrahi sonrası lokal yineleme için yüksek riske sahip olmaları nedeniyle olduğu düşünülmüştür⁽¹⁰⁾.

Radyoterapi Hedef Hacim ve Doz

Tedavi öncesi tüm hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ile simülasyon işlemi yapılmaktadır. Adrenal bezler nefes ile hareket eden organlardır, bu nedenle dört boyutlu BT ile ya da 1cm den daha fazla yer değiştirme varsa nefes tutma tekniği ile çekim yapılabilir. Hastaların operasyon öncesi ve sonrasında çekilen radyolojik

tetiklerin yardımı ile tedavi alanları belirlenmektedir. Tedaviye operasyon sonrası ilk 3 ay içinde başlanması önerilmektedir⁽⁷⁾.

Operasyon sonrası makroskobik tümör kalıntısı gross tümör hacmi (GTV) olarak tanımlanmalıdır. GTV'ye ek olarak postoperatif tümör alanı ile cerrahi klipsler klinik tümör hacmini (CTV) oluşturmaktadır. CTV1 arkada diafram ve tutulum varsa torasik duvar, medialde paraaortokaval lenf nodları (tutulu ise), lateralde preoperatif tümör yayılım alanı, superiorda diafram krusları, inferior da böbrek hilusunu içerecek şekilde tanımlanmalıdır. Lenf nodu tutulumu olmayan yüksek riskli hastalarda elektif nodal ışınlama için CTV'ye paraaortokaval lenf nodlarının dahil edilmesi ile daha düşük doz tanımlanan CTV2 oluşturulmaktadır. Radyoterapi dozu için farklı fraksiyon dozları tercih edilse de, sıklıkla günlük 1.8-2 Gy'lik fraksiyon dozları kullanılmaktadır. CTV2'ye minimumum 40 Gy doz tanımlaması sonrasında CTV1 için 60 Gy dozlara çıkılması önerilmektedir^(7,9).

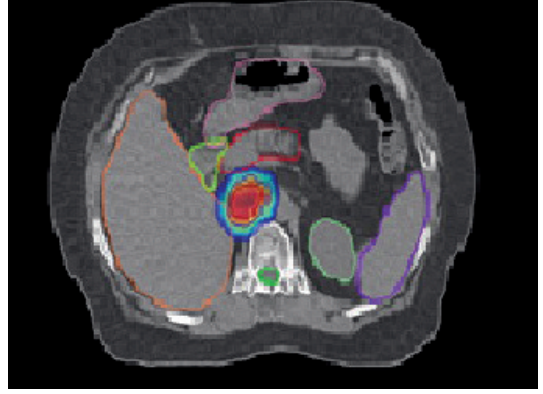
Sonuç olarak, postoperatif radyoterapi cerrahi sonrası makroskobik ya da mikroskobik kalıntısı olan hastalarda, T3-4 veya nodal tutulumu olan evre III hastalıkta ya da yüksek gradeli hastalıkta önerilmektedir. Adjuvan radyoterapi lokal kontrol üzerine sınırlı katkı sağlamaktayken, yapılan çalışmalarda sağkalım avantajı gösterilememiştir. AKK tanılı hastalarda adjuvan radyoterapinin yerinin araştırıldığı daha geniş hasta sayılı, randomize ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Adrenal Metastaz

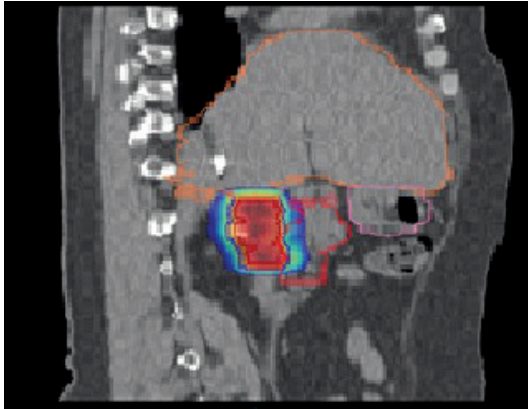
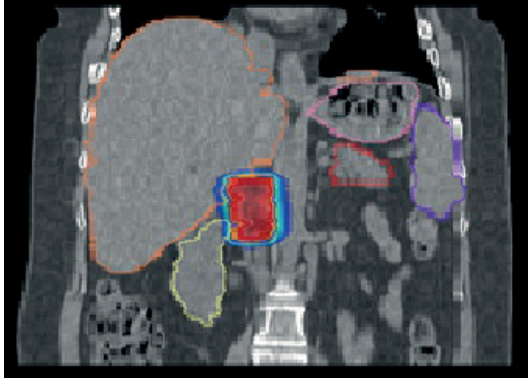
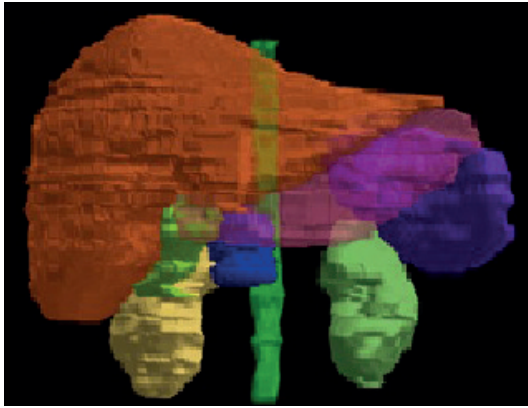
Adrenal bezler zengin sinüzoidal damarsal beslenmeleri nedeniyle diğer organ tümörlerinin sıklıkla metastaz yaptığı yerlerden biridir. Başta akciğer kanseri olmak üzere malign melanom, meme, böbrek, mide, karaciğer ve kolon kanseri de sıklıkla metastaz yapabilmektedir⁽¹¹⁾. Otopsi serilerinde adrenal metastaz sıklığı %13-35 arasında değişmektedir⁽¹²⁾. Geçmişte semptomatik halde tespit edilen adrenal metastazlar, günümüzde radyolojik tetkiklerin daha yaygın kullanılması sayesinde daha erken dönemde asemptomatik aşamada tespit edilebilmektedir⁽¹³⁾. Bu durum adrenal metastazların tedavisinde değişikliğe yol açmıştır. Sınırlı sayıda metastaza sahip oligometastatik hastalıkta palyatif tedaviler yerini lokal ablatif tedavilere bırakmış böylece progresyonsuz ve genel sağkalımlarda iyileşme gözlenmiştir⁽¹⁴⁾. İzole adrenal metastazlarda cerrahi, radyofrekans ablasyon (RFA), kriyoterapi, mikrodalga ablasyon (MWA) veya sterotaktik beden radyoterapisi (SBRT) gibi farklı tedavi seçenekleri mevcuttur.

