

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 2(78), p. 139–145.

Sporadinė recidyvinė piktybinė feochromocitoma: literatūros apžvalga ir klinikinio atvejo aprašymas

Kristina Švaikevičienė^{1,2}
Greta Kazakevičiūtė¹
Rasa Juškienė^{1,2}
Žydrūnė Visockienė^{1,2}

Santrauka

Įvadas. Feochromocitoma – retų ligų grupei priklausančios (ORPHA:717), iš antinksčių šerdinės dalies chromafininių ląstelių kilęs, katecholaminus išskiriantis navikas. Dažniausiai feochromocitomos yra gerybinės, tačiau apie 10 % jų – piktybinės ir jų diagnostika iš esmės grindžiama metastazių aptikimu. Molekulinių ar histologinių ankstyvo piktybinio proceso žymenų nėra. Specifinio piktybinių feochromocitomų gydymo taip pat nėra, atliekama tiek pirminio, tiek metastazavusio naviko rezekcija, o pooperacinei metastazavimo rizikai įvertinti tikslinga kasmet tirti katecholaminų metabolitų koncentraciją plazmoje ar šlapime, chromogranino A koncentraciją plazmoje ir kas 1–2 metus kartoti instrumentinius tyrimus.

Klinikinio atvejo aprašymas. Devyniolikos metų pacientei buvo atliktas antinksčio feochromocitomos chirurginis gydymas. Dėl jauno amžiaus mergina priskirta didelės rizikos grupei. Jai rekomenduota stebėseną visą likusį gyvenimą. Praėjus šešioms mėnesiams po operacijos, atsinaujino būdingi simptomai, todėl pradėtas tyrimas dėl galimo recidyvo. Diagnozuotas piktybinės feochromocitomos recidyvas, tačiau dėl neplanuoto nėštumo pacientė operacinio gydymo atsisakė. Nėštumas sėkmingai užbaigtas 39-ą nėštumo savaitę planine cezario pjūvio operacija. Atliktos dvi recidyvinio naviko šalinimo operacijos, po jų taikyti šeši chemoterapijos kursai. Šiuo metu pacientė toliau stebima, laboratorinių tyrimų dinamika teigiamai mažėjanti, instrumentiniais tyrimais patologinių židinių nerandama. Duomenų dėl piktybinės feochromocitomos recidyvo nėra, pasiekta remisija.

Išvados. Nuolatinė didelės rizikos pacientų stebėseną po operacinio feochromocitomos gydymo yra svarbi ir reikšminga, siekiant išvengti ar anksti nustatyti naviko recidyvo galimybę bei užkirsti kelią nekontroliuojamam piktybinio proceso išsėjimui.

Reikšminiai žodžiai: antinksčių navikas, katecholaminų hipersekrecija, arterinė hipertenzija.

ĮVADAS

Feochromocitoma – retų ligų grupei priklausančios (ORPHA:717), iš antinksčių šerdinės dalies chromafininių ląstelių kilęs, katecholaminus išskiriantis navikas [1]. Dėl padidėjusios katecholaminų sekrecijos pasireiškia

tokie klinikiniai simptomai kaip hipertenzija, galvos skausmas, širdies plakimo epizodai, padidėjęs prakaitavimas, drebulys [2, 3]. Feochromocitoma gali būti nustatyta bet kurio amžiaus asmenims, sporadiniai atvejai dažnesni 40–50 metų pacientams nepriklausomai nuo lyties [4]. Šiems na-

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Faculty of Medicine, Vilnius University

²Vilniaus universiteto ligoninė
Santaros klinikos
Vilnius University Hospital
Santaros Klinikos
El. paštas: pikaite.kristina@gmail.com

Lentelė. Biocheminių tyrimų dinamika
Table. Dynamic of biochemical tests

Tyrimai plazmoje	Norma, SI	2012	2013-07	2013-10	2014-11	2015.06	2016-09	2017-07	2018-01
Laisvas metanefrinas	0–0,61 nmol/l	0,79	1,63	0,16	0,46	0,18	0,14	0,17	0,32
Laisvas normetanefrinas	0–1,09 nmol/l	22,56	4,96	9,11	8,01	4,05	1,54	1,10	1,98
Chromograninas A	0–100 ng/ml		262,25	629,49					66,19

SI – tarptautinė matavimo vienetų sistema

vikams būdingas 0,2–0,6 % paplitimas tarp sergančiųjų hipertenzija [5–8] ir jie sudaro apie 5,0–6,5 % visų atsitiktinai nustatytų darinų antinksčiuose [9]. Iki 35 % atvejų feochromocitomos yra susijusios su tokiais šeiminiiais sindromais kaip dauginės endokrininės neoplazijos (MEN 2A ir MEN 2B), pirmo tipo neurofibromatozė, von Hippel–Lindau liga [10–12].

Dažniausiai feochromocitomos yra gerybinės, tačiau apie 10 % – piktybinės [3], ir jų diagnostika iš esmės grindžiama metastazių aptikimu, t. y. chromafininio audinio radimu nechromafininiuose organuose [13, 14]. Veiksniai, lemiantys piktybinę feochromocitomų transformaciją, nežinomi [15], šių navikų diagnostika sudėtinga, nėra molekulinio ar histologinio žymenų, padedančių anksti aptikti piktybinį procesą [16, 17]. Dažniausiai feochromocitomos metastazuoja į limfmazgius, kaulus, kepenis ir plaučius [18]. Europos endokrinologų asociacijos 2014 metų feochromocitomų ir paragangliomų klinikinės praktikos gairėse šiems navikams diagnozuoti rekomenduojama išmatuoti laisvų plazmos metanefrinų ar frakcionuotų metanefrinų koncentraciją šlapime (A lygio rekomendacija). Visiems pacientams turėtų būti atliekamas genetinis ištyrimas (A lygio rekomendacija). Pirmiausia atliekamas vaizdinis tyrimas – kompiuterinė tomografija (KT) dėl ypač geros erdvinės krūtinės ląšos, pilvo ir dubens rezoliucijos, o magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) ir scintigrafijos su J131 MIBG (meta-jodobenzilguanidu) tyrimai atliekami išplitusiam navikui nustatyti ar esant specifinių kontraindikacijų atlikti KT tyrimą (B lygio rekomendacijos) [16]. Pooperacinis stebėjimas atliekant scintigrafiją su J131 MIBG ar pozitronų emisijos tomografiją (PET)/KT rekomenduojamas visiems pacientams, ypač jei kyla abejonių, ar atlikta visiška naviko rezekcija, arba jei navikai buvo dauginiai [19]. Europos endokrinologų asociacijos 2016 metų ilgalaikės pacientų stebėsenos po feochromocitomų ir paragangliomų operacijų klinikinės praktikos gairėse rekomenduojama atlikti PET/KT tyrimą metastazavimo patikrai. Kitose gairėse (minėtose 2014 metų) šis tyrimas nu-

