

Keganasan Kelenjar Adrenal

DUKUT RESPATI KASTOMO

Staf Medik Fungsional Bedah Digestif RS Kanker "Dharmais"

ABSTRACT

Adrenal glands is an bilateral organ weighting 4 grams each located at the superior poles of the kidneys. As an capsulated organ the gland consist of two parts, medula and cortex, and produce endocrine hormon. Medular part of gland is about 10% from totally weight, produces catecholamine. The cortex produces aldosteron as a human mineralcorticoid, and very important constituent of plasma as transcortin and albumin.

Adrenal malignancy is rare; under two percent from all of the general malignancies. The incident about 1 case from every 1.700.000 of the general population (0.02% from all of cancers). Adrenal tumor detected in a large size are difficult to cure. In a retrospective study from medical records in "Dharmais" Cancer Center Hospital from 2002 to 2008 are found two malignant phaeochromocytoma and two adrenal cortical carcinoma, There are 8687 general malignancies (0.04%). Diagnosis is conformed by CT scan and supported by histopathogy post operatively. Surgery is the first choice of treatment.

Key words: adrenal, malignancy, surgery

ABSTRAK

Kelenjar adrenal merupakan organ bilateral retroperitoneal pada kutub atas masing-masing ginjal dengan berat empat gram. Kelenjar ini terdiri dari dua bagian, yaitu korteks dan medula, dalam satu kesatuan jaringan berkapsul dan berfungsi menghasilkan hormon endokrin. Jumlah komponen medula kira-kira 10% dari kelenjar total dan memproduksi *catecholamine*. Bagian korteks menghasilkan aldosteron dan merupakan *human mineralcorticoid* yang penting keberadaannya di plasma bersama transcortin dan albumin.

Keganasan adrenal sangat jarang dijumpai, di bawah 2% dari seluruh keganasan umumnya. Insidennya kira-kira 1 kasus dari 1.700.000 populasi (0,02% dari seluruh kanker). Terdeteksi apabila ukuran sudah besar dan jarang dapat disembuhkan. Pada penelitian secara retrospektif observasional terhadap data di rekam medis RSK "Dharmais" selama 2002 sampai 2008, dijumpai dua *malignant phaeochromocytoma* dari medula dan dua *adrenal cortical carcinoma* dari korteks adrenal. Keganasan ini merupakan 0,04% dari 8687 kasus keganasan di RSKD. Diagnosis pra-bedah klinis dilakukan dengan CT scan dan dipastikan dengan pemeriksaan histopatologi pasca-bedah. Tindakan bedah merupakan pilihan terapi utama.

Kata kunci: adrenal, keganasan, operasi.

ALAMAT

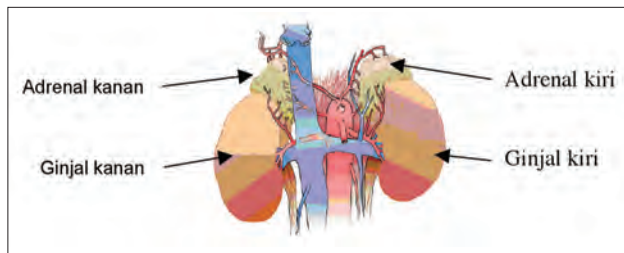
KORESPONDENSI

Dr. Dukut Respati
Kastomo, SpB KBD
SMF Bedah Digestif RS
Kanker "Dharmais"
Jl. S. Parman Kav. 84-86
Slipi Jakarta Barat
Email:
dukutrespati@yahoo.com
Hp. : 0818847113

PENDAHULUAN

Kelenjar adrenal merupakan organ bilateral retroperitoneal dengan berat empat gram yang terdapat pada kutub atas masing-masing ginjal. Masing-masing kelenjar adrenal terdiri dari dua bagian, yaitu korteks dan medula, dalam satu kesatuan jaringan berkapsul dan berfungsi menghasilkan hormon endokrin (gambar 1). Komponen medula kira-kira 10% dari berat kelenjar total dan memproduksi *catecholamine*. Bagian korteks dan medula dapat berkembang menjadi tumor jinak dan ganas. Pada anak-anak, neuroblastoma merupakan tumor medula adrenal utama (Miller dkk.). Pada orang dewasa, keganasan medula dikenal sebagai