SBRT adrenal metastazların definitif tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Non-invazif olması seçilmiş hastalarda cerrahi tedaviye alternatif oluşturmaktadır. Kon-

vansiyonel radyoterapiden farkı radyobiyojik açıdan daha yüksek dozların hedef hacme yönlendirilmesidir. Hedefin kenarında dozun hızla azalması ile çevre normal dokulara zarar vermeden tedavi uygulanabilmektedir. Tek fraksiyon ile tedavi yapılabileceği gibi 3-5 fraksiyonlu tedaviler de uygulanabilir⁽¹⁵⁾. Her tedavi öncesinde alınan görüntüler ile hastanın tedavi öncesi çekilen simülasyon filmleri kıyaslanarak tedavi alanının doğruluğu tespit edilmektedir. Bu yöntem görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT) olarak adlandırılmaktadır ve SBRT uygulamalarında büyük öneme sahiptir. Sürrenal metastaz nedenli SBRT uygulanan hastanın radyoterapi alanı ve doz dağılımı Resim-1'de verilmiştir.



Resim-1: Sürrenal metastaz nedenli SBRT uygulanan hastanın radyoterapi alanı ve doz dağılımı



İtalya Floransa Üniversitesi'nden Casamassima ve ark. yaptığı 48 hastanın yer aldığı çalışmada, primeri akciğer, kolon, meme kanseri olan adrenal metastazlara 3 fraksiyonda 36 Gy doz tanımlanmıştır. Medyan 16.2 aylık takip sonucunda genel sağkalım ilk yıl için %39.7, ikinci yıl için %14.5 olarak verilmiştir. Lokal başarısızlık 2 hastada gözlenirken, 1 ve 2 yıllık lokal kontrol %90 olarak bildirilmiştir. Ancak 48 uzak başarısızlık gözlenmiş olup, 1 yıllık hastaliksiz kontrol %9 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesinde ağrı şikayeti olan 4 hastanın 3'ünde ağrı tamamen kaybolurken, 1 hastada azalmıştır. Tedavi sonrası yan etki sadece 1 hastada adrenal yetmezlik şeklinde gözlenmiştir⁽¹⁶⁾.

Amerika'dan Chawla ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada yer alan 30 hastanın çoğunluğunu akciğer kanseri tanılı hastalar oluşturmaktadır. Oligometastatik 14 hasta yer alırken 16 hastada tedavi palyatif amaçlı uygulanmıştır. Medyan 40 Gy olan SBRT dozu 16 Gy 4 fraksiyonda ve 50 Gy 10 fraksiyonda uygulanmıştır. Tedavi sonrası 3. ay görüntülerine ulaşılabilen 24 hastada 1 tam yanıt, 15 kısmi yanıt, 4 stabil hastalık ile 4 progresyon saptanmıştır. Çalışma sonucunda 6 aylık, 1 ve 2 yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla %91, %55 ve %27 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾.