rodomas kaip tinkamesnis nei scintigrafija su J131 MIBG (B lygio rekomendacija). Rekomenduojama atlikti instrumentinius tyrimus praėjus 3 mėn. po operacijos, vėliau – kas 1–2 metus ir stebėti bent dešimt metų visus dėl feochromocitomų operuotus pacientus ieškant lokalaus recidyvo ar naujų navikų (mažo patikimumo rekomendacija). Didelės rizikos pacientus, t. y. jaunos, genetinė liga sergančius, didelį naviką ir (ar) paragangliomą turėjusius, rekomenduojama stebėti visą gyvenimą (mažo patikimumo rekomendacija). Dėl recidyvo ar naujo naviko galimybės kiekvienais metais reikia tirti katecholaminų metabolitų koncentracijas plazmoje ar šlapime ir chromogranino A plazmoje (mažo patikimumo rekomendacijos) [14]. Specifinio piktybinių feochromocitomų gydymo nėra, tikslinga tiek pirminio, tiek metastazavusio naviko rezekcija, neoperabiliems navikams taikytina chemoterapija ar radioterapija su MIBG (meta-jodobenzilguanidu) [20]. Penkerių metų išgyvenamumo prognozė esant išplitusiai feochromocitomai, įvairių autorių duomenimis, sudaro nuo 20 % iki 70 % [17, 21–23].

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Aprašome sporadinės piktybinės recidyvinės feochromocitomos jauname amžiuje klinikinį atvejį.

KLINIKINIS ATVEJIS

Būdama 19 metų amžiaus pacientė pajuto pirmuosius ligos simptomus: dažną širdies plakimą, galvos skausmą, išmatuodavo padidėjusį arterinį kraujo spaudimą (AKS), epizodiškai jis pakildavo iki 170/100 mmHg. Ieškant AKS padidėjimo priežasčių 2012 m. atliktas pilvo organų ultragarsinis tyrimas: rastas mazgas dešiniame antinksčiuje. Dėl šio darinio pacientė buvo tirta Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMUL KK) Endokrinologijos klinikoje, nustatyta labai padidėjusi laisvo normetanefrino koncentracija

plazmoje – 22,56 nmol/l (norma < 1,09 nmol/l) (žr. lentelę). Dariniui patikslinti atlikta pilvo organų kompiuterinė tomografija (KT): dešinio antinksčio projekcijoje rastas 3,5 cm skersmens mazgas su hipodensiniu nekrozės plotu. Įtarus feochromocitomą, 2012 m. kovo mėn. atlikta dešinė adrenalektomija. Histologinio tyrimo atsakymas: antinksčio feochromocitoma be antinksčio kapsulės peraugimo. Po operacijos AKS tapo normalus, apie 6 mėnesius AKS pakilimo epizodų nebuvo.

Praėjus 6 mėnesiams po operacijos, pacientė pradėjo jausti dažną širdies plakimą (120 k/min), išmatuodavo nuolat aukštą AKS (170/100 mmHg), vargino AKS pakilimo epizodai iki 200/120 mmHg. Ambulatoriškai atliktuose tyrimuose (2013-07): laisvo metanefrino – 1,63 nmol/l, laisvo normetanefrino – 4,96 nmol/l, chromogranino A – 262,25 ng/ml (norma <100). Atlikta kontrolinė pilvo organų KT: dešinys antinksis pašalintas, guolyje pooperacinė kabusė, žemiau jos keli iki ~1,1 × 1,0 cm dydžio darinukai. Įtariant feochromocitomos recidyvą, pacientei atlikta viso kūno scintigrafija su J131 MIBG: rastas vidutinio intensyvumo radioindikatoriaus telkimas kairio antinksčio srityje, kitur patologinio telkimosi židinių nerasta. Darinukams patikslinti atlikta antinksčių srities magnetinio rezonanso tomografija (MRT): dešinys antinksis pašalintas, šalia dešinio inksto vartų yra du iki ~1,1 × 0,7 cm dydžio darinukai, šiame lygyje tarp aortos ir apatinės tuščiosios venos yra ~2,1 × 1,3 cm dydžio darinukas, negalima atmesti recidyvo ar patologinių limfmazgių.

Dėl įtariamo feochromocitomos recidyvo pacientė konsultuota Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų endokrinologo, nustatytas 9 kartus padidėjęs laisvo normetanefrino kiekis – 9,11 nmol/l (norma <1,09), 6 kartus padidėjęs chromogranino A kiekis – 629,49 ng/ml (norma <100). Išliekant nelokaliizuotam feochromocitomos recidyvui, įtariant ektopinę feochromocitomą pakartotinai atlikta viso kūno scintigrafija su J131 MIBG: scintigrafinių adrenerginės kilmės navikinių proceso duomenų nėra, telkimas

kairiame antinksstyje tikėtinai yra nu-
lemtas kompensacinės hiperplazijos
dėl anksčiau buvusio mažesnio ant-
inksčio šerdinės dalies aktyvumo.
Laukiant tyrimų rezultatų, pacientei
paskirta kontrolė po 1 savaitės, iki to
laiko AKS korekcijai skirta metoprolo-
lio po 50 mg per parą bei doksazosino
po 8 mg per parą. Pacientė pasitikrinti
neatvyko ir vienus metus į endokrinolo-
gą nesikreipė.

