

Feochromocytóm a paraganglióm

MUDr. Mária Rečková

POKO Poprad

Feochromocytóm a paraganglióm patria medzi zriedkavé nádory, ktoré vychádzajú z buniek nervovej lišty. Klinický obraz býva rôznorodý, no najčastejšie sa vyskytuje hypertenzia. V súčasnosti je väčšina feochromocytómov (FEO) a paragangliómov (PGL) sporadických a približne 20 – 30 % je považovaných za hereditárne. Okrem štandardných zobrazovacích vyšetrení sa v prípade PGL a FEO diagnosticky uplatňuje aj funkčná diagnostika. Základom je chirurgická liečba a v prípade inoperabilného nálezu sa používajú rádionuklidové liečebné metódy. Obmedzenú účinnosť má systémová chemoterapia a v súčasnosti je skúmaná cieľná biologická liečba. Externá rádioterapia má význam prakticky len v paliatívnej liečbe. Najčastejšou príčinou morbiditu a mortality pacientov s PGL a FEO sú kardiovaskulárne komplikácie, ako je náhla smrť, infarkt myokardu, srdcové zlyhanie a cerebrovaskulárne príhody. Včasná stanovenie diagnózy je tak nesmierne dôležité nielen z hľadiska predchádzania možnej diseminácii malígneho PGL a FEO, ale aj z hľadiska prevencie komplikácií ochorenia.

Kľúčové slová: feochromocytóm, paraganglióm, funkčná diagnostika, rádionuklidy, cieľná liečba.

Pheochromocytoma and paraganglioma

Pheochromocytoma and paraganglioma are rare tumors that originate from the cells of neural crest. Despite a wide variety of clinical features, the main remains the hypertension. Most of pheochromocytoma (FEO) and paraganglioma (PGL) represent sporadic tumors but about 20–30% of these tumors are familial. Besides standard imaging techniques, functional diagnostics plays important role, as well. The definitive treatment is surgical therapy, however in inoperable cases, radionuclide therapeutic methods are used. Systemic chemotherapy has only limited efficacy and, currently, targeted therapeutic approaches are studied. External-beam radiotherapy is used in palliative settings. The most frequent causes of morbidity and mortality are cardiovascular events, such as sudden death, heart attack, heart failure and cerebrovascular events. Early diagnosis is very important not just for prevention of disease dissemination, but for the prevention of possible complications, as well.

Key words: pheochromocytoma, paraganglioma, functional diagnostics, radionuclids, targeted therapy.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(2): 74–77

Úvod

Feochromocytóm a paraganglióm sú zriedkavé nádory, ktoré vychádzajú z buniek nervovej lišty. V prípade feochromocytómu (FEO) sú bunkami pôvodu nádoru bunky drene nadobličiek a v prípade paragangliómu (PGL) sú to bunky sympatických a parasympatických ganglií. Metastatický potenciál má približne 10 % FEO a 20 % PGL (1). Klinický obraz je rôznorodý a závisí nielen od lokalizácie primárneho ochorenia s možnosťou útlakových prejavov, rozsahu a lokalizácie metastatickej diseminácie, ale aj od produkovanej sekrečnej vazoaktívnej látky, ktorou môže byť napríklad neuropeptid Y, adrenomedulín alebo atriálny natriuretický faktor (2). Častý klinický príznak je hypertenzia a prvým prejavom ochorenia môže byť hypertenzná kríza s krutými bolesťami hlavy, palpitáciami a diaforézou. V literatúre sú opisované aj ďalšie možné klinické prejavy ako celková slabosť, dyspnoe, arytmie, poruchy vízu a metabolické poruchy (3). Najčastejšou príčinou morbiditu a mortality pacientov s PGL a FEO sú kardiovaskulárne komplikácie, ktorými môžu byť náhla smrť, infarkt myokardu, srdcové zlyhanie a cerebrovaskulárne príhody.

