

BÖLÜM 15

MALİGN FEOKROMASİTOMA VE PARAGANGLİOMALAR

Emel MUTLU¹
Yasemin EMÜR GÜNAY²

GİRİŞ

Feokromasitomalar, adrenal medullanın kromaffin dokusundan (sempatik) kaynaklanan tümörlerdir. Paraganglioma ise benzer bir tümör olarak adrenal dışı yerleşimli sempatik veya parasempatik zincirin kromaffin hücreli tümörüdür. Her iki tümör de benzer klinik özellikler sergilemesine rağmen malignite riski ve genetik test ihtiyacından dolayı feokromasitoma ve paragangliomaların ayrımı önemlidir. Feokromasitomalar ve paragangliomalar histopatoloji, epidemiyoloji ve moleküler özellikler bakımından benzer özellikler gösterirken, klinik davranışları, metastaz potansiyelleri ve kalıtsal genetik sendromlarla ilişkileri açısından da birçok farklılıkları vardır (1). Feokromasitomaların yaklaşık %10'u malign iken, paragangliomaların ise %25'i maligndir. Geniş çalışmalar >5 cm üzeri lezyonlar (paragangliomalar için >3.5cm), SDHB mutasyonları, ekstra adrenal lokasyon, erken yaşın metastatik hastalık için bağımsız bir risk olduğunu göstermiştir. Malign feokromasitoma ve paragangliomaların en önemli belirteci metastazdır. Malign olanları tipik olarak akciğer, karaciğer, kemikler ve lenf nodlarına metastaz yapar ve metastatik hastalar lokalize ağrıdan, katekolamin aşırı salgılanmasından ve tedavi yan etkilerinden şikayetçidir (2). Kemik metastazları daha az agresiftir ancak kemik ağrısı, spinal kord kompresyonu, kemik fraktürleri, hiperkalsemi komplikasyonları ile ilişkili olup bu açıdan yakın takip edilmelidirler (3). Metastaz yerine bakılmaksızın malign feokromasitoma ve paragangliomaların 5 yıllık genel sağ kalım %60'tır (4). Paragangliomalar ve feokromasitomalar hücresel düzeyde ayırt edilemezler. Katekolamin salgılayan paragangliomalar klinik olarak sıklıkla hipertansiyon, epizodik baş ağrısı, terleme ve şiddetli çarpıntı ile birlikte feokromasitomalar gibi ortaya çıkar. Bununla birlikte, feokromasitoma ve paraganglioma

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, emelmutlu@erciyes.edu.tr

² Uzm. Dr., Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, yaseminemurgunay@gmail.com

Rezeke edilemeyen, hızlı ilerleyen, yüksek tümör yükü veya çok sayıda kemik metastazı olan feokromasitoma ve paraganglioma hastaları için sistemik kemoterapi düşünülmelidir. Siklofosamid, vinkristin, dakarbazin (CVD) kemoterapisi progresif ve metastatik hastalarda kullanılır. Bu tedavi ile çalışmalar sınırlı sayıda hasta içerse de %56 radyolojik cevap ve %72 biyokimyasal cevap gösterilmiştir. CVD kemoterapisi genellikle iyi tolere edilir. CVD rejimine doksorubisin ilavesi ile de dörtlü ajan tedavisi verilebilir ve %25 objektif cevap oranı gözlenmiştir (27). Bu kemoterapiyi kullanan klinisyenler tümör hücreleri yıkıma uğradıkça aşırı katekolamin salınımından kaynaklanan potansiyel komplikasyonlarının farkında olmalıdır (genellikle ilk 24 saat içerisinde) ve hastalar yoğun bakımda yakın gözlem altında tutulmalıdır. Özellikle yaygın hastalık ve bazalde yüksek katekolamine sahip tümörlerde dikkatli olunmalıdır. Tek ajan olarak temozolamid, paklitaksel, gemitabin veya kapesitabin-temozolomid, gemitabin-dosetaksel kombinasyonları gibi seçimlerde vaka bazlı denenmiştir (28-30).

Açık etiketli bir faz II bir çalışmada, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tirozin kinaz inhibitörü (TKI) olan sunitinib tedavisi metastatik feokromasitoma veya paragangliomalı 25 hasta değerlendirilmiş ve hastalık kontrol oranı %83, medyan progresyonsuz sağkalım 13 ay bulunmuştur. Grade 3 toksisite olarak hipertansiyon ve yorgunluk izlenmiştir. Sunitinibin yan etkisi olarak hipertansiyon oluşabildiği için kullanılacaksa dikkatli olunması gerekliliği bu çalışmada özellikle vurgulanmıştır. Sunitinib, yalnızca kombine alfa- beta adrenerjik blokaj ile normal veya normale yakın kan basıncı elde edildikten sonra başlatılmalıdır (31). Diğer bir VEGF TKI olan pazopanibi malign feokromasitoma ve paraganglioma hastalarında değerlendiren bir çalışma yavaş tahakkuk nedeniyle sonlandırılmıştır. Everolimus, aksitinib ve kabozantinib ile yapılan çalışmalar devam etmektedir (32). İmmünoterapi, feokromasitoma ve paragangliomada potansiyel tedavi etkinliğine sahip olabilir. Bu yaklaşım araştırma aşamasındadır ve bu hastalarda immünoterapiyi değerlendiren daha ileri randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (33, 34).

KAYNAKLAR

1. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak KJTL. Pheochromocytoma. 2005;366(9486):665-75.
2. Hamidi O, Young Jr WF, İniguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. 2017;102(9):3296-305.
3. Ayala-Ramirez M, Palmer JL, Hofmann M-C, De La Cruz M, Moon BS, Waguespack SG, et al. Bone metastases and skeletal-related events in patients with malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. 2013;98(4):1492-7.
4. Goffredo P, Sosa JA, Roman SAJJoso. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a population level analysis of long-term survival over two decades. 2013;107(6):659-64.

