

**Türk Pediatrik Onkoloji Grubu**  
**Adrenokortikal Karsinom Tanı ve Tedavi Rehberi**  
**(TPOG-AKK)**

**2018**

**Sorumlu Bölümler ve Öğretim Üyeleri  
(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi)**

**Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı**

Prof. Dr. Bilgehan Yalçın, (yalcinb@hacettepe.edu.tr)

Prof. Dr. Canan Akyüz (cakyuz@hacettepe.edu.tr)

**Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı**

Prof. Dr. Saniye Ekinci (sekinci@hacettepe.edu.tr)

**Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı**

Prof. Dr. Nazlı Gönç (ngonc@hacettepe.edu.tr)

**Tıbbi Genetik Anabilim Dalı**

Prof. Dr. G. Eda Utine (geutine@hacettepe.edu.tr)

**Patoloji Anabilim Dalı**

Prof. Dr. Diclehan Orhan (diclehan@hacettepe.edu.tr)

**Radyoloji Anabilim Dalı**

Prof. Dr. Mithat Haliloğlu (mithath@hacettepe.edu.tr)

**Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı**

Doç.Dr. Melis Gültekin (melisgultekin@hacettepe.edu.tr)

## ÖZET

### Çocukluk çağı adrenokortikal karsinomları

Çocukluk çağıında adrenokortikal karsinomlar çok nadir olup genellikle 5 yaş altında görülürler. ABD’de yılda 25 kadar çocuk hasta beklendiği bildirilmiştir. Bu tümörlerin daha çok küçük çocuklarda görülmesi, çeşitli sendromlarla ilişkili olması yanında özgün biyolojik ve klinik davranışları zeminde tümöre yatkınlık yaratan genetik bozuklukları düşündürür. Çocuklarda en sık görülen genetik bozukluk *P53* mutasyonudur.

Hasta çocuklar en sık karında kitle veya karın ağrısı nedeniyle başvururlar. Hastalarda başvuruda, en sık virilizasyon ve hiperkortizolizm olmak üzere sıklıkla endokrinolojik bulgular da eşlik eder. Uzak metastaz bulguları hastaların %40’a yakınında saptanabilmektedir. Çocuklarda tanıya kadar geçen süre 1 yıla kadar uzayabilmektedir.

Tedavide tam cerrahi rezeksiyon esastır. Ancak her hastada bu mümkün olamayabilir. Adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve Mitotan tedavileri hastaların evreleri yanında risk gruplarına göre planlanmaktadır.

Erişkinlere göre prognoz ve klinik davranış çocuklarda çok daha iyi olarak bildirilmektedir. Özellikle küçük çocuklar ve virilizan tümörlerde prognoz daha iyi olabilmektedir.

Ülkemizde adrenokortikal karsinom tanısı konulan çocuk hastalara tanı ve tedavi yaklaşımları konusunda standart uygulamalar bulunmamaktadır. Cerrahi yaklaşımlar, adjuvan Mitotan ve-veya kemoterapi uygulamaları, radyoterapi endikasyonlarının konulması ve uygulamaları konusunda değişken yaklaşımlar bulunması bu hastaların gerektiği gibi tedavi ve takip edilmelerini güçleştirmektedir.

Prognozu kötü olarak bilinen bu nadir hastalık için epidemiyolojik ve genetik verilerin elde edilebilmesi yanında standart tanı, tedavi ve izlem protokollerinin oluşturulması ancak çok merkezli çalışmaların yapılması ile mümkündür.

Bu rehber ile TPOG çatısı altında, ulusal düzeyde, çocukluk çağı adrenokortikal karsinomlarına tanı konulması, tedavilerinin ve izlemlerinin yapılması için standart yaklaşımlar ve önerilerde bulunulması amaçlanmıştır.

Çocukluk çağıında adrenokortikal karsinomları ile ilgili ulaşılabilen tüm güncel literatür, tedavi rehberleri, uluslararası protokoller olabildiğince gözden geçirilmiş ve yararlanılmıştır.

## ÇOCUKLUK ÇAĞI ADRENOKORTİKAL KARSİNOMLARI

### Amaç

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu bünyesinde uygulanmak üzere ilgili bölümlerin katılımı ve katkılarıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi Bölümü koordinasyonunda “*Adrenokortikal Karsinom Tanı ve Tedavi Rehberi (TPOG-AKK)*” oluşturulması amaçlanmıştır.

Bu rehber ‘*onkolojik yaklaşım*’ ağırlıklı olarak pediatrik onkoloji uzmanlarına yönelik hazırlanmış olup özellikle cerrahi ve endokrinolojik değerlendirmeler ve tedavi yaklaşımlarının ve diğer ilgili uzmanlık konularının deneyimli uzmanlar tarafından yürütülmesi gerekir. Gerekli olması durumunda, rehberin hazırlanmasına katkıda bulunan uzman öğretim üyeleri ile iletişime geçilerek danışmalarda bulunulabilir.

### Genel Bilgi ve Epidemiyoloji

Çocukluk çağı kanserlerinin bazı türleri çok daha nadir olup bu kanserler için bilgi ve deneyim çok kısıtlıdır. Çocukluk çağı AKK için de klinik ve laboratuvar çalışmaları sınırlıdır. Çocukluk çağı adrenokortikal karsinomları için ülkemizde standart tedavi ve izlem protokol veya rehberleri olmayıp uluslararası düzeyde yürütülmekte olan az sayıda çalışma mevcuttur.

Adrenokortikal karsinomların 15 yaş altı insidansı yaklaşık  $3-4/10^6$  olup Amerika Birleşik Devletleri’nde pediatrik kanserlerin %0.2 kadarını oluşturduğu ve yılda 25-30 olgu beklendiği bildirilmiştir. Ülkemizde de TPOG kanser kayıtları dahilinde %0.18 sıklıkta rapor edilmiştir. Güney Brezilya’da AKK sıklığının dünyanın diğer bölgelerine göre 10-15 kat daha fazla olduğu bilinmektedir.

Çocukluk çağında AKK genel olarak küçük çocuklarda daha sık görülmekte olup çeşitli serilerde ortalanca yaş 2-3 yıl olarak bildirilmiştir. Olguların yarısından fazlası 5 yaş altındadır. Ergenlik döneminde daha belirgin olmak üzere kızlarda daha sık görülür. Sıklık 15 yaş üzerinde ayrıca fazladır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji bölümünde 1982 - 2015 yılları arasında tanı konulan toplam 24 olgunun ortalanca yaşı 6 yıl olup 13’ü kız 11’i erkektir.