Diagnostické možnosti

Odporúčaným iniciálnym **laboratórnym vyšetrením** PGL je hladina voľných plazmatických metanefrínov alebo dekonjugovaných metanefrínov v moči, pričom tieto vyšetrenia majú vyššiu senzitivitu (90 – 97 %) oproti vyšetreniu hladiny katecholamínov a kyseliny vanilmandľovej v plazme alebo v moči (84 – 86 %) (4 – 6). Vyšetrenie hladiny kyseliny vanilmandľovej môže byť falošne negatívne až v 41 % a jednou z príčin môže byť súčasné užívanie liekov interferujúcich s metabolizmom katecholamínov, ako sú napríklad tricyklické antidepresíva alebo labetalol (1). Zvýšený býva aj sérový chromogranín A, pričom falošná pozitivita môže byť prítomná v prípade hepatálneho alebo renálneho zlyhávania, alebo pri liečbe inhibítormi protónovej pumpy (7). V prípade niektorých malígnych PGL býva zvýšená sérová hladina NSE (neurón-špecifické enolázy) (8, 9). Z klinického hľadiska je cieľom vyšetrení odlíšenie malígnych a benígnych nádorov. Podozrenie, že PGL má malígny potenciál, býva v prípadoch, keď je tumor väčší ako 5 cm, v nádore sa nachádzajú nekrotické oblasti alebo keď je nádor lokalizovaný extraadrenálne. S cieľom zistenia malígneho potenciálu sa ako perspektívne ukazujú aj niektoré molekulové

markery ako napríklad cyklooxygenáza-2, sekretogranín II-derivovaný peptid, N-kadherín, VEGF (vaskulárny endotelový rastový faktor), ETA (endotelínový receptor typu A), ETB (endotelínový receptor typu B), telomeráza, proliferatívny index Ki-67, transkripčný faktor SNAIL, a aj miRNA (mikro-RNA) (10 – 14). V súčasnosti však nie je možné rozlíšenie malígneho a benígneho nádoru na základe biochemických a molekulárnych znakov. K dispozícii sú rôzne skórovacie systémy s cieľom stanovenia malígneho potenciálu tumoru, pričom najčastejšie sa používa skórovací systém PASS („Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale“) pre FEO (tabuľka). V prípade, že je skóre viac ako 6, je vysoká pravdepodobnosť malígneho potenciálu ochorenia, a v prípade, že je skóre menej ako 4, je pravdepodobné, že ochorenie je benígne (15).

Na zistenie anatomickej lokalizácie je najčastejšie používané vyšetrenie **CT** (počítačovou tomografiou) a **NMR** (nukleárnou magnetickou rezonanciou). Vzhľadom na to, že FEO a PGL sú často spojené so sekreciou a s vychytávaním určitých látok, je možné určiť rozsah ochorenia pomocou **funkčného vyšetrenia**. Jednou z možností je zobrazenie s použitím ¹³¹I-MIBG (meta-jód-benzyl-guanidínu) a ¹²³I-MIBG, pri-