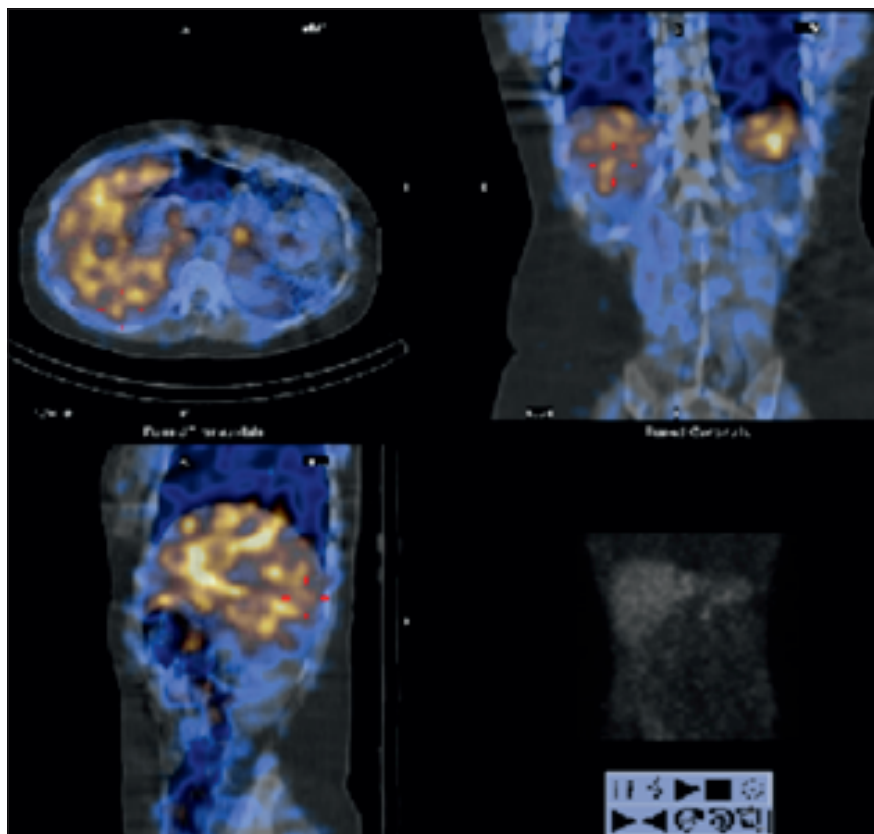
Praėjus metams atlikta kontrolinė
viso kūno scintigrafija, kuri buvo paly-
ginta su 2013 m. atlikta scintigrafija,
– be dinamikos, scintigrafinių adre-
nerginės kilmės navikinio proceso
duomenų nėra. Nepaisant smarkiai
padidėjusių laisvo normetanefrino ir
chromogranino A koncentracijų plaz-
moje, feochromocitomos recidyvo loka-
lizacija išliko nepatikslinkta nei MRT,
nei KT, nei viso kūno scintigrafija su
MIBG. Po atliktos viso kūno scintigra-
fijos pacientė pranešė, kad esanti nėš-
čia (pirmas nėštumas, 3–4 nėštumo
savaitė). Konsiliumo metu ji buvo su-
pažindinta su galima rizika vaisiui,
informuota apie nelokalizuoatą feo-
chromocitomos recidyvą, kurį patvirti-
no 9 kartus normą viršijanti laisvo
normetanefrino koncentracija. Pac-
ientė atsisakė nutraukti nėštumą,
operacinis gydymas nebuvo taikytas,
AKS korekcijai nėštumo metu buvo
skirtas labetalolis.

Konsultuota onkogenetiko, mole-
kuliniais genetiniais tyrimo metodais
kliniškai reikšmingų patologiinių
smulkių (taškinių) mutacijų nenusta-
tyta. Molekuliniai genetiniai tyrimų re-
zultatai genetinės paragangliomos
predispozicijos nepatvirtino, probandė
nebuvo tirtų genų taškinių (smulkių)
mutacijų nešiotoja.

Nėštumas (2014-09) sėkmingai už-
baigtas 39-ą nėštumo savaitę planine
cezario pjūvio operacija. Gimė vyriško-
sios lyties 3700 g svorio ir 52 cm ūgio
naujagimiu, pagal Apgar skalę įvertin-
tas 10/10 balų.

Po nėštumo pacientė toliau buvo ti-
riama dėl feochromocitomos recidyvo.
Laboratoriniai tyrimai rodė išlikusią
smarkiai padidėjusią (8,01 nmol/l)
laisvo normetanefrino koncentraciją
plazmoje. Atlikta viso kūno scintigra-
fija su MIBG: rastas papildomas telki-
masis dešinėje pusėje retroperitoni-
niame tarpe (žr. pav.). Patikslinimui
atlikta pilvo organų MRT: nustatyta
patologiinių darinių infiltracija į kepe-
nų S6,7 kapsulę, dešinio inksto viršu-
tinį polių, pilvo sienos nugarinį pavir-
šių, taip pat patologinė aortokavalinė
ir retrokavalinė limfadenopatija.

Pacientės atvejis išnagrinėtas įvai-
rių specialistų konsiliume, kuriame
dalyvavo radiologas, pilvo chirurgas,



Pav. Viso kūno dvimatė scintigrafija: papildomas telkimas dešinėje pusėje retroperitoniniame tarpe

Fig. Whole body two dimensional scintigraphy: increased uptake in the right side of retroperitoneal space

onkologas chemoterapeutas, endokri-
nologas. Rekomenduotas chirurginis
gydymas šalinant limfmazgius ir infil-
tracinių darinių aplink kepenis biopsi-
ja.

