

A PHAEOCHROMOCYTOMA PERITONEALIS IMPLANTÁLÓDÁSA – PHAEOCHROMOCYTOMATOSIS

Dr. Bényei Erik¹, Dr. Laki András¹, Dr. Kiss Gergely², Dr. Varga Zsolt³, Dr. Tőke Judit¹, Dr. Tóth Miklós¹

¹ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika

² Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képző Klinika

³ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képző Klinika, Nukleáris Medicina Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: A *phaeochromocytomatosis* – a *phaeochromocytoma* peritoneumon való egy-, vagy többgócú implantálódása a tumor sebészeti eltávolítása során kialakuló ritka szövődmény. Esetbemutatásunkban egy sebészeti szempontból irrezekábilis, két ciklus I^{131} -MIBG kezelés mellett progrediáló *phaeochromocytomatosis* beteg 14 éves kórtörténetét ismertetjük.

A tüneti alfa-, és béta-blokkoló kezelés elégtelensége miatt a beteg szisztémás tirozinkináz-gátló kezelését tervezzük.

Kulcsszavak: *phaeochromocytomatosis*, *phaeochromocytoma*

Bényei E, Laki A, Kiss G, Varga Zs, Tőke J, Tóth M: PERITONEAL IMPLANTATION OF PHAEOCHROMOCYTOMA – PHEOCHROMOCYTOMATOSIS

SUMMARY: Tumour rupture during surgical resection with consecutive peritoneal and retroperitoneal implantation of pheochromocytoma tissue (*pheochromocytomatosis*) is a rare complication of adrenal surgery. We present the 14-year history of a patient with surgically irresectable pheochromocytomatosis that progressed despite two cycles of I^{131} -MIBG therapy. Considering the insufficiency of drug treatment with alpha- and beta-blockers, we now plan systematic tyrosine kinase inhibitor therapy.

Keywords: *pheochromocytomatosis*, *phaeochromocytoma*

Magy Belorv Arch 2025; 78: 118–121.

Levelező szerző: Dr. Tóth Miklós

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2a.

e-mail: toth.miklos@semmelweis.hu

DOI: 10.59063/mba.2025.78.2.9

Bevezetés

Az A phaeochromocytomák és paragangliomák a mellékvesével és a szimpatikus dúclánc enterokromaffin sejtjeiből származó, katekolamintermelő tumorok. Jellemzőjük a katekolaminkirárlás által indukált, többnyire paroxysmalis tünetek, a palpáció, az izzadás és a hipertenzív kiugrások. Első vonalbeli kezelésük a sebészeti eltávolítás, amely lokális megbetegedés esetén rendszerint kuratív megoldást jelent. Tekintettel arra, hogy minden phaeochromocytoma bír metasztatikus potenciállal, a korábban használt malignus kifejezés helyett ma már a diagnózis, vagy az utánpótlás folyamán extraadrenális megjelenő enterokromaffin szövet esetén a metasztatikus phaeochromocytoma megnevezést használjuk.¹ A phaeochromocytomatosis – azaz a phaeochromocytomának a műtéti területben

és/vagy a peritoneumon való egy- vagy többgócú szétterjedése majd beágyazódása – egy ritka, iatrogén esemény, amely jellemzően a tumor műtét közbeni mechanikus sérüléséből fakadóan történik. A jelenséget először 2001-ben írták le és határozták meg,² azóta az irodalomban körülbelül 10–15 esetet közöltek.

Esetbemutatás

A 33 éves férfibeteg 2011-ben epizodikusan jelentkező, fizikai aktivitás provokálta palpációs panaszokkal és hipertenzív kiugrásokkal fordult orvoshoz. A kivizsgálás folyamán a hasi MR-vizsgálaton a bal mellékvesében egy 4 x 4,8 x 6 cm-es tumor volt látható, amely I^{131} -MIBG (jódtól – 131 metil-jodobenzil-guanidin) szcintigráfián kifejezett radiofarmakon dúsítást mutatott. A 24 órás gyűjtött vizeletben 8860 µg/24 h-ás me-

