

# Malign Feokromositoma Tanılı Bir Olgu ve Literatür Derlemesi

## Case Report and Review of Literature: Patient with Malignant Pheochromocytoma

© Mustafa Gürbüz<sup>1</sup>, © Neslihan Özyurt<sup>1</sup>, © Akın Fırat Kocaay<sup>2</sup>, © Çiğdem Soydal<sup>3</sup>, © Filiz Çay Şenler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Feokromositomalar, adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden köken alan ve katekolamin salgılayan nöroendokrin tümörlerdir. Feokromositomaların en az yüzde 10'u maligndir. Malign feokromositoma tanısı normalde kromaffin hücresi içermeyen dokularda tümör depozitlerinin saptanmasıyla konulur. Malign feokromositoma klinik seyri oldukça değişken olup, beş yıllık sağ kalım oranları %12 ile %84 arasında değişmektedir. Biz de nadir bir olgu olan 38 yaşında malign feokromositomalı bir kadın hastayı sunduk ve malign feokromositomanın tedavisini tartışmak istedik. Bu yaygın olmayan tümörün yönetimi ile ilgili klasik ve güncel literatürü gözden geçirdik.

**Anahtar Kelimeler:** Malign Feokromositoma, Tedavi, Adrenal, Nöroendokrin

### Abstract

Pheochromocytomas are catecholamine-secreting neuroendocrine tumors that arise from chromaffin cells of the adrenal medulla. At least 10 percent of pheochromocytomas are malignant. A diagnosis of malignant pheochromocytoma can only be made by identifying tumor deposits in tissues that do not normally contain chromaffin cells. The clinical course of malignant pheochromocytoma is highly variable, with reported five-year survival rates that range widely from 12 to 84 percent. We report a rare case of a 38-year-old female who have malignant pheochromocytoma. We review the classic and current literature regarding management of this uncommon tumor.

**Key Words:** Malignant Pheochromocytoma, Treatment, Adrenal, Neuroendocrine

### Olgu Sunumu

2008 yılında tansiyon yüksekliği, çarpıntı şikâyeti ile başvuran 38 yaşında kadın hastanın görüntülemelerinde sağ sürrenal bezde 8x10 cm boyutunda kitle tespit edilmiş ve kitle eksizyonu yapılan hastanın patolojisi feokromositoma ile uyumlu gelmiş. Cerrahi sonrası semptom ve bulguları gerileyen hasta takibe alınmış.

Şubat 2018 tarihinde çekilen toraks-abdomen-pelvik bilgisayarlı tomografide (BT) "sağ sürrenal bez lojunda malign görünümlü kitle lezyonu, segment 5-6 düzeyinde karaciğer kapsülünde ve karaciğer parankimi içine uzanan nüks ile uyumlu nodüler yumuşak dokular, portal ven önünde nodüler yumuşak doku, çekum anteriorunda, sağ parakolik alanda, dalak anteriorunda nodüler yumuşak dokular" saptandı. Hastadan preoperatif idrar örneğinden gönderilen vanil mandelik asit: 11,1 mg/24 saat (1,8-6,7), metanefrin= 2217 µg/gün (52-341),

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Gürbüz  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 544 838 69 42 E-posta: mustafagurbuz123@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-7680-4142

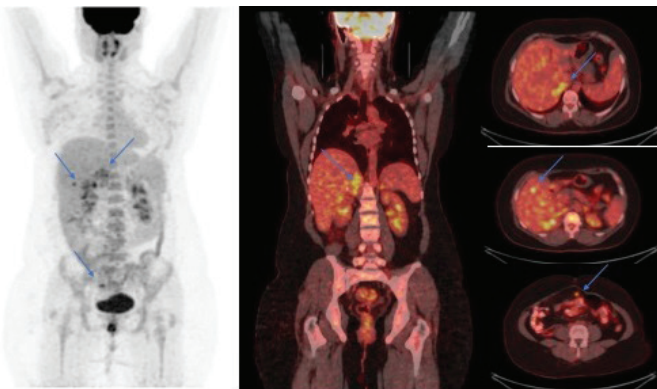
Geliş Tarihi/Received: 13.02.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 12.06.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



dopamin= 1387,5 µg/gün (40-400), noradrenalin= 37,4 µg/gün (20-81), normetanefrin= 546,1 µg/gün (88-444), homovalinik asit= 7,8 mg/24 saat (0,5-6,2), 5-hidroksi indol asetik asit= 2,7 µg/gün (0,5-8,2) olarak saptandı. Hastaya genel cerrahi tarafından Şubat 2018 tarihinde debulking cerrahi yapıldı. Patolojik değerlendirmede tümör hücrelerinde kromogranin A ve sinaptofizin ile kuvvetli pozitif boyanma ve S-100 ile boyanan hücre popülasyonu dikkati çekmişti. Ki-67 proliferasyon indeksi yüzde 1-2 kadar olan hastanın patoloji sonucu feokromositoma olarak geldi.