Pacientę operuojant (2015-02) bu-
vusio antinksčio vietoje rastas retro-
peritoninio tarpo navikas, suaugęs su
dešinio inksto viršutine dalimi. Navi-
kas peraugo diafragmą, užpakalinės
juosmens srities raumenis ir apatinius
užpakalinius VI–VII kepenų segmen-
tų paviršius. Nuo inkstų venų atsiša-
kojimo iš tuščiosios venos iki bifurka-
cijos pašalinti kietų limfmazgių kon-
glomeratai. Histologinio ištyrimo išva-
da: antinksčio feochromocitoma, tikė-
tinai piktybinė dėl plitimo minkštuosiuose
audiniuose, kepenų parenchi-
mos invazijos, angioinvazijos, meta-
stazių limfmazgiuose (8 iš 13 limfmaz-
gių).

Po operacijos piktybinio proceso iš-
plitimui patikslinti atlikta pilvo orga-
nų MRT: nustatyta patologinė aorto-
kavalinė ir retrokavalinė limfadenopa-
tija, pakitusio signalo limfmazgiai
ties priekiniu (S3) kepenų paviršiumi.
Taip pat atlikta viso kūno PET/KT:
rasti pataloginiai metaboliškai akty-
vūs portokavaliniai ir aortokavaliniai
limfmazgiai kepenyse, tarp kepenų
dešinės skilties užpakalinio pavir-

šiaus ir pilvo sienos aktyvumas nedi-
delis, šiek tiek viršija metabolinį akty-
vumą pilvo sienos pjūvio srityje galbūt
dėl pooperacinių pakitimų.

Pacientės tolesnio gydymo taktika
aptarta onkologo radioterapeuto, pilvo
chirurgo, radiologo, onkologo chemo-
terapeuto, endokrinologo pasitarime:
po operacijos atlikus tyrimus (MRT,
PET) rasti pataloginiai metaboliškai
aktyvūs portokavaliniai ir aortokava-
liniai limfmazgiai, o pakitimai kepe-
nyse ir pilvo sienoje vertinti kaip reak-
tyvūs po buvusios operacijos, todėl re-
komenduota kontrolinė MRT po 3 mė-
nesių bei pakartotinis aptarimas su
angiochirurgais sprendžiant dėl limf-
mazgių šalinimo iš aortokavalinio tar-
po.

Po 3 mėnesių atlikta kontrolinė
pilvo organų MRT: infiltraciniai paki-
timai smulkiais židiniukais pooperaci-
niame naviko guolyje, dorsaliniam
kepenų paviršiuje buvo įtarti kaip me-
tastazės. Keli nauji smulkūs didelės
vaskuliarizacijos židiniukai kepeny-
se – galbūt metastazės, pataloginė
aortokavalinė ir retrokavalinė limfa-
denopatija ir limfmazgis ties priekiniu
kepenų paviršiumi S3. Dinamikai
įvertinti pakartotas laisvo normeta-
nefrino tyrimas – jo koncentracija išli-
ko padidėjusi 4 kartus (4,05 nmol/l).

Atlikta antroji recidyvinės išplitusios feochromocitomos operacija: retroperitoninio tarpo naviko ekstirpacija, naviko metastazių į aortokavalinius, retrokavalinius limfmazgius, diafragmą, pilvaplėvę, paranefrinus audinius šalinimas.

Po operacijos taikyti šeši chemoterapijos kursai vinkristinu, aktinomicinu D ir ciklofosfamidų (VAC) ir dar po 1 metų atlikta kontrolinė pilvo organų MRT dėl galimo recidyvo: rastas smulkus židiny (panašus į metastazę) kepenų paviršiuje (S4a/b riboje vartų srityje priešais dešinę vartų venos šaką), keli liekamieji pakitę aortokavaliniai ir portokavaliniai limfmazgiai. Nepaisant panašaus į metastazę darinio kepenyse, laboratoriniais tyrimais nustatytos normalios laisvo metanefrino – 0,14 nmol/l, karcinoembrioninio antigeno (CEA) – 1,3 g/l (norma <5,0) koncentracijos ir nedaug padidėjusi (1,54 nmol/l) laisvo normetanefrino koncentracija.

Dėl didelės recidyvo rizikos, įtariant metastazę kepenyse, atlikta (2017-09) kontrolinė pilvo organų MRT: smulkus židiny kepenų paviršiuje S4a/b riboje be esminės dydžio dinamikos, silpnai diferencijuojasi tik DWI sekoje – sumažėjusio signalo intensyvumo, saikiai sumažėję aortokavaliniai ir portokavaliniai limfmazgiai.

Naujausi laboratoriniai tyrimai rodo šiek tiek padidėjusią laisvo normetanefrino koncentraciją – 1,98 nmol/l, ir normalią chromogranino A koncentraciją – 66,19 ng/ml. Šiuo metu duomenų, patvirtinančių piktybinės feochromocitomos recidyvą, nėra. Pasiekta remisija.

DISKUSIJA

Feochromocitomos priskiriamos retų ligų grupei (ORPHA:717), rečiau tai atsitiktinis darinys, sudarantis apie 5,0–6,5 % visų antinksčių incidentalomų. Maždaug 8 % pacientų yra besimptomiai [24], todėl ne visada galima tikėtis išvysti klasikinę simptomų triadą (galvos skausmas, tachikardija, prakaitavimas) kartu su padidėjusiu AKS. Feochromocitomų nulemtos hipertenzijos paplitimas varijuoja nuo 0,2 % iki 0,6 % [8, 16, 25] bendroje populiacijoje, tačiau autopsijų išvados rodo, kad yra daug nediagnozuotų atvejų [26, 27]. Mūsų nagrinėjamu atveju feochromocitoma įtarta itin jauno amžiaus pacientei (19 metų), o literatūroje aprašomi sporadiniai feochromocitomos atvejai dažniau diagnozuojami apie 40–50 gyvenimo metus [4]. Tačiau pacientė skundėsi feochromo-