5. Neumann HP, Young Jr WF, Eng CJNEJoM. Pheochromocytoma and paraganglioma. 2019;381(6):552-65.
6. Neumann HP, Young WF, Krauss T, Bayley J-P, Schiavi F, Opocher G, et al. 65 years of the double helix: genetics informs precision practice in the diagnosis and management of pheochromocytoma. 2018;25(8):T201-T19.
7. Manger WM, Gifford RJ. Pheochromocytoma: Springer Science & Business Media; 2012.
8. Kakoki K, Miyata Y, Shida Y, Hakariya T, Takehara K, Izumida S, et al. Pheochromocytoma multisystem crisis treated with emergency surgery: a case report and literature review. 2015;8(1):1-5.
9. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, Clyde PW, Shakir KMJEP. Catecholamine-induced cardiomyopathy. 2008;14(9):1137-49.
10. Sibal L, Jovanovic A, Agarwal S, Peaston R, James R, Lennard T, et al. Phaeochromocytomas presenting as acute crises after beta blockade therapy. 2006;65(2):186-90.
11. Därr R, Kuhn M, Bode C, Bornstein SR, Pacak K, Lenders JW, et al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. 2017;56(3):495-503.
12. Lenders JW, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. 2014;99(6):1915-42.
13. Northcutt BG, Raman SP, Long C, Oshmyansky AR, Siegelman SS, Fishman EK, et al. MDCT of adrenal masses: Can dual-phase enhancement patterns be used to differentiate adenoma and pheochromocytoma? 2013;201(4):834-9.
14. Mercado-Asis LB, Wolf KI, Jochmanova I, Taïeb DJEP. Pheochromocytoma: a genetic and diagnostic update. 2018;24(1):78-90.
15. Lenders JW, Kerstens MN, Laurence A, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. 2020;38(8):1443.
16. Pacak KJTJoCE, Metabolism. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. 2007;92(11):4069-79.
17. Mazza A, Armigliato M, Marzola MC, Schiavon L, Montemurro D, Vescovo G, et al. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: current management and therapeutic features. 2014;45(3):469-78.
18. Young Jr WFJE. Metastatic pheochromocytoma: in search of a cure. 2020;161(3):bqz019.
19. Strajina V, Dy BM, Farley DR, Richards ML, McKenzie TJ, Bible KC, et al. Surgical treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma: retrospective case series. 2017;24(6):1546-50.
20. Castinetti F, Qi X-P, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in phaeochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. 2014;15(6):648-55.
21. Mukherjee J, Kaltsas G, Islam N, Plowman P, Foley R, Hikmat J, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-mIBG). 2001;55(1):47-60.
22. Breen W, Bancos I, Young Jr WF, Bible KC, Laack NN, Foote RL, et al. External beam radiation therapy for advanced/unresectable malignant paraganglioma and pheochromocytoma. 2018;3(1):25-9.
23. McBride JF, Atwell TD, Charboneau WJ, Young Jr WF, Wass TC, Callstrom MRJJoV, et al. Minimally invasive treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: efficacy and safety of radiofrequency ablation and cryoablation therapy. 2011;22(9):1263-70.
24. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, et al.

- [123I] metaiodobenzylguanidine and [111In] octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. 2001;86(2):685-93.
25. Hubalewska-Dydejczyk A, Trofimiuk M, Sowa-Staszczak A, Gilis-Januszewska A, Wierzchowski W, Pach D, et al. Somatostatin receptors expression (SSTR1-SSTR5) in pheochromocytomas. 2008;65(9):405-7.
 26. Forrer F, Riedweg I, Maecke HR, Mueller-Brand J, TQJoNM, Imaging M. Radiolabeled DOTA-TOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. 2008;52(4):334.
 27. Huang H, Abraham J, Hung E, Averbuch S, Merino M, Steinberg SM, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. 2008;113(8):2020-8.
 28. Bravo E, Kalmadi S, Gill IJH, research m. Clinical utility of temozolomide in the treatment of malignant paraganglioma: a preliminary report. 2009;41(09):703-6.
 29. Mora J, Cruz O, Parareda A, Sola T, de Torres CJPB, Cancer. Treatment of disseminated paraganglioma with gemcitabine and docetaxel. 2009;53(4):663-5.
 30. Kamoshima Y, Sawamura Y, Hokari M, Iwasaki Y, Akita H, JN-m-c. Craniocervical Paraganglioma With Numerous Pulmonary Metastases—Case Report—. 2008;48(9):401-4.
 31. O’Kane GM, Ezzat S, Joshua AM, Bourdeau I, Leibowitz-Amit R, Olney HJ, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with progressive paraganglioma or pheochromocytoma: the SNIPP trial. 2019;120(12):1113-9.
 32. Oh DY, Kim TW, Park YS, Shin SJ, Shin SH, Song EK, et al. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas. 2012;118(24):6162-70.
 33. Pinato DJ, Black JR, Trousil S, Dina RE, Trivedi P, Mauri FA, et al. Programmed cell death ligands expression in pheochromocytomas and paragangliomas: Relationship with the hypoxic response, immune evasion and malignant behavior. 2017;6(11):e1358332.
 34. Jimenez C, Subbiah V, Stephen B, Ma J, Milton D, Xu M, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab in patients with progressive metastatic pheochromocytomas and paragangliomas. 2020;12(8):2307.