

MEDIASTENİN ENDOKRİN TÜMÖRLERİ

Serkan ENÖN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

e-posta: serkanenon@hotmail.com

doi:10.5152/tcb.2011.22

İNTRATORASİK GUATRLAR

Tiroid glandının her türlü büyümesine guatr adı verilir. Genel populasyonun %5'ini etkileyen bir durumdur. Substernal guatr tanımı medikal literatürde değişiklikler gösterse de (mediastinal, intratorasik, retrosternal, plonjon gibi) tiroid parankiminin %50'den fazlasının sternal çentiğın altında lokalize olduğu anlamını taşımaktadır. Bu lezyonlar 150 yıldan fazla süredir cerrahların ilgisini çekmektedir. İlk kez Klein 1820'de bir mediastinal guatrı başarıyla rezeke etmiş olsa da, tiroidin mediastinal uzanımının ilk cerrahi tanımı 1749'da Haller tarafından yapılmıştır. Günümüzde substernal guatrlar göğüs cerrahisi, genel cerrahi, kulak burun boğaz ile baş-boyun cerrahisini içeren geniş bir uzmanlık yelpazesi içinde tedavi edilmektedir. Guatrlar yer kaplayan mediastinal lezyonların %10-15'ini oluştururken, superior mediastinal kitleler içinde en sık görülenidir (1).

Guatr olgularının %8.7'sinde substernal uzanım görülür. Wakeley ve Mulvany intratorasik guatrları 3 tipte tanımlamıştır: (a) servikal guatrın substernal bölgeye minimal uzanımı (%81.9) (b) parsiyel intratorasik guatr (guatrın büyük bölümünün toraks içinde olması %15.3) (c) komplet intratorasik guatr (guatrın tamamının toraks içinde olması %2.7). Son iki kategori tüm guatr olgularının yaklaşık %1.6'sını oluşturmaktadır. Geçmiş zamanlara nazaran günümüzde daha az sıklıkta görülmektedir. Fakat özellikle Doğu Avrupa ve tüm Asya kıtasında tüm anteriosuperior mediastinal kitleler içinde ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir (2).

Substernal bölgeye minimal uzanım gösteren guatrların büyük bir çoğunluğu viseral kompartmanın anteriorunda, manubrium sternumun hemen arkasında büyük damarların sefalad kenarında lokalizedir. Bu

damarlar kaudale bazen de dorsal yöne doğru yer değiştirebilir. Parsiyel ve komplet intratorasik guatr olgularının çoğu visseral kompartmanda, trakea önünde veya lateralinde yer alır. Retrotrakeal yerleşimli (%12) guatlara posterior guatr denir. Bunların yerleşim yerleri: (a) retrotrakeal ve hemen daima sağ tarafta %86, (b) trakea çevresinde sirkumfarensiyal %6, (c) retroözofageal %4, (d) sol lobun trakea önünden geçip trakea sağında yerleşmesi %4. Parsiyel veya komplet intratorasik guatrların yine çok büyük yüzdesi, sol lobdan köken alsalar bile, sağ tarafta yerleşirler. Bu muhtemelen solda arkus aortanın anatomik lokalizasyonunun bir sonucudur. Hemen tüm parsiyel ve komplet intratorasik guatrlarda arteryel beslenme inferior tiroid damarlardan sağlanır. Özellikle toraksın orta sınırlarına kadar uzanım gösteren varyasyonlu az sayıda hastada ve daha önceden tiroid cerrahisi geçirmiş hastalarda toraks içindeki bir ya da daha fazla sayıda primer damardan neovaskülarizasyon gözlenebilir (2).

Gerçek Ektopik Tiroid Dokusu

Ektopik veya aberran guatrlar glandın servikal kısmına direk fibröz ya da parankimal bağlantılar göstermezler. Oldukça nadirdir ve cerrahi olarak eksize edilen tüm guatrların %1'inden azını oluştururlar (1). Nadiren, tamamen normal veya normale yakın bir tiroid kitlesi timus glandı komşuluğunda anterior kompartmanda görülebilir. Majör büyük damarlardan birinden anomali arteryel beslenme her zaman mevcuttur. Sık olarak bu besleyici dal internal mammarian arter, innominate arter veya direk olarak aortanın kendisinden gelir (1, 2). Bildirilen hemen tüm olgularda tiroid sintigrafilerinde servikal tiroid bezi normal fonksiyon ve büyüklüktedir. Tiroidin majör ektopik yerleşim yerleri glandın üst polü ile dil kökü arasındadır. Günümüzde

mevcut literatür bilgilerine göre, mediasteninin anterior kompartmanındaki gerçek ektoptik tiroid dokusu varlığı oranı tam olarak bilinmemektedir. Ektoptik dokunun rudimenter beşinci farengial poşlardan köken alan bilateral postbronşial cisimciklerden gelişmesi ve anterior ve/veya visseral kompartmanlara doğru taşınmış olabileceği mümkündür. Anterior mediastendeki ektoptik tiroid kitlesinin tanısının kesinleştirilmesinde yeterli kriterler mevcut değildir. Bu az sayıdaki kriter kitlenin boyundaki glanddan bağımsız olması ve beslenmesini toraks içinde inferior tiroid arter haricinde başka vasküler yapılardan almasıdır. İlave kriterler olarak sırasıyla: (a) boyunda tiroid glandı normal olmalı veya tamamen olmamalı (b) geçmişte boyundaki tiroid glanda yönelik total veya parsiyel cerrahi rezeksiyon öyküsü olmamalı (c) mevcut veya geçmiş invaziv tiroid malignitesi öyküsü olmamalı (d) benzer bir histopatolojik süreç hem servikal glandda hem de ektoptik tiroid dokusunda bir arada olmamalıdır (1, 2). Gerçek ektoptik lezyonlar diğer izole anterior mediastinal lezyonlar gibi tedavi edilmeli, median sternotomi veya uygun vakalarda VATS ile çıkarılmalıdır (2, 3).

Spinner ve arkadaşları, servikal tiroid glandının klinik, biyokimyasal ve radyolojik olarak hiçbir anormallik göstermediği ve anterior mediastinal kitle nedeniyle eksizyon uyguladıkları iki erkek hastada timus içinde ektoptik tiroid dokusu bildirmişlerdir. Tang ve arkadaşları da servikal guatr ve mediastinal kitle nedeniyle cerrahi uygulanan bir erkek hastada da benzer şekilde timus sol lobu alt polünde ektoptik tiroid dokusu saptamışlardır (4, 5). Kalbin embriyogenezisi sırasında tiroid ile bulbus kordis arasındaki persistan ilişki veya nöral krest hücrelerinin kalbin çıkış traktına ulaşmak için inişi sırasında bu yapıların embriyonik ektoptik migrasyonu sonucunda, tiroid dokusu inferiora doğru yer değiştirebilir. Ektoptik tiroid dokusu kalpte olduğu kadar aortik ark, perikard hatta diafragma komşuluğunda yer alabilir. Casanova ve arkadaşları kendilerinininki ile birlikte literatürden 20 intrakardiak ektoptik tiroid olgusu bildirmişlerdir. Hastaların çoğu kadın ve 5 veya 6. dekatta olup intraventriküler septum en sık ektoptik tutulum bölgesi olarak saptanmıştır. Sağ veya sol ventriküllerin çıkışında obstrüksiyon ve buna ait semptomlar gözlenebilirken tanı transtorasik ekokardiografi ile konulur. Tedavi kardiyopulmoner bypass altında cerrahi eksizyondur (6). Literatürde biri otopsi gözlemi olmak üzere iki olguda asendan aorta duvarı üzerinde ektoptik tiroid dokusu bildirilmiştir.

Intratorasik guatrların histopatolojik özelliklerine baktığımızda çok büyük çoğunluğu nontoksik olmak üzere multinodüler guatr veya foliküler adenomlardan oluştuğunu görürüz. Çok az sayıda seride yüksek oranlar verilmişse de, rezeke edilmiş substernal guatr

spesmenlerinde okkült tiroid karsinomu saptanma insidansı %1.4-5.3 arasında değişmektedir. Kord vokal paralizi veya trakea invazyonu tiroid karsinomunun klinik belirteçleri olabilir, bu olgularda nihai terapötik karar için cerrahi öncesi iğne biopsisi düşünülebilir (2).