čom obe vyšetrenia majú vysokú senzitivitu a špecifickosť. Pri ^{131}I -MIBG sa senzitivita udáva od 77 – 90 % a špecifickosť od 95 – 100 %, a pri ^{123}I -MIBG sa senzitivita udáva od 83 – 100 % a špecifickosť od 95 – 100 %. Zriedkavo bola opísaná falošná pozitívna vyšetrenia ^{131}I -MIBG v prípade karcinómov nadobličky alebo infekcií, ako je napríklad aktinomykóza. Falošná negatívna vyšetrenia MIBG je možná v prípade užívania medikácie interferujúcej s vychytávaním MIBG alebo v prípade prítomnej nekrózy či dediferenciácie FEO. Všeobecne je uznávaná vyššia senzitivita vyšetrenia ^{123}I -MIBG v porovnaní s ^{131}I -MIBG, a preto je odporúčané použitie vyšetrenia s ^{123}I -MIBG vždy, ak je to možné (16). Senzitivita oboch vyšetrení býva nižšia pri malígnych PGL spojených s mutáciou SDHB (sukcinát-dehydrogenázy B) alebo u pacientov s nádormi, ktoré produkujú dopamín (17). Medzi ďalšie možnosti funkčného vyšetrenia patrí zobrazenie s použitím ^{111}In -pentetridu, čo je Indium-11-DTPA- oktrotid. Toto vyšetrenie má však nižšiu senzitivitu pri benígnych FCC a, naopak, zvýšená senzitivita bola preukázaná s použitím ^{68}Ga -DOTATOC (DOTA⁰-D-Phe¹- Tyr³ –oktrotidu) v porovnaní s ^{111}In -pentetridom. Ďalšou možnosťou zobrazovacieho vyšetrenia FEO a PGL je pozitronová emisná tomografia (PET) s použitím somatostatínových analógov. PET s použitím gália-68 má vyššiu senzitivitu oproti použitiu 18F-FDG (18 – 20). Vysoká senzitivita a špecifickosť v detekcii PGL bola pozorovaná pri PET s použitím ^{11}C -hydroxyfedrínu, avšak skúsenosti s týmto vyšetrením sú zatiaľ pomerne malé (21). Vo všeobecnosti majú súčasné zobrazovacie vyšetrenia senzitivitu 90 – 100 % v prípade

Tabuľka. Skórovací systém PASS („Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale“) (15)

Znak	Hodnota
Hyperchrómnosť bunkového jadra	1
Výrazný nukleárny pleomorfizmus	1
Invázia puzdra	1
Vaskulárna invázia	1
Šírenie do tukového tkaniva	2
Atypické mitotické štruktúry	2
Viac ako 3 z 10 mitóz v HPF („high-power field“)	2
Pretiahnutý tvar buniek	2
Bunková monotónnosť	2
Vysoká celularita	2
Centrálna alebo splyvajúca nekróza v nádore	2
Veľké hniezda alebo difúzný rast (> 10 % objemu tumoru)	2
Spolu	20

detekcie FEO v oblasti drene nadobličky a 90 % v prípade detekcie ochorenia mimo drene nadobličky, detekcie metastáz alebo rekurencie ochorenia. Na začiatku diagnostického procesu by malo byť uskutočnené CT, a/alebo NMR vyšetrenie nadobličiek a abdomenu a v závislosti od klinického obrazu zobrazenie hrudníka a krku. V prípade podozrenia na prítomnosť ochorenia lokalizovaného mimo drene nadobličiek alebo metastatickej diseminácie, hlavne v prípadoch, ak sú anatomické zobrazovacie vyšetrenia negatívne alebo nejasné, je indikované funkčné zobrazovacie vyšetrenie (1).

Genetické vyšetrenie

V minulosti bola dedičnosť uvádzaná asi v 10 % prípadov FEO a PGL, a to v rámci choroby von Hippel Lindau (VHL) spojenej s mutáciou tumor-supresorového génu (VHL), neurofibromatózy typu 1 (NF1) spojenej s mutáciou v tumor-supresorovom géne NF1a v rámci mnohopočetnej endokrinnéj neoplázie typu 2 (MEN2) spojenej s mutáciou protoonkogénu RET. V súčasnosti sú vďaka rozvoju genetických vyšetrení zárodočné mutácie diagnostikované približne v 30 % prípadov. Známých je 10 génov spájaných so vznikom PGL, pričom je predpoklad, že pri poznaní ďalších genetických aberácií bude možné potvrdiť dedičnosť v oveľa väčšom percente prípadov, hlavne mladých pacientov s PGL. Medzi v súčasnosti identifikované mutácie patria mutácie génov kódujúcich podjednotky sukcinát-dehydrogenázy (SDH), génu SDHAF2, ktorého produkt je zodpovedný za flavináciu A podjednotky SDH (SDHA), a génov TMEM127 a MAX, ktorých mutácie sú spojené s bilaterálnymi FCC (22-29). Zárodočné mutácie génov kódujúcich SDHA, SDHB, SDHC, SDHD a SDHAF2 sú zodpovedné za vznik syndrómov PGL typu 5, 4, 3, 1 a 2, a mutácie SDHB sú vo všeobecnosti spájané s vyššou morbiditou a mortalitou v porovnaní s mutáciami v iných SDH génoch (30). V nedávnej metaanalýze bol malígny nádor zistený až u 31 % pacientov s mutáciou SDHB (31). Na základe genetického transkripčného profilu či už pri sporadických, alebo hereditárnych PGL, je možné PGL rozdeliť do dvoch hlavných skupín. Prvú skupinu tvoria PGL s mutáciami VHL a SDH, pričom sa predpokladá, že v patogenéze sa uplatňujú hlavne deje spojené s angiogenezou a hypoxiou (32) a druhú skupinu tvoria PGL asociované s mutáciami RET a NF-1, pričom sú pri nich abnormálne aktivované signálne dráhy RAS/RAF/MAPK a PI3K/AKT/mTOR (33-35). Obdobne aj pri PGL asociovaných s mutáciami TMEM127 a MAX bola pozorovaná zvýšená ak-