Nisan 2018 tarihinde çekilen kemoterapi öncesi pozitron emisyon tomografi-BT'de (PET-BT) sağ sürrenal lojda ( $SUV_{max}=7,8$ ), karaciğer sağ lob arka medialine uzanan alanda ( $SUV_{max}=7,3$ ), karaciğer sağ lobda fokal alanda, karın ön duvarına yakın peritoneal nodüler lezyonda ( $SUV_{max}=5,5$ ) patolojik aktivite tutulumları saptandı (Şekil 1). Hastaya 25 mg/m<sup>2</sup>/gün intravenöz sisplatin (3 gün) ve 100 mg/m<sup>2</sup>/gün intravenöz etoposid (3 gün) kemoterapisi başlandı. Kemoterapi siklusları 21 günde bir tekrar edildi. Üç kür kemoterapi sonrası çekilen PET BT'de parsiyel yanıt elde edilen hastaya üç kür daha sisplatin + etoposid (PE) kemoterapisi verildi (Şekil 2). Toplam altı kür PE alan hastaya çekilen Eylül 2018 kontrol PET-BT'de sürrenal lojda aktivite birikiminin eskiye göre azalmış olduğu ve diğer tanımlanan aktivite artışlarının yeni çalışmada bulunmadığı saptandı (Şekil 3). Yalnız sürrenalde tutulumunun olması nedeniyle cerrahi açısından multidisipliner tümör konseyinde tartışıldı. PET-BT'de tutulumu olmasa da daha önceden varlığı bilinen peritoneal yaygın hastalığı olması ve daha önceden de geçirilmiş cerrahi öyküsü nedeniyle cerrahi morbiditesinin yüksek olduğu, hastanın yapılacak bir sürrenalektomiden çok da fazla fayda görmeyeceği düşünüldü. Kemoterapi cevabının devam etmesi, tedavi ilişkili yan etkilerin olmaması ve kemoterapi toleransının iyi olması nedeniyle kemoterapinin devam etmesine karar verildi. Hastaya 2 kür daha PE verildikten sonra çekilen PET-BT'de yanıt stabil olması nedeniyle tedavi sonlandırıldı ve hasta tedavisiz takibe alındı.

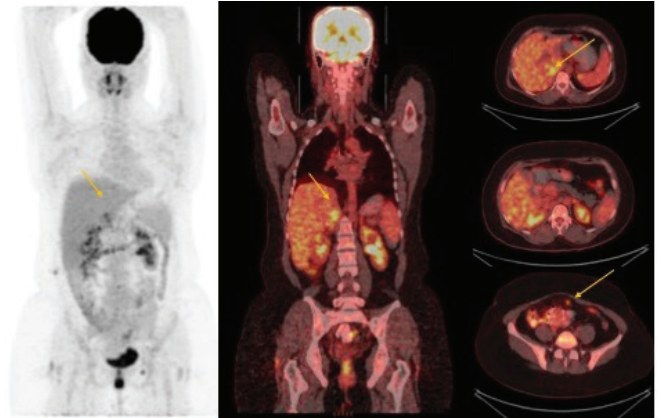


Şekil 1: Kemoterapi öncesi koronal ve transaksiyel PET-BT görüntüleri

## Tartışma

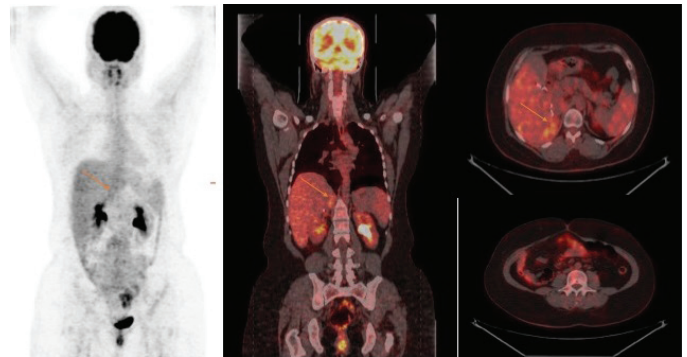
Feokromositomalar, adrenal medulla kromaffin hücrelerden köken alan ve katekolamin salgılayan nöroendokrin tümörlerdir. Feokromositomaların yaklaşık %10'u malign olarak seyredir. Katekolamin fazlalığına bağlı çarpıntı, baş ağrısı, terleme ve epizodik hipertansiyon gibi belirtiler görülebilir. Hipertansif hastaların yaklaşık %0,02-%0,5'i feokromositoma tanısı alırken, feokromositomaların %10'u tesadüfen saptanır (1). Bizim olgumuzda 2008 yılında hipertansiyon ve çarpıntı şikâyeti ile başvurmuştu.