Sadece küçük hücre dışı akciğer kanserinin adrenal metastazlarına yönelik SBRT tedavisini değerlendiren 18 hastalık çalışmada tedavi dozu 5 fraksiyonda 20-40 Gy arasında değişmektedir. Beş hastada ışınlama palyatif amaçlı yapılmıştır. Medyan 12 aylık takip sonucunda adrenal metastazı olan hastalarda lokal kontrol %77, genel sağkalım medyan 21 ay olarak bildirilmiştir. Yan etki olarak 6 hastada orta derecede bulantı ile 2 hastada peptik ülser gözlenmiştir⁽¹⁸⁾. Akciğer kanserine bağlı adrenal metastazlarının tedavisinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada, Goiou ve ark. 9 hastada 10 adet metastaza yönelik 20-37.5 Gy dozu 5 fraksiyonda uygulamıştır. 1 ve 2 yıllık lokal kontrol oranları %44 şeklindedir⁽¹⁹⁾.

Shiue ve ark. tarafından yayınlanan derlemede adrenal metastazlara yönelik SBRT uygulamaları sonrası 1 yıllık lokal kontrol %55 ile %100 arasında bildirilmektedir. Bu farklılığın sebebi uygulanan doz ve fraksiyon şemalarının farklı olmasıdır. Lokal kontrolün düşük olduğu çalışmada biyolojik efektif doz (BED) α/β oranı 10 kabul edilerek hesaplandığında değer 22.4 Gy ile 75 Gy olduğu gözlenmiştir. Lokal kontrolün %100 olduğu çalışmada ise BED değeri 137.3 Gy şeklindedir. Sonuç olarak yazarlar BED değerinin 100 Gy ve üzeri olmasının lokal kontrolü arttırdığını bildirmişlerdir⁽²⁰⁾. Benzer şekilde Li ve ark. yaptığı çalışmada da BED değeri >100 Gy ise lokal kontrolün %100 olduğu, BED değeri <100 Gy ise lokal kontrolün %82 olduğu belirtilmiştir⁽²¹⁾. Adrenal metastazlara yönelik SBRT çalışmaları Tablo-1'de verilmiştir.

Adrenal ışınlamalarda genel anlamda yan etkiler az görülse de bazı retrospektif yayınlarda SBRT ile ilişkili erken ve geç dönem yan etkiler bildirilmektedir. Gastro-

intestinal yan etkiler (bulantı, kusma, gastro-duodenal ülser, kanama vb.) özellikle duodenum ya da mide duvarının aldığı dozun BED3 değeri 130Gy üzerinde ise gözlenmektedir. Özellikle bilateral adrenal ışınlamalarında SBRT sonrası erken dönemde adrenal yetersizlik, nadir de olsa gelişebildiğinden adrenal bez fonksiyonları tedavi öncesinde bilinmeli ve tedavi sonrası kontrolleri yapılmalıdır⁽¹²⁾.

Tablo-1: Adrenal metastazlara yönelik SBRT çalışmaları

Çalışma adı	Hasta sayısı	Radyoterapi doz	Lokal kontrol	Sağkalım	Yan etki	Kaynak
Chawla ve ark.	30	16-50Gy/ 4-10 fraksiyon	1 yıl %55 2 yıl %27	1 yıl %44 2 yıl %25	Yok	17
Casamassima ve ark.	48	36 Gy/ 3 fraksiyon	1 yıl %90 2 yıl %90	1 yıl %39.7 2 yıl %14.5	1 adrenal yetersizlik	16
Holy ve ark.	18	20-40 Gy/ 5 fraksiyon	%77	Medyan 21 ay	2 peptik ülser 6 bulantı	18
Goiou ve ark.	9	20-37.5Gy/ 5 fraksiyon	1 yıl %44 2 yıl %44	1 yıl %525 2 yıl %13	2 bulantı ve kusma	19

KAYNAKLAR

- (1) Tobias Else, Alex C. Kim, Aaron Sabolch, Victoria M. Raymond, Asha Kandathil, Elaine M. Caoili, Shruti Jolly, Barbra S. Miller, Thomas J. Giordano, and Gary D. Hammer: Adrenocortical Carcinoma *Endocrine Reviews*, April 2014, 35(2): 282-326.
- (2) Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A.: Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg*, 2006; 30: 872-878.
- (3) Icard P, Goudet P, Charpenay C, 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, 891-897.
- (4) Else T, Williams AR, Sabolch A, et al: Adjuvant therapies and patient and tumor characteristics associated with survival of adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99, 455-61.
- (5) Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, et al: Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol* 2013; 169, 263-70.
- (6) Gratian L, Pura J, Dinan M, et al: Treatment patterns and outcomes for patients with adrenocortical carcinoma associated with hospital case volume in the United States. *Ann Surg Oncol* 2014; 21, 3509-14.
- (7) Buelent Polat, MD1; Martin Fassnacht, MD2; Leo Pfreundner, MD1; Matthias Guckenberger, MD1; Klaus Bratengeier, MD1; Sarah Johanssen, MD2; Werner Kenn, MD3; Stefanie Hahner, MD2; Bruno Allolio, MD2; and Michael Flentje, MD1: Radiotherapy in Adrenocortical Carcinoma, *Cancer*, July 1, 2009; 2816-2823.
- (8) Fassnacht M, Hahner S, Polat B, et al: Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91, 4501-4.
- (9) Sabolch A, Else T, Griffith KA, et al: Adjuvant radiation therapy improves local control after surgical resection in patients with localized adrenocortical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92, 252-9.
- (10) Habra MA, Ejaz S, Feng L, et al: A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98, 192-7.
- (11) Lam KY, Lo CY: Metastatic tumours of the adrenal glands: a30-year experience in a teaching hospital, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56, 95-101.
- (12) Edy Ippolito, Rolando Maria D'Angelillo, Michele Fiore, Elisabetta Molfese, Lucio Trodella, Sara