tivácia m-TOR signálnej dráhy (28, 29). Poznanie patogenetických mechanizmov je veľmi dôležité aj vzhľadom na to, že môže pomôcť k účinnejšiemu liečebnému ovplyvneniu chorobných procesov.

Liečebné možnosti

Základom liečby PGL a FEO je **chirurgická liečba** s odstránením nádoru a ak je to možné, aj lokoregionálnych a vzdialených metastáz. Celkové 5-ročné prežívanie pri malígnych PGL je udávané od 34 % do 60 %, pričom pacienti s metastázami postihujúcimi pľúca a pečeň majú horšiu prognózu v porovnaní s pacientmi, u ktorých je prítomné len metastatické postihnutie skeletu (36). Laparoskopické adrenalektómie sa stali štandardnou liečbou benígnych nádorov a malých FEO (< 5 cm), existujú však údaje o možnosti a bezpečnosti uskutočnenia laparoskopickej adrenalektómie aj v prípade FEO veľkosti \geq 6 cm, ktoré však nie sú podozrivé z malignity v rámci uskutočnených predoperačných vyšetrení. Ako bolo uvedené vyššie, s väčšou veľkosťou nádoru sa zvyšuje podozrenie na malígny potenciál FEO. V prípade podozrenia na malígny FEO by mala byť uskutočnená otvorená chirurgická operácia, vzhľadom na bezpečnejšie odstránenie nádoru, možnosť zistenia prítomnosti metastáz, ako aj zníženia rizika malígnej feochromocytomatózy. Výraznejšia manipulácia s nádorom a nemožnosť adekvátneho podviazania odtokových žíl počas operácie môže spôsobiť vyplavenie veľkého množstva katecholamínov do systémovej cirkulácie, čo môže vyvolať hypertenznú krízu a srdcové arytmie. Dôležitou súčasťou úspešnej operácie je predoperačná príprava, v rámci ktorej je dôležitá úprava hypovolémie, stabilizácia krvného tlaku pacienta a úprava prípadných existujúcich srdcových arytmií. Operačný výkon je možný, ak je pacient tlakovo a obehovo stabilizovaný. Na stabilizáciu krvného tlaku by sa mali použiť antihypertenzíva s alfa-blokujúcim účinkom a beta-blokátory pridávame až po začatí alfa-blokády. Na liečbu hypertenzie možno takisto použiť blokátory kalciového kanálu. Beta-blokátory sa predoperačne používajú s cieľom kontroly arytmií, tachykardie a anginy pectoris, ale nikdy nie ako samostatná liečba, pretože strata schopnosti vazodilatácie vyvolaná beta-adrenergými receptormi u pacientov s katecholamínmi-indukovanou vazokonstrikciou môže viesť k hypertenznej kríze. V priebehu operácie patrí k najrizikovejším obdobiam úvod do narkózy a manipulácia s tumorom. V prípade hypertenznej krízy sa odporúča liečba buď s nitropruzidom sodným, alebo labetalolom.