Adrenokortikal karsinomların yaşamın ilk dört yılında adrenal bezin fetal (embryonal) korteksinden ve ergenlik dönemine kadar izleyen yıllarında ise sonradan gelişen erişkin adrenal korteksinden köken aldığı bilinmektedir.

Çocukluk çağı AKK'nda TP53 mutasyonları olguların yarısından fazlasında saptanabilmektedir. TP53 mutasyonu ile ilişkili olarak Li-Fraumeni sendromu olarak tanımlanan ailesel kanser sendromunda AKK'nin sık görüldüğü bilinmektedir. Güney Brezilya'da ise TP53 mutasyonlarının sıklığı %90 civarındadır. Güney Brezilya'da AKK tanısı konulan çocukların ailelerinde ailesel kanser sıklığı dünyanın diğer bölgelerine göre daha az olup bu hastalarda TP53 geninin belli mutasyonlarının daha fazla görülmesiyle açıklanmaktadır. Çocukların aksine erişkinlerde görülen AKK'lerde TP53 mutasyonlarının daha sık ve somatik mutasyonlar şeklinde olduğu bildirilmiştir.

Pediyatrik AKK'ler için riskin arttığı diğer durumlar arasında Beckwith-Wiedeman sendromu, konjenital hemihipertrofi, konjenital adrenal hiperplazi, Carney kompleksi ve MEN-1 sayılmalıdır. Çevresel etkenlerin AKK gelişiminde rolü için kanıt bildirilmemiştir.

Erişkinlere göre pediyatrik AKK'ler genetik özellikler yanında klinik ve patolojik olarak da önemli farklılıklar içerir.

## **Klinik bulgular**

Hasta çocuklar genel olarak androjen fazlalığı (virilizasyon) ve/veya kortizol fazlalığı (Cushing sendromu) klinik bulguları ile başvururlar. Daha nadir olarak estrogen fazlalığı (feminizasyon) veya aldosteron fazlalığı (Conn sendromu) bulguları öne çıkar. Olguların yarısı kadarında karın ağrısı yakınması olup kilo kaybı pek görülmez.

Olguların doktora başvurusu sonrasında dahi tanı konulana kadar uzun zaman geçebilir; yakınmaların başlangıcı ile tanı konulana kadar ortalama olarak 5-8 ay geçtiği bildirilmiştir. Hormon artışına bağlı klinik bulgular olguların %90'ında mevcut olup, bölümümüz serisinde izole virilizasyon bulguları %60, 'virilizasyon + hiperkortizolizm' bulguları %20, izole hiperkortizolizm bulguları %10 hastada saptanmıştır. Diğer klinik bulgular olarak erken psödupuberte başlangıcı bulguları, kilo artışı, hipertansiyon, hipopotasemi, palpasyon, anksiyete ve hiperglisemi sayılabilir.

Adrenokortikal tümörlerin fonksiyonel olma oranının çocuklarda erişkinlere göre daha yüksek olmasının tümörün erken tanınmasını ve dolayısı ile göreceli olarak iyi prognozuna etki ettiği düşünülmektedir.

Hastalar klinik olarak değerlendirildiğinde çocukluk çağı adrenokortikal karsinomların %90'ının hormon salgılayan fonksiyonel tümörler olduğu, klinik bulgu olmaksızın tüm hastalar endokrinolojik değerlendirmeden geçirildiğinde ise bu oranın %100'lere yaklaştığı bildirilmektedir.

### Endokrinolojik açıdan klinik bulguların değerlendirilmesi

<b>Virilizasyon</b>	Yaşa ve/veya cinsiyete uygunsuz gelişen: Pubik ve/veya aksiller kıllanma Ses kalınlaşması Penis veya klitoriste büyüme Akne Hızlı uzama Hirsutizm
<b>Hiperkortizolizm</b>	Hızlı kilo alma Büyümede yavaşlama Aydede yüzü Pletore Mor renkli strialar Hipertansiyon
<b>Hiperaldosteronizm</b>	Hipertansiyon Kas ağrıları Güçsüzlük Kas krampları
<b>Puberte prekoks</b>	Meme gelişimi Vajinal kanama

## Laboratuvar incelemeleri

Çocukluk çağı AKK'de klinik bulgular her zaman için artmış hormon salgılanmasını doğru yansıtmayabilir. Olguların, klinik bulgularla sınırlama olmadan, tam olarak tüm hormon tetkikleri ile değerlendirilmesi önemlidir. Klinik bulgular düşündürücü olmasa da olgularda laboratuvar bulgularında hiperkortizolizm ve hiperandrojenizm saptanabilir. İlk başvuruda, cerrahi öncesi ve sonrasında tüm endokrinolojik inceleme ve çalışmaların yapılması ve klinik olarak endokrinolojik bulgu vermeyen tümörlerin de hormon profillerinin saptanması gerekir.

Başvuru zamanında başlangıç değerlendirmeleri ve tetkikleri olarak tam kan sayımı, kan biyokimyası, hormonal tetkikler olarak serumda glukokortikoidler (kortizol, ACTH), mineralokortikoidler (aldosteron/renin), seks steroidleri ve öncülleri, DHEA-S, androstenedion, testosteron, 17-OH progesteron estradiol düzeylerine bakılır.

Radyolojik incelemeler olarak, 2 yönlü akciğer grafisi, abdominal USG, abdomen BT/MRG, toraks BT, kemik sintigrafisi veya taraması, 18F-FDG ile tüm vücut PET taraması ve beyin BT (gerekirse) yapılır.

### EVRELEME (Amerikan COG Evrelemesi)

#### EVRE I

- Tam rezeke edilmiş küçük tümörler (<100 gr ve <200 cm<sup>3</sup>), postoperatif hormonlar normal olmalı

#### EVRE II

- Tam rezeke edilmiş küçük tümörler (≥100 gr veya ≥ 200 cm<sup>3</sup>), postoperatif hormonlar normal olmalı

#### EVRE III

- Rezeke edilemeyen tümör, gros veya mikroskobik rezidü olması
- Tümör saçılması olması
- Evre I / Evre II özelliklere sahip olup postoperatif izlemde hormonların normale dönmediği durumlar
- Retroperitoneal lenf nodu tutulumu olması

#### EVRE IV

- Uzak metastaz bulunması

Klinik (endokrinolojik) bulgular yanında laboratuvar incelemelerinde kan-idrar adrenokortikal hormonlarında artış saptanması, ayrıca radyolojik görüntülemelerde adrenal kitle saptanması tanı için yönlendirici olsa da kesin tanı için doku örnekleme gerekir. Histopatolojik incelemeler ile kesin tanı konulur, karsinom ve adenom ayırımı yapılır. Preoperatif olarak ince iğne aspirasyonu önerilmez, rezeke edilemeyen tümörler için kalın iğne biyopsisi yapılmalıdır.