citomai būdingais simptomais: dažnu širdies plakimu, galvos skausmu, padidėjusiu kraujospūdžiu, kuris epizodiškai pakildavo iki 170/100 mmHg, todėl buvo nutarta atlikti pilvo ultragarsinį tyrimą. Nustačius darinį antinksstyje toliau atlikti kiti indikuojami tyrimai (KT, laisvųjų plazmos metanefrinų koncentracijos plazmoje), kurie taip pat leido įtarti feochromocitomą ir taikyti operacinį gydymą. Remiantis Europos endokrinologų asociacijos 2014 metų feochromocitomų ir paragangliomų klinikinės praktikos gairėmis, šių navikų diagnostikai rekomenduojama nustatyti laisvų plazmos metanefrinų ar frakcionuotų metanefrinų šlapime koncentraciją (A lygio rekomendacija) [16]. Europos endokrinologų asociacijos 2016 metų ilgalaikės pacientų stebėsenos po feochromocitomų ir paragangliomų operacijų klinikinės praktikos gairėse rekomenduojama kiekvienais metais (mažo patikimumo rekomendacija) tikrinti katecholaminų metabolitų koncentraciją plazmoje ar šlapime ir chromogranino A plazmoje, siekiant laiku aptikti naviko recidyvą ar naują naviką [14].

Kalbant apie mūsų pacientės katecholaminų metabolitų koncentraciją plazmoje reikia pasakyti, jog laisvo metanefrino koncentracija plazmoje kito mažai: nustatyta kiek padidėjusi virš normos (norma 0–0,061 nmol/l) prieš pirminę feochromocitomos operaciją (0,79 nmol/l) ir trumpą laikotarpį po jos (1,63 nmol/l). Tačiau laisvo normetanefrino koncentracija plazmoje viršijo normą daugiau nei 20 kartų prieš pirminę feochromocitomos operaciją, o nustatčius recidyvą normos ribą viršijo iki 9 kartų (žr. lentelę). Literatūros duomenimis, dažniausiai feochromocitomos išskiria abu katecholaminus ir neretai antinksčių šerdinės dalies katecholaminų sintezės funkcija gali iki 27 kartų viršyti normalią sintezės funkciją. Manoma, kad išliekanti padidėjusi katecholaminų sekrecija feochromocitomos atveju galima dėl sumažėjusio grįžtamojo ryšio slopinimo esant tirozino hidroksilazės trūkumui. Feochromocitomos beveik visada išskiria katecholaminus, tik gali įvairuoti epinefrino, norepinefrino ar jų metabolitų kiekiai. Dažniau feochromocitomos didesniais kiekiais gamina norepinefriną, kartais epinefrino gamyba vertinama netgi kaip išimtinis atvejis. Literatūroje pabrėžiama, jog metastazavusios feochromocitomos dažniausiai išskiria tik norepinefriną ir atitinkamai jo metabolitą normetanefriną, tai būdinga ir mūsų aprašytu klinikinio atveju. Taip pat teigiama, jog už antinksčių ribų esantys

chromafininiai navikai dažniau išskiria tik norepinefriną arba kartais tik chromograniną A [19], kas būdinga ir mūsų klinikinio atveju: chromogranino A koncentracijos plazmoje buvo padidėjusios kelis kartus (žr. lentelę). Apibendrinant galima teigti, kad laisvo normetanefrino ir chromogranino A koncentracijų plazmoje padidėjimas kelis kartus po pirminio feochromocitomos šalinimo operacijos rodo didelę recidyvo ir išplitimo tikimybę.

Europos endokrinologų asociacijos 2016 metų ilgalaikės pacientų stebėsenos po feochromocitomų ir paragangliomų operacijų klinikinės praktikos gairėse rekomenduojama didelės rizikos pacientus, t. y. jaunos, genetinė liga sergančius, didelį naviką ir (ar) paragangliomą turėjusius, stebėti visą gyvenimą [14].

Mūsų klinikinio atveju, praėjus 6 mėnesiams po operacijos ir atsinaujinius būdingiems simptomams, pacientė kreipėsi į endokrinologą, nustatytos smarkiai padidėjusios laisvo normetanefrino ir chromogranino A koncentracijos plazmoje, tačiau taikytais vaizdiniais metodais (MRT, KT, viso kūno scintigrafija su MIBG) lokalizuoti feochromocitomos recidyvo nepavyko. Pacientė nesulaukusi tyrimų atsakymų kontrolinio patikrinimo neatvyko ir savo sprendimu vienus metus nesikreipė į endokrinologą. Tik po metų vėl pateko į endokrinologų akiratį, o atlikus viso kūno scintigrafiją pacientė pranešė, kad esanti nėščia. Literatūros duomenimis, jeigu feochromocitoma, net ir neišplitusi, nediagnozuojama iki gimdymo, motinos mirštamumo rizika yra 40 %, vaisiaus – 56 %, o jei nustatoma iki gimdymo, motinos mirštamumo rizika sumažėja iki 10 % [19]. Tai patvirtina ir atlikta metaanalizė: geresnės baigtys nėščiosioms, kurioms feochromocitomos diagnozė nustatyta antenataliniu laikotarpiu negu nėštumo metu arba netrukus po gimdymo: motinos ir vaisiaus išgyvenamumas yra 86 % diagnozavus antenataliniu laikotarpiu ir 57 % – nėštumo metu arba netrukus po gimdymo [28].

Optimalus medikamentinis nėščiųjų, kurioms diagnozuota feochromocitoma, gydymas nėra iki galo aiškus. Literatūros duomenimis, gydymas turėtų būti pradėtas alfa adrenoblokatoriais ir esant poreikiui papildytas beta adrenoblokatoriumi [29]. Mūsų pacientei buvo paskirtas labetalolis, kuris veikia kaip selektyvus alfa 1 ir neselektyvus beta adrenerginių receptorių blokatorius, jis pripažintas kaip saugus ir efektyvus vaistas nėščiųjų hipertenzijai gydyti [30].

