

MALİGN FEOKROMOSİTOMA

MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA

UYGUR, M.C., GÜR, E., GÜNGEN, Y., ARIK, A.İ., EROL, D.

ÖZET

Oldukça nadir görülen ve ancak metastaz varlığında malign olduğu kabul edilen feokromositomaların tedavisinde de halen zorluklar yaşanmaktadır. Adrenaletomiden 41 ay sonra yüksek hacimli metastatik hastalıkla başvuran 35 yaşında bir kadın olgu nedeniyle malign feokromositomaların güncel tanı ve tedavisine ilişkin sorunları irdledik.

SUMMARY

There is still difficulties in the treatment of malignant pheochromocytomas which can only be diagnosed in the presence of metastases. Because of a 35 years old female patient who admitted to our hospital 41 months after adrenalectomy, we reviewed the current problems in the diagnosis and treatment of malignant pheochromocytomas.

ANAHTAR KELİMELER: Feokromositoma, malign, tedavi

KEY WORDS: Pheochromocytoma, malignant, treatment

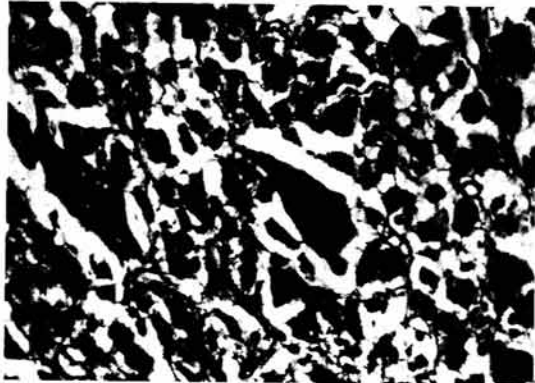
GİRİŞ

Feokromositoma her yaşta görülebilmekle birlikte yetişkinlerde adrenal bezlerin en sık primer tümörüdür. Feokromositomaların yaklaşık %10'unda malignensi bildirilmektedir.¹ Ancak, diğer organ tümörlerinde kullanılan standart histopatolojik malignensi kriterleri adrenal feokromositomalarda güvenilir değildir.^{1,2} Günümüzde bu tümörde malignensi lehine kabul edilen tek kriter "chromaffin" dokunun bulunmadığı organlarda metastazın gösterilmesidir. Hastaların yarısı ilk tanıda metastatik iken diğer yarısında metastazlar 10 ay ile 28 yıl arasında değişen bir dönemde ortaya çıkabilmektedir.¹ Aşırı katekolamin üretimi benign feokromositomalarda olduğu gibi malign tümörlerin de önemli bir özelliğidir.¹⁻⁴ Oldukça nadir bir tablo olan malign feokromositomanın tedavisi de bu nedenle henüz standardize edilebilmiş değildir.

OLGU SUNUMU

Mayıs 1992'de karın sol üst kadranda kitle ve şiddetli baş ağrısı yakınmaları ile başvuran 35 yaşında kadın hastanın yapılan tetkiklerinde sol adrenalde 20x15 cm boyutlarında kitle saptandı. Klinik izleminde 180/120 mmHg düzeyinde seyreden sürekli hipertansiyon mevcuttu. İdrarda adrenal normal sınırlardayken; noradrenalin, metanefrin, normetanefrin ve vanil mandelik asit yükselmişti. Olguya feokromositoma tanısı konularak 3 hafta alfa blokaj tedavisinden sonra Temmuz 92'de sol adrenalectomi uygulandı. Makroskopik olarak sarı-turuncu renkli geniş kanama ve nekroz

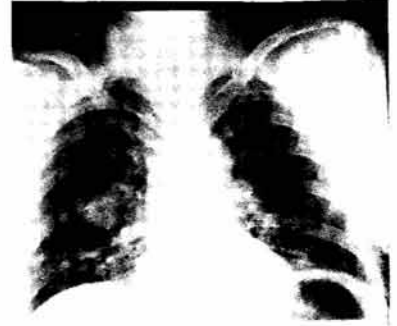
Şekil 1: Malign feokromositoma. Aşırı pleomorfik, hiperkromatik nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı epitel hücreleri (hematoksilen-eozin, X20)



