

# Mediyastenin Feokromositoma ve Paragangliomaları

Alkın Yazıcıoğlu, Nurettin Karaoğlanoğlu

## GİRİŞ

Paraganglioma ve feokromasitomalar, nöroendokrin dokularda bulunan paraganglial hücrelerden kaynaklanan nörojenik tümörler olarak bilinirler (1). Paragangliyonik yapılar ise özelleşmiş hücre grupları olup, genellikle vücutta dağınık halde bulunurlar. Bu hücreler daha çok adrenal medulla, aorta başta olmak üzere damar duvarı, kalp, prostat ve overlere yerleşmiş; sempatik ve parasempatik sinir sistemi ile yakın komşulukta bulunan hücre gruplarıdır.

Sempatik gangliyonlar, otonomik gangliyonlar ve adrenal medulla embriyonik hayatın altıncı haftasından itibaren ektodermin nöral çıkıntısından köken alan hücreler tarafından oluşturulmaktadır (2). Sempatik gangliyonlar gestasyonun ilerleyen haftalarında birbiri ile bağlantı kurup sempatik sinir zincirini meydana getirirken paragangliyonik yapılar vücutta dağınık halde bulunurlar. Başta epinefrin olmak üzere çeşitli katekolaminlerin sentezlenmesi fonksiyonu olan bu hücre grupları krom afiniteleri yüksek olduğu için krom tuzları ile kahverengine boyanırlar ve "kromafin" olarak adlandırılırlar (2). Kromafin hücre gruplarından köken alan tümörlerine de 'feokromasitoma' adı verilmektedir. Paragangliomalar ise genellikle epinefrin içermezler ve krom tuzları ile de boyanmazlar. Bu nedenle bu tümörler kromafin negatif olarak değerlendirilirler. Paraganglial olan bu hücre grupları vücutta kemoreseptörlerin bulunduğu karotis, juguler glomus, aortikopulmoner glomus, vagus ve silier glomusta bulunurlar. Bunlar kemoreseptör rolü oynadıkları için bu alanlardan gelişen tümörlere ise kemodektoma adı verilmektedir (2).

Kromafin hücrelerinden köken alan bu tümörlerin %90'ı adrenal beze yerleşim gösterir ve feokromasitoma olarak adlandırılır (3). Kalan %10'luk tümör grubu ise ekstra-

adrenal yerleşim gösterir ve paraganglioma olarak adlandırılır (3,4). Paragangliomalar, genellikle sempatik sinir sistemine ait dokularda bulunan kromafin hücrelerinden köken almakta olup, katekolamin sentezleme ve salgılama özelliklerine göre fonksiyonel ve non-fonksiyonel olarak ikiye ayrılmaktadır (4-7). Ekstra-adrenal yerleşim gösteren ve fonksiyonel olan paragangliomalar ekstraadrenal feokromasitoma olarak da adlandırılmaktadır (8).

Mediyastinal yerleşim gösteren paraganglioma ve feokromasitomalar oldukça nadir görülen tümörlerdir. Mediyastinal paragangliomalar tüm mediyastinal tümörlerin %1'inden daha azını meydana getirirler (9). Mediyastinal feokromasitomalar ise tüm feokromasitomaların %2'sinden azını oluşturmaktadır (9). Mediyastenin tüm bölümlerinde (şüperior, anterior, orta ve posterior) görülebilmekte olup, literatürdeki yayınlardan daha sıklıkla posterior mediyastene, paravertebral oluk lokalizasyonuna yerleşim gösterdiği bilinmektedir (1,7,9-12).

Her iki cinste de eşit sıklıkta görülen tümörler olup, çoğunlukla 3. ve 4. dekatlarda ortaya çıktığı bilinmektedir (2). Ancak pediatrik yaş grubunda da bu tümörlerin görüldüğünü bildiren olgu sunumları mevcuttur (13). Çoğunlukla sporadik tümörler olarak tanı almalarına rağmen gibi kalıtsal endokrin sendromların bir komponenti olarak da karşımıza çıkarlar (1). Özellikle feokromasitomalar yaklaşık %10 olguda çeşitli genetik nöroendokrin sendromların bir parçasıdır. Bu sendromlar multiple endokrin neoplazi (MEN) Tip IIa (meduller tiroid kanseri, multiglanduler hiperparatiroidizm, feokromasitoma); multiple endokrin neoplazi (MEN) Tip IIb (meduller tiroid kanseri, mukozal ganglionöromatozis, feokromasitoma); Nörofibromatozis Tip I (ciltte cafe-au-lait lekeleri, nörofibrom, lisch nodülü, optik gliom, feokromasitoma); *Von Hippel-Lindau* sendromu (retinal anjiomatozis, serebellar hemanjioblastoma, feokromasitoma, renal hücreli karsinom); *Sturge Weber* sendromu (yüzde Porto şarabı lekesi (Porto wine stain) renginde nevüs, konvülzyon, glokom, mental retardasyon, leptomeningeal anjiomatozis, feokromasitoma) ve Carney triadı (multiple ekstraadrenal feokromasitoma, pulmoner hamartom, midede leiomyosarkom) olarak sayılabilir. Multiple endokrin neoplazi sendromları cinsiyet farkı gözetmeksizin ortalama 1/30.000 sıklıkta izlenir. MEN1, RET ve CDKN1B genlerindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. *Von Hippel-Lindau* sendromu ile Carney triadı ise otozomal dominant geçişli sendromlardır. *Sturge Weber* sendromu ise 1/50.000 sıklığında görülen, cinsiyet ve ırk farklılığı gözetmeyen GNAQ genindeki mutasyon sonucu ortaya çıktığı düşünülen sendromdur.