Semptom ve Bulgular

Intratorasik guatr olgularının çoğu 50 yaşın üzerinde olup kadınlarda 3-4 kat daha fazla gözlenir. Hastalar genelde kalın ve kısa boyun yapısına sahip olup, değişik derecelerde kifoz çok da seyrek değildir. Bazı hastaların özgeçmişinde bir veya daha fazla tiroid operasyonu öyküsü mevcuttur. Substernal minimal uzanım gösteren olgular ile saf servikal guatr olgularının semptom ve bulguları benzerdir. Parsiyel veya komplet intratorasik olgular %17-32 oranında asemptomatik olabilir, tanı bu olgularda rutin direk radyografiler sırasında tesadüfen konulur. Çoğu hastada ise servikal kitle, disfaji, dispne, stridor, öksürük semptomlarından bir veya birkaçı mevcuttur (Tablo 1). Nadiren ciddi solunum yetmezliğine yol açan akut trakeal obstrüksiyon görülebi-

Tablo 1. Başvuru anında substernal guatr semptomları (1)

Asemptomatik

Akım-volüm eğrisinde anormallik
Özellikle supin pozisyonda beliren boğulma-tıkanma hissi
Müphem göğüs ağrısı veya göğüste ağırlık hissi

Respiratuvar

Dispne
Ortopne
Öksürük
Astma semptomları
Respiratuvar distress/yetmezlik
Havayolu obstrüksiyonu

Nöral

Ses kısıklığı
Horner sendromu
Hemidiafragma elevasyonu

Özofageal

Disfaji
Odinofaji

Vasküler

Vena kava superior sendromu
Geçici iskemi atakları
Pemberton bulgusu

Biyokimyasal

Hipertiroidizm
Tirotoksikoz
Hipotiroidizm

lir. Obstrüksiyonun tetiklenmesinde akut solunum yolu enfeksiyonu veya tanı amaçlı çekilen iyot-131 sintigrafisi rol oynayabilir. Bu olgularda hava yolu açıklığını sağlayacak acil entübasyon ve sonrasında tiroidektomi endikedir (2). Substernal guatlarda tirotoksikoz oranı %1.6-13.1 arasında bildirilmiştir (7, 8).

Komplet intratorasik guatr ve önceden tiroid cerrahisi geçirmiş olgular dışındaki hastalarda fizik muayenede, servikal bölgede kitle ve aşık trakea deviasyonu gözlenebilir. Literatürde palpe edilebilen servikal kitle oranı %35 civarındadır. Hastanın boynunu ekstansiyona getirmek tiroid alt sınırını ortaya çıkarmaya yardım edebilir (1). Servikal bölgedeki kitle yutkunma ile hareket edebilir. Az sıklıkta gözlenen ve "plonjon guatr" olarak adlandırılan tipinde, servikal bölgede normalde palpe edilemezken öksürük, yutkunma veya Valsalva manevrası ile ortaya çıkan kitle saptanabilir. Benign lezyonlar olsa da %1 olguda vena kava superior obstrüksiyon belirtileri saptanır. Bu durum vena kava superiorun direk kompresyonundan ziyade genişlemiş glandın innominate ve internal juguler venlere basısı nedeniyle meydana gelmektedir. Çoğu durumda maligniteye rastlanmazken, çok az sayıda olguda okkült olarak saptanmıştır. Benign lezyonlarda da görülebilen ve varlığı tanısal olmayan vokal kord paralizisi malignite açısından şüphe uyandırmalıdır. Bildirilen çok nadir bulgular Horner sendromu, serebral steal sendromu ve frenik sinir basısına sekonder diafragma paralizisidir (2).

Tanısal Prosedürler

Boyun ve göğüs direk grafileri genellikle tanısaldir. Toraks BT ile özellikle posterior veya retrotrakeal olgularda parsiyel - komplet guatr ayrımı yapılır (Resim 1). Tiroid sintigrafisi bazı otörlerce rutin kullanılması önerilen bir yöntemdir. İğne biopsilerine ise nadiren gereksinim duyulur. Direk grafide visseral kompartmanın anterosuperiorunda, trakeanın sağında veya solunda yerleşen lezyon saptanır. Trakeal deviasyon %80-95 olguda görülür. Diğer mediastinal lezyonlardan farklı olarak guatra bağlı trakeal deviasyon trakeanın servi-

kal bölümünden başlar. Retrotrakeal guatrlar trakeayı anteriora özofagusu posteriora itebilir. Retroözofageal guatrlar özofagusu anteriora veya laterale itebilir, bu durum en iyi şekilde baryumlu grafi ile gösterilir. Kitlede kalsifikasyon olabilir. Toraks BT'de servikal gland ile intratorasik kitle arasındaki bağlantı veya devamlılık, iyi sınırlılık, kalsifikasyon, düşük dansiteli alanlarla birlikte nonhomojenite, iyotlu kontrast madde kullanımı sonrası uzamış tutulum, posterior guatlarda özofagus ve trakea itilmesi, büyük damarların anterolateral yer değişikliği net bir şekilde gözlenir (2). İntratorasik guatrların yaklaşık %90'ında diğer mediastinal yapılardan yağ planları ile ayrılan sınırlar mevcuttur. Eğer BT posterior veya kompleks bir guatr konfigürasyonu gösteriyorsa rezeksiyon sırasında larengeal rekürren sinir hasarlanmasından kaçınmak için dikkatli bir diseksiyon stratejisi geliştirilmelidir (1). Substernal guatlarda MRI incelemesi genellikle gereksizdir. Vena kavagram ile torasik inlet seviyesinde innominate ve internal juguler venlerdeki yer değiştirme ve hatta oklüzyon gösterilebilir. USG substernal guatrların değerlendirilmesinde çok etkili olmayıp, ayırıcı tanıda paratiroid kist gibi kistik lezyonlardan şüphe edildiğinde yardımcı olabilir. Tiroid sintigrafisi teknesyum-99 m veya iyot-131 ile gerçekleştirilebilir. Çoğu intratorasik guatr tiroid fonksiyonuna sahip olduğundan sintigrafi tanıda oldukça kesin ve ucuz maliyetli bir yöntemdir. Çok olağan dışı olgular haricinde perkütan transtorasik iğne aspirasyon biopsileri gereksiz olup tanısal algoritmanın bir parçası olarak görülmez. Olası bir okkült karsinomu ortaya çıkarmak için rutin kullanımı söz konusu değildir. Dominant bir soğuk nodül veya maligniteyi şüphelendiren kuvvetli bulgular varlığında iğne biopsisi düşünülebilir (2). Hastada malignite atlansa da bu preoperatif bilgi operatif yaklaşımı değiştirmeyecektir. Operatif karar sitopatoloji baz alınarak verilmez (1).

Tedavi

Eşlik eden semptomlar olsun olmasın substernal guatr mevcudiyeti cerrahi rezeksiyonu gerektirir. Eninde sonunda lezyon solunum sistemi problemleri-



Resim 1. A, B 68 yaşında, kadın hasta, intratorasik guatr, preoperatif ve median sternotomi ile kitle eksizyonu sonrası postoperatif PA akciğer grafileri, C ve D: İntratorasik guatrın toraks BT mediasten penceresindeki görüntüleri (AÜTF Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden)

ne yol açacağından eğer hasta tıbben operasyon için uygunsa rezeksiyon endikedir. Bu lezyonların medikal olarak tiroid hormonu replasmanı veya radyoaktif iyot supresyonu ile tedavi edilmeleri mümkün değildir. Cerrahi aynı zamanda potansiyel hava yolu obstrüksiyonu ve subklinik tiroid malignite riskini de ortadan kaldıracaktır. Rezeksiyonun geciktiği durumlarda lezyonun ekstirpasyonu giderek zor hale gelecektir. Akut veya komplet hava yolu obstrüksiyonu ile fatal sonuçlanabilecek spontan veya travmatik substernal guatr içine kanama riski az da olsa mevcuttur. Trakeal deviasyonu arttırıp akut trakeal kompresyona yol açabileceğinden radyoaktif iyot kullanımı kontrendikedir. Substernal guatrların %95'i bu yaklaşımla çıkarılabileceğinden başlangıç insizyonu düşük seviyeli bir transvers collar (tiroid) kesisidir. İntratorasik guatrların arteriyel beslenmesi çoğu olguda inferior tiroid arterler kaynaklı ve larengeal rekürren sinir hasarı bu yaklaşımla daha az olduğundan collar insizyonu tercih edilir (1,2) (Tablo 2). Ek bir ekspojuzun gerekli olduğu az sayıda olguda ise parsiyel sternotomi, combine servikomedial veya servikoanterior torasik yaklaşım, komplet median sternotomi gibi insizyonlar alternatif olarak kullanılabilir (8,9). Büyük ve çıkarılması zor retrosternal guatrlar için Rathinam ve arkadaşları standart interkostal insizyon yerine, daha konservatif bir yaklaşım olarak ikinci interkostal aralıktan yapılacak küçük bir anterior mediastinotomi insizyonunu tavsiye etmişlerdir (10). İntratorasik guatrlar posterior lokalizasyonlu bile olsa, vasküler kontrol en iyi şekilde boyundan sağlanacağından ve rekürren sinir hasarı bu

yaklaşımla yüksek olduğundan (%27) posterolateral torakotomiden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (2).