Klinik ve laboratuvar bulgular genellikle tipik olsa da ayırıcı tanıda nöroblastom ve feokromositoma düşünülmelidir. Histopatolojik olarak tanı konulmasını takiben adrenokortikal karsinom olgularında evreleme yapılır.

## **Tedavi**

Adrenokortikal karsinomda morbidite primer tümör ve metastazlarının hastalık yükü yanında aşırı hormon salgılanmasına bağlı olarak da gelişir. Tedavi yaklaşımları hormon fazlalığına yönelik endokrinolojik ve tümöre yönelik onkolojik yaklaşımlar olarak iki ana başlık olarak gözden geçirilebilir.

Adrenokortikal karsinom olgularının mümkün olduğunca ilk başvurudan itibaren ilgili tüm bölümlerin katılımı ile tümör konseylerinde tartışılması, planlamaların yapılması, cerrahi açıdan değerlendirmelerinin ve ameliyatlarının bu hastalık için yüksek deneyime sahip cerrahlar ve merkezler tarafından yapılması çok önemlidir. Hastaların multidisipliner olarak yakın izlenip tedavi ve izlemlerinin gerektiği gibi yapılabileceği düşünülmüyorsa en baştan deneyimli ve donanımlı bir merkeze yönlendirme uygun olacaktır.

Tedavi öncesinde, çocuk doğurma potansiyeli olan hastalarda gebelik testi negatifliğinin görülmesi, emzirme durumu olabilecek hastaların tedavi süresince emzirmemelerinin teyidi ve cinsel aktivite potansiyeli olan tüm hastaların tedavi süresince etkin kontraseptif yöntemle korunma konusunda bilgilendirilmesi önemlidir.



## Cerrahi

Kür için cerrahi yaklaşım ve tam rezeksiyon esastır. Mümkün olan en güvenli geniş cerrahinin yapılması gerekir. Olguların cerrahi girişimlerinin deneyimli uzman merkezlerde yapılması gerekir.

Tümörün çevre dokulardan ve organlardan emniyetli sınırlarla tam olarak, rüptür ve tümör saçılması olmadan, kapsül bütünlüğü korunarak rezeksiyon yapılması gerekir. Gerekli durumlarda böbrekler, dalak, barsaklar, mide ve pankreasın da rezeksiyona dahil edilmesi, ayrıca damarsal yapılara da rezeksiyon ve rekonstrüksiyon gerekebilir. Ameliyat öncesinde çok iyi bir planlama cerrahinin başarısı için belirleyicidir.

Transabdominal yaklaşım ve tam abdominal eksplorasyon önerilir, laparoskopik yaklaşım pediatrik AKK'ler için önerilmez. Vena kava inferior invazyonu olguların %20 kadarında görülür ve rezeksiyon planlarında önemli olabilir.

Lokal-bölgesel hastalığı olan AKK hastalarının yaklaşık 3/4'ünde tam cerrahi rezeksiyon uygulanabilmektedir. En önemli prognostik etkenlerin tam cerrahi rezeksiyon yapılabilmesi ve düşük evre hastalık olduğu bilinmektedir. Tümörlerin genellikle friable olması nedeniyle kapsülleri kolay rüptüre olabilmekte ve cerrahi esnasında lokal tümör saçılımı olabilmektedir. Büyük tümörlerin çevre dokulara ve organlara sıklıkla yapışıklık göstermesi ve vena kava inferiorda tümör trombüsü şeklinde infiltrasyonun varlığı da cerrahi rezeksiyonu iyice güçleştirebilmektedir.

Adrenal bezin retroperitoneal lenf nodlarına drenajı çok karmaşık olup rutin diseksiyon yapılması konusu çocukluk çağı AKK'de halen tartışmalıdır. Erişkin AKK olgularındaki deneyimlerde rutin retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir. Çocukluk çağı AKK'de tümör rezeksiyonu sırasında lenf nodlarına diseksiyon yapılması halen standart yaklaşım olmayıp, lokal-bölgesel tümör rekürrenslerin sıklıkla lenf nodları kaynaklı olduğu belirtilerek COG ARAR0332 çalışmasında evre II tümörlerde ipsilateral olarak rutin önerilmiştir. Ancak halen bu çalışmanın nihai sonuçları yayınlanmamış olup analiz edilmektedir. Dolayısıyla, COG tarafından da bugün için rutin retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu mutlaka önerilmemektedir.

Evre IV olgularda uygun olduğu zaman metastazların da cerrahi rezeksiyonunun düşünülmesi gerekir. Metastatektomi yapılabilen olgularda olaysız sağkalımın daha yüksek olduğu erişkin çalışmalarından bilinmektedir.

Bu rehberde AKK olgularına cerrahi yaklaşımlar ve teknikler konusunda ayrıntılı olarak kesin önerilerde bulunulmamış olup deneyimli merkezlerde herbir olgunun hastalık durumuna göre Çocuk Cerrahisi bölümlerince değerlendirilmesi gerekmektedir.

### **Preoperatif hazırlık**

Adrenokortikal tümör nedeniyle operasyona alınacak tüm hastalarda operasyondan önceki gece başlamak üzere kortikosteroid ile hazırlık yapılması önerilir. Stres dozunda yapılacak olan bu hazırlık operasyon sırasında ve sonrasında bir endokrinolog tarafından ayarlanarak devam edilmelidir.

Pediyatrik AKK'lerin genellikle hormonal olarak aktif tümörler olması nedeniyle ameliyat öncesinde uygun şekilde kortikosteroid uygulanması ile ameliyat esnasında ve sonrasında adrenal yetmezlik gelişmesinin önüne geçilmesi hayati önem taşır.

Postoperatif dönemde adrenal supresyona bağlı adrenal yetmezliği olmadığı belirlenenlerde steroid tedavisi kesilir. Ancak postoperatif dönemde adrenal yetmezliğin uzun sürebileceği de dikkate alınarak steroid kesiminin mutlaka bir endokrinolog kontrolünde yapılması gerekir.