Phaeochromocytoma yang merupakan *catecholamine-secreting adrenal tumors* (adrenalin dan noradrenalin) dan berasal dari sel *chromatin*. Dengan mikroskop elektron, tampak inti vesikel mengandung epinephrine dan norepinephrine. Korteks menghasilkan aldosteron, human mineralcorticoid yang penting keberadaannya di plasma bersama transcortin dan albumin.



Gambar 1: Ilustrasi anatomis ginjal dan kelenjar adrenal

Keganasan adrenal sangat jarang dijumpai, di bawah 2% dari seluruh keganasan. Insiden di dunia kira-kira 1 kasus dari 1.700.000 populasi (0,02% dari seluruh kanker). Hampir selalu terdeteksi bila sudah besar dan jarang dapat disembuhkan. Berdasarkan distribusi usia, puncaknya terjadi pada dekade awal dan kelima. Kasus lebih sering terjadi pada perempuan dibanding laki-laki. Kebanyakan pasien (75%) datang pada stadium III dan IV. Sindrom kelebihan produksi hormon adrenal terjadi pada 36% - 60% pasien dewasa dan lebih sering pada perempuan. Secara klinis tampak gejala hiperkortikolisme, hiperaldosteronisme, atau virilisasi untuk kelainan korteks dan diabetes melitus (DM), serta hipertensi idiopatik untuk kelainan medula. Pada karsinoma nonfungsional adrenal secara klinis berupa nyeri abdomen, pembesaran abdomen, berat badan turun, lemah, anoreksia, dan mual. Pada 50% pasien teraba massa tumor intra-abdomen dan 25% dengan hepatomegali. Tumor sisi kanan lebih sering daripada sisi kiri.

Diagnosis keganasan medula adrenal/*phaeochromocytoma* ditegakkan dengan menghubungkan pembesaran kelenjar adrenal dengan hipertensi idiopatik, DM, dan kenaikan *vanilylmandelic acid* (VMA) urin. Pasien dengan sindrom Cushing, virilisasi, atau keduanya, dengan pembesaran kelenjar adrenal lebih dari 6 cm, patut dicurigai keganasan korteks adrenal. Keadaan asimtomatik dapat dijumpai pada 40%-64% kasus.^{1,2,3}

LAPORAN KASUS

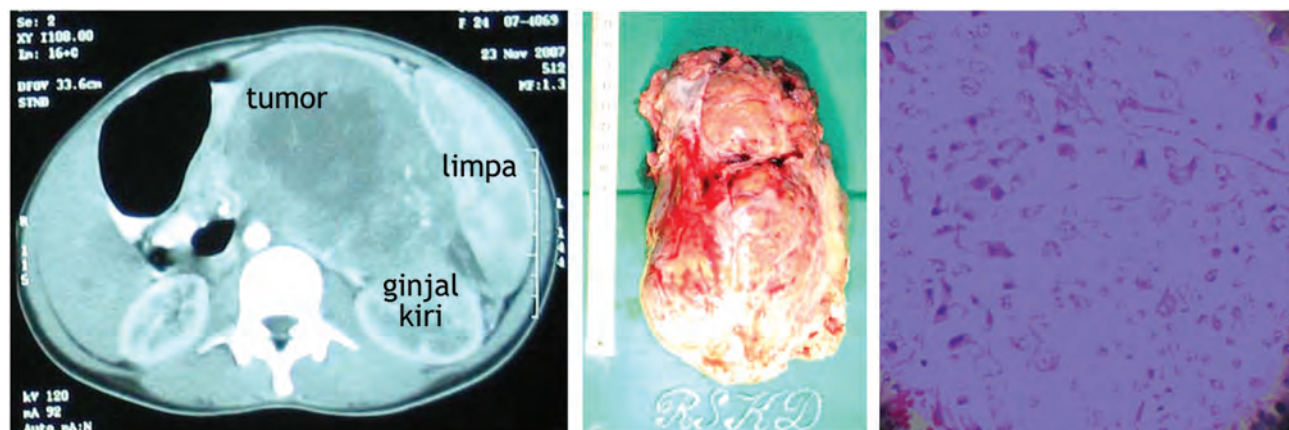
Empat kasus keganasan adrenal (0,04 % dari 8687 kasus keganasan) dilaporkan dari rekam medis RSKD Jakarta dari 2002 sampai 2008, terdiri dari dua kasus *phaeochromocytoma* (medula) dan dua kasus *adrenal cortical carcinoma* (korteks).