Rezeksiyon sonrası trakeomalaziye bağlı trakeal kollapstan sıkça korkulmasına karşılık çok nadir görülür (%0.001-1.5). Trakeomalazi şüphesinde entübyasyon tüpü FOB ile görülerek çekilmeli, kollaps tespit edilirse postoperatif 24-48 saat tüp tutulmalıdır. Obstrüksiyon devam ederse trakeostomi endike olabilir. Kord vokal paralizi %6-10 arasında bildirilmiş olup, çoğu posterolateral torakotomi insizyonu ile yaklaşılan olgulardır (1, 2).

Komplikasyon görülmeyen prosedür sonrası hasta genellikle ertesi gün taburcu edilebilir. Hipokalseminin laboratuvar bulguları ve/veya klinik semptomları varlığında kalsiyum replasmanı yapılmalıdır. Torakotomi veya sternotomi gerekmişse hastanede kalış süresi artarken morbiditede değişiklik olmaz. Postoperatif mortalite %0.7-2.8 arasında bildirilmiştir. Substernal guatrlarda rezeksiyon sonrası rekürrens nadir olup, tiroid ve paratiroid fonksiyonları genellikle etkilenmez (2). Geçici ve kalıcı hipoparatiroidizm postoperatif dönemde sırasıyla %10 ve 2'den az oranda görülür. Anatomik yapıları deplase eden çok geniş intratorasik guatr rezeksiyonlarından sonra alt paratiroid glandları da riske gireceğinden, nispeten daha sık görülen bir komplikasyondur. Bu glandlar tiroidik ligaman boyunca yerleşik olup identifiye edilemezlerse çok kolay devaskularize olabilirler (1).

MEDİASTİNAL PARATIROID TÜMÖRLER

İsveçli bir tıp öğrencisi olan Ivar Sandstorm tarafından 1880'de keşfedilen paratiroid glandları insanda tanınan son majör organlardır. Semptomatik mediastinal paratiroidlerin oranı düşük olsa da, tanı ve tedavide zorlukları beraberinde getirebilirler. Semptomatik mediastinal paratiroid hastalarının çoğunda servikal paratiroidektomi planlanlanmış ya da uygulanmıştır. Persistan veya rekürren hastalığın gerektirdiği ileri tetkikler kayıp glandı tipik olarak lokalize eder. Primer hiperparatiroidizmin tedavisi son yıllarda değişikliğe uğramıştır. Bilateral dört glanda yönelik geleneksel servikal eksplorasyon yerini preoperatif aktif glandların identifiye edilip hedefe yönelik rezeksiyonun uygulandığı minimal invaziv paratiroidektomiye bırakmıştır. Bu da preoperatif görüntüleme yöntemlerinin çok daha yaygın kullanılmasını gerektirir. Paratiroid glandlarının yaklaşık %25'i ektopiktir ve derin mediastinal veya boyunda yüksek yerleşimli olduğundan %2'sine standart servikal cerrahi yaklaşımla ulaşmak mümkün olmaz. Literatürde ektopik mediastinal glandların oranı %1-20 arasında değişmektedir. Bu değişken aralığın sebebi; bazı otörlerin manubriumun üst kenarı altındaki tüm glandları mediastinal olarak adlandırması, diğer-

Tablo 2. İntratorasik yaklaşımlar için kriterler (1)

Median sternotomi

Ektopik guatr
Atipik anatomi
İlk operasyona bağlı sıkı adezyonlar
Glandın boyna çekilmesinin mümkün olmaması
Ekstrakapsüler uzanım veya bilinen malignite
Rekürren intratorasik guatr
Trakeal karınaya uzanan guatrlar
Mediastinal yapılarda hayatı tehdit eden kompresyonlar
İntraoperatif anlamlı mediastinal kanama
Mediastinal plevraya yapışıklık

Torakotomi

Atipik anatomi
Bilinen malignite durumunda ekstramediastinal uzanım
Posterior yerleşim veya tümör uzanımı
Trakeal karınaya uzanan guatrlar
Visseral veya intratorasik parietal plevraya yapışıklık

lerinin ise servikal insizyondan erişilemeyen glandları mediastinal olarak isimlendirmesinden ileri gelmektedir. Tüm paratiroid tümörleri içinde derin mediastinal yerleşimli olanların oranı %1-3'ü geçmez, bunların da çoğunluğu ektopik inferior glandlardır. Normal lokalizasyondaki inferior paratiroid glandlar veya üst mediastinal yerleşimli ektopik glandlar arteryel beslenmelerini inferior tiroid arterin dallarından alırken, diğer ektopik glandlarda tipik olarak beslenme internal mammarian arter dallarından olur (11).

Derin mediastinal yerleşimli lezyonların oranının düşük olmasından dolayı geçmişte primer hiperparatiroidizm (PHPT) nedeniyle servikal eksplorasyon planlanan hastalar için daha ileri incelemeler önerilmemiştir. PHPT için nükleer görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler bu incelemeleri rutin kullanıma sokmuştur. Hiçbir çalışmanın tek başına veya birlikte %100 duyarlılığa ulaşmamasına rağmen, teknesyum-99m sestamibi sintigrafisi ile toraks BT kombinasyonu kayıp glandın lokalize edilip tanıya gidilmesinde oldukça başarılıdır. Mediastinal bir reoperasyona girişilmeden önce önceki servikal operasyonun operasyon ve patoloji raporları ayrıntılı şekilde analiz edilmeli, kayıp glandın orijini tespit edilerek diseksiyon ona göre planlanmalıdır. Eğer dört normal glandın önceden identifiye edildiği kesin ve hastada hala HPT'in biyokimyasal kanıtları mevcutsa hastalığın mediastendeki normalden fazla bir glanda bağlı olduğu muhakkaktır. Eksplorasyonda intratiroidal, karotis kılıfı ve üst timik alanları da içeren lokalizasyonlarda bir inferior gland bulunamıyorsa tümör büyük olasılıkla derin anterior mediastinum yerleşimlidir. Derin mediastinal paratiroid tümörlerin yaklaşık %80'i anterior mediastende ektopik inferior paratiroid glandlar olup, genellikle embriyolojik yer değişimine sekonder timus içinde veya yakın ilişkidir. Russel ve arkadaşlarının 38 olguluk anterior mediastinal paratiroid serisinde 26'sı timusla ilişkili bulunmuştur (12). Persistan veya rekürren HPT için reoperasyon uygulanan hastalarda eski ve yeni yayınlar uyumluluk göstermektedir. Jaskowiak'ın geniş derlemesinde reoperatif paratiroid cerrahisine giden hastalarda en sık ektopik paratiroid gland yerleşimi %27 ile trakeoözofageal oluk olarak saptanırken, benzer olarak Shen ve arkadaşlarının 102 olguluk serisinde ektopik glandlar %53 oranında hastalıktan sorumlu bulunmuştur. Bu ektopik glandların yerleşimleri sırasıyla; %28 paraözofageal, %26 nontimik mediastinal, %24 intratimik, %11 intratiroidal, %9 karotis kılıfı ve %2 yüksek servikaldir (13, 14). Bunların aksine Mayo Klinik'ten yapılan 124 olguluk reoperasyon serisinde ektopik glandlara sadece %21 oranında rastlanmış, bu olguların da sadece %31'i mediastinal yerleşimli bulunmuştur (15). Günümüzde görüntüleme yöntemle-

rindeki gelişmeler paratiroid operasyonlarındaki başarısızlık oranını anlamlı oranda düşürmüştür. HPT için ilk operasyondaki en sık başarısızlık nedeni bir mediastinal paratiroiddir.

PATOLOJİ

Benign Adenomlar ve Hiperplaziler

PHPT'e yol açan paratiroid lezyonlarının gerçek sıklık oranları kesin belli olmamakla beraber, adenomlar en sık neden olup olguların %75-80'ini oluştururlar. Benign hiperplaziler %10-15 oranında sorumlu olup, paratiroid karsinomlarının oranı %5'ten azdır. Mediastinal paratiroid lezyonlarının histopatolojileri servikal paratiroid glandlarından farklılık göstermez. Adenomlar genellikle soliter, 0.5-5 gram ağırlığında, karakteristik olarak belirgin kapsüllü lezyonlardır. Aynı veya farklı glandlarda iki veya daha fazla adenom olabilsede, birden fazla adenom tespit edildiğinde nodüller hiperplazi her zaman ekarte edilmelidir. Fonksiyonel bir adenom varlığında, yükselen parathormon ve kalsiyum seviyelerinin supresyonuna sekonder diğer glandlar normal boyuttadır veya biraz daha küçüldür. Primer hiperplaziler sporadik olarak veya multipl endokrin neoplazi sendromlarının bir parçası (MEN tip I ve IIa) olarak ortaya çıkar. Tipik hiperplazi durumunda her dört gland etkilense de büyümenin derecesi asimetrik olabilir. Tüm glandların ağırlığı nadiren 1 gramı geçer. Hiperplazi hem difüz hem de nodüler olabilir. Sekonder HPT hastalarının %50'den fazlasında anterior mediastende normalden fazla sayıda glandlar bulunur. Bu glandlar genellikle timus üst kesiminde yerleştiğinden, hem primer hem de sekonder hiperplazinin cerrahi tedavisinde servikal timektomi tedavinin rutin bir parçası olmuştur. PHPT'de timektomi sadece dört normal gland identifiye edildiğinde veya komplet servikal eksplorasyona rağmen üç normal gland bulunup inferior gland saptanamadığında rutin olarak uygulanır. Tiroid lobektomi ise kayıp bir superior paratiroid gland varlığında endikedir (11).