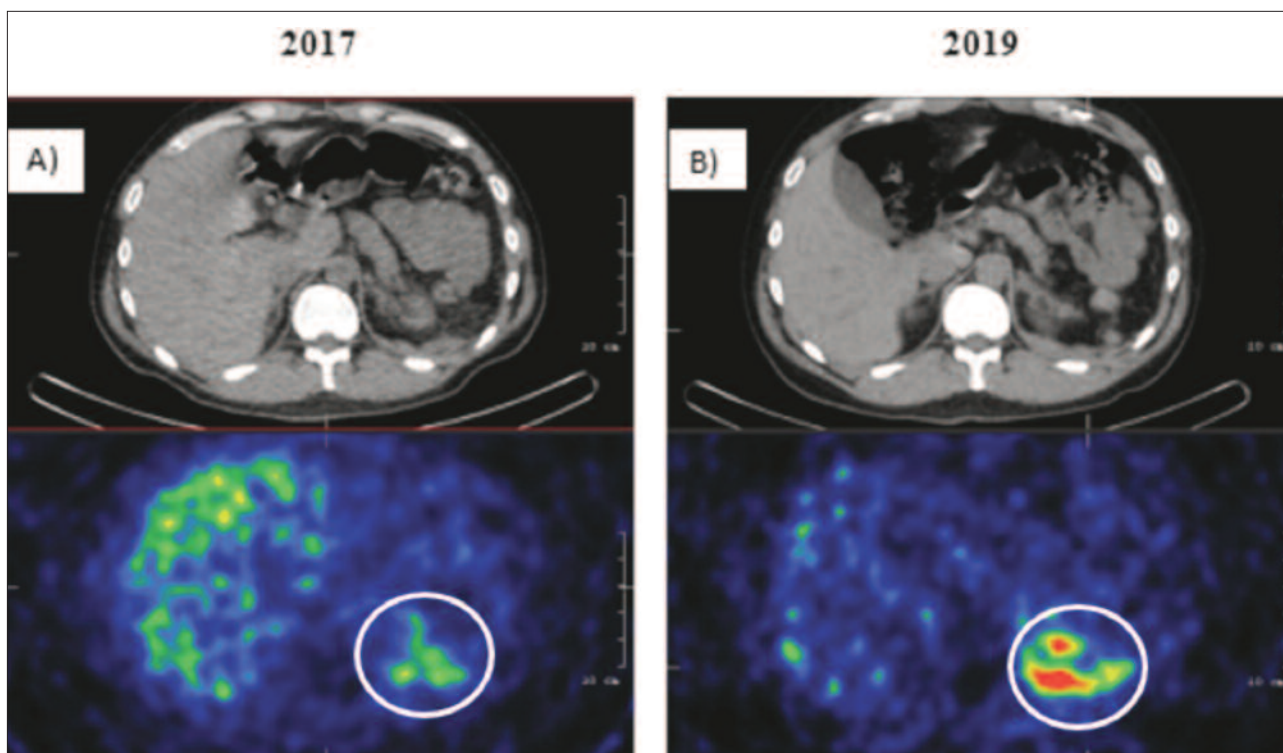
tanefrin (szabályos tartomány: 64–302 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) és 7164 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ -as normetanefrin (szabályos tartomány: 162–527 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) értékeket mértek, 800 ng/ml-es szérum kromogranin-A- szint mellett (szabályos tartomány: 19,4–98,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$). A diagnózis phaeochromocytoma volt, majd még 2011-ben laparoszkópos adrenalectomia történt: a műtéti leírás szerint a nagy méretű tumor műanyag zacskóba nem volt helyezhető, a tumort csak annak feldarabolásával és az egyik port megnagyobbításával, manuálisan tudták eltávolítani. A műtétet követő első öt évben a beteg panaszmentes volt, radiológiai kontrollvizsgálatokon recidívát vagy távoli metastasist nem írtak le.

2016-ban a beteg ismét palpitációs panaszokkal és hipertenzív kiugrásokkal járó paroxysmalis epizódokat tapasztalt. Az elvégzett hasi MR és I131-MIBG szcintigráfias vizsgálatok a korábbi adrenalectomiának megfelelő lokalizációban írtak le recidívának megfelelő képletet (1. ábra), amelyet az emelkedett 24 órás vizelet metanefrin (6641 $\mu\text{g}/24\text{ h}$), normetanefrin (2882 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) és szérum kromogranin-A- (910 ng/mL) szintek is alátámasztottak. A 2017 júniusában végzett reoperáció során a lép körül lokoregionális invázióra utaló kép mutatkozott, így tumor debulkingra került sor, splenectomiával és a pancreas farok distalis részének reszekciójával. Az operáló sebész a bal hypochondrium területén a peritoneumon multiplex, 2-3

mm-es nagyságú tumoros felrakódásokat és tumoros összenövéseket észlelt, ami csak részlegesen volt resezálható.

A szövettani feldolgozás a retroperitoneum és a peritoneum phaeochromocytomás érintettségét igazolta. A posztoperatív I¹³¹-MIBG szcintigráfias felvételen a phaeochromocytoma többgócú peritonealis implantációját írták le. Perifériás vérminta fehérvérsejtjeinek DNS-éből végzett új generációs szekvenálás (ENDOGEN panel, Illumina MiSeq készülék) során örökletes phaeochromocytoma/paraganglioma háttérben álló génekben (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *KIF1B*, *EGLN1*, *FH*, *SDHAF2*, *MAX*, *SDHD*, *RET exon 10,11*, *VHL*, *TMEM127*) kóros eltérést nem találtak.