Ayrıca hipertansiyonu olan olgularda da ameliyat öncesinde kan basıncı kontrolünün en iyi şekilde sağlanması gerekir, böylece hipertansif krizlerin önlenmesi çok önemlidir.

### **Kemoterapi (+ Mitotan)**

Rezeke edilemeyen veya metastatik hastalık durumunda mitotan ile beraber sistemik kemoterapi uygulanması gerekir.

Tekli sisplatin kemoterapisi ile ileri evrelerde %25 oranında yanıt bildirilmiştir. Sisplatine doksorubisin, siklofosfamid, 5-FU veya etoposid eklenmesi ile verilen kombine kemoterapilerle yanıt oranları %40 ve üzerine çıkmıştır.

Günümüzde en fazla kullanılan ve etkinliği bildirilen kemoterapi kombinasyonu “sisplatin + etoposid + doksorubisin”dir. Bu kemoterapi kombinasyonunun mitotan ile birlikte kullanımı ile tedaviye yanıt oranlarının %50 üzerinde olabildiği bildirilmiştir.

### **Mitotan (op'-DDD):**

Adrenolitik bir ajan olan mitotan uzun yıllardır AKK tedavisinde kullanılmaktadır. Mitotan adrenal kortekste steroidogenez yolaklarında farklı enzim basamaklarına etki eder. Adjuvan tedavi şeklinde tek ajan olarak da sağkalıma anlamlı olarak katkı sağladığı bildirilmiştir. Günümüzde ilerlemiş AKK tedavisinde tekli ajan olarak, daha sıklıkla da çok ilaçlı kemoterapi protokolleri ile birlikte önerilmektedir. Tam rezeke edilmiş tümörlerde ise endikasyonu tartışmalıdır.

Adrenale spesifik antineoplastik bir ajan olan mitotan adrenokortikal mitokondride destrüktif etki yaparak nekroz oluşturur. Düşük dozlarda sentezi inhibe ederek semptomatik etki sağlarken adrenolitik etki için daha yüksek dozlar gerekir. Mitotanın etkilerine zona gomerülozanın daha dirençli olabildiği ve mineralokortikoid eksikliğinin daha geç geliştiği bildirilmiştir.

Mitotan hepatik sitokrom CYP3A4'ü indüklemesi sonucunda, kemoterapi ilaçları dahil olmak üzere birçok ilacın metabolizmasına etki yapabilmekte ve steroidlerin metabolik klirensini hızlandırabilmektedir. Bu nedenle kemoterapi ilaçları ve başka ilaçlarla birlikte kullanımında olası farmakolojik etkileşimlerin gözetilmesi gerekir. Bu durum steroid replasmanı tedavilerinin planlanmasında da dikkate alınmalıdır.

## **Radyoterapi**

Pediyatrik AKK'ler genellikle radyoterapiye dirençli olarak kabul edilse de erişkinlerde radyoterapinin yararı bildirilmiştir. Çocuklarda tümöre yatkınlık yaratan genetik bozukluklar da göz önüne alınarak dikkatli kullanılması gerekebilir.

Çocukluk çağı AKK tedavisinde radyoterapinin (RT) rolü tartışmalıdır. Tam rezeksiyona rağmen olguların %19-34'ünde lokal rekürrens gelişir. Yüksek rekürrens oranları tedavi sonuçlarını iyileştirmek için lokal-bölgesel tedavi gerekliliğini ortaya

koymaktadır. Adrenokortikal karsinomların çok nadir görülen tümörler olması nedeniyle RT etkinliğinin incelendiği prospektif randomize çalışma yoktur. Geçmişte AKK'ın radyoterapiye dirençli tümörler olduğu düşünülürdü. Ancak günümüzde modern RT teknikleri ile bu hipotezin doğru olmadığı gösterilmiştir. Retrospektif erişkin serilerinde lokal rekürrens riski yüksek olan olgularda adjuvan RT'nin yararlı olduğu ve lokal rekürrens oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu yarar sağkalıma yansımamaktadır. Radyoterapinin lokal kontrol katkısına karşılık, literatürde erişkin serilerde olguların yalnızca %9-12'sine RT uygulanmaktadır.

Çocuklarda ise RT'nin rolü belirsizdir. Adrenokortikal karsinomlarda p53 mutasyonunun sıklığı nedeniyle, ikincil kanser riski dikkate alınarak RT'den mümkün olduğunca kaçınılmaktadır. Günümüzde devam etmekte olan "Children's Oncology Group" (COG ARAR 0332, NCT00304070) çalışmasında evre I olgularda yalnız cerrahi, evre II olgularda retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, rezeke edilemeyen ve metastatik hastalıkta ise mitotan ve sisplatin-bazlı kemoterapinin rolü incelenmektedir. Bu çalışmada RT uygulamasına yer verilmemektedir. Literatürde pediatrik olguları içeren retrospektif serilerde RT sıklıkla ileri evre olgulara ya da palyatif amaçlı uygulanmıştır.

### **Radyoterapi endikasyonları**

Radyoterapi rezeke edilemeyen tümörlerde preoperatif, rezidü hastalık ya da yüksek risk faktörleri varlığında postoperatif olarak; cerrahiye medikal açıdan uygun olmayan olgularda definitif ve metastatik hastalıkta palyatif amaçlı uygulanabilir.

Pediatrik AKK'da histolojik özellikler malignite bulgularına sahip olsa da  $\leq 4$  yaş olgularda tanı zamanında genellikle daha erken evre hastalık vardır ve benzer histolojik bulguları olan büyük çocuklara göre klinik davranış daha iyi seyirlidir. Bu olgularda sağkalım hızları yüksek olup yalnız cerrahi yeterli olabilmektedir. Wieneke indeksi yüksek olan ve 5 yaş üzeri olgularda ise klinik seyir erişkin olgularla benzerdir ve bu olguların erişkinler ile benzer şekilde tedavi edilmesi önerilir.

Erişkin serilerde postoperatif RT endikasyonları şunlardır: tam olmayan rezeksiyon (R1/R2) yapılan ya da rezeksiyon durumu bilinmeyen (Rx) tümörler, cerrahi sınır pozitifliği bulunan tümörler, evre III hastalık ile rezeksiyon sırasında

tümör ekilimi olan ve yüksek gradlı (>20 mitotik figür/50 HPF) tümörlerdir. Yine, R0 rezeksiyon sonrası tümörü >8 cm, kan damarları invazyonu ve Ki67 proliferasyon indeksi >%10 olan olgulara da adjuvan RT önerilir. Onkolojik cerrahi prensiplere uyulmadığı düşünülen olgulara da adjuvan RT önerilmelidir.