Paratiroid Kistleri

Mediastinal paratiroid kistleri boyut olarak değişken olup 1 cm'den küçük veya 12 cm'den büyük olabilir. Çoğu kist ince duvarlı, translüsen ve unilokülerdir. Shields ve Immerman'ın 94 hastalık çok geniş serisinde kistlerin %41'inin fonksiyonel olduğu belirtilmiştir. Paratiroid kistler en sık olarak (%59.5) anterosuperior boşlukta (retrosternal ve innominate damarların üzerinde), daha sonra retrotrakeal alanda (%27.6) ve prevasküler boşlukta (%12.7) yerleşme eğilimindedir (16). Değişik teoriler öne sürülmüşse de, yaygın kabul edilen hipotez glandın kistik dejeneras-

yonuna sekonder ortaya çıktıklarıdır. Hiperfonksiyone mediastinal paratiroid kistlerinin tedavisi adenomlarla aynıdır. Modern görüntüleme yöntemlerine rağmen mediastinal paratiroid kistlerinin preoperatif kesin tanısı nadiren yapılabilir. Paratiroid sintigrafisi kist orijininin paratiroid olup olmadığını göstermede yararlıdır. Eğer hasta HPT belirtilerine sahip ve lokalizasyon incelemeleri hiperfonksiyone bir paratiroid kistini gösteriyorsa cerrahi endikedir (17). Parsiyel kalsifikasyon gösteren adenomlar gibi çok nadir görülen diğer morfolojik varyantlar direk grafilerde görülebilir. Kalsifiye büyük adenomlar hemorajik nekroz ve skar alanları gösterebilir. Değişik otörler tarafından bildirilmiş olan, adenomun hemorajik enfarktına bağlı kapsül rüptürü ve masif ekstrakapsüler hemorajisi, kardiyak patolojiler veya disekan aort anevrizması ile karışabilir. Ayırıcı tanı boyunda akut şişlik, boyun ve göğüs üzerinde ekimoz ve hiperkalsemi ile yapılır (11).

Paratiroid Karsinomu

Bu tümörler gri-beyaz irregüler kitleler şeklinde olup, 10 gram ağırlığı geçebilir ve genellikle tek bir glandı etkiler. Karsinomu adenom veya hiperplaziden ayıran en önemli özellik serum kalsiyum seviyesinin 14 mg/dL ve üzerinde olabilmesidir. Paratiroid karsinomunda serum parathormon düzeyi normalin üst sınırının 3-10 kat üzerindedir. Alkalen fosfataz da çoğu olguda yükselmiştir. Adenom ve hiperplaziye karşılık hastalar daha genç yaşta ve semptomatiktir. En sık semptomlar yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık, kusma, poliüri ve polidipsidir. Klinik progresyonu değişkenlik gösterse de, paratiroid karsinomunun genel olarak yavaş büyüyen bir malignite olduğu düşünülür (11). Karsinomdan şüphelenilmiyep rutin paratiroidektomi uygulanan hastalarda lokal nüks %50 iken, etrafındaki timik ve nodal doku, mediastinal yağ doku ve gerekirse perikardi içeren *en blok* rezeksiyon sonrası oran %10-33 arasındadır. Ortalama 5 yıllık sağ kalım süresi %86'dır (18).

Teknesyum-99 m sestamibi sintigrafisinin keşfi paratiroid cerrahisinde önemli bir gelişme sağlamış, daha iyi teknik ve görüntü kalitesiyle geleneksel Talyum-201'in yerini almıştır. Glandın yerleşimi geçmişte cerrahlar için muamma olmuş, bu yöntem preoperatif dönemde lezyon yerini kesin olarak belirleyip gereksiz diseksiyondan kaçınılmasını sağlamıştır. Öncesinde başarısız bir paratiroid cerrahisi geçirmiş tüm hastalara, özellikle mediastinal bir girişim düşünülüyorsa, preoperatif noninvaziv gland lokalizasyonu belirleme tetkikleri mutlaka uygulanmalıdır. Mediastinal paratiroid tümörleri için diğer en sık kullanılan görüntüleme yöntemi BT'dir (Resim 2). Preoperatif dönemde mediastinal adenomların yerleşim yerinin kesin olarak

belirlenmesi, özellikle minimal invaziv cerrahi teknikler planlandığında daha da önem kazanır. Eğer hasta sekonder HPT nedeniyle multigland rezeksiyonu geçirmiş ve persistan/rekürren hastalığı mevcut veya ortada kayıp, bulunamamış bir gland varsa, mediastendeki ektopik glandın yerleşiminin saptanma başarısı tamamen görüntüleme yöntemlerine bağlıdır (11).

Çoğu durumda adenomlar mediastende soliterdir. Fonksiyonel ve anatomik görüntüleme yöntemleri ile ektopik glandın yerinin tam belirlenebildiği durumlarda intraoperatif intakt parathormon düzey ölçümlerine rutin olarak gerek duyulmasa da, PHPT hastalarının cerrahi başarısında intraoperatif hormon düzey ölçümü önemli etkiye sahiptir (19). Eğer hastada şüphelenilmeyen multiglandüler hastalık varsa, özellikle intraoperatif PTH düzeyi ölçülmediyse cerrahi başarısızlık oranları artabilir. Cerrahi insizyon öncesi periferik venden alınan kanda bakılan PTH düzeyi baz alınır. Şüpheli lezyonun rezeksiyonu sonrası 5,10 ve 15. dakikalarda PTH düzeylerine tekrar bakılır. Kan seviyelerinde %50'den fazla düşüşler küratif rezeksiyonu teyit eder. İntraoperatif hızlı PTH düzey ölçümü primer HPT'de çok başarılı sonuçlar verse de sekonder HPT'deki rolü tam olarak belli değildir.

Tedavi

PHPT'de tedavi son yıllarda dramatik bir şekilde değişmiştir. Çok daha fazla sayıda hastaya geleneksel bilateral boyun eksplorasyonu yerine odaklanmış, sınırlı veya minimal invaziv paratiroidektomi uygulanmaktadır. Aynı minimal invaziv prosedür prensipleri mediastinal paratiroidler için de, sternotomi yerine VATS, geçerlidir. PHPT hastalarında noninvaziv testler hiperfonksiyone glandın yerini belirlemede başarılı olsa da, bunun mümkün olmadığı veya önceden operasyon geçirmiş hastalarda selektif venöz örnekleme gibi daha invaziv yöntemlere de gerek duyulabilir.

Anterior mediastendeki çoğu paratiroid tümöre boyundan ulaşılabilir ve sternotomiye ihtiyaç duyulmaz. Gland atrofik olduğunda 10cm kadar timusu yukarı çekmek mümkündür. Bazı genç hastalarda tüm timus dokusunu çıkarıp, perikard üzerindeki paratiroid tümörü eksize etmek mümkün olabilir. İntratimik bir paratiroid tümör çoğu zaman yukarı çekilmeden önce parmaklar arasında hissedilebilir. Anterosuperior mediastinal paratiroid adenomları için gerekli olan insizyon sternokleidomastoid kasları arasında yapılacak horizontal bir kesidir. Servikal eksplorasyon sonrası superior glandlar boyunda bulunamıyorsa, prevertebral ve retroözofageal alanların explore edilmesi şarttır. Servikal timektomi ile eksize edilemeyen mediastinal paratiroid tümörlere geleneksel olarak median sternotomi veya torakotomi ile yaklaşılr. Yerinin belirlenip