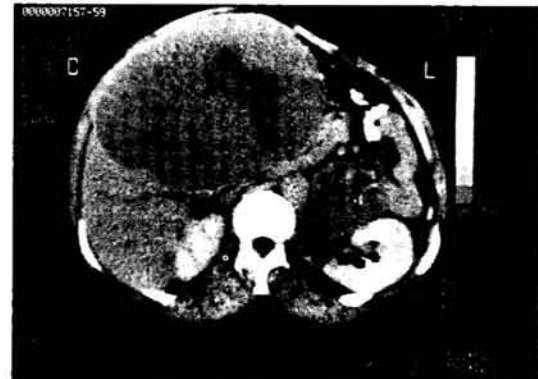
alanları içeren materyalin mikroskopik incelemesinde aşırı pleomorfizm gösteren hiperkromatik çekirdekli geniş eozinofilik sitoplazmalı epitel hücrelerinden oluştuğu saptandı (Şekil 1). Materyalde normal adrenal dokusu saptanamadı. Ancak geniş kanama ve nekroz alanları mevcuttu ve bizzat hücrelerin sayıca çokluğu dikkat çekiciydi. Tümörü sınırlayan kapsül oluşum içerisinde de aynı tip hücreler mevcuttu. Bu bulgularla tümöre feokromositoma tanısı konuldu. Ayrıca potansiyel malignensi riski gözardı edilemiyordu. Olgu bu konuda uyarılmış olmasına karşın operasyon sonrası taburcu edildikten sonra izlemiden çıktı.

Operasyondan 41 ay sonra Aralık 1995'te bu kez karında görülebilen kitle ve karın ağrısı ile tekrar başvurdu. Olgu kaçektik görünümde ve epigastriumdaki kitle gözle görülebilmekteydi. Tansiyonu 185/115 mm Hg idi. Akciğer grafisinde multipl metastaz vardı (Şekil 2). Bilgisayarlı tomografide karaciğerde karın ön duvarına kadar

Şekil 2: Akciğer grafisinde multipl metastazlar.



Şekil 3: Bilgisayarlı tomografi. Karaciğerde ve sol böbrek hilusunda metastazlar görülmekte.



uzanan 220x190 mm boyutlarında kitlenin yanı sıra sol sürrenal lojunda, paraaortik, parakaval ve sağ iliak bölgede en küçüğü 25x22 mm multipl lenfadenopati saptandı (Şekil 3). İdrarda epinefrin 23 mg/24 saat (0.5-20 mg/24 saat), noradrenalin 1548 mg/24 saat (8-100 mg/24 saat), metanefrin 319 mg/24 saat (150-180 mg/24 saat), normetanefrin 3520 mg /24 saat (150-180 mg/24 saat) ve vanil mandelik asit 39 mg/24 saat (0-1 mg/4 saat) bulundu. Üç hafta alfa blokaj tedavisine alınan olgunun tansiyonu 15/95 mm Hg'ye indi ve iğne biopsisi yapıldı. Patoloji ilk tanıyı teyit ediyordu.

Olguya "cyclophosphamide" (750 mg/m², 1. gün), "vincristine" (1,4 mg/m², 1. gün) ve "dacarbazine" (600 mg/m², 1, 2. günler) kombinasyonundan oluşan kemoterapi protokolü başlandı.⁵ Siklüsler 21 günde tekrarlandı. İkinci kürden itibaren epigastriumdaki kitle belirgin şekilde yumuşamaya başladı. Dördüncü kürün sonunda halen palpe edilebilir olmakla birlikte boyutlarındaki küçülme dikkat çekiciydi. Dört kür kemoterapi ile elde edilen bu regresyon 6. kür sonuna kadar stabil kaldı. Daha sonra olgu aynı kemoterapi kombinasyonunu almaya devam etmesine karşılık tümör hızlı bir progresyon safhasına girdi. Kitle boyutları hızla arttı, giderek daha kaşektik bir hal alan olgu, operasyondan 53 ay sonra 10. kür öncesi kaybedildi.