Feokromasitomalar için artık klasikleşmiş %10'lar kuralı bulunmaktadır. Bu kural şu şekilde tanımlanmaktadır. Tüm feokromasitomaların;

- %10'u maligndir.
- %10'u adrenal bez dışında vücutta çeşitli bölgelerde bulunur (ekstraadrenal).
- %10'u multiple veya bilateralidir.

- %10'u aileseldir.
- %10'u çocukluk çağında ortaya çıkar.
- %10'unda hipertansiyon görülmez.
- %10'unda cerrahi tedavi sonrasında uzun dönem takiplerde nüks olasılığı vardır (14).

## SEMPTOMLAR

Feokromasitomalar ve fonksiyonel paragangliomalar katekolamin salgılayabilme özelliğine sahip tümörlerdir. Başta epinefrin olmak üzere salgıladıkları aşırı katekolaminlerin neden olduğu ve hayatı tehdit eden semptomlar görülebildiği gibi kitlenin çevre doku ve organlara yaptığı bası etkisi nedeniyle de bası semptomları ortaya çıkabilmektedir. Katekolamin salgılayan bu tümörlerin neden olduğu adrenerjik etki sonucunda hastalarda hipertansiyon, taşikardi, baş ağrısı, ateş basması, terleme, titreme, ciltte kızarıklık, bulantı ve kusma gibi semptomlar ortaya çıkabilir. bu tümörler sadece katekolamin salgılamamakta diğer hormon ve faktörleri de salgılayabilmektedir. Örneğin; adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayarak Cushing sendromuna, eritropoetin (EPO) benzeri faktör salgılayarak polistemiye, paratiroid benzeri hormon salgılayarak hiperkalsemiye ve vazoaaktif intestinal polipeptid salgılayarak diyare'ye yol açabilmektedir. *Park ve ark.* fonksiyonel olan ve ACTH sekresyonu gerçekleştiren paraganglioma olgusunda Cushing sendromu görüldüğünü bildirmişlerdir (15).

Mediyastinal paraganglioma ve feokromasitomalar sadece sentezleyip salgıladıkları biyokimyasal hormonlar ile değil çevre doku ve organlara yaptıkları invazyon ve kitle etkisi ile de bulgu verebilirler. Genellikle fonksiyonel olmayan paragangliomalar kitle etkisi ile semptom verirler. Posterior mediyastende, paravertebral oluğa yerleşimli tümörler sinir kökü basisına, dolayısıyla ilgili sinirin innerve ettiği somatik alanda ağrı ve nörolojik semptomlara yol açabilirler. Sempatik zincirden kaynaklanan tümörler sempatik aktivite kaybına, Horner sendromuna, terleme kaybına veya refleks aşırı terlemeye sebep olabilir (2). Bu tümörler yerleşim yerlerine göre vena kava süperior sendromu (VCSS), torasik çıkış sendromu (TOS), koroner iskemi ve aritmilere de sebep olabilirler (16-19). Ayrıca, büyük boyutlara ulaşabilen kitlenin trakea'ya basısı sonucu stridor ve dispne, özefageal kompresyon sonucu disfaji, akciğer parankimine bası sonucu dispne ve laringeal sinire bası sonucu hıçkırık gibi şikayetlerle hastaneye başvurabilirler.

Mediyastinal yerleşim gösteren bu tümörler büyük boyutlara ulaşmasına rağmen asemptomatik olarak da kalabilirler (3,20). Eğer tümör fonksiyonel değilse; yani katekolamin deşarji yoksa buna bağlı semptomlarda görülmeyecektir. Yer kaplayan kitlenin çevre doku ve organlara bası etkisi minimsel buna bağlı semptomlarda olmayacaktır. Bu haliyle mediyastinal paraganglioma ve feokromasitomalar asemptomatik olarak yıllarca tanı almazlar. Ayrıca, fonksiyonel olmasına rağmen asemptomatik olan olgularda bildirilmiştir (7). Gerçekte olguların yarısından fazlası asemptomatiktir ve

tanı rastlantısal olarak konur. Genellikle kitleden bağımsız olarak ikinci bir patoloji için çekilen ön-arka akciğer grafisi veya toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) kitle imajının izlenmesi ile hastalar ileri tahlil ve tetkik edilirler.

## TANI

Fonksiyonel tümörlerin tanısının ameliyat öncesi konulması yapılacak olan ameliyatın daha sağlıklı gerçekleşebilmesi açısından oldukça önemlidir. Tanının preoperatif dönemde elde edilmesi iki nedenden dolayı önemlidir. Birincisi, bu tümörler oldukça iyi kanlanan tümörler olup, tanı konulmadan yapılacak girişimler katastrofik kanama komplikasyonuna yol açabilir ve cerrahi ekibi zor durumda bırakabilir. İkincisi, özellikle fonksiyonel olan tümörler katekolamin salgıladıkları için cerrahi manipülasyon esnasında ani hipertansiyon ve taşikardi atakları olabilmektedir. Bu nedenlerle feokromasitoma veya paraganglioma tanısının ameliyat öncesi konulması gerekmektedir. Hastadaki mevcut kitlenin bir paraganglioma olabileceğini düşünen cerrahların genellikle ameliyat öncesi tanısı konulamayan olguları, mükerrer kereler opere ettikleri vakaları ve konu ile ilgili olumsuz tecrübeleri vardır.

Hastaların tanısının konulmasında hikaye ve fizik muayene bulguları temeldir ve yol göstericidir. Bu hastaların hiçbir şikayetleri bulunmayabileceği gibi olgular baş ağrısı, çarpıntı, terleme, titreme, sinirlilik, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, bulantı ve kusma gibi şikayetlerle sağlık merkezlerine başvurabilirler. Fizik incelemede flushing görülebilir; taşikardi ve hipertansiyon ölçülebilir. Tanının konulmasında radyodiagnostik tetkikler, nükleer tip metotları ve biyokimyasal tahliller yol göstericidir. Ancak kesin tanının konulması kitleden alınacak biyopsi örneğinin histopatolojik olarak incelenmesiyle elde edilir.