Pri tachykardii sú vhodné betablokátory alebo látky, ktoré majú súčasne alfa- aj beta-blokujúci účinok. V prípade hypovolémie a prudkom poklese katecholamínov sa môže rýchle rozvinúť hypotenzia, preto je v pooperačnom období potrebný intenzívny kardiovaskulárny monitoring a adekvátna liečba hypovolémie (1, 37).

V prípade inoperabilného nálezu má významnú úlohu chirurgický *debulking* s cieľom zmenšenia nádorovej masy a zmiernenia symptómov vyplývajúcich z lokálneho a systémového pôsobenia nádoru, ako aj lepšej účinnosti následnej systémovej liečby. S cieľom lokalizácie lézií, ktoré neboli zachytené inými zobrazovacími vyšetreniami, je možné preoperačné podanie ¹²³I-MIBG s intraoperačným použitím gama-sondy (38). V prípade metastatického postihnutia pečene je možnosťou použitie arteriálnej embolizácie, chemoembolizácie alebo rádiorefekvenčnej ablácie (39).

V prípade iniciálne metastatického ochorenia, ktoré je inoperabilné, sa v liečbe používa **rádionuklidová liečba**. Používané sú beta-emitujúce izotopy kombinované s MIBG alebo somatostatínové analógy. Pre výber liečby je dôležité vyšetrenie pacienta s cieľom zistiť, či nádor vychytáva ¹²³I-MIBG, alebo ¹³¹I-MIBG. Približne 60 % nádorov vychytáva ¹³¹I-MIBG. Neexistuje štandard podávania rádionuklidu, ktorý sa podáva v jednej dávke alebo frakcionovane vo viacerých dávkach a používajú sa aj rôzne jednotlivé dávky (40). Vo všeobecnosti boli pozorované lepšie liečebné odpovede rádionuklidovej liečby v prípade metastatického postihnutia mäkkých tkanív v porovnaní s metastatickým kostným postihnutím. Liečba býva dobre tolerovaná a medzi nežiaduce účinky patrí hlavne hematologická toxicita s prechodnou leukopéniou a trombocytopéniou. V prípade potvrdenia prítomnosti somatostatínových receptorov pomocou zobrazenia ¹¹¹In-pentretotidu alebo PET s použitím ⁶⁸Ga-DOTA-TOC je možné použiť liečbu rádionuklidmi značenými somatostatínovými analógmi. Najčastejšie sa používa Ytrium-90-DOTATOC (⁹⁰Ytrium-DOTA-TOC) a Lutécium-177-DOTA⁰-Tyt³-oktreotát (¹⁷⁷Lutécium-DOTA-TATE) (41, 42). Taktiež táto liečba je spojená hlavne s prechodnou leukopéniou a trombocytopéniou. Cieľom výskumu súčasnosti je hľadanie nových somatostatínových analógov s vyššou afinitou k somatostatínovým receptorom. Logickou liečebnou možnosťou je aj použitie kombinovanej liečby s použitím rádionuklidom-značeného MIBG a rádionuklidom-značeného somatostatínového analógu s cieľom využiť ich synergický efekt a pri ich

nižšom dávkovaní v kombinácii aj zníženie nežiaducich účinkov liečby.

Externá rádioterapia sa používa v prípade inoperabilných PGL s paliatívnym cieľom liečby bolesti pri metastatickom postihnutí skeletu. Je však dôležité počas rádioterapie pacientov monitorovať s ohľadom na rádiáciu-indukovaný zápal v mieste lézie s možnosťou masívneho vyplavenia katecholamínov a navodenia hypertenznej krízy (43).