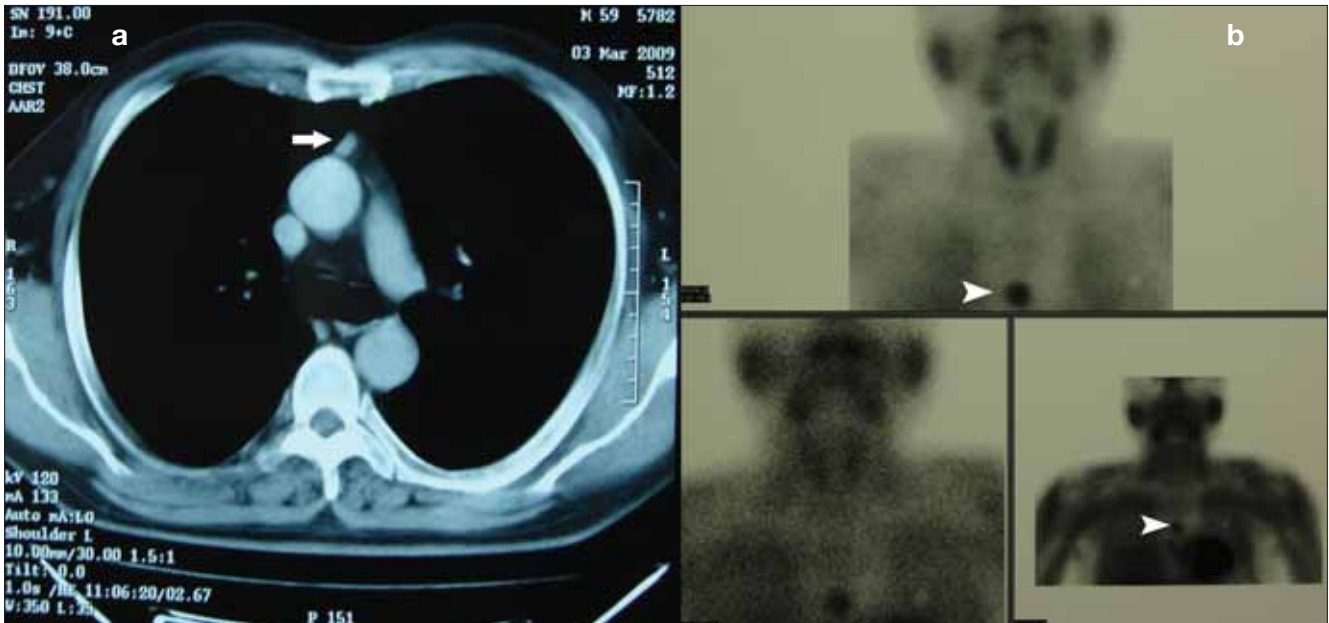
eksize edilmesi en zor lezyonlar, mediasteninin visseral kompartmanının santral kısmından köken alanlardır. Bildirilen en sık iki yerleşim yeri aortopulmoner pencere ve trakeal bifurkasyon kenarında sağ ana pulmoner arter komşuluğudur. Çoğu zaman üçüncü interkostal aralığa kadar yapılan bir parsiyel sternotomi yeterli olur. Tümör daha derin bir seviyede veya ilk eksplozasyon sırasında bulunamaz ise komplet sternotomiye tamamlanır. Tüm timus çıkarılıp büyük damarlar diseke edilir. Tümör hala bulunmaz ise perikard açılarak orta mediasteninin büyük damarları diseke edilir. Tümör preoperatif dönemde bu bölgede belirlendi veya hasta öncesinde sternotomi geçirdiyse alternatif olarak anterior torakotomi ile yaklaşılabılır (11).

Günümüzde VATS sternotomi veya torakotomiye alternatif olmaktan çok, mediastinal ektopik paratiroid adenomlarının cerrahisinde giderek artan sıklıkta standart yöntem olarak kullanılmaktadır (20). Transservikal anterior mediastinal eksplorasyon, videomediastinoskopik yaklaşım, anterior mediastinotomiden tümörün eksizyonu, küçük servikal insizyon veya subksifoid aralıktan torakoskopik yaklaşımlar gibi birçok değişik minimal invaziv yöntemler de denenmiştir. VATS ile rezeksiyon için adaylar mediastinal adenomun kesin olarak preoperatif dönemde yerinin belirlendiği hastalardır. Cerrahiden 2 saat önce verilen teknesyum-99m sestamibinin intraoperatif steril gamma proba ölçümüne dayanan "radioguided" VATS ile adenom cerrahi sırasında lokalize edilip, radyoaktivite ölçülerek doğru glandın çıkarılıp çıkarılmadığı konfirme edilebilir (19). Son yıllarda gündemde olan alternatif bir

tedavi şekli de anjiyografik ablasyondur. Bu yaklaşımın başarısı adenomun tek bir hilusdan tek bir damarla beslenmesine dayanır. İyotlu kontrast maddeler veya etanol yüksek basınçta verilerek adenomda hiperosmotik, kemotoksik ve iskemik hasar hedeflenir. Fakat bu hastalarda histopatolojik inceleme için doku elde etmek mümkün olmadığı gibi, implantasyon için doku korumak mümkün olmadığından kalıcı bir hipoparatiroidizmle karşılaşmak olasıdır. Bu yöntem sadece boyunda en azından bir normal paratiroid glandı olan, cerrahi için yüksek riskli hastalar için düşünülebilir (11).

MEDIASTİNAL PARAGANGLİOMA VE FEOKROMOSİTOMALAR

Paraganglioma kromaffin hücrelerden köken alan bir tümörü ifade etmek için kullanılan geniş bir tanımlamadır. Paragangliomalar; nöropeptid ve katekolamin sekrete etme özelliklerine sahip olabilen, otonomik ganglia ile ilişkili özelleşmiş nöral krest hücrelerinden köken alan nadir tümörlerdir. Paraganglioma teriminin etimolojisi ekstraadrenal feokromositomadan gelir. Literatürde mediastinal feokromositoma tanımı sık olarak kullanılsa da, feokromositoma ismi adrenal meduladaki kromaffin hücrelerden köken alan tümörleri tanımlamak için kullanılmalıdır. Sonuçta ekstraadrenal olduklarından, mediastendeki tüm feokromotöz tümörleri tanımlamak için paraganglioma teriminin kullanılması daha doğru olacaktır. Vücutta paraganglia hücrelerinin yaygın dağılımı nedeniyle, paragangliomalar çok değişik lokalizasyonlarda; aorta ve büyük damarlar boyunca, kalp, hatta prostat, overler ve mesane, bil-



Resim 2. A: 59 yaşında, erkek hasta, mediastinal paratiroid adenomu BT görüntüsü, B: Teknesyum 99m sestamibi paratiroid sintigrafisinde anterosuperior mediastende fokal artmış aktivite akümüasyonu (ektopik paratiroid adenomu) (AÜTF Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden)

dirilmiştir. Kromaffin hücreler nedeniyle paragangliomalar herhangi tipte kemoreseptör hücreler, sempatik zincir ve vagus sinirinden gelişen tümörleri de içerebilirler. Paraganglia fonksiyonel olarak sempatik ve parasempatik olarak sınıflandırılır. Parasempatik paraganglia katekolamin sekrete etmez ve kromaffin negatiftir. Bunlara kemodektomalar denir ve sık olarak karotis cisimciği, glomus jugulare, glomus vagale, glomus siliare ve glomus timpanum gibi baş boyun bölgesinde yerleşmiş kemoreseptörlerle ilişkilidir. Ancak nadiren aortopulmoner glomus ve vagusun intratorasik seyri boyunca herhangi bir yer gibi mediastinal kemoreseptörlerden de köken alabilirler. Fonksiyonel mediastinal paragangliomalar, feokromositomaya benzer fizyolojik etkilere sahip olabilirler. Bu etkiler katekolaminlerin hipersekresyonuna bağlı olarak hayatı tehdit edici olabilir. Fonksiyonel paraganglioma için cerrahi uygulanacak hastalar; preoperatif dönemde katekolamin hipersekresyonu etkilerine maruz olup, intraoperatif tümör manüplasyonu sırasında masif katekolamin dalgalanması altında kalabilir, tümör ortadan kaldırıldıktan sonra ise katekolaminlerin ortadan çekilimine bağlı potansiyel kardiyovasküler kollapsla karşılaşılabilir. Sol ventriküler disfonksiyon, kardiyojenik şok, pulmoner ödem ve akut myokard enfarktüsü gibi komplikasyonlar bugüne kadar bildirilmiştir (21).

Fonksiyonel paragangliomalar tüm feokromositomaların %5-15'ini oluşturmaktadır. Toplamda paragangliomaların %2'sinden daha azı toraks içindedir. Geleneksel olarak ekstraadrenal feokromositomaların oranının %10 olduğuna inanılsa da, günümüzde bu oranın erişkinler için %15 çocuklar içinse %30 dolayında olduğu iddia edilmektedir. Yine ekstraadrenal fonksiyonel paragangliomaların %10'unun malign olduğu geleneksel inancına karşın, bu oranın daha yüksek (%26-40) olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Malign adrenal ve ekstraadrenal paragangliomaların toplam ve hastalısız yaşam oranları benzer olup köken aldıkları anatomik alanın prognoz üzerine etkisi saptanmamıştır (22).