A következő években a beteg tolerábilis paroxysmalis panaszok mellett tüneti alfa- és béta-blokkoló gyógyszeres kezelés alatt állt. A rendszeres radiológiai kontrollvizsgálatokon a 2017-es felvételekhez képest új tumoros laesio nem jelent meg, a követett lágyrészgócok enyhe méretbeli progressziója került leírásra (1. ábra). Szomatosztatin-receptor szcintigráfia negatív volt. 2023-ban a beteg panaszai egyre sűrűbben és intenzívebben jelentkeztek, amit ismételt radiológiai progresszió, valamint a metanefrinek ürítésének fokozódása és a kromogranin-A szintjének további emelkedése kísért. 2024-ben két ciklus I131-MIBG kezelés történt (3579 MBq és 3468 MBq). A terápiát követő



1. ábra. A beteg I¹³¹-MIBG szcintigráfias SPECT/CT-felvételein

A) 2017 februárjában és Bb) 2019 decemberében jól láthatók a multiplex, radiafarmakon-felvételt mutató peritonealis laesiók a bal hypochondrium területén. Távoli metastasis nem ábrázolódott

szcintigráfiás felvételeken továbbra is jó radiofarmakonfelvétel mellett mind számban, mind méretben növekedést mutató képletek ábrázolódtak. A kezelések között mért katekolaminszintek tovább emelkedtek, a vizeletmetanefrin-szint 11657 µg/24 h, a normetanefrinszint 5000 µg/24 h volt, emellett pedig 2824 ng/mL-es szérumbromogranin-A-szintet mértek. Az I¹³¹-MIBG kezelések mellett is fokozódó panaszok, az egyértelmű radiológiai és biokémiai progresszió alapján az endokrin onkoteam 2024 végén célzott gyógyszeres kezelés, sunitinib bevezetését javasolta. Emellett tumormintából végzett szomatikus mutációanalízist tervezünk, célzott terápiára lehetőséget adó genetikai eltérés azonosítása érdekében.

Megbeszélés

A phaeochromocytomák sebészeti eltávolítását követő tumorrecidíva és/vagy áttétképződés összességében nem ritka esemény, a betegek körülbelül 6,5–16,5%-ában jelentkezik; egyes specifikus mutációk fennállása esetén azonban ennél lényegesen gyakoribb is lehet.^{1,3} A tumoros progresszió egy igen ritka oka a phaeochromocytomatosis. A phaeochromocytoma eltávolítása a tumorok sérülékenysége, jellemzően lágy konzisztenciája miatt jelentős sebészeti kihívást jelent, amelynek egy ritka szövődménye a tumor tokjának sérülését követő peritonealis disszemináció.² A jelenséggel kapcsolatos csekély számú esettanulmány közös jellemzője a sebész által intraoperatív, vagy a patológus által posztoperatív jelzett tumortok sérülés.^{2, 4, 6} Esettanulmányunkhoz hasonlóan, az irodalomban megtalálható esetekben is jellemző a sebészeti beavatkozást követő hosszú, jellemzően több éves tünetmentes, biokémiai és radiológiailag látszólag tumormentes időszak. Ez a látens periódus felhívja a figyelmet e betegek megkülönböztetett gondossággal történő utánkövetésének fontosságára, amelynek a rendszeres radiológiai és biokémiai kontrollvizsgálatok⁷ mellett a phaeochromocytomára jellemző paroxysmalis tünetek szoros monitorizálására is ki kell terjednie. Az alacsony incidencia miatt jól megalapozott túlélési adatok nem állnak rendelkezésünkre, habár egy közleményben a phaeochromocytomatosisos betegek túlélése hosszabb volt, mint a metasztatikus phaeochromocytomás betegeké.⁸

Phaeochromocytomatosis fennállása esetén a terápiás lehetőségek nagyban megegyeznek az előrehaladott, metasztatikus phaeochromocytomás betegek esetén alkalmazott kezelési modalitásokkal. A citoredukció (debulking) a tumortömeg csökkentése és a katekolamin excesszus mérséklése révén csökkentheti a betegek panaszait. A „watch and wait” utánkövetési elv az egyéb terápiás lehetőségek mellékhatásaitól és rizikóitól kímélheti meg a betegeket. Megfelelő mértékű radiofarmakon-felvétel esetén szomatostatin alapú peptid-receptor-radionuklid terápiával (PRRT), vagy terápiás I¹³¹-MIBG kezeléssel is elérhető lehet a stabil

betegség.⁵ Az előrehaladott, metasztatikus phaeochromocytomák kezeléséhez hasonlóan, a megfelelő mértékű receptorexpressziót mutató tumorok esetén a szomatostatinanalóg kezelés is a terápiás opciók közé tartozhat. A neuroendokrin daganatok kezelésére már törzskönyvezett tirozinkináz-gátló sunitinib hatékonyságát metasztatikus phaeochromocytomás betegekben is igazolták (FIRSTMAPP vizsgálat).⁹