## Biyokimyasal Tanı

Katekolaminler, tirozin aminoasidinden hidroksilasyon ve dekarboksilasyon yoluyla sentezlenirler. Tirozin, tirozin hidroksilaz enzimi ile L-3,4-dihidroksifenilalanine (DOPA) hidroksile edilir; buda dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine dönüştürülür (21). Dopamin, dopamin  $\beta$ -hidroksilaz enzimi ile norepinefrine; buda feniletanolamin N-metiltransferaz enzimi ile epinefrine dönüşür (21). Bu reaksiyonların tamamı adrenal medulla ile santral ve periferik sinir sisteminin kromafin hücrelerinde gerçekleşir. Fonksiyonel tümörler katekolamin sekresyonu gerçekleştirdikleri için bunların veya metabolitlerinin serum veya 24 saatlik idrarda seviyelerinin ölçülmesi tanıya katkı sağlamaktadır. Benzer şekilde bu katekolaminleri provake veya süprese eden ajanlarla gerçekleştirilen testleri yapmak da olasıdır.

Serumda epinefrin, norepinefrin, metanefrin ve dopamin seviyelerinin yüksekliğinin tespiti vücutta bu katekolaminleri salgılayan bir odak olabileceği lehinedir. Ancak plazma katekolamin düzeyi emosyonel stresler, uyanıklık, fizik aktivite, yemek yeme, ates

gibi faktörlere bağlı olarak ani değişiklikler gösterebilmektedir. Bu nedenle tanı için standart optimal koşullar sağlanmalıdır. Bu koşullar için hastanın oral alımı geceden itibaren kesilir; kan almadan önce 20-30 dakika sırtüstü yatırılır, ölçümden üç saat öncesine kadar sigara, çay, kahve içmemiş olmasına dikkat edilir. Kan örnekleri heparinli veya EDTA'lı tüplere alınmalı, buz içerisinde laboratuara teslim edilmelidir (21).

İdrarda ise katekolamin metabolizmasının son ürünleri olan metanefrin, normetanefrin ve vanilmandelik asit düzeyleri ölçülerek tanı konulabilir. İdrardaki katekolamin düzeyi vanilya içeren yiyecekler, soya fasülyesi, kuruyemişler, muz, turuncgiller, domates, alkollü içecekler, çay ve kahve gibi gıdalarla değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle tahlil öncesi hastalara üç gün bu gıdaların olmadığı diyet uygulanır ve ağır egzersizlerden uzak durması söylenir. Ardından 24 saatlik idrar toplanır; toplanan idrar kabına asit koruyucu (6N HCl) eklenmelidir (21). Eş zamanlı kreatinin ölçümü de yapılarak metanefrin, normetanefrin ve VMA seviyesine bakılır. Yirmidört saatlik idrarda metabolitlerin ölçümü sensitif ve spesifiktir. Feokromositoma düşünülen bir hastada değerlendirmeye 24 saatlik idrarda serbest katekoamin düzeyleri ve kreatinin ölçümü ile başlanması önerilmektedir (21). Sonuçlar normal olmasına rağmen klinik şüphe devam ediyorsa atak sırasında testin tekrarlanması tavsiye edilir. Ardından plazma katekolamin düzeyleri tanının doğrulanmasında kullanılabilir. Biyokimyasal tanının konulmasında provakatif ve süpresyon testlerinde rolü vardır. Bu testlerden en uygun olarak kullanılanı klonidin süpresyon testi ve glukagon stimülasyon testleridir.

## Radyodiagnostik ve Nükleer Tıp Yöntemleri ile Tanı

Biyokimyasal tahlillerle elde edilen veriler vücutta katekolamin üretimi yapan bir odağın varlığını teyit eder. Ancak bu odağın kesin lokalizasyonunun tespit edilmesinde radyodiagnostik ve nükleer tıp yöntemleri oldukça kullanışlıdır. Mediyastinal bir kitlenin paraganglioma veya feokromasitoma olduğundan şüphelenilen bir olguda ön-arka akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) oldukça kullanışlı başlangıç tetkikleridir. Paravertebral alana yerleşmiş olan tümörler gerek doğrudan gerek çevre dokularda yaptıkları bası ve değişiklikler ön-arka akciğer grafisinde görünür hale gelebilir (2).

Toraks BT mediyastinal kitlelerin lokalizasyonunun saptanması, kitlenin radyolojik özelliklerinin (kitlede kalsifikasyon, nekroz, kitle içerisinde dansite farklılığı gösteren alanlar vb.) saptanması ve çevre dokularla ilişkisinin belirlenmesinde temel tetkiktir. Paraganglioma ve feokromasitomalar oldukça fazla kanlanan tümörler olduğu için özellikle kontrast madde uygulanarak elde edilecek olan bilgisayarlı tomografide kitlenin yoğun kontrast madde tuttuğu sıklıkla görülür. Ayrıca, tümörde dejenerasyon ve nekroz alanlarının eşlik ettiği heterojen kitle de sıklıkla izlenebilmektedir.