Optimalus laikas chirurginei intervencijai (dažniausiai laparoskopini-

niu būdu) nėštumo metu, esant antinksčių navikui, diskutuotinas. Kai kurių autorių teigimu, jis galimas iki 24-os nėštumo savaitės, o jei nėštumas didesnis nei 24 savaitę, skiriami vaisiui nuo hipertenzijos [31–33]. Ankstyva chirurginė intervencija svarstoma ir dėl to, jog medikamentinis gydymas fenoksibenzaminu, kuris yra dažniausiai pasirenkamas medikamentas nėščiųjų hipertenzijos korekcijai nustatant feochromocitomą [29], gali sukelti perinatalinę depresiją ir trumpalaikę hipotenziją [34]. Mūsų pacientei paskirto labetalolio vartojimas nėštumo laikotarpiu, kai kurių autorių duomenimis, gali padidinti spontaninio persileidimo tikimybę [30]. Todėl ilgalaikė medikamentinė nėščiųjų hipertenzijos korekcija nėra idealus variantas.

Dažniausiai nėščiosioms, kurioms nustatoma feochromocitoma, atliekama planinė cezario pjūvio operacija, nes hipertenzinės krizės dažniausiai pasitaiko gimdant natūraliais takais ir gali būti susijusios su širdies aritmijų ir plaučių edemos pasireiškimu. Nors motinos gaminami katecholaminai nepereina placentos barjero, tačiau pasireiškus hipertenzinei krizei gali sukelti placentos nepakankamumą ir lemti vaisiaus mirtį [19]. Mūsų nagrinėjamo klinikinio atvejo nėščiai pacientei skirtas medikamentinis gydymas labetaloliu, 39-ą savaitę nėštumas sėkmingai užbaigtas planine cezario pjūvio operacija, o praėjus keliems mėnesiams atliktas recidyvavusio, išplitusio feochromocitomos naviko operacinis šalinimas. Literatūros duomenimis, pacientėms, kurioms skirtas medikamentinis hipertenzijos gydymas nėštumo metu, vėliau (artėjant gimdymo terminui) atliekamos sudėtinės operacijos: planinė cezario pjūvio operacija ir naviko rezekcija [35]. Motinos ir vaisiaus mirštamumo rizika mažesnė atliekant cezario pjūvio operaciją nei gimdant natūraliais gimdymo takais, todėl savaiminis gimdymas turėtų būti vengtinas [29]. Teigiama, jog visi šie minėti nurodymai gali būti modifikuojami atsižvelgiant į naviko lokalizaciją [36]. Mūsų klinikinis atvejis išskirtinis tuo, kad nėščiai diagnozuota recidyvinė nelokaliizuota feochromocitoma, todėl nebuvo taikomas neišplitusioms feochromocitomoms rekomenduojamas sudėtinis operacinis gydymas: planinė cezario pjūvio operacija ir naviko rezekcija. Po gimdymo nustatyta, kad navikas buvo itin išplitęs, ir jam pašalinti prireikė net dviejų radikalių operacijų ir šešių chemoterapijos kursų, kol buvo pasiekta remisija.

Kalbant apie radiologinės diagnostikos ypatumus, literatūros duomeni-

mis, KT ir MRT yra jautriausi tyrimai recidyvui diagnozuoti. Tačiau šių tyrimų galimybės ribotos, nes įprastai KT ir MRT nėra taikomi viso kūno skenavimui, o jų jautrumas didžiausias tik tiriamajai sričiai. Pirminis navikas aptinkamas scintigrafijos su J123 MIBG metodu, o metastazės – ne visada, šio tyrimo jautrumas metastazėms aptikti yra 57 %. Pastebėta, jog, pasireiškus naviko recidyvui ar išplitimo progresavimui, atliekant scintigrafiją su J131 MIBG naujų metastazių ar agresyvų, kurios sparčiai didėja, skiriamoji geba prastėja. Todėl, jei scintigrafijos metodu naviko išplitimo neaptinkama, tikslinga atlikti MRT ar KT tyrimus. Metaboliškai aktyvioms metastazėms aptikti skenuojant visą kūną pasirinkimo variantas yra pozitronų emisijos tomografija (PET)/KT su 18-fluorodeoksigliukozės radionuklidu – šio tyrimo metastazių aptikimo jautrumas yra 76 % [19]. Europos endokrinologų asociacijos 2016 metų ilgalaikės pacientų stebėsenos po feochromocitomų ir paragangliomų operacijų klinikinės praktikos gairėse rekomenduojama metastazavimo patikrai atlikti pozitronų emisijos tomografijos (PET)/KT tyrimą, kuris kitose gairėse (minėtose 2014 metų) nurodomas kaip tinkamesnis tyrimas nei scintigrafija su J131 MIBG (B lygio rekomendacija) [14, 16]. Literatūros duomenimis, atliekant somatostatino receptorių scintigrafiją su radionuklidu žymėtu oktreotidu, aptinkamos ir tos metastazės, kurių nerandama kitais tyrimo metodais [19].

Mūsų pacientei po pirminės feochromocitomos operacijos įtarus naviko recidyvą atliktais vaizdiniais tyrimais (KT, viso kūno scintigrafija su MIBG, MRT) nebuvo galima lokalizuoti feochromocitomos recidyvo. Dėl neplanuoto nėštumo detalesnis ištyrimas atidėtas vieniems metams, o po nėštumo atliktus scintigrafiją su MIBG rastas papildomas telkimas dešinėje pusėje retroperitoniniame tarpe, patikslinimui atlikta pilvo organų MRT: nustatyta patologinių darinių infiltracija bei patologinė limfadenopatija. Atlikta recidyvo šalinimo operacija, po jos MRT, PET/KT tyrimais nustatyti patologiniai, metaboliškai aktyvūs limfmazgiai, reaktyvūs pakitimai kepenyse ir pilvo sienoje. Remiantis kontroline MRT po 3 mėnesių infiltraciniai pakitimai, smulkūs židiniai ištarti kaip metastazės, patologinė limfadenopatija. Atlikta antroji operacija, po metų atlikta kontrolinė pilvo organų MRT nerodė naujų piktybiškumo požymių.