Malign feokromositoma tanısı normalde kromaffin hücresi içermeyen dokularda tümör depozitlerinin saptanmasıyla konulur (örneğin; lenf nodu, karaciğer, akciğer) (2). Olgumuzda da ilk ameliyattan yaklaşık 10 yıl sonra çekilen Şubat 2018 tarihli trans araknoid ponksiyon-BT'de sağ sürrenal bez lojunda, karaciğer kapsül ve parankiminde, portal ven önünde, çekum anteriorunda, sağ parakolik alanda ve dalak anteriorunda nodüler yumuşak dokular mevcuttu. Maligne feokromositoma klinik seyri oldukça değişken olup, beş yıllık sağkalım oranları



Şekil 2: Üçüncü kür kemoterapi sonrası koronal ve transaksiyel PET-BT görüntüleri

PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 3: Altıncü kür kemoterapi sonrası koronal ve transaksiyel PET-BT görüntüleri

PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

%12 ile %84 arasında değişmektedir (3). Feokromositoma tanısı sıklıkla idrar katekolaminleri veya plazma metanefrinlerin düzeyleri test edilerek konulur (4).

Malign feokromositoma için küratif tedavi yoktur. Ancak mümkünse hem primer hem de metastatik lezyonlar rezektif edilmelidir (5). Biz de hastamıza debulking cerrahi yaptık. Ayrıca malign feokromositomada uygulanabilen radyoterapi, radyofrekans ablasyon, trans arteriyel kemoembolizasyon gibi lokal tedavi yöntemleri de vardır (6,7). Birçok küçük olgu serisinde semptom palyasyonu ve tümör regresyonu veya stabilizasyonu elde etmek için 131I-meta-iyodobenzilguanidin'nin terapötik değeri gösterilmiştir (8). Malign feokromositoma tedavisinde sitotoksik kemoterapi ajanları da kullanılmaktadır. En fazla veri, siklofosfamid, dakarbazin, vinkristin ve doksorubisin kombinasyonlarını kullanan çalışmalardan elde edilmiştir (9). Ayrıca cisplatin, etoposid, temozolamid, kapesitabin, docetaksel, paklitaksel gibi sitotoksik ajanlar kullanılabilir. Schlumberger ve ark. (10) yayınladığı 20 hastalık bir seride kemoterapi alan 7 hastanın dördüne PE uygulanmıştı. Dört hastanın üçünde stabil yanıt elde edilirken, bir hastada progresyon gelişmişti (11). Biz de hastamıza cisplatin ve etoposid kemoterapisi uyguladık ve altıncı kür sonrası çekilen PET-BT'de sürrenal lojdaki aktivite atışı hariç diğer tanımlanan aktivite artışlarının yeni çalışmada bulunmadığı saptandı. Ayrıca literatürde tirozin kinaz inhibitörleri sunitinibin etkinliğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

#### Etik

**Hasta Onayı:** Hasta onayı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Konsept: M.G., F.Ç.S., N.Ö., A.F.K., Ç.S., Dizayn: M.G., F.Ç.S., N.Ö., A.F.K., Ç.S., Veri Toplama veya İşleme: M.G., F.Ç.S., N.Ö., A.F.K., Ç.S., Analiz veya Yorumlama: M.G., F.Ç.S., N.Ö., A.F.K., Ç.S., Literatür Arama: M.G., F.Ç.S., N.Ö., A.F.K., Ç.S., Yazan: M.G., F.Ç.S., N.Ö., A.F.K., Ç.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo ClinProc.* 1983;58:802-804.
2. Tischler AS, de Krijger RR, Gill A, et al. Pheochromocytoma. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th, Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J (Eds), IARC, Lyon 2017. p.183.
3. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:717.
4. Waguespack S.G., Rich T., Grubbs E. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2023-2037.
5. Strajina V, Dy BM, Farley DR, et al. Surgical Treatment of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: Retrospective Case Series. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:1546.
6. Fishbein L, Bonner L, Torigian DA, et al. External beam radiationtherapy (EBRT) fo patients with malignant pheochromocytoma and non-head and -neck paraganglioma: combination with 131I-MIBG. *Horm Metab Res.* 2012;44:405-410.
7. McBride JF, Atwell TD, Charboneau WJ, et al. Minimally invasive treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: efficacy and safety of radio frequency ablation and cryoablation therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:1263.
8. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, et al. Iodine -131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery.* 2003;134:956.
9. 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;113:2020.
10. Schlumberger M, Gicquel C, Lumbroso J et al. Malignant pheochromocytoma: Clinical, biological, histologic and therapeutic data in a series of 20 patients with distant metastases. *J Endocrinol Invest.* 1992;15:631-642.
11. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:5.