Fonksiyonel olarak aktif olan tümörler oldukları için <sup>18</sup>F florodeoksi glukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisinde (PET-BT) kitlede yüksek "standart uptake value" (SUV-

max) değeri saptanabilmektedir. Torakal manyetik rezonans (MR) incelemelerde ise T1 kesitlerde orta derecede sinyal yoğunluğu, T2 kesitlerde ise yüksek derecede sinyal yoğunluğu izlenmektedir (22). Mediyastinal paraganglioma ve feokromasitomaların tanısında nükleer tıp yöntemlerinin kullanılması da tanısız açıdan oldukça değerlidir. Çünkü nükleer tıp yöntemleri ile olgularda birden fazla odak olup olmadığı ve/veya fonksiyonel metastatik bir tümörün varlığı anlaşılabilir. Ayrıca, nükleer tıp sintigrafileri sadece tanıya katkı sağlamamakta, tedavide de rol oynamaktadır. Bu yöntemlerin bazılarının tedaviye yaptığı katkılar "cerrahiye alternatif tedavi yöntemleri" başlığı altında anlatılmıştır. Nükleer tıp uygulamalarından 123I-metaiodobenzilguanidin (123I-MIBG) sintigrafisi feokromasitoma ve fonksiyonel paraganglioma olgularında tümörün yerinin saptanması amacıyla yaygın olarak kullanılan yöntemdir (9). 123I-MIBG sintigrafisi feokromasitomalar için oldukça yüksek sensitivite (%85-90) ve spesifiteye (%98) sahiptir (2). Ayrıca, 131I-MIBG sintigrafisi de tanı için kullanılabilen bir yöntemdir. 123I-MIBG sintigrafisinin görüntü kalitesi daha yüksek olduğu için daha çok tanısız amaçlı; 131I-MIBG sintigrafisi ise tedavideki yeri daha belirgin olduğu için daha çok tedavi amaçlı kullanımı vardır. Bu sintigrafiler dışında tanısı konulamayan olgularda 123I-MIBG SPECT MR veya BT, 124I-MIBG PET MR, 68Ga-DOTATATE PET/CT ve 68Ga-DOTANOC PET/CT görüntüleme yöntemleri de kullanılarak tanı desteklenir (23-29).

Kardiyak komşuluğu bulunan ve/veya intraperikardiyal yerleşimli olan tümörlerin tanısında transtorasik EKO ve transözefageal EKO tetkikleri ile değerlendirme yapılabilmektedir. Ancak bütün tanı yöntemlerine rağmen ameliyat öncesi tanısı konulamayan; intraoperatif hipertansiyon atakları, kanama gibi komplikasyonlardan sonra tanısı konulan veya cerrahisi komplikasyonsuz olarak gerçekleştirilip post-operatif tanı konulan olgular da literatürde bildirilmektedir (30,31).

## Patolojik Tanı

Tıpta her kitlenin tanısının elde edilmesinde olduğu gibi paraganglioma veya feokromasitoma tanısının konulmasında da altın standart yöntem patolojik incelemelerdir. Feokromasitoma ve paragangliomaların tipik olarak kapsüllü tümörler olup, benign veya malign bütün tipleri %80-90 oranında kapsüllüdür (32). İğne biyopsisi için uygun lokalizasyona yerleşmiş olan tümörlere toraks BT ve/veya ultrasonografisi eşliğinde uygulanacak biyopsinin incelenmesi kesin tanının sağlanması açısından önemlidir. Paraganglioma ve feokromasitomaların patolojik incelemesinde patognomonik Zellballen paterni meydana getiren nöroendokrin neoplazi görülmesi karakteristiktir. Ancak Zellballen formasyonu daha çok benign feokromasitomada görülen bir bulgudur. Benign feokromasitomaların yaklaşık olarak %70'inde Zellballen görülürken, malign feokromasitomaların sadece %10-15'inde görüldüğü bildirilmiştir (32). Histopatolojik olarak nükleer atipi, kapsül invazyonu, damar invazyonu, fibrozis ve hücrel nekroz gibi malignite kriterleri kullanılabilirse de tanı koydurucu değildir. Nükleer pleomorfizm ve

hiperkromazi görülmesi de malignite lehine bulgulardır. Malign feokromasitomalarda, vasküler invazyon ve kapsüler invazyon görülmesi olasılığı sık olup, bu oran yaklaşık olarak %60'dır; tümörde nekroz görülmesi olasılığı ise yaklaşık %85'dir (32). Ancak Zellballen formasyonunun görülmesi halinde tümör için tanı koydurucudur. Ayrıca, bu tümörler iyi kanlanan tümörler oldukları için solid ve trabeküler büyüme paterni, belirgin damarsal yapılar ve stroma da izlenir (33).

İmmünohistokimyasal olarak benign tümörler %100'e yakın kromogranin ve S-100 ile pozitif reaksiyon gösterirken sinaptofizin ve CD-56 ile %90-95 oranında pozitif reaksiyon gösterirler (32). Malign tümörler ise kromogranin ve sinaptofizin ile %100 pozitif boyanırken CD-56 ile %90 pozitivite, S-100 ile %55 pozitivite gösterirler (32).

## TEDAVİ

Tanısı radyodiagnostik yöntemlerle şüphelenilen, biyokimyasal tahlillerle desteklenen ve patolojik olarak teyit edilen kitlenin tedavisinde komplet cerrahi eksizyon esastır. Ancak cerrahi eksizyon öncesinde bu tümörlerin yüksek oranda vasküler oldukları ve tedbir alınmadan başlanacak bir ameliyatın katastrofik sonuçlara yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Bu tümörlerin tanısı için intravenöz kontrast madde verilerek gerçekleştirilen tetkiklerde yoğun kontrast tutulumunun olduğu genellikle izlenir. Ameliyat öncesi tümörü besleyen damarların anjiyografik olarak saptanması ve embolizasyonu uygulanacak cerrahinin güvenliği açısından oldukça önemlidir. Ayrıca, fonksiyonel olabilen ve katekolamin salınımı yapan bu tümörlerde cerrahi manipülasyon sırasında yaşanan diğer bir sorun ise hipertansiyon ve taşikardi ataklarıdır. Kitlenin eksizyonu sonrasında ise katekolamin deşarjının aniden kesilmesi sonucu olarak refleks hipotansiyon, bradikardi ve kollaps da ortaya çıkabilmektedir (2). Bu nedenle cerrahi öncesi premedikasyon uygulanmalı ve anestezi indüksiyonu sırasında ve cerrahi esnasında istenmeyen komplikasyonların ortaya çıkması engellenmelidir. Tedavi bölümünde ameliyat öncesi hastanın hazırlığı aşamasında embolizasyon ve anestezi için alınması gereken tedbirler anlatılacaktır. Ardından cerrahi tedavi yöntemlerinden bahsedilip rezeksiyon sonrası bakım ve uzun dönem hasta takibi aktarılacaktır.