Chemoterapia sa používa s cieľom zmenšenia primárneho tumoru a súčasne liečby symptómov spojených so sekréciou katecholamínov, pričom je používaná v prípade inoperabilného lokálne pokročilého alebo metastatického ochorenia. V súčasnosti je najúčinnjšou známou liečebnou kombináciou CVD (cyklofosamid, vinkristín, dakarbazín). Po prvýkrát bolo publikované použitie tejto liečebnej kombinácie v roku 1988 v klinickej štúdiu, v ktorej bolo liečených 14 pacientov s FCC a nedávno bolo publikované 22-ročné sledovanie 18 pacientov, pričom kompletné odpovede boli pozorované v 11 % a parciálna odpoveď v 44 % prípadov. Medián celkového prežívania bol 3,8 roka pre pacientov, u ktorých bola zaznamenaná odpoveď na liečbu a 1,8 roka u pacientov, u ktorých nebola zaznamenaná liečebná odpoveď, avšak tento rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,65$). Všetci pacienti, u ktorých bola prítomná liečebná odpoveď, udávali zlepšenie klinických symptómov a pozorovalo sa u nich aj zlepšenie hodnôt krvného tlaku. Autori preto odporúčajú nepoužívať liečbu u všetkých pacientov s metastatickým FEO/PGL, ale odporúčajú zvážiť jej použitie v prípade symptomatických pacientov, u ktorých kontrola symptómov a zmenšenie nádorovej masy môže byť prospešné (44, 45). V jednom publikovanom prípade japonských autorov bola pozorovaná liečebná účinnosť v prípade kombinácie antracyklínu s CVD (ACVD), pričom u pacienta bola navodená dlhodobá remisia v trvaní 3 rokov (46). Skúmané boli aj iné liečebné chemoterapeutické režimy, ale bez potvrdenia ich liečebnej účinnosti (47).

Na základe lepšieho poznania molekulových mechanizmov patogenézy a existencie cieľovej biologickej liečby, ktorá môže v rámci týchto mechanizmov liečebne zasiahnuť, existujú literárne údaje o liečbe pacientov s diseminovaným PGL pomocou **cieľovej biologickej liečby**. Ako už bolo spomínané v časti „Genetické vyšetrenie“, v súčasnosti sú známe dve hlavné skupiny genetických mutácií postihujúcich určité molekulárne cesty s nádorovým potenciálom. Prvú skupinu tvoria mutácie postihujúce VHL

a SHD, ktoré sú spojené s abnormálnou aktiváciou HIF (hypoxiou-indukovateľného faktoru) a zvýšenou expresiou angiogénnych faktorov. Druhou skupinou sú mutácie RET, NF1, TMEM127 a MAX, ktoré sú spojené s abnormálnou aktiváciou kinázových signálnych dráh (RAS/RAF/ERK, PI3-kináza/AKT, mTOR/p70s6K), vedúcich k zvýšenej bunkovej proliferácii a narušenej regulácii apoptózy. Pri malígnych FEO bola pozorovaná aj zvýšená expresia HSP90 („heat-shock protein 90“), ktorého úlohou je stabilizácia rôznych onkoproteínov (48). V prípade cieľovej liečby FEO/PGL existujú literárne údaje, ale ide len o prípady pacientov, o účinnosti multikinázového inhibítora sunitinibu (49-55).

Skúmaný bol aj imatinib, ale jeho účinnosť pri FEO nebola preukázaná (53). Talidomid v kombinácii s temozolomidom bol skúmaný v liečbe neuroendokrinných nádorov a preukázaná bola biochemická odpoveď u 40 % a rádiologická odpoveď u 33 % pacientov s malígnym FEO (54).

Sledovanie po liečbe

Po liečbe PGL a FEO nasleduje sledovanie pacienta s cieľom včasného záchytu lokoregionálnej vzdialenej recidívy, či progresie ochorenia, alebo malígnej transformácie. Vzhľadom na zriedkavý výskyt PGL a FEO štandardné odporúčania na sledovanie pacientov po liečbe v súčasnosti neexistujú. Hlavne v hereditárnych prípadoch sa však odporúča dlhodobé sledovanie.