Kasus 1

Seorang laki-laki, umur 63 tahun dengan hipertensi dan DM sejak 2 tahun lalu. Tahun 2002 dilakukan general *check up*. Pada pemeriksaan USG ditemukan tumor hati lobus kanan. Eksplorasi diagnostik dengan CT scan tampak tumor pada kutub superior ginjal kanan dan kadar VMA normal. Dilakukan ektirpasi tumor diameter 6 cm *intoto* dan histopatologi *malignant phaeochromocytoma*. Pasca-bedah sampai saat ini (usia 70 tahun), pasien hidup normal tanpa hipertensi dan DM.

Kasus 2

Seorang laki-laki, umur 51 tahun dengan hipertensi dan DM, datang dengan keluhan nyeri pada perut kiri atas. Pada CT scan tampak tumor pada kutub superior ginjal kiri. Kemudian dilakukan ekstirpasi tumor diameter 17 cm *intoto* dan histopatologi *malignant phaeochromocytoma* (gambar 2). Pasca-bedah tidak dijumpai hipertensi dan DM. Penderita meninggal satu tahun pasca-bedah di rumah, namun penyebabnya tidak diketahui.



Gambar 2: CT scan, sediaan, dan histopatologi *Phaeochromocytoma* tumor kasus ke-2.

Kasus 3

Seorang perempuan, umur 45 tahun dengan keluhan nyeri perut kiri atas sejak 6 bulan. Pada CT scan tampak tumor pada kutub superior ginjal kiri. Kemudian dilakukan ekstirpasi tumor dengan diameter 20 cm *intoto*. Histopatologi *adrenal cortical carcinoma* (gambar 3). Saat ini, 6 bulan pasca-bedah, dengan kemoterapi mitotane.

Kasus 4

Seorang perempuan, umur 25 tahun, kiriman dari RS lain dengan tumor supra renal kiri. Kemudian dilakukan ekstirpasi tumor. Histopatologi *adrenal cortical carcinoma*. Saat ini, satu tahun pasca-bedah tidak diketahui keberadaannya.