## Ameliyat Öncesi Embolizasyon

Mediastinal feokromasitomalarda cerrahi öncesi tümörü besleyen damarların anjiyografik yöntemlerle bulunması ve embolizasyonu cerrahi sırasında yaşanabilecek sorunları önlemek için önemlidir. Kontrast madde enjeksiyonu ardından elde edilecek toraks BT'de yoğun kontrast madde tutulumu kitlenin içindeki vasküler ağın yoğun olduğunu düşündürmelidir. Bu damar(lar)ın anjiyografik olarak embolize edilmesi cerrahi sırasında oluşabilecek katastrofik kanamaların önüne geçer, cerraha disseksiyon sırasında kolaylık sağlar (10). Benzer şekilde manipülasyon sırasında katekolamin deşarji ve katekolaminlerin kan yoluyla etki etmesi de önlenmiş olur. Böylece cerrahi sırasında mey-

dana gelebilecek hipertansiyon ataklarına karşı tedbir alınmış olacaktır. Embolizasyon sırasında tümörün birden fazla besleyici damarının olabileceği akılda tutulmalıdır.

## Anestezi için Hazırlık

Mediyastinal paragangliomalı olgularda kanama riski hariç anestezi açısından diğer vakalara göre ciddi bir farkı yoktur. Ancak feokromasitoma olgularında kanama riskine ilave olarak cerrahi manipölasyonu sırasında hızlı katekolamin deşarjına bağlı ciddi taşikardi ve hipertansiyon atakları olmaktadır. Bu nedenle katekolamin deşarjına engel olmak için ameliyat öncesi dönemden başlayan iyi bir premedikasyon uygulanmalıdır. Olguyu strese maruz bırakmayacak şekilde anestezi indüksiyonu uygulanmalı ve entübe edilmelidir. Katekolamin salınımı yapabilecek anestezi ajanların kullanımından kaçınılmalıdır. Histamin salınımı yapabilen opiyatlar yerine tiyopenton, fentanil veya alfentanil tercih edilmeli ve atropin kullanımından kaçınılmalıdır (2). Miyorelaksan olarak da histamin salınımına yol açmayan veküronyum tercih edilmelidir (2). Ameliyat sırasında yaşanabilecek hipertansiyon ve taşikardi krizleri için kısa etkili  $\alpha$ -adrenerjik blokörler ve  $\beta$ -adrenerjik blokörler önceden tedbir olarak hazırlanmalıdır.

Fonksiyonel bir tümörün eksizyonundan sonra kan katekolamin seviyesinin hızla düşeceği ve buna bağlı olarak refleks etkilerin ortaya çıkabileceği öngörölmeli ve uygun replasman sıvıları hazırlanmalıdır. Mediyastinal feokromasitoma ve paraganglioma olgularını ameliyata hazırlarken kan şekeri yönünden de yakın takipleri yapılmalıdır. Çünkü katekolaminlerin antiinsülinerjik etkileri vardır ve peroperatif kan şekeri düzensizlikleri ortaya çıkabilir. Vaka sırasında yakın kan şekeri takibi ihmal edilmemelidir. Replasman sıvısı olarak da dekstroz yerine serum fizyolojik veya ringer laktat tercih edilmelidir.

Ayrıca bu tümörlerin hipervaskülerize özellikte olduğu hatırlanmalı ve kanama riski açısından tedbirler önceden alınmalıdır. Ciddi bir kanama olması halinde hızla kan transfüzyonu yapılmalıdır. Hasta adına kanlar önceden hazırlatılmalı ve ameliyat odasında hazır bulundurulmalıdır. Kan replasmanını hızlı gerçekleştirebilmek için yaşa ve kiloya uygun damar yolları ve santral intravenöz kateterinde anestezi indüksiyonundan sonra hastaya açılması uygun olacaktır.

En riskli hasta grubu tanının önceden konulamadığı hasta grubu olup, yukarıda bahsedilen tedbirlerin önemli bir bölümü tam hazırlanmadığı için intraoperatif komplikasyonlar daha şiddetli yaşanabilir. Bu nedenle kontrastlı toraks BT'de yoğun kontrast madde tutma özelliğinde olan tümörler ve hipertansiyon öyküsü olan özellikle genç yaşta ki olgularda bu kitlenin paraganglioma veya feokromasitoma olabileceği akla getirilmelidir.



## CERRAHI

Mediyastinal paraganglioma ve feokromasitomalar genellikle kemoterapi ve radyoterapiye dirençli tümörler olup, tedavisinde primer yöntem olarak en-blok, komplet cerrahi eksizyon gerçekleştirilmelidir (12). Cerrahi sırasında uygun eksplorasyon sağlanmalı, yapılacak diseksiyonlar sırasında hemostazın korunmasına özen gösterilmeli ve kitlenin arteriyel ve venöz bağlantıları kesilmeden önce aşırı manipülasyonlardan kaçınılmalıdır. Genellikle kapsüllü tümörler oldukları için kapsül bütünlüğü korunarak eksize edilmesine özen gösterilmelidir. Aksi taktirde primer tümör bölgesinde nüks görülebileceği gibi tümör hücrelerinin dökülmesine bağlı 'seeding' tarzı metastazlarda görülebilir.