Nonfonksiyonel paragangliomalar ise bu tümörlerin çok küçük bir yüzdesini oluşturur. Semptomlar lokal invazyon ve kitlenin basınç etkisine bağlı gözlenirken hiperkatekolaminemiye yol açmazlar. Paragangliomalı bir hastanın tanı ve tedavisi endokrinoloji, endokrin cerrahisi, anesteziyoloji, genetik, laboratuvar uzmanları, radyoloji, onkoloji ve patoloji gibi multidisipliner bir yelpazeyi ilgilendirir. Tanı; katekolamin hipersekresyonuna bağlı semptomlar, kitle etkisi semptomları, tesadüfen çekilen grafiler veya herediter paraganglioma nedeniyle aile taraması yapılırken konulabilir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) endokrin tümörler klasifikasyonu feokromositomayı adrenal medulladaki

kromaffin hücrelerden köken alan tümör olarak tanımlamaktadır. Bununla bağlantılı, ekstraadrenal sempatik ve parasempatik paragangliadaki tümörler ise ekstraadrenal paragangliomalar olarak sınıflandırılır. Yani feokromositoma bir intraadrenal sempatik zincir paragangliomasıdır. WHO sınıflandırması baz alınarak tüm bu tümörler şu şekilde kategorize edilebilir (21):

- Feokromositoma: adrenal lokalizasyona özgü
- Kemodektoma: nonkromaffin ve parasempatik gangliadan köken alır (karotis cismi, intravagal, jugulotimpanik, mediastinal ve aortikopulmoner paraganglia)
- Fonksiyonel paraganglioma: katekolamin üreten sekrete eden herhangi bir ekstraadrenal kromaffin pozitif tümör
- Nonfonksiyonel paraganglioma: Katekolamin sentez eden ama sekrete etmeyen herhangi bir ekstraadrenal kromaffin pozitif tümör

Mediastinal paraganglia baskın olarak iki lokalizasyonda siktir: posterior mediastende sempatik zincir boyunca yer alan aortosempatik paraganglia ve büyük damarlara komşu aortopulmoner paraganglia. Aortopulmoner paragangliolar karotid cismindeki kemoreseptörler gibi fonksiyon görürler ve karakteristik olarak 5 farklı noktada bulunurlar: (a) aortik köke bitişik asendan aorta ve pulmoner trunkus arasında (b) duktus arteriosus ve pulmoner arter arasındaki olukta (c) sağ subklavian ve sağ karotis communis arterlerinin çıkışı arasında (d) sol subklavian ve sol karotis communis arterlerinin çıkışı arasında (e) aortik arka bitişik sol subklavian arterin kaudalinde.

Klinik

Semptomlar nonfonksiyonel tümörlerde lokal basıya aitken, diğer grupta sekrete edilen katekolaminlerin sistemik etkilerine ve onların metabolitlerine bağlıdır. Hipertansiyon en sık semptom olup (%82), bu tümörlerin bazen tek başlangıç prezentasyonu olabilir. Buna ilaveten, vazoaaktif katekolaminler baş ağrısı, çarpıntı, terleme, bulantı, flushing, kilo kaybı, nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı, görme değişiklikleri, inme, koma, aritmiler ve psikoz gibi semptomlara neden olabilirler. Her iki cins eşit oranda etkilenmektedir. Pik yaptığı yaş aralığı hayatın 3-4. dekadları olup çocuklarda nadiren görülür. Mediastinal paragangliomalı genç hastalarda Carney triadının ekarte edilmesi için üst gastrointestinal sistem ve göğüs duvarı değerlendirilmelidir (21). Carney tarafından 1979'da tarif edilen triad gastrik epitelioid leiomyosarkom, fonksiyonel ekstraadrenal paraganglioma ve pulmoner kondromdan oluşmaktadır (23). Genellikle 2-3. dekadlarda görülen triadın ilk iki komponenti potansiyel öldürücüdür.

Tanının kesinleştirilmesi tümörün fonksiyon derecesine bağlıdır. Hipertansif kriz ve çok vasküler lezyonlar olduklarından kanamaya yol açabileceğinden doku tanısından kaçınılır. Eğer doku örneği alındıysa, S-100, kromogranin ve nöron-spesifik-enolaz birlikte bakıldığında tanısal duyarlılığı %100'e yakındır.

Paragangliomalarla ilişkili olabilen bazı sendromlar mevcuttur. Bunlar; tip1 nörofibromatozis (cafe au lait lekeleri, multipl nörinomlar, iris hamartomları ve kromaffin tümörler), Von Hippel-Lindau hastalığı (retinal anjiomatozis, serebellar hemanjioblastom, kromaffin tümörler ve renal hücreli karsinom) ve herediter paraganglioma sendromları (daha erken yaşta başlangıç ve şiddetli seyreden hastalık) PGL1-4'dür. Bu sendromlarda önemli olan, kromaffin pozitif bir tümörün alta yatan genetik bir mutasyonun tek ortaya çıkış şekli olabileceğidir. Bu sendromların hemen hepsi otozomal dominanttır. Herediter paraganglioma sendromlarının çoğu nonfonksiyonel kalan baş ve boyun parasempatik paragangliomalarıyla (kemodektoma) ilişkili iken, sadece 1 ve 4. tipleri fonksiyonel tümörlerle alakalıdır. Multipl endokrin neoplaziler MEN1 ve MEN2, feokromositomalarla sık ama torasik paragangliomalarla nadir birliktelik gösterir. Yirmi yaşın altında mediastinal paragangliomanın ortaya çıktığı olgularda ilk basamak genetik araştırma Von Hippel-Lindau'ya yönelik yapılmalıdır. Sporadik paragangliomalı 50 yaşın üzerindeki olgularda ise Von Hippel-Lindau veya herediter paraganglioma sendromları görülme ihtimali %2'nin altında olup ileri genetik incelemeler gereksizdir (21).

Katekolamin Sendromu

Ciddi ve semptomatik paroksizmal hipertansiyon katekolamin sekrete eden bir feokromositoma açısından her zaman şüphe uyandırmalıdır. Fonksiyonel paragangliomalı hastaların çoğunda ise kan basıncında epizodik yükselmeler olmadan inatçı hipertansiyon mevcuttur. Bu hipertansiyon öldürücü bir paroksizma riski taşıdığından ve tamamen tedavi edilebilir olduğundan, bu tip tümörlerden şüphelenmek, tanıyı doğrulamak, lokalize edip rezeksiyon uygulamak çok önemlidir. Fonksiyonel paragangliomalar predominat norepinefrin olmak üzere, epinefrin, nadiren de dopa ve/veya dopamin salgırlarlar. İnatçı ve paroksizmal hipertansiyon görülme oranları yarı yarıyadır. Hipertansiyon atakları çoğu hastada haftalık, bazen de günde birkaç kez veya birkaç haftada tek atak şeklindedir. Ataklar sırasında görülen tipik belirtiler; baş ağrısı, terleme ve çarpıntıdır. Bağırsak peristaltizmini inhibe etmesine bağlı ciddi konstipasyon, psödoobstrüksiyon, ileus, mezen-terik arter vazokonstrüksiyonuna bağlı iskemik enterokolit ve intestinal nekroz, inme, dilate kardiomyopati, hasta sinüs sendromu gibi komplikasyonlar literatürde

bildirilmiştir. Feokromositomaların bazen nöropeptid Y veya kromogranin A sekrete ettikleri bilinmektedir. Bu durum da vazoaaktif intestinal peptid, serotonin, kalsitonin, paratiroid hormon benzeri protein, ACTH ve nöron spesifik enolaz salınımına neden olabilir. Bu gibi klinik kondüsyonlar bugüne kadar torasik fonksiyonel paragangliomalar için henüz bildirilmemiştir (21).

Fonksiyonel paragangliomalarda çok nadir olmasına karşın, nonsekretuar formlar sadece lokal kitle etkileriyle karşımıza çıkabilir. Çoğu hastada kitleler, diğer nedenlerle çekilen direk göğüs radyografilerinde tesadüfen saptanır. Paravertebral sulkusdaki lezyonlar nöral kanalı tutarsa kök basısı ve spinal kord kompresyonuna yol açabilir. Büyük lezyonlar akciğer parankimini, visseral kompartman lezyonları ise düşük basınçlı ve ince duvarlı venleri veya kardiak atriumu basıya uğratabilir veya larengeal rekürren siniri etkileyebilir.