- Ramella: SBRT: A viable option for treating adrenal gland metastases, Reports Of Practical Oncology and Radiotherapy, 2015: 484-490.*
- (13) *Kristin Plichta, Nathan Camden BS, Muhammed Furqan, Taher Abu Hejleh, Gerald H. Clamon, Jun Zhang, Ryan T. Flynn, Sudershan K. Bhatia, Mark C. Smith, John M. Buatti, Bryan G. Allen: SBRT to adrenal metastases provides high local control with minimal toxicity, Advances in Radiation Oncology 2017: 2, 581-587.*
- (14) *Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, Ricardi U, Scorsetti M: Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases, Oncologist, 2012: 17, 1100-1107.*
- (15) *Rubio C, Morera R, Hernando O, Leroy T, Lartigau SE: Extracranial stereotactic body radiotherapy. Review of main SBRT features and indications in primary tumors, Rep Pract Oncol Radiother, 2013: 18, 387-396.*
- (16) *Casamassima F, Livi L, Masciullo S et al: Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: University of Florence experience, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 2012: 82(2), 919-923.*
- (17) *Chawla S, Chen Y, Katz AW et al: Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 2009: 75(1), 71-75.*
- (18) *Holy R, Piroth M, Pinkawa M, Eble MJ: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of adrenal gland metastases from non-small cell lung cancer, Strahlenther. Onkol, 2011: 187(4), 245-251.*
- (19) *Guiou M, Mayr NA, Kim EY, Williams T, Lo SS: Stereotactic body radiotherapy for adrenal metastases from lung cancer, J. Radiat. Oncol, 2012: 1(2), 155-163.*
- (20) *Kevin Shiue, Andrew Song, Bin S Teh, Rodney J Ellis3, Min Yao, Nina A Mayr, Zhibin Huang, Jason Sohn, Mitchell Machtay and Simon S Lo: Stereotactic body radiation therapy for metastasis to the adrenal glands, Expert Rev. Anticancer Ther, 2012: 12(12), 1613-1620.*
- (21) *Li J, Shi Z, Wang Z, et al: Treating adrenal tumors in 26 patients with CyberKnife: A mono-institutional experience, PLoS ONE, 2013: 8, e80654.*

AJCC
KANSER EVRELEME ATLASI

2013

ÇEVİRİ EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY

Türkiye Kansерle Savaş Vakfı'nın hekimlere armağanıdır.

DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

- Bu başlığa ait TNM tanımları ve evre grupları ilk defa 7. baskı için yaratılmıştır

ICD-0-3 TOPOGRAFI KODLARI

C74.0 Adrenal bez korteksi

C74.9 Adrenal bez, NOS

ICD-0-3 HİSTOLOJİK KOD ARALIĞI

8010 (sadece C74.0), 8140 (sadece C74.0), 8370

ANATOMİ

Primer Bölge. Adrenal bezler supra-renal bölgede (retroperiton) yer almakta olup bağ ve yağ dokusu tarafından sarılmıştır (Şekil 47.1). Böbrekler ile yakın komşulukta ve renal fasya (Gerota) tarafından örtülmüştür. Her bez iç kısımda, kromafin hücreleri barındıran “gri-beyaz” medüller bir kompartmana ve onu saran makroskobik incelemede açık sarı renkli, yağdan zengin bir kortekse sahiptir. İnférieur frenik ve renal arterler aracılığıyla aortadan beslenen zengin bir kanlanmaya sahiptir. Venler bezin hilusundan çıkar. Daha kısa olan sağ santral ven inferior vena kavaya, sol santral ven ise renal vene dökülür.

Bölgesel Lenf Nodları. Bölgesel lenf nodları aşağıda sıralanmıştır (Şekil 47.2):

Aortik (para-aortik, peri-aortik)

Retroperitoneal, NOS

Metastaz Bölgeleri. Metastazın sık görüldüğü organlar karaciğer, akciğer ve retroperitondur. Beyin ve cilde metastaz nadir olmakla birlikte saçlı derinin tutulumu anjiyosarkomu taklit edebilir.