TINJAUAN PUSTAKA

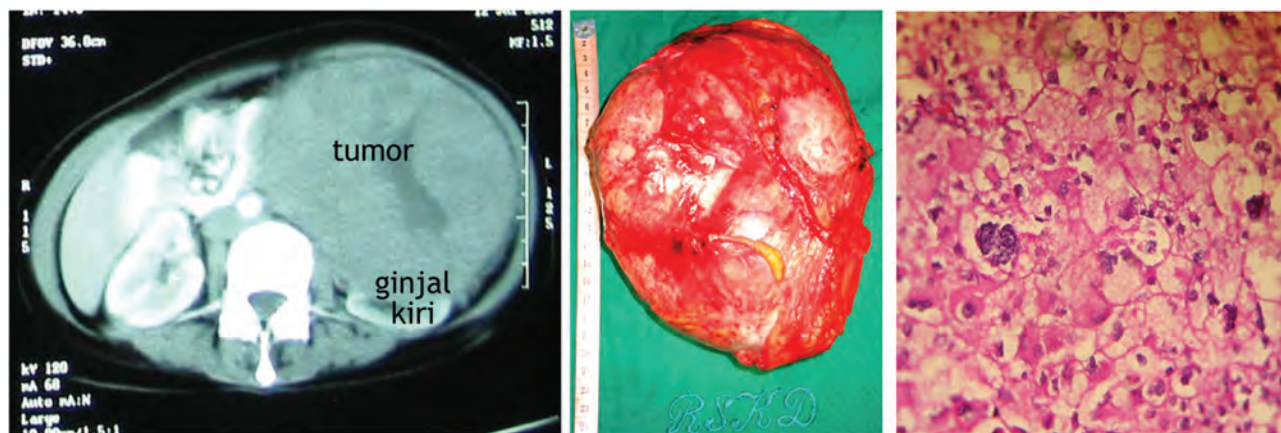
Kelenjar adrenal dilaporkan keberadaannya pada 1563 oleh Eustachius. Sementara itu, Addison secara klinis melaporkan waktu otopsi pada 1855. Sedangkan Cushing menghubungkannya dengan keadaan klinis hiperkortikolisme pada 1912, walaupun sindrom hubungannya dengan tumor adrenal baru diketahui pada 1934. *Phaeochromocytoma* diperkenalkan oleh Frankel pada 1886, sedangkan hiperaldosteronisme dilaporkan oleh Conn pada 1955.

Keganasan kelenjar adrenal sukar diketahui awalnya. Pada 1967, Robertson dkk., melaporkan kasus hipertensi sekunder yang dipicu oleh *renin-secreting* renal tumor. Kasus lain dilaporkan oleh Kihara dkk., disebut sebagai *juxtaglomerular cell* tumor. Conn dkk., menyebutkan *primary reninism* untuk sindrom hipertensi yang dihubungkan dengan hipokalemi karena tingginya sekresi renin dalam plasma akibat tumor.³

Adrenocortical carcinoma (ACC) jarang dijumpai. Kebanyakan tumor adrenal diketahui secara kebetulan dan terdeteksi sebagai tumor jinak serta merupakan penyebab kematian 0,02-0,2% karena kanker. Tetapi,

40-70% telah terjadi penyebaran waktu diagnosis.⁴ *Adrenal incidentalomas* dilaporkan oleh Bhargav dkk., yang mendapatkan 59 kasus selama 14 tahun di India. Jumlah itu terdiri dari kanker korteks adrenal 7,5%; *phaeochromositoma* 43%; kista adrenal 13,2%; myelolipoma 11,3%; dan lesi radang 9,4%.⁵ Walaupun jarang, tumor korteks adrenal dan *primary adrenal lymphoma* dilaporkan Ozimek dkk., dengan masa hidup yang buruk.⁶ Di USA, tumor korteks adrenal pada anak di bawah 20 tahun sekitar 25 kasus per tahun; sedangkan di Brazil Selatan, daerah infeksius São Paulo dan Paramã 10 kali lebih banyak.⁷ Neoplasma korteks adrenal pada anak terjadi pada usia sebelum 5 tahun dan sukar dibedakan secara histopatologi. Perempuan lebih umum daripada laki-laki. Aktivitas hormonal dilaporkan Wilkins pada 1948 pada anak laki-laki 6 bulan dengan *gynecomastia* karena *estrogen-secreting adrenal* tumor. Pada anak, neuroblastoma lebih sering dari tumor korteks adrenal, sedangkan tumor korteks adrenal lebih sering daripada *phaeochromocytoma*.⁸