Záver

Feochromocytóm a paraganglióm patria medzi zriedkavé nádorové ochorenia. Klinický obraz býva rôznorodý, no najčastejší klinický príznak je hypertenzia. Dôležité je na dané ochorenia myslieť a včasne ich diagnostikovať. V prípade diagnózy FEO a PGL je potrebné uskutočniť genetické vyšetrenie, ktoré nás nielen informuje o možnosti hereditárneho ochorenia, ale pri zistení určitých špecifických mutácií by mohlo byť nápomocné aj pri výbere cieľovej liečby. V rámci liečby je základom chirurgické odstránenie primárneho nádoru a v prípade možnosti aj metastáz. Významnú úlohu má perioperačný manažment pacienta s dôrazom na dôslednú liečbu predoperačnej hypertenzie a arytmií a pooperačnej hypotenzie. Metastatické ochorenie je pomerne zriedkavé, ale agresívne. V prípade inoperabilnej metastatickej diseminácie sa v prípade pozitívneho funkčného vyšetrenia používa systémová rádionuklidová liečba. Cytostatiká sú pomerne málo účinné a vďaka

lepšiemu poznaniu molekulárnych mechanizmov patogenézy je v liečbe metastatického FEO a PGL v súčasnosti skúšaná cieľená biologická liečba. Rádioterapia má svoje miesto v rámci paliatívnej liečby, napríklad bolestivých kostných metastáz.

Problémom FEO a PGL je ich zriedkavý výskyt, a tak je prakticky nemožné uskutočniť relevantné klinické skúšania. Významnú úlohu má v súčasnosti translačný výskum so zberom a vyšetrovaním vzoriek primárneho nádoru a metastáz s cieľom lepšieho chápania patogenézy ochorenia, a tak možnosti účinnejšieho liečebného ovplyvnenia patologického procesu.

Literatúra

- Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, et al. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2007; 14: 569-585.
- Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev*. 1994; 15: 356-368.
- Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005; 366: 665-675.
- Lenders JWM, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002; 287:1427-1434.
- Grossman A, Pacak K, Sawka A, et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1073: 332-347.
- Davidson FD. Pheochromocytoma with normal urinary catecholamines: the potential value of urinary free metadrenalines. *Ann Clin Biochem*. 2002; 396: 557-566.
- Algeciras-Schimmich A, Preissner M, Young WF, et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 91-95.
- Moreno AM, Castilla-Guerra L, Martínez-Torres MC, et al. Expression of neuropeptides and other neuroendocrine markers in human pheochromocytomas. *Neuropeptides*. 1999; 33: 159-163.
- Oishi S and Sato T. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer*. 1988; 61: 1167-1170.
- Boltze C, Mundschenk J, Unger N, et al. Expression profile of the telomeric complex discriminates between benign and malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4280-4286.
- Liu TH, Chen YJ, Wu SF, et al. Distinction between benign and malignant pheochromocytomas. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2004; 33: 198-202.
- Häyry V, Salmenkivi K, Arola J, et al. High frequency of SNAIL-expressing cells confirms and predicts metastatic potential of pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 1211-1218.
- Waldmann J, Slater EP, Langer P, et al. Expression of the transcription factor snail and its target gene twist are associated with malignancy in pheochromocytomas. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 1997-2005.
- Meyer-Rochow GY, Jackson NE, Conaglen JV, et al. Micro-RNA profiling of benign and malignant pheochromocytomas identifies novel diagnostic and therapeutic targets. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 835-846.
- Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H, et al. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. *Surgery* 2008; 143: 759-768.
- Ilias I and Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 479-491.
- Dubois LA and Gray DK. Dopamine-secreting pheochromocytomas: in search of a syndrome. *World J Surg*. 2005; 29: 909-913.
- Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, et al. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 1617-1626.
- Hofmann M, Maecke H, Börner, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68Ga)-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28: 1751-1757.
- Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, et al. Evaluation of positron emission tomography imaging using (68Ga)-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to (111In)-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol*. 2003; 5: 42-48.
- Trampal C, Engler H, Juhlin C, et al. Pheochromocytomas: detection with 11C hydroxyephedrine PET. *Radiology* 2004; 230: 423-428.
- Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1459-1466.
- Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000; 287: 848-851.
- Niemann S and Muller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet*. 2000; 26: 268-270.
- Astuti D, Latif F, Dallol A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet*. 2001; 69: 49-54.
- Burnichon N, Birere JJ, Libé R, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet*. 2010; 19: 3011-3020.
- Hao HX, Khalimchuk O, Schraders M, et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science* 2009; 325: 1139-1142.
- Qin Y, Yao E, King EE, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet*. 2010; 42: 229-233.
- Comino-Méndez Y, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet*. 2011; 43: 663-667.
- Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res*. 2003; 63: 5615-5621.
- Welander J, Söderkvist P and Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: R253-276.
- Favier J, Brière JJ, Burnichon N, et al. The Warburg effect is genetically determined in inherited pheochromocytomas. *PLoS One*. 2009; 4: e7094.
- Califano D, Rizzo C, D'Alessio A et al. Signaling through Ras is essential for ret oncogene-induced cell differentiation in PC12 cells. *J Biol Chem*. 2000; 275: 19297-19305.
- Martin GA, Viskochil D, Bollag G, et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* 1990; 63: 843-849.
- Johannessen CM, Reczek EE, James MF, et al. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 8573-8.
- Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665-675.
- Dávidová H, Balažoviech I. Feochromocytóm – diagnostika a liečba. *Cardiol* 2004; 13: 303-309.
- Buhl T, Mortensen J, Kjaer A. I-123 MIBG imaging and intraoperative localization of metastatic pheochromocytoma a case report. *Clin Nucl Med*. 2002; 27: 183-185.
- Maitzel SK, Fong Y. Hepatic ablation for neuroendocrine tumor metastases. *J Surg Oncol* 2009; 100: 635-638.
- Loh KC, Fitzgerald PA, Matthyay KK, et al. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest*. 1997; 20: 648-58.
- Kwekkeboom DJ, Muller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005; Suppl 1: 62S-66S.
- Kwekkeboom DJ, De Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog (177 Lu-DOTA 0,Tyr3) octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 2124-2130.
- Teno S, Tanabe A, Nomura K, et al. Acutely exacerbated hypertension and increased inflammatory signs due to radiation treatment for metastatic pheochromocytoma. *Endocr J*. 1996; 43:511-516.
- Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988; 109: 267-273.
- Huang H, Abraham J, Hung E, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer* 2008; 113: 2020-2028.
- Nakane M, Takahashi S, Sekine I, et al. Successful treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy containing anthracycline. *Ann Oncol* 2003; 14: 1449-1451.
- Grogan RH, Mitmaker EJ, Duh QY. Changing paradigms in the treatment of malignant pheochromocytoma. *Cancer Control* 2011; 18: 104-12.
- Banerji U. Heat shock protein 90 as a drug target: some like it hot. *Clin Cancer Res* 2011; 18: 104-112.
- Jimenez C, Cabanillas ME, Santarpia L, et al. Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factor in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease-related tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 386-391.
- Joshua AM, Ezzat S, Asa, SL, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5-9.
- Park KS, Lee JL, Ahn H, et al. Sunitinib, a novel therapy for anthracycline- and cisplatin-refractory malignant pheochromocytoma. *Japanese J Clin Oncol* 2009; 39: 327-331.
- Hahn NM, Reckova M, Cheng L, et al. Patient with malignant paraganglioma responding to the multikinase inhibitor sunitinib malate. *J Clin Oncol* 2009; 27: 460-463.
- Gross DJ, Munter G, Bitan M, et al. The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGFR. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 535-540.
- Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 401-406.

MUDr. Mária Rečková

POKO Poprad
MnoheloVA 2, 058 01 Poprad
mreckova@gmail.com