Metastatik Hastalık

Adrenal paragangliomalardaki malignite sıklığı %10 dolayındadır. Ekstraadrenal primer tümörler ise adrenal medüller tümörlere göre daha fazla metastatik potansiyele sahiptir. Kromaffin hücreli bu tümörler için en sık metastaz sahaları; lokal lenf nodları, kemik, karaciğer ve akciğerlerdir. Nadir olarak beyin, cilt ve seröz kavite metastazları da bildirilmiştir. İlk tedaviden çok uzun zaman sonra bile metastazlar ortaya takip gerekir. Radyolojik rezidüel tümör yokluğunda devam eden persistan postoperatif semptomlar okült metastaz varlığını akla getirmelidir. Kromaffin hücre tümörlerinde maligniteyi tanımlayan histolojik bulgular hala tartışma konusudur. Tümör ağırlığının 80 gramdan fazla olması, tümörün yüksek konsantrasyonda dopamin içermesi, 5 cm'den büyük olması veya nekroz içermesi gibi kriterler öne sürülmüş, ama malign davranışı tahmin etmede hiçbiri kesin olmamıştır. Çevre dokuların invazyonu, lenfatiklere sızma ve metastatik hastalığın varlığı maligniteyi tanımlayan en kesin belirteçlerdir. Hiçbiri kesin tanısal olmasa da, nükleer atipi, vasküler invazyon ve nekroz bir malign potansiyele işaret edebilir, bu histolojik bulguların yokluğu da maligniteyi ekarte ettirmez. Günümüzde immünhistokimyasal, moleküler ve genetik çalışmalar bu tümörlerdeki malignite oranının sanıldığından fazla olduğuna işaret etmekte, bu yüzden pratikte tüm paragangliomalar malign olarak düşünülüp cerrahi prensipler bu kriter üzerine dayandırılmalıdır (21).

Biyokimyasal Tanı

Nonfonksiyonel tümörlerde biyokimyasal testler yararsız olup sadece dokusu elde edilmişse kromaffin pozitif sitoplazmik granüller tespit edilebilir.

Fonksiyonel kromaffin hücre tümörlerinde tanı için plazma analizi; katekolaminler, norepinefrin ve epinefrin ile serbest metanefrinlerin ölçümünü içerir. İdrarda ise metanefrin, normetanefrin ve vanilmandelik asit (VMA) bakılır. Tanısal duyarlılık en fazla plazma serbest metanefrin ile idrarda fraksiyone metanefrin ölçümündedir (%99 ve 97). En yüksek özgüllük rakamları idrarda VMA ve total metanefrin (%95 ve 93) miktarındadır (24). Plazma serbest metanefrin ölçümü tanıda ilk inceleme seçeneği olmalıdır. Dopamin sekrete eden tümörlerde ise plazma dopamin veya onun metaboliti metoksitiraminin ölçümü idrar dopamininden daha yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. Postürün sempatoadrenal sistem üzerine olan etkisinden dolayı kan örnekleri mutlaka hastalar supin pozisyonda iken alınmalıdır. Plazma kromogranin A ve NSE ise malign potansiyeli tahmin etmede yardımcı olabilir.

Cerrahi plan ve operatif yaklaşımın kararı tamamen kesin anatomik lokalizasyonun saptanması ve çevre yapılarla ilişkisinin ortaya konmasına dayanır. Fonksiyonel paragangliomalar için 2 tip görüntüleme mevcuttur: (a) tümör uzanımını ve çevre organlarla ilişkisini ortaya koyan anatomik görüntüleme, (b) metastatik hastalığı ortaya çıkaran, evreleyen ve tanının biyokimyasal olarak konduğu hastalarda tümör yerleşimini ortaya koyan fonksiyonel görüntüleme. Anatomik görüntüleme yöntemleri; BT, MRI, transtorasik ve transözofageal ekokardiografiler ile baryumlu direk göğüs radyografileridir. Fonksiyonel tetkikler ise metaiyodobenzilguanidin (MIBG) incelemesi ve somatostatin reseptör sintigrafisidir. Baryumlu özofagografiler komşuluğundan dolayı özellikle sol atriumdan köken alan tümörlerde basıyı ortaya koyabilir. Ekokardiografi ise visserootonomik tip olarak da adlandırılan intraperikardial lezyonların tanısında değerlidir. Transözofageal yöntemse kardiyak paragangliomaların ortaya konmasında ve tümör nedeniyle majör bir kardiyak prosedür uygulanacak hastaların intraoperatif monitörizasyonunda öneme sahiptir. Evrelemede, en sık metastaz sahası olan iskelet sisteminin değerlendirilmesinde teknesyum-99m kemik sintigrafisi yaygın olarak kullanılmıştır. Pozitron emisyon tomografisinin (PET) yaygınlaşması ise bu incelemeye başvuruyu son yıllarda oldukça azaltmıştır. MIBG ile işaretlenmiş I^{131} veya I^{123} (görüntü kalitesi daha yüksek) sintigrafileri tüm paraganglioma ve feokromositoma tiplerinin lokalizasyonunun belirlenmesinde yüksek duyarlılığa (%85-90) ve özgüllüğe (%98) sahip olup, teknik noninvaziv, emniyetli ve tümör depozitleri için tüm vücudun taranmasında çok uygun bir incelemedir. MIBG özellikle ekstraadrenal lezyonların yerinin belirlenmesi ve metastatik hastalığı göstermede çok etkili bir yöntemdir. Özellikle erken evredeki kemik metastazlarını

göstermede yüksek dozdaki MIBG de klasik kemik sintigrafisine üstündür. Alternatif ve hayli etkili diğer bir radyofarmasötik yaklaşımsa somatostatin reseptör sintigrafisidir. Yöntemde kullanılan uzun yarı ömürlü bir somatostatin oktapeptidi olan oktrotidinin özellikle karın içi organlardaki akümüasyonu, tetkiği özellikle ekstraabdominal fonksiyonel paragangliomaların tanısında değerli kılmaktadır. Duyarlılığı MIBG'ye yakın olsa da, nöroendokrin akciğer kanserleri, lenfomalar ve enflamatuar patolojilerde de tutulum göstermesi nedeniyle paragangliomalara has özgüllüğü düşüktür (21).

Bazı nonfonksiyonel paragangliomalarda MIBG yalancı negatiflik gösterebilir. Bu durumda tanıya gidilmesinde FDG PET yardımcıdır. Diğer fonksiyonel olgularda da lezyon tutulum oranları MIBG'ye yakındır. PET/BT kombine yüksek rezolüsyonlu anatomik ve fonksiyonel lokalizasyon sağlayabilir. Kemoradyoterapiye yavaş cevap verme özelliğine sahip paragangliomalarda PET'in bir yararı da adjuvan tedaviye cevabın takip edilmesi ve rezidüel depozitlerin gösterilmesidir.

Toraks BT mediastinal paragangliomalar için lokalizasyon ve anatomik ilişkilerin gösterilmesinde günümüzde de hala en önemli anatomik görüntüleme prosedürüdür (Resim 3). Bir cm'den büyük tümörleri %77-98 duyarlılık ve %29-92 özgüllük oranları ile ortaya koyabilir (25). İyi kalitede kontrastlı BT varsa MRI'a nadiren ihtiyaç duyulur. BT'ye belki üstünlüğü olabilecek durumlar; kardiyak ve büyük damar yerleşimi, nöral foramen ve spinal kanalla ilişkili tümörlerdir. Günümüzde noninvaziv tekniklerdeki gelişmeler, anjiyografi ve kardiyak kateterizasyon ihtiyacını önemli oranda azaltmıştır.

Preoperatif dönemde kan basıncını kontrol etmek ve intraoperatif hipertansif krizleri önlemek amacıyla kombine alfa ve beta adrenerjik blokaj tedavisi gerekebilir. Alfa blokaj için ilk seçenek nonselektif bloker olan fenoksibenzamin, alternatifi ise postoperatif daha az hipotansiyon riski olan prazosindir. Beta adrenerjik blokaj persistan, ciddi taşikardi veya supraventriküler taşiaritmilerde gerekebilir. Alfa blokerlere kontrakte kan hacminin ekspansiyonu için preoperatif 7-10 gün önce başlanır. Uygun alfa-adrenerjik blokaj sağlandıktan sonra, genellikle preoperatif 3 gün önce beta blokerlere başlanabilir. İntraoperatif dönemde meydana gelebilecek taşikardi, taşiaritmi, hipertansif kriz ve hatta katastrofik intraoperatif feokromositoma sendromu için lidokain, kısa etkili bir beta bloker olan esmolol, sodyum nitroprussid, yine kısa etkili alfa1 bloker olan fentolamin, kalsiyum kanal blokerleri (nikardipin), adrenal medulladan katekolamin salınımını ve reseptörleri bloke eden magnezyum sülfat hazır bulundurulması gereken parenteral ajanlardır. Tümörün ortadan kaldırılmasından sonra sistemik dolaşımdaki katekolaminle-



Resim 3. A ve B: 61 yaşında, kadın hasta, mediastinal nonfonksiyonel paraganglioma BT görüntüleri, C: Eksizyon sonrası makroskopik görüntü (AÜTF Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden)

rin hızla düşüşü, hipertansif krizi engellemek için verilen ajanların etkilerinin güçlü biçimde hissedilmesini sağlayabilir. Yetersiz intravasküler hacim, preoperatif alfa bloker ve vazodilatörlerin rezidüel etkileri, venöz kapasitedeki ani artış ve kanamalar inatçı hipotansiyona neden olabilir. Hipotansiyonun uygun sıvı replasmanı ile kontrolü en önemli basamaktır. Gerek olduğu durumlarda norepinefrin, fenilefrin ve dopamin vazopressör ajanlar olarak kullanılabilir (21).