Selain itu, Osler melaporkan tentang *idiopathic caval thrombosis* yang berhubungan dengan oklusi vena hepatica dan tumor adrenal. Ini dihubungkan dengan sindrom yang pertama kali dilaporkan Baillie, Reynaud, dan Budd, kemudian oleh Chiari. Ancaman fatal terjadinya Oklusi vena cava dan tromboemboli pada paru, selain dapat disebabkan oleh tumor adrenal, juga oleh sarkoma retroperitoneal, karsinoma sel embrional, karsinoma ovarium, *congenital webs*, dan tumor Wilms. Percobaan intervensi bedah terhadap trombosis vena cava pertama dilaporkan oleh Berg pada 1913 dan Rehn pada 1922. Sessions dan Scott 1957 dari Vanderbilt Medical Center berhasil mempertahankan cukup lama homograf sebagai pengganti setelah reseksi aorta dan vena cava.⁹ Pneumonia bilateral berat dilaporkan pada perempuan 22 tahun pasca-reseksi tumor adrenal. Hal ini karena status immunosupresif yang merupakan bagian dari



Gambar 3: CT scan, sediaan, dan histopatologi *adrenal cortical carcinoma* tumor kasus ke-3. [(Sumber histopatologi: Lenny, Maria, Evlina)]

Cushing's sindrom pada tumor adrenal.¹⁰

Yang dkk., juga melaporkan tentang perdarahan spontan *retroperitoneal* masif karena metastasis tumor adrenal kiri, kemudian dilakukan *transarterial embolization* (TAE) dan reseksi suprarenal kiri 5 hari kemudian.¹¹ Metastasis tumor adrenal berupa *pendunculated hepatocellular carcinoma* dilaporkan oleh Okuda dkk., dan reseksi hati karena metastasis oleh Di Carlo dkk.^{12,13}

Terapi utama tumor adrenal adalah pembedahan. Kemoterapi sering tidak efektif.⁴ *Laparoscopic adrenalectomy* dikerjakan terhadap 155 kasus, sembilan di antaranya untuk tumor ganas oleh Eto dkk.¹⁴

DISKUSI

Di RSK "Dharmais" dijumpai dua penderita dengan *phaeochromocytoma* dan dua penderita keganasan korteks adrenal (*adrenal cortical carcinoma*). Dua penderita laki-laki dengan *phaeochromocytoma*, pra-bedah dengan hipertensi (sistole 180-200 mmhg dan diastole 95-110 mmhg) dan DM (gula darah 180-240 mg% dengan kontrol insulin), VMA normal. Kemudian dilakukan reseksi tumor. Penderita pertama laki-laki dengan keganasan medula adrenal ditemukan secara kebetulan. Pada *check up* sebelumnya didiagnosis hepatoma kanan. Tumor supra renal kanan diketahui pada pemeriksaan CT scan abdomen. Penderita ini *survive* sampai saat ini, 7 tahun pascabedah. Penderita kedua laki-laki dengan *phaeochromocytoma* kiri meninggal 1 tahun pascabedah di rumah, penyebabnya tidak diketahui.

Pemeriksaan VMA positif terhadap 80% urin 24 jam penderita tumor medula adrenal, tetapi negatif pada kedua penderita *phaeochromocytoma* kami. Dua perempuan penderita tumor korteks adrenal kiri tidak dijumpai gangguan endokrin pra-bedah (sindrom Cushing dan virilisme tidak dijumpai). Seorang penderita perempuan 25 tahun dilakukan ekstirpasi tumor. Kini, satu tahun pascabedah, tidak diketahui keadaannya. Penderita lain adalah wanita 45 tahun yang saat ini di bawah kontrol kemoterapi mitotane sampai 6 bulan pasca-bedah. Kelainan hormon dijumpai pada 36% - 60% pasien dewasa dan lebih sering pada wanita. Juga hipertensi dan DM pada kelainan medula seperti pada kasus pertama dan kedua. Hiperkortikolisme, hiperaldosteronisme, atau virilisasi untuk kelainan korteks adrenal tidak ditemukan pada penderita ketiga dan keempat. Keempat penderita di atas dengan ukuran tumor yang besar dan termasuk dalam stadium III atau IV. *Survival* terlama lebih dari lima tahun, lainnya masih dalam kontrol enam bulan. Satu kasus tidak kontrol satu tahun dan seorang di antaranya meninggal satu tahun pasca-bedah.