Lokal rekürrenslerin sıklıkla ilk 2 yıl içinde gözlenmesi nedeniyle adjuvan RT planlanan olgularda cerrahi sonrası en geç 12 hafta içinde RT başlanması önerilir.

### **Radyoterapi teknikleri**

Beş yaş altı olgularda anestezi eşliğinde RT planlanır. Tedavi öncesi olguların simülasyon amaçlı bilgisayarlı tomografi görüntüsü alınır. Kesit aralığı 2.5-5 mm olmalıdır.

Tedavi 3-boyutlu konformal RT tekniği ile uygulanır. Yüksek dozlar gerektiren makroskobik hastalık varlığında ya da kritik organ dozları limitleri aşıyorsa yoğunluk ayarlı RT planlanabilir.

### **Radyoterapi dozu**

Sıklıkla 1.8-2 Gy fraksiyon dozunda konvansiyonel RT şemaları önerilmektedir. Yüksek riskli ya da mikroskobik hastalık nedeniyle postoperatif RT planlanan olgularda; R0 rezeksiyon sonrası 50 Gy, R1 rezeksiyon sonrası 54 Gy önerilir. Makroskobik ya da rezeke edilemeyen hastalık durumunda ise 60 Gy önerilir. Bölgesel lenfatik dozu, makroskobik tutulum olmayan olgularda 45 Gy'de sınırlandırılmalıdır.

Palyatif RT ise 30-40 Gy dozlarında 2-3 haftada uygulanır.

### **Radyoterapi alanı**

Radyoterapi alanı başlangıçtaki tümör hacmi, tümör yatağı ve/veya gros tümör ve lenfatik bölgeyi belirli bir emniyet sınırı ile içermelidir. Lenfatik bölgeye aynı ve karşı taraf para-aortik lenf nodları dahil edilir.

Tümör yatağı için klinik tümör hacmi (CTV), preoperatif gros tümör hacmi ve postoperatif cerrahi klipleri tamamen kapsamalıdır. Paraaortik lenf nodu CTV için aortaya 1 cm radyal emniyet sınırı verilir. Üst ve alt sınırı tümör yatağı CTV boyunca

tanımlanır. Lenf nodu CTV lateral sınırı komşu tümör yatağı CTV ile bitişik olmalıdır. CTV'ler vertebra korpusuna girmemelidir. PTV için radyal 5 mm ve üst/alt 1 cm emniyet sınırı yeterlidir.

Spinal kord, böbrekler, karaciğer ve ince bağırsaklar kritik organlar olarak kontrolü ve doz sınırlamalarına dikkat edilmelidir.

## **Prognoz**

Pediyatrik AKK'lerde erişkinlere göre prognoz ve klinik davranış çok daha iyidir. Küçük çocuklarda (özellikle 4 yaş altı) ve virilizan tümörlerde prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir.

Prognoz açısından en önemli gösterge hastalığın yaygınlık derecesi, yani evresidir. Primer tümörün tam olarak rezeksiyon edilebildiği durumlarda seyir ve sağkalım daha iyidir.

Tanı zamanında metastatik hastalık olup olmaması, primer tümörün büyüklüğü ve rezeksiyon derecesi yanında ana damarlara invazyon durumu, cerrahi esnasında tümör saçılması olup olmaması ve histopatolojik özellikler önemlidir.

## COG ARAR0332, ASCO 2016 ABSTRACT

### ASCO 2016

#### PEDIATRIC ONCOLOGY

**Treatment of childhood adrenocortical carcinoma (ACC) with surgery plus retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) and multiagent chemotherapy: Results of the Children's Oncology Group ARAR0332 protocol.**

Carlos Rodriguez-Galindo, Alberto S. Pappo, Mark D. Krailo, Farzana Pashankar, Eliana Maria Monteiro Caran, John Hicks, Mary B McCarville, Christopher Bertero Weldon, David Malkin, Gerard Zambetti, Antonio Conclaves de Oliveira Filho, Michael P LaQuaglia, Maria Jose Mastellaro, Raul Correa Ribeiro

**10515**

**Background:** ACC is a rare pediatric malignancy with an aggressive clinical behavior and distinct biology. Treatment for this malignancy has followed the principles of management developed in adults; pediatric-specific studies are scarce. **Methods:** Study objectives were: 1) To describe the outcome of patients with stage I ACC treated with surgery only; 2) To describe the outcome of stage II patients (completely resected > 200 cc or > 100 g) treated with adrenalectomy and RPLND; and 3) To describe the outcome of patients with stage III/IV treated with mitotane and chemotherapy (eight cycles of cisplatin, etoposide, and doxorubicin). **Results:** Between 9/2006 and 5/2013, 78 patients (51 females) were enrolled. Stage IV patients were older (median age 13 y vs. 1.5, 2, and 3 y for stages I, II, and III, respectively,  $p < 0.0001$ ) and presented with lower frequency of virilization (50% vs. 91.3%, 78.6%, and 70.8 for patients with stages I, II, or III, respectively,  $p = 0.05$ ) and higher frequency of Cushing features (61.5% vs. 20.8%, 13.3%, and 20% for stages I, II, and III, respectively,  $p = 0.03$ ). Most patients (14/25) with stage III had tumor spillage. 3 y EFS estimates were 88.9%, 53.3%, 77.0%, and 14.3% for stages I, II, III, and IV, respectively. 3 y OS estimates were 92.3%, 86.1%, 100%, and 13.3%, for stages I, II, III, and IV, respectively. The probabilities of mitotane and chemotherapy feasibility events were 10.5% and 31.6%, respectively. **Conclusions:** Outcome for children with stage I ACC is excellent with surgery only. However, failure rates for patients with localized large tumors (stage II) remain high after surgery, and RPLND does not improve outcome; systemic therapy should be considered for this group of patients. Patients with stage III ACC have an excellent outcome combining surgery and chemotherapy. Patients with stage IV ACC are older and have a poor outcome; thus, new treatments should be developed for this high-risk group. The combination of mitotane and chemotherapy as prescribed in ARAR0332 resulted in significant toxicity; one-third of patients with advanced disease could not complete the scheduled treatment.

**(ARAR0332 çalışma sonuçları için Dr. Galindo ile kişisel yazışma, Nisan 2018)**

**Dr. Carlos Rodriguez-Galindo:**

“Henüz sonuçlar analizde; Evre II olgularda henüz KT önerisi kesinleşmedi; RPLND çoğu olguda standart şekilde yapılmamış, gerçekten yararı-katkısı olup olmadığı incelenmekte; Mevcut tedavi önerileri halen geçerli.”