Az elmúlt években két esettanulmány született phaeochromocytomatosisos betegek tumorsejtjeinek szomatikus mutációanalízisével kapcsolatban. A *TMEM127*, phaeochromocytomára ismert hajlamossító¹⁰ gén egy új, patogénként valószínűsített mutációja (*c. 570delC*)⁶ mellett 2022-ben Green és munkatársai a *GLCCII-BRAF* fúziós gén jelenléte kapcsán vetették fel a MEK és/vagy BRAF gátló célzott, szisztémás kezelés lehetőségét.¹¹ A terápiás célpontok azonosítása az előrehaladott phaeochromocytomák eseteihez hasonlóan további kezelési lehetőséget jelenthet a saját esetbemutatásunkban is szereplő terápiarefrakter tumoros betegeknek.

Következtetesként elmondható, hogy a phaeochromocytomatosis az adrenalectomiát követően fellépő igen ritka sebészeti szövődmény. Megelőzésében kiemelt fontosságú a tumor óvatos sebészeti kezelése, javasolt, hogy lehetőség szerint az operációt gyakorlott sebész, mellékvese-műtétekre szakosodott centrumban végezze. Amennyiben a tumortok sérül, a kiemelten gondos, szoros radiológiai és biokémiai utánkövetés meghatározó jelentőségű a peritonealis disszemináció időben való felismerésében és kezelésében. Az előrehaladott, metasztatikus phaeochromocytoma kezelésének analógiájára a stabil betegség eléréséhez tumoros debulking műtét, PRRT, szomatostatinanalóg és célzott szisztémás kezelés merül fel terápiás lehetőségként.

Irodalom

1. Neumann HPH, Young WF, Jr., Eng C: Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med* 2019; **381**: 552-65. doi: 10.1056/NEJMra1806651.
2. Li ML, Fitzgerald PA, Price DC és mtsai: Iatrogenic pheochromocytomatosis: A previously unreported result of laparoscopic adrenalectomy. *Surgery* 2001; **130**: 1072-7. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2001.118373>.
3. Press D, Akyuz M, Dural C és mtsai: Predictors of recurrence in pheochromocytoma. *Surgery* 2014; **156**: 1523-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.044>.
4. Rafat C, Zinzindohoue F, Hernigou A és mtsai: Peritoneal Implantation of Pheochromocytoma Following Tumor Capsule Rupture During Surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: E2681-E5. doi: 10.1210/jc.2014-1975.
5. Auerbach MS, Livhits MJ, Yu R: Pheochromocytomatosis Treated With Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Clin Nucl Med* 2022; **47**: e276-e8. doi: 10.1097/rlu.0000000000003973.
6. Yu R, Sharaga D, Donner C és mtsai: Pheochromocytoma-

sis associated with a novel TMEM127 mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017; **2017**: 17-0026. doi: 10.1530/edm-17-0026.

7. **Balog B, Tőke J, Róna K és mtsai:** Analysis of laboratory data of 155 patients with pheochromocytoma-paraganglioma syndrome diagnosed during the past 20 years. *Orv Hetil* 2015; **156**: 626-35. doi: <https://doi.org/10.1556/oh.2015.30127>.
8. **Weber F, Belker J, Unger N és mtsai:** Phäochromozytomatose nach Adrenalektomie: Metastasierung oder Zellverschleppung? *Der Chirurg* 2020; **91**: 345-53. doi: 10.1007/s00104-019-01070-0.
9. **Baudin E, Goichot B, Berruti A és mtsai:** Sunitinib for metastatic progressive phaeochromocytomas and paragangliomas: results from FIRSTMAPPP, an academic, multicentre, international, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet* 2024; **403**: 1061-70. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02554-0.
10. **Patócs A, Lendvai NK, Butz H és mtsai:** Novel SDHB and TMEM127 Mutations in Patients with Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndrome. *Pathol Oncol Res* 2016; **22**: 673-9. doi: 10.1007/s12253-016-0050-0.
11. **Green BL, Grant RRC, Richie CT és mtsai:** Novel GLCCI1-BRAF fusion drives kinase signaling in a case of pheochromocytomatosis. *Eur J Endocrinol* 2022; **187**: 185-96. doi: 10.1530/eje-21-0797.