Kalbant apie chemoterapijos taikymą piktybinėms feochromocito-

moms gydyti, literatūroje pateikiama duomenų, jog šie navikai nėra itin jautrūs chemoterapijos poveikiui. Todėl chemoterapija yra rezervinis pasirinkimas pacientams, kurių liga yra atspari chirurginiam ar radionuklidiniam gydymui. Dažniausiai skiriama chemoterapija vinkristinu, aktinomicinu D ir ciklofosfamidų (VAC) mažina simptomus, slopina naviko augimo greitį ir kartais gali sumažinti net naviko dydį [37, 38]. Vieno tyrimo duomenimis, taikant VAC chemoterapiją 8 iš 14 pacientų nustatytas teigiamas poveikis ir remisija truko vidutiniškai 21 mėnesį. Trečdaliui pacientų pasiekta ilgalaikė remisija arba stabili būklė tol, kol VAC terapija buvo tęsiama, nutraukus terapiją navikas dažniausiai atsinaujindavo. Daugelis pacientų nepajėgė toleruoti ilgalaikės chemoterapijos dėl nuovargio, citopenijos, neuropatijos ir kitų neigiamų reakcijų. Pasiekus remisiją VAC terapija tęsiama palaipsniui ilginant intervalus. Kai pasiekama remisija, chemoterapija sustabdoma ir pacientas nuolatos stebimas [19]. Mūsų tiriamajai buvo taikyti šeši chemoterapijos VAC kursai, šiuo metu pasiekta remisija, moteris toliau stebima.

Pacientų, kuriems nustatyta gerybinė feochromocitoma, penkerių metų išgyvenamumas po chirurginės operacijos siekia 96 %. Padidėjusią mirštamumo riziką lemia tokie veiksniai kaip naviko dydis >5 cm, metastazavusi liga ir lokali naviko invazija. Švedijoje atliktame tyrime dalyvavo 121 pacientas, visiems atliktos feochromocitomų šalinimo operacijos. Iš 121 stebėto paciento 42 mirė per 15 stebėjimo metų: 20 pacientų mirties priežastis buvo širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, 6 pacientų – neuroektoderminiai navikai, 5 pacientų – kiti piktybiniai procesai, 7 pacientų – nesusijusios, neaiškios priežastys ir 4 pacientų – piktybinės feochromocitomos. Jei nustatyta piktybinė feochromocitoma, prognozuojamas penkerių metų išgyvenamumas siekia apie 50 % nuo metastazių nustatymo datos. Metastazių agresyvumas yra skirtingas: kai kurios yra neagresyvios ir kliniškai gali pasireikšti tik praėjus 10–20 metų po rezekcijos, kitos gali būti itin agresyvios. Metastazių agresyvumas priklauso ir nuo metastazavimo lokalizacijos: pavienės metastazės kauluose lemia geriausią prognozę, o kepenyse ir plaučiuose būdingos piktybiškiausiam navikui [19].

Kaoru Nomura ir bendraautoriai tyrė 32 pacientų, kuriems diagnozuota piktybinė feochromocitoma, išgyvenamumą ir nustatė, jog 50 % pacientų išgyveno 14,7 metų. Kaplano ir Mejerio

išgyvenamumo kreivė šioje studijoje buvo analizuojama nuo metastazavimo nustatymo datos. Kreivė buvo linijinė, besileidžianti pirmus dešimt metų, o vėliau tapo plokščia, ir tai rodo, jog išplitusia feochromocitoma sergantys pacientai gali išgyventi itin ilgai. Taip pat nustatyta, jog pacientai, kurių išgyvenamumas itin ilgas, buvo jaunesnio amžiaus [21].

Mūsų pacientei feochromocitoma diagnozuota 2012 m., o nelokaluotas recidyvas įtartas nuo 2013 metų, išplitęs recidyvas galutinai patvirtintas 2014 metų pabaigoje. Atliktos dvi recidyvo šalinimo operacijos, kurių metu nustatyta, kad piktybinis procesas išplitęs į minkštuosius audinius, įaugęs į kepenų parenchimą, kraujagysles, rasta metastazių limfmazgiuose. Nepaisant nepalankaus išplitimo, pacientė nuo feochromocitomos metastazių nustatymo datos išgyveno penkerius metus ir pasiekė prognozuotą penkerių metų išgyvenamumą. Tikėtina, kad taikyti šeši chemoterapijos VAC kursai padeda prailginti pacientės išgyvenamumą.

IŠVADOS

Molekulinių ar histologinių žymenų, kurie leistų anksti nustatyti piktybinį procesą, nėra, o klinikiniai feochromocitomų simptomai nėra specifiški, ribotos ir instrumentinių tyrimų galimybės. Ankstyvam metastazavimui aptikti rekomenduojami tokie radiologiniai tyrimai kaip scintigrafija su MIBG ir PET/KT. Jeigu vaizdiniais

metodais nepavyksta lokalizuoti feochromocitomos recidyvo, piktybinio proceso išplitimą galima įtarti nustatant smarkiai padidėjusias laisvo normetanefrino ir chromogranino A koncentracijas plazmoje. Todėl nuolatinė didelės rizikos pacientų stebėsena po operacinio feochromocitomų gydymo

yra svarbi ir reikšminga, siekiant išvengti naviko recidyvo ar anksti jį nustatyti bei užkirsti kelią nekontroliuojamam piktybinio proceso išvešėjimui. ♦

Gauta: 2018 03 24
Priimta spaudai: 2018 06 28

Summary

SPORADIC RECURRENT MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Kristina Švaikevičienė, Greta Kazakevičiūtė, Rasa Juškieienė, Žydrūnė Visockienė

Background. Pheochromocytoma is a neuroendocrine tumor classified as a rare disease (ORPHA:717). Pheochromocytomas are usually benign, however approximately 10% of them can be malignant. Currently no molecular or histopathological markers are available to detect early stages of malignancy and only radiological evidence of metastases after initial operation suggests malignant pheochromocytoma. Surgical resection of the metastatic tumors is the treatment of choice for malignant pheochromocytoma. Postoperative follow-up is based on annual biochemical testing of urinary or plasma metanephrines, chromogranin A as well as radiological imaging studies every 1–2 years.