Mediyastinal paragangliomalar fonksiyonel olabildikleri ve çeşitli semptomlarla tanı alabildikleri gibi asemptomatik olarak oldukça büyük boyutlara ulaşabilen tümörlerdir. Bu nedenle mediyastende bulunan diğer önemli organ ve yapılara (perikard, kalp, büyük damarlar, özefagus, trakea, medulla spinalis) yakın komşuluk gösterip invaze olabilirler (34-39). Özellikle kalp ve büyük damarlara invazyon gösteren olguların cerrahisinde eksizyonun komplet olarak gerçekleştirilebilmesi için kardiyopulmoner by-pass (CPB) desteğine ihtiyaç duyulabilir. *Paul ve ark.* mediyastinal yerleşim gösteren fonksiyonel paraganglioma olgusunun CPB desteği ile eksizyonunu ve aortanın rekonstrükte edildiğini bildirmişlerdir (35). *Matsumoto ve ark.*'da intraperikardiyal olarak pulmoner arter invazyonu gösteren paraganglioma olgusunun cerrahisinin CPB desteği ile gerçekleştirildiğini bildirmişlerdir (36). *Yuan ve ark.* ile *Petersen ve ark.* sağ ve sol atrial invazyon gösteren paraganglioma olgularının atrial rekonstrüksiyonla başarılı eksize edildiğini bildirmişlerdir (37,38). Tümörün pulmoner parankime invazyonu halinde anatomik akciğer rezeksiyonları veya sleeve rezeksiyonlar uygulanabilir. Ayrıca, perikardiyal invazyon halinde perikardiyal rekonstrüksiyon da işleme ilave edilir.

Mediyastinal paragangliomaların genellikle posterior mediyastene yerleşen tümörler olduğu bilinmektedir. Paravertebral yerleşim gösteren kitlelerin cerrahisinde kitlenin spinal kanal ile ilişkisi planlanan ameliyattan önce aydınlatılmalıdır. Eğer spinal kanal içerisine doğru tümöral invazyondan şüpheleniliyorsa operasyonun nöroşirurji bölümü ile birlikte planlanması hasta açısından yararlı olacaktır. *Yazıcıoğlu ve ark.* posterior mediyastende paravertebral oluğa yerleşim gösteren paraganglioma olgusunun multidisipliner yaklaşımla, kitlenin hemivertebrektomi de uygulanarak en-blok eksizyonunu bildirmişlerdir (40). Hemivertebrektomi veya vertebrektomi sonrasında ihtiyaca göre spinal enstrümantasyon uygulanan vakalar da literatürde bildirilmektedir (41).

Mediyastinal paraganglioma ve feokromasitomaların cerrahi tedavisinde kombine tedavi yöntemlerini bildiren olgu sunumları da mevcuttur. *Qedra ve ark.*'nın olgu sunumunda aortikopulmoner paragangliomanın pulmoner arterde stenoza yol açtığı; pulmoner artere stent yerleştirilmesi sonrası CPB desteği altında kitlenin eksize edildiği ve asendan aorta ile arkus aorta rekonstrüksiyonunun gerçekleştirildiği bildirilmektedir

(42). *Bradley ve ark.*'nin olgu sunumunda anterior mediyastinal bölgeye yerleşen feokromasitomanın trakeomalaziye sebep olduğu ve eksizyonu sırasında pulmoner arter rekonstrüksiyonuna ihtiyaç duyulduğu; ardından solunum yollarına stent yerleştirildiği bildirilmektedir (12).

Olguların cerrahisinde genellikle konvansiyonel insizyonların tercih edildiği literatürdeki yayınlardan anlaşılmaktadır. Bu tümörler oldukça iyi kanlanan ve katekolamin salgılayabilen tümörler oldukları için cerrahi saha eksplorasyonunun geniş olması amacıyla açık cerrahi yöntemler tercih edilmektedir. Genellikle posterior mediyastene yerleşmiş olan tümörlerin eksizyonu için posterolateral torakotomi; anterior ve orta mediyastene yerleşim gösteren tümörlerin eksizyonu için de midline sternotomi uygulanmaktadır. *Yamamoto ve ark.* intraperikardiyal dev paraganglioma olgusunun posterolateral torakotomi ile başarılı eksizyonunu bildirmişlerdir (9). Torakotomi ve sternotomi en sık tercih edilen insizyonlar olarak bildirilse de ön mediyastende dev boyutlara ulaşmış tümörlerin eksizyonu için clamshell insizyon uygun olabilir. Hangi insizyonun tercih edileceği tümörün lokalizasyonuna, çevre yapılara invazyon olasılığının bulunup bulunmamasına ve cerrahi ekibin deneyimine göre planlanmalıdır.

Cerrahi eksizyon için klasik yaklaşım şekli torakotomi olmakla birlikte son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte mediyastinal kitlelerin minimal invaziv yöntemlerle komplet olarak eksize edilebildiği bilinmektedir. Videotorakoskopik cerrahi (VATS) intratorasik ve mediyastinal kitlelerin teşhis, evreleme ve tedavi amaçlı cerrahisinde yaygın olarak tercih edilen yöntem haline gelmiştir. Mediastinal kitleler için VATS deneyimi başlangıçta teşhis amaçlı olmuş; teknoloji ve tecrübenin ilerlemesi ile birlikte teşhis ve tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. *Kim ve ark.* ile *Ma ve ark.* VATS ile komplet eksizyon uygulanan mediastinal paraganglioma olgularını bildirmişlerdir (43,44). Tümörün mediyastindeki yerleşim yerinden bağımsız olarak anterior veya posterior mediyastinal tümörlere güvenle uygulanabilmektedir. Mediastinal tümörlerin VATS ile eksizyonunun daha hızlı post-operatif iyileşme sağlayan güvenli ve etkili bir yöntem olduğu, hastanede kalış süresini kısalttığı ve hastaların daha erken iş başı yapabilmesine imkan sağladığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (45).