TNM TANIMLAMALARI

Primer Tümör (T) (Erkek ve kadın)

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
T1	Tümörün en büyük boyutu ≤ 5 cm, ekstra-adrenal invazyon yok (Şekil 47.3)
T2	Tümörün en büyük boyutu >5 cm, ekstra-adrenal invazyon yok (Şekil 47.4)
T3	Tümör herhangi bir boyutta olup lokal invazyon mevcuttur; ancak komşu organ tutulumu yoktur* (Şekil 47.5)
T4	Tümör herhangi bir boyutta olup komşu organ tutulumu mevcuttur * (Şekil 47.6)

*Not: Komşu organlar içerisinde böbrek, diyafram, büyük damarlar, pankreas, dalak ve karaciğer yer alır

Bölgesel Lenf Nodları (N)

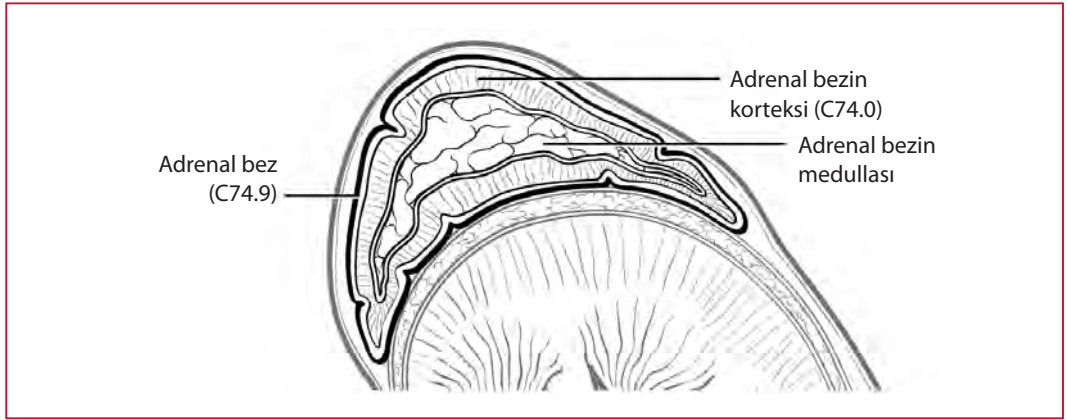
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var (Şekil 47.7)

Uzak Metastaz (M)

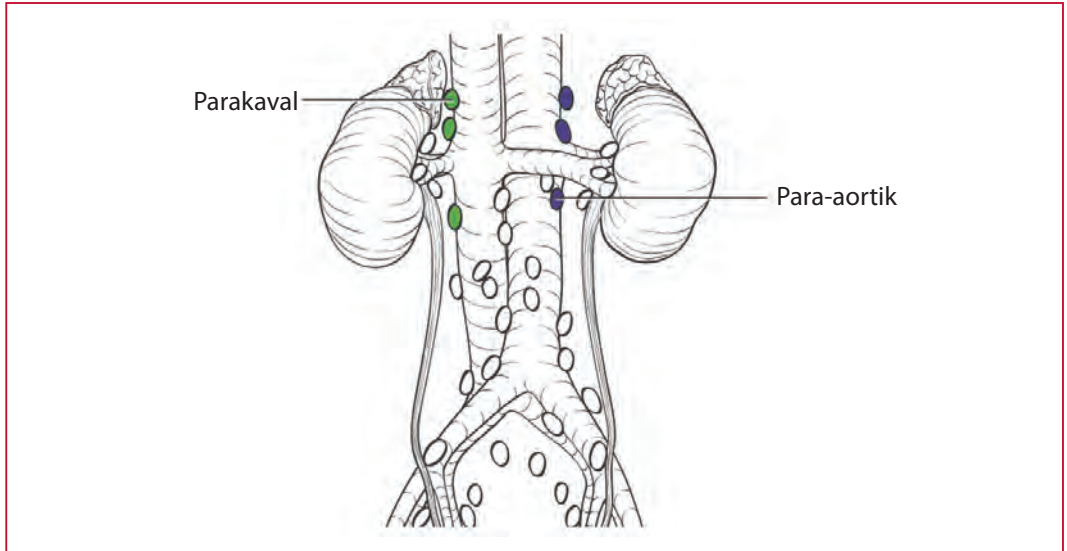
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR

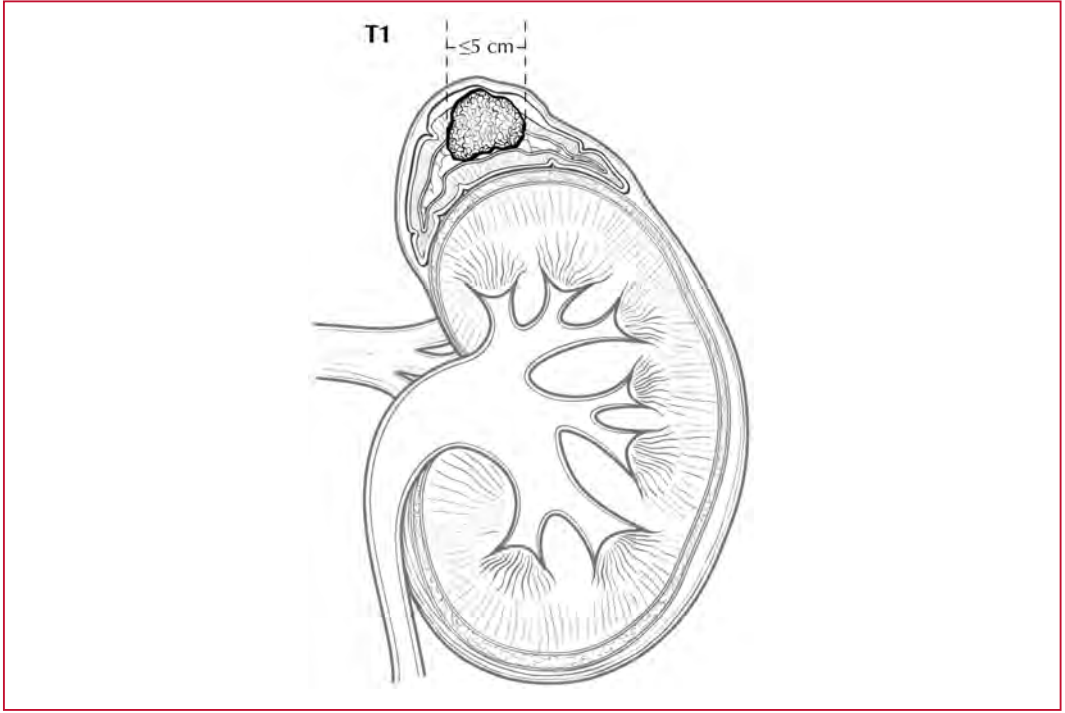
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IV	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1



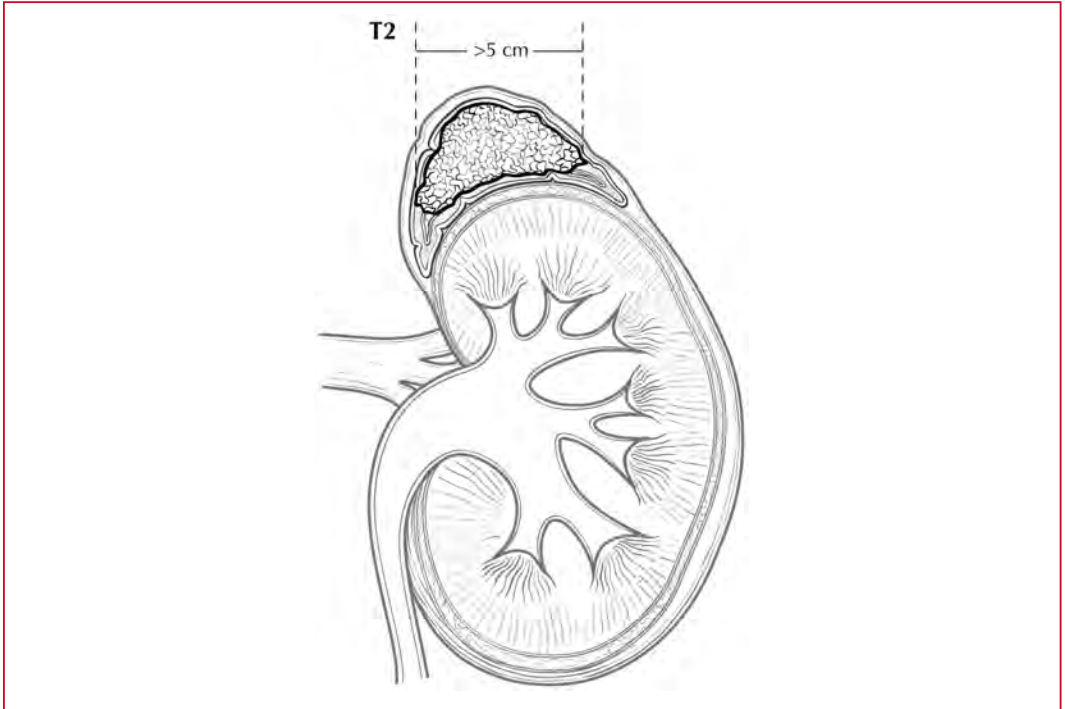
ŞEKİL 47.1. Adrenal bez anatomisi.