Lokal rekürrensler bildirildiğinden tedavideki amaç negatif cerrahi sınırlarla komplet cerrahi eksizyondur. Tümörün yerleşimine bakılmaksızın mevcut cerrahi prensipler: (a) geniş cerrahi ekspoju (b) dikkatli hemostaz (c) tümörün venöz drenajı kontrol altına alınana dek minimal tümör manüplasyonu (d) operatif sahaya ekimi önlemek için tümörün kapsül intakt biçimde eksizyondur. VATS ile başarılı minimal invaziv rezeksiyonların sayısı giderek artmaktadır. Preoperatif anatomik ve fonksiyonel görüntüleme tetkikleri orta mediasteninin visseral kompartmanında tümöre işaret ediyorsa, cerrah aortopulmoner veya visserootonomik tipte bir kardiyak tümörle karşılaşacaktır. Genel olarak median sternotomi, kalp ön yüzü, arkus aorta ve aortikopulmoner penceredeki lezyona erişim ve geniş ekspoju sağlaması nedeniyle tercih edilir. Kardiyak paragangliomalar ise interatrial bölge veya sol atriumda yerleşme eğilimindedir. İnteratrial septumdaki tümörün ayırıcı tanısında atrial miksomalar olduğundan ve paragangliomanın kesin tedavisi için mutlak komplet cerrahi rezeksiyon gerektiğinden, eğer hormonal semptomlar da yoksa intraoperatif doku örneği olmadan tanı kesinleştirilemez. İntraperikardial paragangliomalara, abdominal veya paravertebral feokromositomalardaki gibi, çevre dokulardan kolaylıkla ayrılabilmesi beklentisi ile yaklaşılmamalıdır. Tümör ve atrial doku arasındaki diseksiyon planı, tümör ancak myokard yüzeyinde yerleşmişse sağlanabilir. Daha uygun ve güvenli yön-

tem ise tümör içeren atrial duvarın tam kat rezeksiyonu ve perikardial yama replasmanıdır. Bazı tümörler kardiyopulmoner bypass ihtiyacı olmadan rezeke edilebilse de, kardiyopleji ile kombine edilmiş bypasslı teknik tümör diseksiyonunu oldukça kolaylaştırır. Bu özellikle lezyon kardiyak atriaya yakın olduğunda, koroner arterlerin çıkış noktası tutulduğunda ve tutulan damarın segment rezeksiyonu ve revaskülarizasyonu gerektiğinde geçerlilik kazanır. Sol atrium tümörlerinde ise; uzun dönem immünsupresyonun malignitede yarattığı sorunlar, uygun donör organların azlığı ve uzun bekleme süresi nedeniyle kardiyak otoplastasyon başarı ile uygulanmaktadır. Teknik kalbin dışarı alınması, ex vivo tümör rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu ve bunu izleyen reimplantasyonu içerir. Kardiyak tümörlerdeki kötü uzun dönem sağkalım sonuçları ise lokal nüksten çok sistemik rekürrenslerle ilişkilidir (21).

Paravertebral sulkusdan köken alan tümörlere en iyi posterolateral torakotomi ile yaklaşılr. Büyük çoğunluğu benign olup kolaylıkla rezeke edilir. İstisnası tümörün bir parçasının bir ya da fazla nöral forameni invaze etmesidir ki, vertebral sütun nöral foramenindeki bir kısım kemik yapıların rezeksiyonunu gerektirebilir. Anterior mediastinal paragangliomalar üst mediastende yüksek seviyeli yerleştiklerinde servikal collar insizyondan rezeke edilebilirken, daha aşağı yerleşimli, büyük boyutta ve vaskülaritesi fazla ise median sternotomi güvenli ve tercih edilen yöntemdir.

Malign feokromositomalar histolojik, biyokimyasal ve immünohistokimyasal olarak benign formlara benzer olduğundan, malignitenin kesin tanısı uzak metastatik hastalık baz alınarak yapılır. Malign paraganglioma tedavisinde cerrahi önemli bir rol oynarken, soliter ve sınırlı metastazların rezeksiyonu ile kür elde edilebilir. Geniş rezeksiyon ile birlikte lenfadenektomi sağkalımı uzatabilir. Kesin etkisi bilinmese de, malign paragangliomalarda lokal nüks sık ve bir dereceye kadar tümör

radyosensitif olduğundan cerrahi tedaviye radyoterapi eklenebilir. Eğer çok yaygın değilse ağırlı kemik metastazlarında 3000-5000 cGy lokal radyoterapi palyasyon sağlayabilir. Bu lezyonların çok nadir görülmesinden dolayı kemoterapi ile ilgili tecrübeler sınırlıdır. Küçük seriler veya tek olgu sunumlarından oluşan yayınlardan elde edilen ortak fikir kemoterapinin malign feokromositoma ve paragangliomalarda genellikle etkisiz olduğudur (21).

KAYNAKLAR

1. Farivar AS, Lukanich JM. Resection of Substernal Goiter. In: Sugarbaker D, Bueno R, Krasna MJ, Mentzer SJ, Zellos L. ed. *Adult Chest Surgery*, 1st ed. New York City: McGraw-Hill; 2009: chapter 133.
2. Shields TW. Lesions Masquerading as Primary Mediastinal Tumors or Cysts. In: Shields TW, Locicero III J, Reed CE, Feins RH. ed. *General Thoracic Surgery*, vol 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 2201-23.
3. Grondin SC, Buenaventura P, Luketich JD. Thoracoscopic resection of an ectopic intrathoracic goiter. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1697-8.
4. Spinner RJ, Moore KL, Gottfried MR, Lowe JE, Sabiston DC Jr. Thoracic intrathyroidic thyroid. *Ann Surg*. 1994;220:91-6.
5. Tang AT, Johnson MJ, Addis B, Weeden DF. Thoracic intrathyroidic thyroid and cervical goiter: single-stage resection. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:578-9.
6. Casanova JB, Daly RC, Edwards BS et al. Intracardiac ectopic thyroid. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1694-6.
7. Shaha AR, Alfonso AE, Jaffe BM. Operative treatment of substernal goiters. *Head Neck*. 1989;11:325-30.
8. Torre G, Borgonovo G, Amato A, et al. Surgical management of substernal goiter: analysis of 237 patients. *Am Surg*. 1995;61:826-31.
9. de Perrot M, Fadel E, Mercier O et al. Surgical management of mediastinal goiters: When is a sternotomy required? *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55:39-43.
10. Rathinam S, Davies B, Khalil-Marzouk JF. Marzouk's procedure: a novel combined cervical and anterior mediastinotomy technique to avoid median sternotomy for difficult retrosternal thyroidectomy. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:759-60.
11. Gopaldas RR, Rice DC, Bondeson AG, Thompson NW. Mediastinal Parathyroid Tumors In: Shields TW, Locicero III J, Reed CE, Feins RH. ed. *General Thoracic Surgery*, vol 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 2499-510.
12. Russell CF, Edis AJ, Scholz DA, et al. Mediastinal parathyroid tumors: experience with 38 tumors requiring mediastinotomy for removal. *Ann Surg*. 1981;193:805-9.
13. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg*. 1996;224:308-21.
14. Shen W, Düren M, Morita E, et al. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 1996;131:861-9.
15. Thompson GB, Grant CS, Perrier ND, et al. Reoperative parathyroid surgery in the era of sestamibi scanning and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Arch Surg*. 1999;134:699-705.
16. Shields TW, Immerman SC. Mediastinal parathyroid cysts revisited. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:581-90.
17. Macchiarini P, Ostertag H. Uncommon primary mediastinal tumours. *Lancet Oncol* 2004;5:107-18.
18. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1999;86:538-44.
19. Weigel T, Murphy J, Kabbani L, et al. Radioguided thoracoscopic mediastinal parathyroidectomy with intraoperative parathyroid hormone testing. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1262-5.
20. Kumar A, Kumar S, Aggarwal S, Kumar R, Tandon N. Thoracoscopy: The preferred method for excision of mediastinal parathyroids. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12:295-300.
21. Gopaldas RR, Rice DC. Mediastinal Paragangliomas and Pheochromocytomas. In: Shields TW, Locicero III J, Reed CE, Feins RH. ed. *General Thoracic Surgery*, vol 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009; 2447-72.
22. Yeo H, Roman S. Pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Curr Opin Oncol*. 2005;17:13-8.
23. Carney JA. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extra-adrenal paraganglioma: a five-year review. *Medicine* 1983;62: 159-69.
24. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665-75.
25. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:479-91.