**Türk Pediatrik Onkoloji Grubu**  
**Adrenokortikal Karsinom Tanı ve Tedavi Rehberi**  
**(TPOG-AKK, 2018)**

**Amaç**

Bu rehber ile TPOG çatısı altında, ulusal düzeyde, çocukluk çağı adrenokortikal karsinomlarına tanı konulması, tedavilerinin ve izlemlerinin yapılması için standart yaklaşımlar ve önerilerde bulunulması amaçlanmıştır.

**Rehber dahilinde tedavi ve izlem için**

- Hasta yaşının 18 yıl altında olması
  - Histopatolojik olarak adrenokortikal karsinom tanısı olması
  - Daha önce adrenokortikal karsinom için tedavi verilmemiş olması
  - Performans statusunun uygun olması
  - Organ fonksiyonlarının uygun olması (K. iliği, karaciğer, böbrek)
  - Düzenli izlem ve tedaviye devam edebilecek olması
  - Ebeveynler/Velisi ve kendisinden onam alınmış olması gerekir.
- Tedavi öncesinde, çocuk doğurma potansiyeli olan hastalarda gebelik testi negatifliğinin görülmesi,
  - Emzirme durumu olabilecek hastaların tedavi süresince emzirmemelerinin teyidi
  - Cinsel aktivite potansiyeli olan tüm hastaların tedavi süresince etkin kontraseptif yöntemle korunma konusunda bilgilendirilmesi önemlidir.



## İlk tanı zamanında

- **Ayrıntılı öykü alınır:** Yakınmalar, Özgeçmiş, Aile öyküsü
  
- **Ayrıntılı fizik muayene yapılır**
  
- **Planlanacak tetkikler**
  - Tam kan sayımı
  - Kan biyokimyası, elektrolitleri
  - Tam idrar tetkiki
  - Hormonal tetkikler (sabah 8.00-9.00 arası aç alınır):
    - Glukokortikoidler (Kortizol, ACTH)
    - Mineralokortikoidler (Aldosteron/Renin)
    - Seks steroidleri ve öncülleri
    - DHEA-S, Androstenedion
    - Testosteron, 17-OH progesteron
    - Estradiol
  
- **Görüntüleme tetkikleri**
  - 2 yönlü akciğer grafisi
  - Abdomen USG
  - Abdomen BT/MRG
  - Toraks BT
  - Kemik sintigrafisi / taraması
  - Beyin BT (Gerekirse)
  - 18F-FDG PET-BT
  - Ekokardiyografi, EKG
  
- **BT**
  - Abdomen BT (İ.V. ve oral kontrast madde verilerek)
  - Toraks BT (İ.V. kontrast verilerek)

### **MRG**

Kontrast madde öncesi

- T1-ağırlıklı transvers
- T1-ağırlıklı koronal
- T2-ağırlıklı yağ baskılı transvers
- T2-ağırlıklı koronal
- Difüzyon ağırlıklı transvers

Kontrast madde sonrası

- T1-ağırlıklı yağ baskılı transvers ve koronal kesitler

### **18-FDG PET-BT:**

Primer tümör, lokal rekürrens ve uzak metastaz taraması

## **Cerrahi**

- Preoperatif hazırlık, Hormon desteği (adrenal yetmezlik?), Hipertansiyon?
- Ameliyat planı
  - Kitle eksizyonu? Rüptür riski ?
  - Komşu yapıların durumu ?
  - Lenf nodu diseksiyonu ?
  - Ana damarların durumu ?
  - Metastatektomi ?
  - Taze doku ayrılması? (Genetik incelemeler için)

## **Patoloji**

- İnce iğne biyopsisinin yeri yok; Rezeke edilememesi durumunda 'tru-cut' biyopsi önerilir
  - Tümör büyüklüğü ve ağırlığı
  - Lokal – rejyonel invazyon
  - Karsinom ?, Adenom ?
  - Cerrahi sınırlar
  - Mitotik aktivite
  - P53 İHK durumu

- Weiss kriterleri: Venöz, kapsüler, komşu organ invazyonu, tümör nekrozu, atipik mitoz varlığı

## Genetik Değerlendirme

- Tümör genetiği: Taze doku, Parafin blok
- Germline mutasyon? Somatik mutasyon?
- Hasta ve ailesinin değerlendirilmesi
- Aile öyküsü
- Genetik danışma
- Uzun dönemli takip

### ▪ Hastanın değerlendirilmesi

Hastalar klinik yönden aşağıdaki durumlardan birine uyup uymadıkları yönünden değerlendirilir:

- Li-Fraumeni sendromu
- Beckwith-Wiedemann sendromu
- İzole AKK
- Başka hastalıklarla veya sendromik olabilecek bulgularla birlikte AKK

### ▪ Aile ağacı

Aile ağacı çıkarılarak ailede benzer veya önemli tüm hastalıklar not düşülecektir. Kanserler varsa görüldüğü yaş ve bilateral ya da multipl olup olmadığı gibi herediter olduğunu düşündüren özellikler sorgulanacaktır. Tanı ve ilişkili bulguların varlığı yönünden özellikle sorgulanacak hastalıklar şunlardır:

- Ailede AKK öyküsü
- Ailede Beckwith-Wiedemann sendromu ve ilgili bulgular
- Ailede Li-Fraumeni sendromu ve ilgili bulgular
- Ailede diğer kanserlerin varlığı (embriyonik kanserler, hepatoblastom, meme kanseri, yumuşak doku sarkomları (rabdomyosarkom, leiomyosarkom, fibroepitelyal tümörler),

osteosarkom, beyin tümörleri, Wilms tümörü, pankreas kanseri, mide kanseri, lösemi ve nöroblastom)

▪ **Genetik danışma**

Hastalara yönelik prognostik danışma ve ailelerine yönelik genetik danışma genetik incelemeler sonucunda ve literatürdeki bulgular doğrultusunda verilecektir.

▪ **Tümör genetiği**

Adrenokortikal karsinom moleküler etiyojisinde günümüze kadar bildirilmiş genetik değişiklikler öncelikle tetkik edilebilir:

- Li-Fraumeni sendromu için *TP53* geni mutasyonları
- Kromozom 11 ve 17 kopya sayısı değişiklikleri veya heterozigosite kaybı
- Beckwith-Wiedemann sendromu için 11p15 bölgesindeki epigenetik düzenlenmeler, *IGF2* ve *CDKN1C* ile ilgili değişiklikler
- *ATRX* ve *CTNNB1* mutasyonları

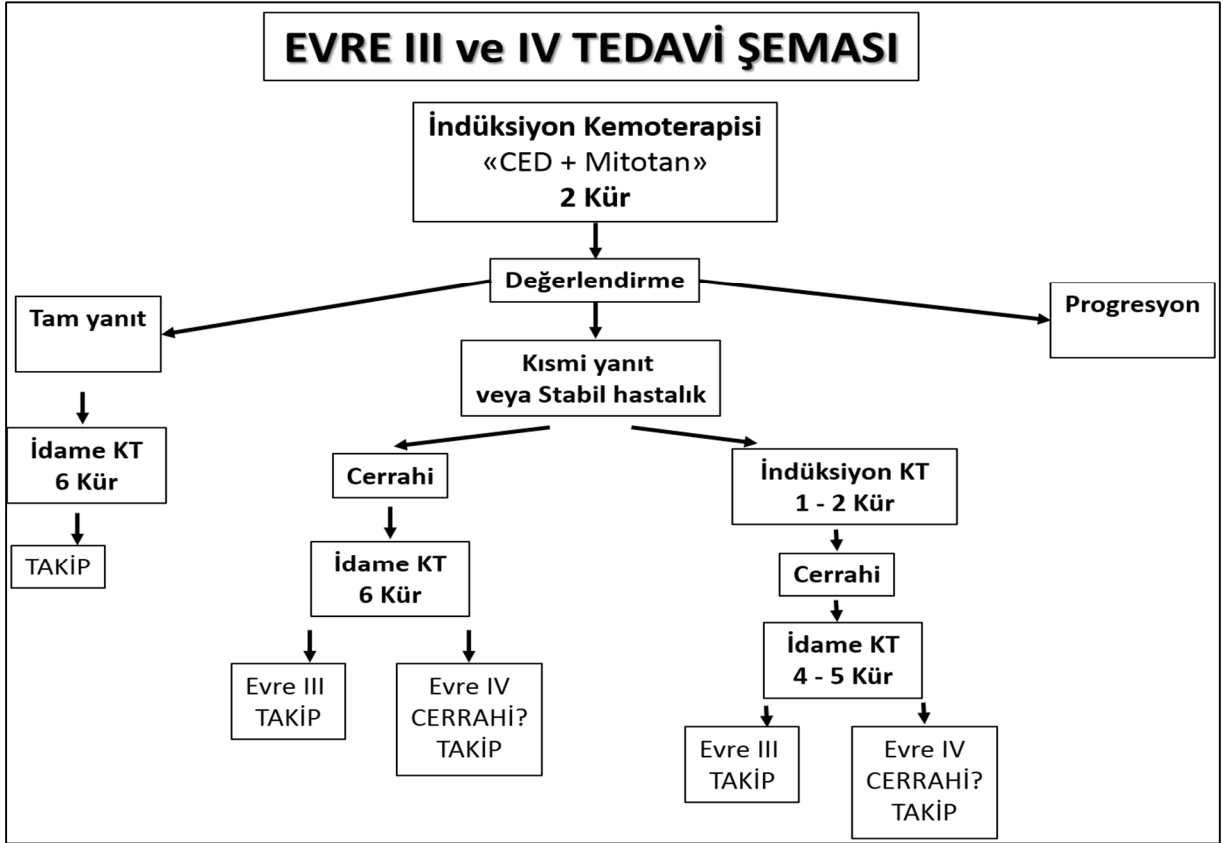
Germ hücre dizisi mutasyonu veya somatik mutasyonların ayırt edilebilmesi için, bu incelemeler mümkün olduğunda hem tümör dokusunda, hem diğer somatik dokuda yapılabilir.

Daha ileri inceleme olarak uzun vadede tüm ekzom dizilemesi ile yeni genler araştırılabilir.

**Tedavi planı**

Evre I : "İzlem"

Evre II : "İzlem"



### Evre III

- Mitotan
- 2 (4) kür «CED» KT'si :
  - Tam Remisyon: 6 (4) Kür KT / Mitotan (1 yıla)
  - Stabil Hastalık/ Kısmi Remisyon:
    - Primer cerrahi yoksa Cerrahi yapılır, Kitle eksizyonu (-/+ RPLND)
    - Önceden Cerrahi varsa rezidü çıkarılması (-/+ RPLND)
    - 6 (4) Kür Kemoterapi + Mitotan (Toplam 8 ay)

### Evre IV

- Mitotan
- 2 (4) kür «CED» KT'si :
  - Tam Remisyon: 6 (4) Kür KT / Mitotan (1 yıla)
  - Stabil Hastalık/ Kısmi Remisyon:
    - Primer cerrahi yoksa Cerrahi yapılır, Kitle eksizyonu (-/+ RPLND)
    - Önceden Cerrahi varsa rezidü çıkarılması (-/+ RPLND)

- 6 (4) Kür Kemoterapi + Mitotan (Toplam 8 ay)
- Metastatektomi için değerlendirilir

### **Tedavinin ana hatları**

- ❖ Evre I ve Evre II hastalarında ek tedavi önerilmez ve tedavisiz yakın izlem önerilir.
- ❖ Evre III ve Evre IV hastalarında, yani rezeke edilemeyen veya metastatik hastalık durumunda mitotan ile beraber sistemik kemoterapi uygulanması gerekir.
  - İlk 2 veya 4 kür indüksiyon tedavisini oluşturur.
  - Tüm hastalarda 2 kürün sonunda yanıt değerlendirmesi yapılır.
  - Tedaviye yanıtı olan veya stabil hastalığı olan hastalarda tedaviye devam edilir.
  - Uygun görülürse ikinci kürün sonunda veya cerrahinin planlanabilmesi zamanına göre üç veya dördüncü kürün sonunda primer tümörün, varsa rezidülerin ya da metastatik hastalıkların rezeksiyonu yapılır.
  - Sadece, cerrahi sonrasında hormon tetkiklerinin yüksek düzeyde seyretmesi veya retroperitoneal lenf nodu pozitifliği nedeniyle kemoterapi verilen hastalarda idame kemoterapi ile tedaviye devam edilir.
  - Kemoterapi kürleri toplamda 8 küre tamamlanır.
  - Mitotan tedavisine toplamda 8 aya tamamlanacak şekilde 8 kür kemoterapinin sonrasında 2 ay kadar daha devam edilir.
  - Progresif hastalık durumunda hastanın bu tedavisi kesilir, ikinci basamak tedaviler için değerlendirilir.

## Kemoterapi uygulaması

<b>ADRENOKORTİKAL KARSİNOM</b>					
<b>“SİSPLATİN + ETOPOSİD + DOKSORUBİSİN” PROTOKOLÜ*</b>					
<b>(3 HAFTADA BİR, TOPLAM 8 KÜR UYGULANIR)</b>					
<b>GÜNLER</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>SİSPLATİN</b> 50 mg/m <sup>2</sup>	<b>X</b>	<b>X</b>			
<b>ETOPOSİD</b> 100 mg/m <sup>2</sup>	<b>↑</b>	<b>↑</b>	<b>↑</b>		
<b>DOKSORUBİSİN</b> 25 mg/m <sup>2</sup>				<b>O</b>	<b>O</b>

\* Son doz kemoterapiden 24 saat sonra, **Filgrastim 5 mcg/kg/gün S.C.** başlanır.

- ❖ **Sisplatin:** 50 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1 ve 2. günler, 6 saatlik i.v. infüzyon ile verilir: 125 ml/m<sup>2</sup>/saat 1/2 SF (%0.9 NaCl) içinde, 10 gr/m<sup>2</sup> mannitol eklenerek.
- Sisplatin infüzyonu öncesinde ve sonrasında ilk 48 saat süresince yoğun hidrasyon yapılır ve diürez sağlanır. Gerekli olursa, gecikmiş bulantı ve emezise karşı üçüncü günde de (ve 4 – 5. günlerde) i.v. hidrasyona devam edilir.
- Antiemetik tedavi kür süresince etkin olarak uygulanır.
- ❖ **Etoposide:** 100 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda, 1-2-3. günlerde, uygun miktarda %0.9 NaCl içinde 1 saatte i.v. infüzyonla uygulanır.
- ❖ **Doksorubisin:** 25 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda, 4 ve 5. günlerde, uygun miktarda
- ❖ %5 dekstroz içinde 2 saatte i.v. infüzyonla uygulanır.

- ❖ **Filgrastim:** Son doksorubisin dozundan 24 saat sonra 5 mcg/kg/gün subkütan olarak uygulanır (Mutlak nötrofil sayısı >5000/mm<sup>3</sup> olana kadar).

### **Kemoterapi kürlerinin verilebilmesi için koşullar**

- **Böbrek fonksiyonları:** Kan kreatinini normal ve Kreatin klirensi > 70 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>;
- **Karaciğer fonksiyonları:** Toplam bilirubin yaşa göre normalin üst sınırının 1.5 katından az ve AST & ALT yaşa göre normalin üst sınırının 2.5 katından az olmalı;
- **Kardiyak fonksiyonlar:** Ekokardiyografide kısalma fraksiyonu >%27 veya Ejeksiyon fraksiyonu >%50 olmalı;
- **Tam kan sayımında** mutlak nötrofil sayısı >750/mm<sup>3</sup> ve platelet sayısı >75 bin olmalıdır.

### **Mitotan**

Adjuvan olarak mitotan kullanımında serumda tedavi edici olarak kabul edilen 14-20 mg/L ilaç düzeyinin elde edilmesi gerekir. Bu düzeylerin elde edilebilmesi için gereken ilaç dozu bireysel farklılıklara bağlı olarak değişebilir. Bu farklılıklar esas olarak, mitotanı metabolize eden P450'ye bağımlı enzimlerdeki genetik değişkenliklerle açıklanır.

Mitotan kullanımında yan etkiler hasta uyumu için önemli sorun yaratabilmektedir. Mitotana bağlı görülebilen ciddi gastrointestinal sistem yan etkileri ağrı, bulantı, kusma, ishal ve iştahsızlık; daha nadir olarak nörolojik yan etkiler arasında somnolans, letarji, ataksi, depresyon, vertigo sayılabilir.

Ayrıca hipodonadizm ve hipotiroidi; puberte öncesi çocuklarda jinekomasti veya telarş görülebilir.

Hastaların her kontrolünde olası yan etkiler ve yakınmalar açısından sorgulanması ve değerlendirilmesi gerekir. İlacın serum düzeylerinin dikkatli takibi özellikle önemlidir.



Mitotan kullanımı sırasında da adrenal yetmezlik gelişebileceği göz önüne alınarak bir endokrinolog izlemine devam edilmelidir. İzlemde aralıklarla alınacak Na, K, Cl, ACTH, Kortizol, Renin, Aldosteron kontrolü ile gerektiğinde adrenal yetmezlik tedavisi başlanabilir.

Mitotan 500 mg tabletler halinde bulunmakta olup başlangıç dozu genellikle ağızdan günlük olarak toplam 1-2 gr/m<sup>2</sup>/gün doz, 4 doza bölünerek 6 saat aralarla alınır. İlacın 3 dozda verilmesi ile nörotoksisite riskinin arttığı bildirilmiştir

Haftada bir dozun 1-2 gr/m<sup>2</sup>/gün artırılması ile 4 haftanın sonunda 4 gr/m<sup>2</sup>/gün maksimum hedef doza ulaşılır. Dördüncü haftanın sonunda 4 gr/m<sup>2</sup>/gün doza ulaşılması sonrasında haftalık olarak kan düzeyleri takibine başlanır.

Hedef düzey 14-20 mg/L olup bu düzeylere genellikle 14 haftalık düzenli tedavi sonrasında ulaşılır. Düzey 12 mg/L ve üzerinde olunca doz daha dikkatli planlanmalıdır. Mitotan için 14 mg/L üzerinde serum düzeyi sağlandığı zaman 1-2 hafta daha düzeyde yükselme devam edebilir. Bu haftalarda uygun en düşük ilaç dozunda devam edilmeli.

4-6 hafta kadar süreyle düzey terapötik sınırdan seyredince serum düzeylerinin 2 haftada bir kontrolü yeterli olur.

Vücut adipöz dokularının satüre edilebilmesi için ilk 30 günde mitotan tabletlerinin bitkisel yağ içeren gıdalarla veya tam yağlı süt ile ağızdan verilmesi önerilir. Mitotan suda çözünür olmadığı için su ile süspansiyon hazırlanmaya çalışılmamalıdır.

### **Destek Yaklaşımları**

- Beslenme önerileri/yakın izlemi (Diyet bölümü)
- Bulantı - Kusma profilaksisi
- Pnömosistis profilaksisi (TMP-SMX)