Material and methods. We are presenting a clinical case of a patient who underwent surgical treatment of pheochromocytoma when she was 19 years old. The patient was at a high-risk group because of young age and based on guidelines recommendations lifelong annual follow-up should be offered for her.

6 months post surgery she developed typical symptoms again. After clinical and radiological evaluation the recurrence of malignant pheochromocytoma was diagnosed. However, due to unplanned pregnancy the patient refused surgery. Pregnancy went well and the successful cesarean section was performed on the 39th week of pregnancy. Two surgical resections of the recurrent neoplasm were performed, followed by postoperative administration of chemotherapy. The patient is still on follow-up, her laboratory tests, radiological analyses are within normal limits without any signs of recurrent disease.

Conclusions. Continuous surveillance of high-risk patients following surgical management of pheochromocytoma is significant in prevention, early detection of tumor recurrence as well as preventing progression of metastatic process.

Keywords: adrenal tumor, catecholamine hypersecretion, arterial hypertension.

LITERATŪRA

- Kantorovich V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Progress in Brain Research* 2010; 182: 343–73.
- Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, Tischler AS, de Krijger RR, et al. Pheochromocytoma. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th ed. Lyon: IARC, 2017; p. 183.
- Blake MA, Sweeney AT. Pheochromocytoma guidelines. *Medscape*, 2017.
- Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2009; 209(6): 727–32.
- Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1289–93.
- Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12: 609–15.
- Ariton M, Juan CS, Avruskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract* 2000; 6: 249–52.
- Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193–202.
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? *JAMA* 2002; 287(11): 1427–34.
- Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *The Lancet* 2003; 361(9374): 2059–67.
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Celia M, Towers R, Evans G, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis. *Journal of Medical Genetics* 2007; 44(2): 81–8.
- Wohlk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 24(3): 371–87.
- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France: IARC Press, 2004.
- Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: G1–G10.
- Khadilkar K, Sarathi V, Kasaliwal R, Pandit R, Goroshi M, Malhotra G, et al. Predictors of malignancy in patients with pheochromocytomas/paragangliomas: Asian Indian experience. *Endocr Connect* 2016; 5: 89–97.

16. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915–42.
17. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14: 569–86.
18. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3822–28.
19. Fitzgerald PA. Adrenal medulla and paraganglia. In: Greenspan's basic & clinical endocrinology. 9th edition, Chapter 11. New York, USA: McGraw-Hills Companies Inc, 2011.
20. Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, Ercolino T, Giachè V, Mannelli M. Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Oncol* 2012; 2012: 872713.
21. Nomura K, Kimura H, Shimizu S, Kodama H, Okamoto T, Obara T, et al. Survival of patients with metastatic malignant pheochromocytoma and efficacy of combined cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8): 2850–6.
22. Sisson JC, Shulkin BL, Esfandiari NH. Courses of malignant pheochromocytoma: implications for therapy. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 505–11.
23. Zarnegar R, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Malignant pheochromocytoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15(3): 555–71.
24. Kota SK, Kota SK, Panda S, Modi KD. Pheochromocytoma: an uncommon presentation of an asymptomatic and biochemically silent adrenal incidentaloma. *Malays J Med Sci* 2012; 19: 86–91.
25. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983; 58(12): 802–4.
26. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma: review of 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 354–60.
27. Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg* 2000; 179: 212–5.
28. Biggar MA, Lennard TW. Systematic review of pheochromocytoma in pregnancy. *Br J Surg* 2013; 100: 182.
29. Stenstrom G, Swolin K. Pheochromocytoma in pregnancy. Experience of treatment with phenoxybenzamine in three patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 357–62.
30. Pentareddy MR, Dandge S, Prasuna G, Subbaratnam Y, Naresh DTV, Katta R. Safety and efficacy of methyl dopa and labetalol in controlling blood pressure in hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2017; 6: 942–7.
31. Finkenstedt G, Gasser RW, Höfle G, Lhotka K, Kölle D, Gschwendtner A, et al. Pheochromocytoma and sub-clinical Cushing's syndrome during pregnancy: diagnosis, medical pre-treatment and cure by laparoscopic unilateral adrenalectomy. *J Endocrinol Invest* 1999; 22(7): 551.
32. Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 143–50.
33. Kiroplastis K, Kambaroudis A, Andronikou A, Reklou A, Kokkonis D, Panagiotis P, et al. Dealing with pheochromocytoma during the first trimester of pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015; 2015: 439127.
34. Santeiro ML, Stromquist C, Wyble L. Phenoxybenzamine placental transfer during the third trimester. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1249–51.
35. Takahashi K, Sai Y, Nosaka S. Anesthetic management for caesarean section combined with removal of pheochromocytoma. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 364–8.
36. Wing LA, Conaglen JV, Meyer-Rochow GY, Elston MS. Paraganglioma in pregnancy: a case series and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3202–9.
37. Jimenez C, Rohren E, Habra MA, Rich T, Jimenez P, Ayala-Ramirez M, et al. Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Curr Oncol Rep* 2013; 15(4): 356–71.
38. Ayala-Ramirez M, Feng L, Habra MA, Rich T, Dickson PV, Perrier N, et al. Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytomas or sympathetic extra-adrenal paragangliomas: insights from the largest single-institutional experience. *Cancer* 2012; 118(11): 2804–12.