TARTIŞMA

Malign feokromositoma tanısı ancak metastazın dökümanite edilmesi ile konulabilmektedir. Primer tümörün çok büyük olması, geniş nekroz sahalarının bulunması ve daha küçük hücrelerden oluşması malignensi lehine bulgular olarak öne sürülse de bu kriterler çoğunlukla güvenilir değildir.⁶ Tanıda katekolaminlerin doku konsantrasyonlarının önemli bir yerinin olmamasına karşın "manganese superoxide dismutase" aktivitesinin düşük bulunması çok yakınlarda umut verici bir bulgu olarak ileri sürülmüştür.⁷

Tedavide ilk yaklaşım cerrahidir ve eğer ilk tanıda metastatik ise ve metastazlar cerrahiye uygun ise bunların da çıkarılması önerilmektedir.^{1,3,4} Geç dönemde metastaz ortaya çıkan olgularda da uygun olmak koşulu ile yine cerrahi yaklaşım tercih edilmektedir.^{1,4} Ancak cerrahi şansı olmayan olgularda tedavi yaklaşımı iki seçenek ile sınırlı kal-

maktadır. Bunlardan birincisi radyoterapidir ki dıştan verilen radyoterapinin hiçbir etkisi olmadığı bilinmektedir.^{1,3} Ancak lokalize kemik metastazlarında ağrı palyasyonu için kullanılmaktadır.⁴ ¹³¹I metaiodobenzylguanidine'in (¹³¹I-MIBG) ile 100-300 mci dozlarda 6 hafta-3 ayda bir yenilenen sikluslarla toplam 1000 mci'yi geçmemek koşulu ile uygulanması %60 endokrin, %50 tümör boyutunda küçülme sağladığı bildirilmektedir.^{4,8} Ancak kalıcı hipotiroidi ve kemik iliği supresyonu önemli yan etkileridir. Yüksek hacimli metastatik olgularda yanıt elde edilecek dozun yan etki sınırının çok üzerinde olabileceği unutulmamalıdır.⁸ Ayrıca bu tedavinin yüksek maliyetli olduğu ve ülkemizde temin edilmesinde güçlüklerle karşılaşabileceğini hatırlamak gerekir.

Tedavide son seçenek kemoterapidir. Oldukça nadir görülen bir tablo olması nedeniyle büyük deneyimlerin biriktiği kemoterapi kombinasyonları mevcut değildir. Bildirilen en başarılı kombinasyon olan cyclophosphamide, vincristine ve dacarbazine protokolünde %57 komplet yanıt, %80 endokrin yanıt alındığı not edilmektedir.^{4,5} Ancak tedavi bitiminden en fazla 6 ay sonra relaps sıklıklı ortaya çıkmaktadır.⁴ Tümör boyutu ile kemoterapiye yanıt ters ilişkilidir.⁵

Sonuç olarak malign feokromositoma oldukça nadir ancak bir o kadar da kötü prognozlu bir tümördür. En iyi koşullarda 5 yıllık yaşam %40'ın altında kalmaktadır.⁴ Daha etkin tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi zamana ve izole olgularda kullanılacak alternatif tedavi seçenekleri ile ilgili deneyimlerin birikmesine gereksinim duymaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) Schlumberger, M., Gicquel, C., Lubrosso, L., et al.: Malign pheochromocytoma: clinical, biological, histologic and therapeutic data in a series of 20 patients with distant metastases. *J Endocrinol Invest*, 15: 631, 1992.
- 2) Hoffman, K., Gil, J., Barba, J., et al.: Morphometric analysis of benign and malignant adrenal pheochromocytomas. *Arch Pathol Lab Med*, 117: 224, 1993.
- 3) Mornex, R., Badet, C., Peyrin, L.: Malignant pheochromocytoma: a series of 14 cases observed between 1966 and 1990. *J Endocrinol Invest*, 15: 643, 1992.
- 4) Lio, S., Napolitano, G., Guigliani, C., et al.: An overview on the management of malignant pheochromocytoma. *J Nucl Biol Med*, 35: 263, 1991.
- 5) Averbuch, S.D., Steakley, C.S., Young R.C., et al.: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Ann Intern Med*, 109: 267, 1988.

- 6) **Medeiros, L.J., Wolf, B.C., Balogh, K., et al.:** Adrenal pheochromocytoma: a clinicopathologic review of 60 cases. *Hum Pathol*, 16: 580, 1985.
- 7) **Nakada, T., Kubota, Y., Sasagawa, I, et al.:** Remarkably suppressed manganese superoxide dismutase activity in malignant pheochromocytoma. *J Urol*, 153: 1787, 1995.
- 8) **Shapiro, B., Sisson J.C., Weiland D.M., et al.:** Radiopharmaceutical therapy of malignant pheochromocytoma with ¹³¹I metaiodobenzylguanidine. Results from ten years of experience. *J Nucl Biol Med*, 35: 269, 1991.