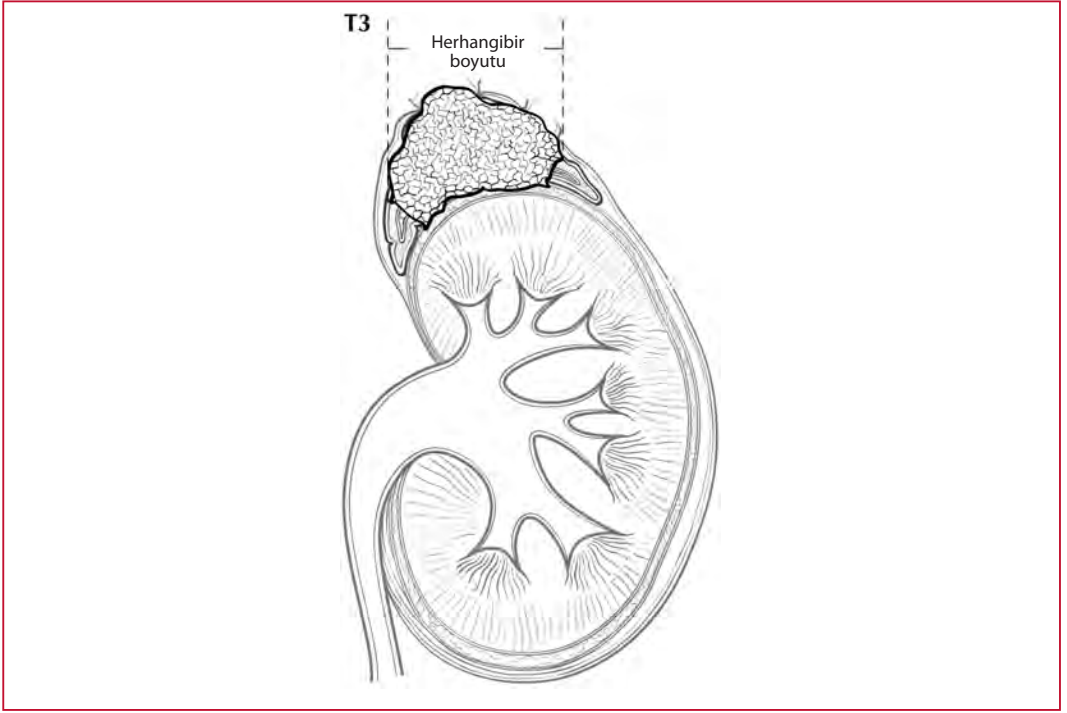
ŞEKİL 47.2. Sağ adrenal bezin bölgesel lenf nodları. Sol adrenal bezin bölgesel lenf nodları yalnızca para-aortikleri içermektedir.



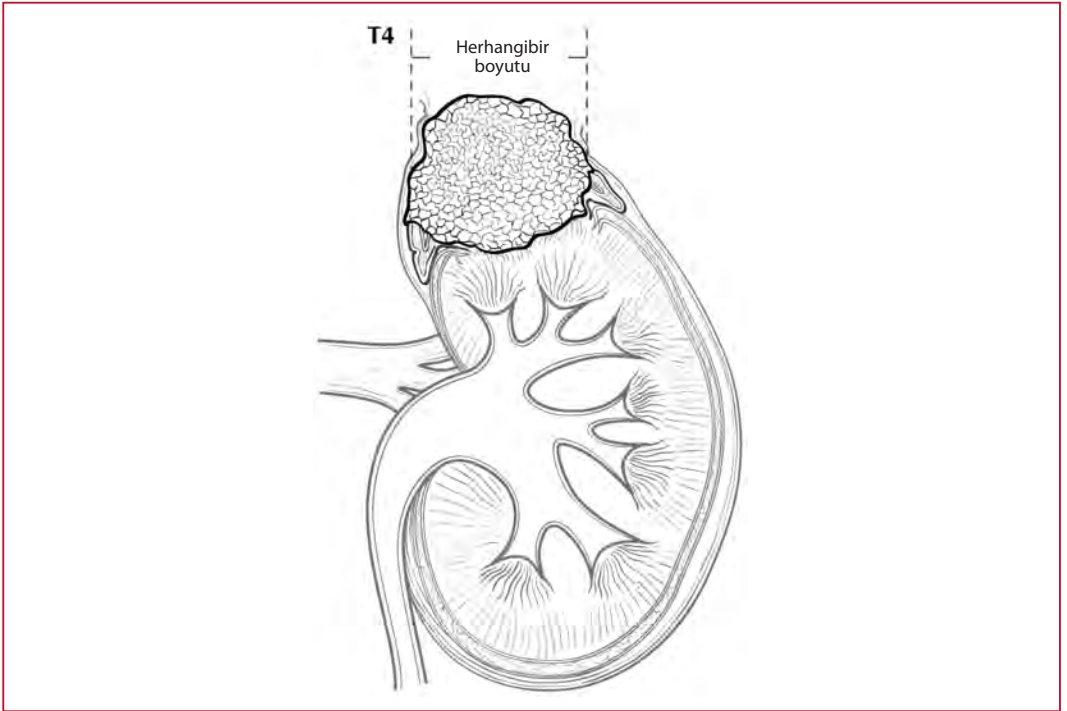
ŞEKİL 47.3. T1 Tümörün en büyük boyutu ≤ 5 cm, ekstra-adrenal invazyon yok şeklinde tanımlanmaktadır.