KESIMPULAN

Keganasan adrenal, termasuk endokrin tumor dan kelainan simtomatik endokrin, ditemukan pada 35%-60% kasus. Sisanya asimtomatik. Karena letaknya, keganasan ini sering diduga sebagai tumor padat organ sekitarnya (hati lobus kanan, kauda pankreas, atau tumor lambung). CT scan akan membantu kepastian lokasi tumor. Reseksi ekstirpasi dini adalah pilihan utama terapi. Sampai saat ini belum ada kemoterapi yang akurat dan *survival*-nya belum bisa disimpulkan. v

DAFTAR PUSTAKA

1. Brunt L.M, Moley J, *The Pituitary and Adrenal Glands*. Editor Townsend, Beauchamp, Evers, Mattox. Sabiston Textbook of Surgery 17 th Ed. 2004; 1035-52
2. Correa P, Chen VW. Endocrine Gland Cancer. *Cancer Supplement* 1955;75(1): 349-50
3. Yamanaka K, Iitaka M, Inaba M, Morita T, Sasano H, dan Katayama S. A Case of Renin-Producing Adrenocortical Cancer. *Endocrine Journal* 2000;47(2), 119-25
4. Stephan EA, Chung TH, Grant CS, Kim S, Von Hoff DD, Trent JM, Demeure MJ. Adrenocortical carcinoma survival rates correlated to genomic copy number variants. *Mol Cancer Ther* 2008;7(2). 425
5. Bhargav PRK, Mishra A, Agrawal G, Agrawal A, Verma AK, Mishra SK. Adrenal Incidentaloma: Experience in a Developing Country. *World J Surg* 2008; 32:1802-8
6. Ozimek A, Diebold J, Linke R, Heyn J, Hallfeldt K and Mussack T. Bilateral Primary Non-Hodgkin's Lymphoma and Primary Adrenocortical Carcinoma—Review of the Literature Preoperative Differentiation of Adrenal Tumors. *Endocr J* 2008: 1-11
7. Ribeiro R C, Michalkiewicz E L, Figueiredo BC, DeLacerda L, Sandrini F, Planovsky MD, Sampaio G, dan Sandrini R. Adrenocorticoid tumors in children. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000; 33:1225-34
8. Agrons GA, Lonergan GJ, Dickey EG, Perez-Monte JE. Adrenocortical Neoplasms in Children: Radiologic-Pathologic Correlation. From the Archives of the AFIP. Continuing Education 1999;19(4):989-90
9. Smith BM, Mulherin JL, Sawyers JL, Turner BI, Prager RL, Dean RH. Suprarenal Vena Caval Occlusion. Principles of Operative Management. *Ann Surg Jun* 1984;199(6): 656-66
10. Chamuleau SAJ, Corssmit EPM, Pereira AM, Van der Berg BTJ, Siegert CEH. A young woman with a severe bilateral pneumonia as the presenting sign of an adrenal carcinoma. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2008;66(3); 121-3
11. Por-Wen Yang, Wen-Yen Wang, Chin-Hua Yang, Chia-Cheng Chou, Hung D, Yen T, Chou J. Treatment of Massive Retroperitoneal Hemorrhage, from Adrenal Metastasis of Hepatoma. *J Chin Med*. 2007;70(3); 126-31
12. Okuda K, Arakawa M, Kubo Y, Sakata K, Kage M, Iwamoto S, Takeda S, Sonoda K, Sanefuji H. Right-Sided Pendunculated Hepatocellular Carcinoma: A Form of Adrenal Metastasis. *Hepatology* 1998 (27) 1; 81-3
13. Carlo ID, Toro A, Sparatore F, Cordio S. *Liver resection for hepatic metastases from adrenocortical carcinoma*. HPB, 2006;8:106-9
14. Eto M, Hamaguchi M, Harano M, Yokomizo A, Tatsugami K, Naito S. Laparoscopic adrenalectomy for malignant tumors. *International Journal of Urology* 2008; 15,295-8