## Ameliyat Sonrası Bakım ve Uzun Dönem Takip

Mediastinal paraganglioma ve feokromasitomali olgular uygulanan cerrahi eksizyondan sonra hipertansiyon, kardiyak ritim bozuklukları ve kanama riskleri açısından yoğun bakım şartlarında yakın gözlem altında tutulmalıdır. Eksizyon sonrası katekolaminlerin dolaşımdaki seviyesinin azalmasına bağlı olarak hipotansiyon ataklarının olabileceği de akılda bulundurulmalıdır.

Feokromasitomalar ve paragangliomalar uzun yıllar sonra nüks edebilir veya ikinci primer tümör gelişebilir (2). Bu nedenle hastalar yakın takip altında tutulup izlenmelidir.

Özellikle feokromasitomaların çeşitli endokrinolojik sendromların bir parçası olduğu düşünüldüğünde hastalarda bu sendromların varlığı da araştırılmalı; olgular ameliyat öncesi veya sonrasında başta endokrinoloji olmak üzere ilgili bölümlere konsülte edilmelidir. Ailesel sendromlar açısından hastaların birinci derece akrabaları da araştırılmalıdır (46).

## Cerrahi Alternatif Tedavi Yöntemleri

Cerrahi tedavi yöntemleri için uygun olmayan olgularda veya cerrahi tedaviyi reddeden olgularda, kitlenin besleyici damarlarının embolizasyonu katekolamin deşarjını azaltacak ve semptomları geriletecek girişimdir. Cerrahi tedaviye alternatif kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilir. Ancak bu alandaki deneyim oldukça sınırlı olup, guideline olarak sunulan bir tedavi planı yoktur. İnoperable ve/veya metastatik tümörlerin tedavisinde cerrahiye alternatif çeşitli nükleer tıp uygulamaları da vardır. Bu uygulamalardan en yaygın kullanılanı 131I-MIBG sintigrafisi olup, tümörün lokal kontrolünde ve palyasyonda etkin olduğu bildirilmiştir (47-49). *Zovato* ve *ark.*'da cerrahi eksizyonun gerçekleştirilemediği dört olguda 177Lu-DOTATATE ajanı kullanılarak uygulanan peptid reseptör radyonüklid tedavi sonuçlarını yayınlamışlardır (50). Hastaların tamamının tedaviye kısmi cevabı olmuş ve tümörde progresyon olmamış ve stabil olarak kalmıştır. Her iki yöntemde cerrahi tedavinin uygulanmadığı; kemoterapi ve/veya radyoterapi'nin de kontrendike olduğu olgularda radyometabolik alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Ancak deneyimin sınırlı olduğu bilinmeli; en iyi olasılıkla lokal kontrol ile tümörün stabil kaldığı hatırlanmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Takahashi T, Nogimura H, Kuriki K, et al. Superior mediastinal paraganglioma associated with von Hippel-Lindau syndrome: report of a case. *World J Surg Oncol.* 2014;12:74-7.
2. Okay T. Mediyastinal Paraganglioma ve Feokromasitoma. In: Ökten İ, Kavukçu HŞ editörler. *Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, Göğüs Cerrahisi Kitabı. 2.baskı.* İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti. 2013; sf:1755-63.
3. Wald O, Shapira OM, Murar A, et al. Paraganglioma of the mediastinum: challenges in diagnosis and surgical management. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:19-21.
4. Ghayee HK, Havekes B, Corssmit EP, et al. Mediyastinal paragangliomas: association with mutations in the succinate dehydrogenase genes and aggressive behavior. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(1):291-9.
5. Lin MW, Chang YL, Lee YC, et al. Non-functional paraganglioma of the posterior mediastinum. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(3):540-2.
6. Lee JH, Lee SS, Lee JC, et al. Functional Mediyastinal Pheochromocytoma. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;46:88-91.
7. Suzawa K, Yamamoto H, Ichimura K, et al. Asymptomatic but Functional Paraganglioma of the Posterior Mediastinum. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:1077-80.

8. Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, et al. Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Oncol.* 2012;872713. doi: 10.1155/2012/872713.
9. Yamamoto Y, Kodama K, Yamato H, et al. Successful Removal of Giant Intrapericardial Paraganglioma via Posterolateral Thoracotomy. *Case Rep Surg.* 2014;308462. doi: 10.1155/2014/308462.
10. Shakir M, Blossom G, Lippert J. Anterior mediastinal paraganglioma: A case for preoperative embolization. *World J Surg Oncol.* 2012;10:134-5.
11. Uy KL, Keshavjee S. An Extrapericardial Middle Mediastinal Pheochromocytoma. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:2304.
12. Leshnowar BG, Morris RJ, Pechet TTV. Management of an Anterior Mediastinal Pheochromocytoma Causing Tracheomalacia. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:2088-90.
13. Singh J, Rana SS, Sharma R, et al. A rare cause of hypertension in children: intrathoracic pheochromocytoma. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(7):865-7.
14. Serin SO, Güçlü M, Ersoy C, ve ark. 10 Yıllık Feokromasitoma Deneyimi ve Literatüre Bakış. *Uludağ Üniv. Tıp Fak. Dergisi.* 2009;35(1):11-6.
15. Park HK, Park CM, Ko KH, et al. A case of Cushing's syndrome in ACTH-secreting mediastinal paraganglioma. *Korean J Intern Med.* 2000;15(2):142-6.
16. Sharma SK, Sharma S, Mukhopadhyay S. Mediastinal paraganglioma presenting as an intracardiac mass with superior vena caval obstruction. *Thorax* 1993;48:1181-2.
17. Rutegard J, Granstrand M, Aberg T. Intracaval paraganglioma causing superior vena cava syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992;6(6):337-8.
18. Figueroa Almanzar S, Artigues Rojas I, Martinez Hernandez N. Superior thoracic outlet syndrome caused by a subclavian paraganglioma. *Arch Bronchoneumol.* 2010;46(11):611-2.
19. Petit T, de Lagausie P, Maintenant J, et al. Thoracic pheochromocytoma revealed by ventricular tachycardia. *Clinical case and review of the literature. Eur J Pediatr Surg.* 2000;10(2):142-4.
20. Bouhouch A, Hendriks JM, Lauwers PR, et al. Asymptomatic pheochromocytoma in the posterior mediastinum. *Acta Chir Belg.* 2007;107(4):465-7.
21. Özgen AG. Feokromositoma tanısı. *Türk Jem.* 2003;7(1):81-6.
22. Sahin-Akyar G, Erden I, Yağcı C, et al. Magnetic resonance imaging findings of a nonfunctional mediastinal paraganglioma with an unusual presentation. *Eur Radiol.* 1997;7(7):1114-6.
23. Ilias I, Meristoudis G. Intraindividual comparison of 123I-mIBG SPECT/MRI, 123I-mIBG SPECT/CT, and MRI for the detection of adrenal pheochromocytoma in patients with elevated urine and plasma catecholamines. *Clin Nucl Med.* 2013;38(10):810.
24. Castellani MR, Aktolun C, Buzzoni R, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine (I-131 MIBG) diagnosis and therapy of pheochromocytoma and paraganglioma: current problems, critical issues and presentation of a sample case. *J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;57(2):146-52.
25. Derlin T, Busch JD, Wisotzki C, et al. Intraindividual comparison of 123I-mIBG SPECT/MRI, 123I-mIBG SPECT/CT, and MRI for the detection of adrenal pheochromocytoma in patients with elevated urine or plasma catecholamines. *Clin Nucl Med.* 2013;38(1):e1-6.
26. Hartung-Knemeyer V, Rosenbaum-Krumme S, Buchbender C, et al. Malignant pheochromocytoma imaging with (124I)mIBG PET/MR. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3833-4.