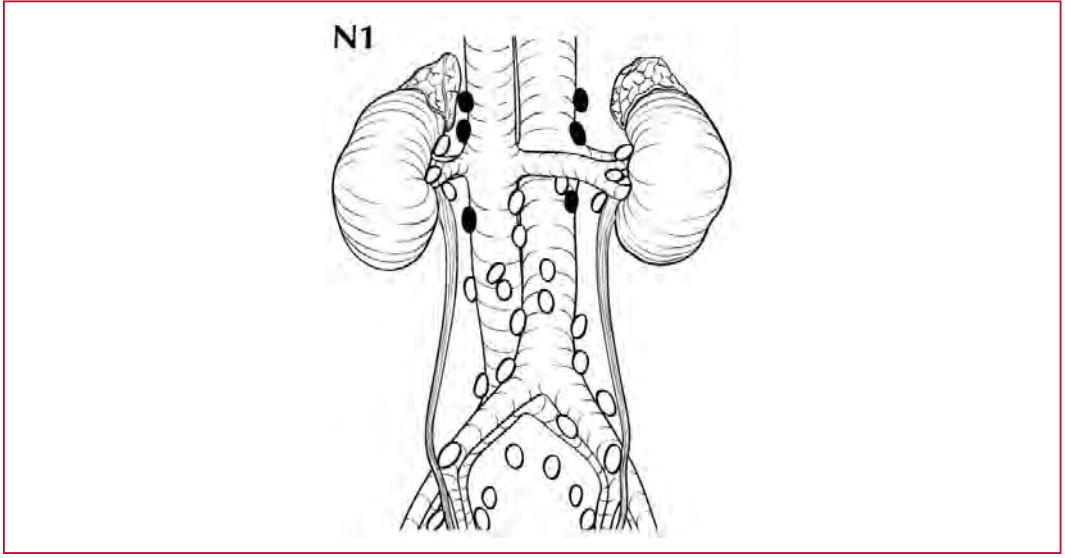
ŞEKİL 47.4. T2 Tümörün en büyük boyutu >5 cm, ekstra-adrenal invazyon yok şeklinde tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 47.5. T3 Tümör herhangi bir boyutta olup lokal invazyon mevcuttur; ancak komşu organ tutulumu yok şeklinde tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 47.6. T4 Tümör herhangi bir boyutta olup komşu organ tutulumu var şeklinde tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 47.7. N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var şeklinde tanımlanmaktadır.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER (BÖLGEYE ÖZEL FAKTÖRLER)

(Toplanması önerilen)

Evreleme için gerekli	Yok
Klinik olarak önemli	Gram cinsinden tümör ağırlığı Vasküler invazyon



Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmaktadır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıklı, ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

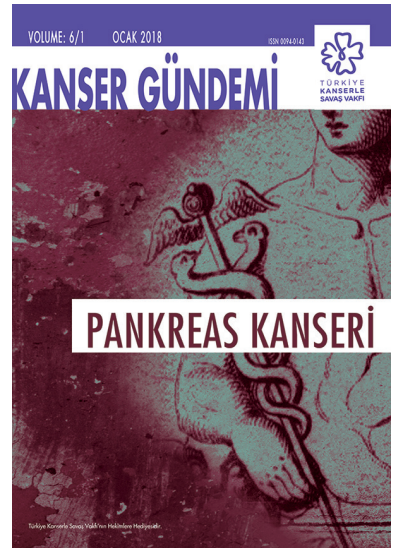
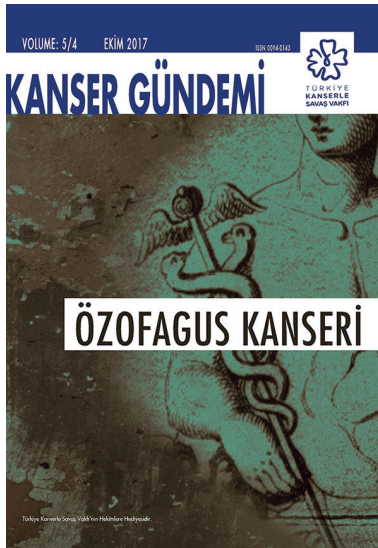
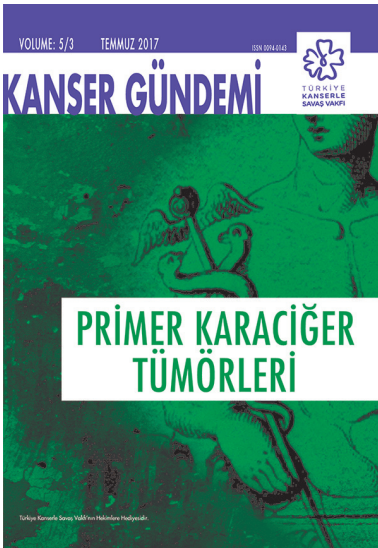
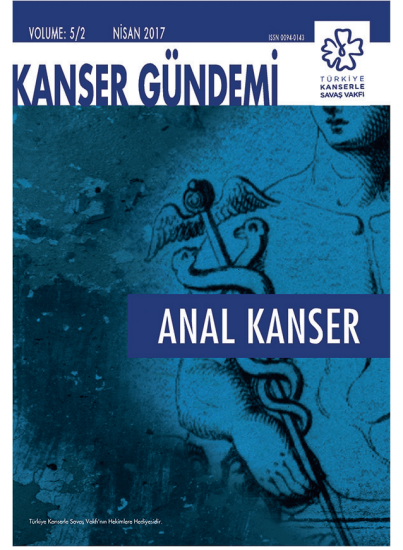
ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi