

Adrenal Bez Tümörlerinde Medikal Tedavi

Burak BİLGİN¹

Adrenal bez tümörleri primer olarak adrenal korteksten ve adrenal meduladan köken alan ve diğer malignitelere göre daha nadir olarak görülen bir hastalık grubudur. Genellikle artmış hormon salınımına bağlı semptomlar görülebilmekle birlikte hormon artışının eşlik etmediği durumlar da görülebilmektedir. En sık olarak adrenal korteks kaynaklı olarak adrenokortikal karsinom görülürken, adrenal medulla kaynaklı olarak ise malign feokromasitoma görülmektedir. Sporadik olarak görülebileceği gibi genetik sendromlara da eşlik edebilmektedirler. Adrenokortikal karsinom en sık sporadik olarak görülmekle birlikte Li-fraumani sendromu, Lynch sendromu, MEN-1, FAP sendromunda da görülebilmektedir. Feokromasitoma ise adrenal bezde ki kromafirin hücrelerden köken alan ve genellikle hormon salınımına bağlı semptomların ortaya çıktığı nadir bir adrenal medulla tümörüdür ve MEN sendromlarının bir komponenti olarak görülebilir. Erken evre tümörlerde primer tedavi yöntemi cerrahi olarak eksizyon olmakla birlikte cerrahiye uygun olmayan lokal ileri hastalıkta ve metastatik hastalıkta primer olarak medikal tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bu bölümde de lokal tedavilere uygun olmayan lokal ileri veya metastatik adrenal kortikal karsinom (AKK) ve feokromatisomanın medikal tedavisinden bahsedilecektir.

Adrenokortikal Karsinomda Medikal Tedavi Yaklaşımları

AKK genel olarak sistemik tedaviye dirençli bir kanser türü olarak kabul edilmektedir. Bu sebeple tam rezeksiyon yapılamayacak olan hastalarda dahi eğer total tümör volümünün %90 ve fazlası cerrahi olarak eksize edilecekse öncelikli

¹ Doç. Dr., Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü, drbbilgin@hotmail.com

yıl olarak saptanmıştır. Biyokimyasal yanıt oranı ise yaklaşık %70 olarak bulunmuştur (18). Kombinasyon tedavileri dışında temozolamid, gemitabin, dosetaksel, paklitaksel gibi kemoterapötiklerin de etkisi olduğu bilinmektedir. Metastatik feokromasitoma tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç ise VEGF üzerinden etkinlik gösteren bir tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinibdir. Sunitinibin etkinliğinin araştırıldığı faz 2 çalışmada %13 objektif yanıt elde edilirken yaklaşık %80 oranında hastalık kontrolü elde edilmiştir. Medyan PS ise 13,4 ay olarak saptanmıştır. RET mutasyonu olan ve MEN2A komponenti olan hastalarda ise tedaviye uzamış yanıtlar elde edilmiştir (19). Sunitinib ile en sık görülen yan etkiler trombositopeni ile yorgunluk iken, hipertansiyon ve kardiyak olaylar en sık tedavi kesimi ile ilişkili olarak saptanmıştır. Aksitinib, kabozantinib, pazopanib gibi diğer tirozin kinaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalar ise devam etmektedir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri de bir başka umut vaat eden tedavi yöntemidir. Feokromasitomada yüksek PD-L1 ekspresyonu görülebilmektedir. Sistemik tedavi sonrası progresyon gelişen az sayıda hasta ile yapılan çalışmada pembrolizumab ile %70'e varan oranda klinik yanıt oranı elde edilmiş olup medyan PS ve GS ise 6 ve 19 ay olarak saptanmıştır (20).

Sonuç olarak unrezektabl veya metastatik feokromasitoma olguları eğer klinik olarak asemptomatik ise takip edilebileceği gibi semptomatik olgular ve takipte progresyon görülen olgular öncelikli olarak lobenguane I-131ve PRRT açısından değerlendirilmelidir. Kemoterapi, sunitinib ve pembrolizumab ise kullanılabilecek diğer tedavi yöntemleridir.

Kaynaklar

1. Lo Iacono M, Puglisi S, Perotti P, et al. Molecular Mechanisms of Mitotane Action in Adrenocortical Cancer Based on In Vitro Studies. *Cancers*. 2021;13(21): 5255.
2. Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27): 4619-29.
3. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *The New England journal of medicine*. 1990;322(17): 1195-201.
4. Lubitz JA, Freeman L, Okun R. Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. *JAMA*. 1973;223(10): 1109-12.
5. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(6): 2027-37.
6. Ronchi CL, Sbiera S, Volante M, et al. CYP2W1 is highly expressed in adrenal glands and is positively associated with the response to mitotane in adrenocortical carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(8): e105855.

7. Volante M, Terzolo M, Fassnacht M, et al. Ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) gene expression may predict efficacy of adjuvant mitotane in adrenocortical cancer. *Clinical cancer research*. 2012;18(12): 3452-61.
8. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocrine-related cancer*. 2005;12(3): 657-66.
9. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(23): 2189-97.
10. Raj N, Zheng Y, Kelly V, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(1): 71-80.
11. Habra MA, Stephen B, Campbell M, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2019;7(1): 253.
12. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet. Oncology*. 2015;16(4): 426-35.
13. O'Sullivan C, Edgerly M, Velarde M, et al. The VEGF inhibitor axitinib has limited effectiveness as a therapy for adrenocortical cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(4): 1291-7.
14. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(10): 3495-503.
15. Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, et al. Phase II study of high-dose [131I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(25): 4162-8.
16. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. 'Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis'. *Clinical endocrinology*. 2019;91(6): 718-27.
17. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(9): 3278-87.
18. Huang H, Abraham J, Hung E, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer*. 2008;113(8): 2020-8.
19. O'Kane GM, Ezzat S, Joshua AM, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with progressive paraganglioma or pheochromocytoma: the SNIPP trial. *British journal of cancer*. 2019;120(12): 1113-9.
20. Jimenez C, Subbiah V, Stephen B, et al. Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab in Patients with Progressive Metastatic Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Cancers*. 2020;12(8); 2307.