27. Maurice JB, Troke R, Win Z, et al. A comparison of the performance of 68Ga-DOTATATE PET/CT and 123I-(MIBG)SPECT in the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(8):1266-70.
28. Kroiss A, Putzer D, Uprimny C, et al. Functional imaging in phaeochromocytoma and neuroblastoma with 68Ga-DOTA-Try3-octreotide positron emission tomography and 123I-metaiodobenzylguanidine: a clarification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(5):865-73.
29. Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S, et al. Accuracy of 68Ga DOTANOC PET/CT Imaging in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes. *Clin Nucl Med*. 2015 Mar 17.
30. Sakamaki Y, Yasukawa M, Kido T. Pheochromocytoma of the posterior mediastinum undiagnosed until the onset of intraoperative hypertension. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56(10):509-11.
31. Liu L, Mei J, Che G. Asymptomatic paraganglioma of the posterior mediastinum misdiagnosed until operation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58(5):302-4.
32. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to Separate Benign From Malignant Neoplasms. A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 100 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(5):551-66.
33. Tischler AS. Pheochromocytoma and Extra-adrenal Paraganglioma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1272-84.
34. Ghouri MA, Krishnan E, Singh A, et al. Mediastinal Paraganglioma between the Great Vessels. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(2):189-92.
35. Paul S, Jain SH, Gallegos RP, et al. Functional Paraganglioma of the Middle Mediastinum. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:e14-6.
36. Matsumoto J, Tanaka N, Yoshida Y, et al. Resection of an intrapericardial paraganglioma under cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2013;21(4):476-8.
37. Yuan WQ, Wang WQ, Su TW, et al. A primary right atrium paraganglioma in a 15-year-old patient. *Endocrine*. 2007;32(2):245-8.
38. Petersen J, Cooper G, Drew P, et al. Paraganglioma Resection Requiring Left Atrial Reconstruction. *Clin Cardiol*. 2008;33(3):75-7.
39. Dogan R, Oc M, Ozkan M, et al. Three unusual cases where cardiopulmonary by-pass was used in thoracic surgery. *Respiration*. 2003;70(5):537-40.
40. Yazicioglu A, Yazici U, Simsek S et al. A Multimodal Therapeutic Approach To Functional Paraganglioma of The Thoracic Spine. *The Internet Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;18(1): DOI:10.5580/IJTCVS.25097.
41. Hussein HA, Goda HA. Paravertebral neurogenic tumors with intraspinal extension: preoperative evaluation and surgical approach. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2009;21(1):12-22.
42. Qedra N, Kadry M, Buz S, et al. Aorticopulmonary Paraganglioma With Severe Obstruction of the Pulmonary Artery: Successful Combined Treatment by Stenting and Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1284-6.
43. Kim D, Kim SW, Hong JM. Mediastinal Paraganglioma: Complete Resection Using Video-Assisted Thoracoscopic Surgery. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;47:197-9.
44. Ma L, Mei J, Liu L. Thoracoscopic resection of functional posterior mediastinal paraganglioma: a case report. *J Thorac Dis*. 2014;6(12):1861-4.

45. Kelemen JJ 3rd, Naunheim KS. Minimally invasive approaches to mediastinal neoplasms. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12(4):301-6.
46. Vijan SS, Ibrahim Z, Thompson GB, et al. Familial paragangliomas: case report and literature review. *Endocr Pract.* 2008;14(5):603-6.
47. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, et al. 131I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(4):725-33.
48. Rutherford MA, Rankin AJ, Yates TM, et al. Management of metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma: use of iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy in a tertiary referral centre. *QJM.* 2014; doi:10.1093/gjmed/hcu208.
49. Yoshinaga K, Oriuchi N, Wakabayashi H, et al. Effects and safety of (131)I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) radiotherapy in malignant neuroendocrine tumors: Results from a multicentre observational registry. *Endoc J.* 2014;61(12):1171-80.
50. Zovato S, Kumanova A, Dematte S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with 177Lu-DOTATATE in individuals with neck or mediastinal paraganglioma (PGL). *Horm Metab Res.* 2012;44(5):411-4.