

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Lea Vrhovnik

FEOKROMOCITOM KAO DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOV

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Lea Vrhovnik

FEOKROMOCITOM KAO DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOV

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 21.6.2024. na Katedri za internu medicinu pred

povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Goran Poropat, dr. med.

2. doc. dr. sc. Tomislav Jakljević, dr. med.

3. izv. prof. dr. sc. Dijana Detel, dr. med.

Rad sadrži 41 stranicu, 0 slika, 1 tablicu, 48 literaturnih navoda.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem mentorici, izv. prof. dr. sc. Sanji Klobučar, na pomoći koja mi je bila potrebna da završim ovaj rad.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji i kumovima koji su me podržavali kroz život, pa tako i studij.

Isto tako, neizmjereno sam zahvalna na dvoje prijatelja koje mi je učinilo studentske dane lakšima te puno sretnijima.

Hvala također svima koji su me poduprli i na druge načine; te svima koji su vjerovali u mene.

Za kraj, posebna zahvala mojim kućnim ljubimcima!

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA .....	1
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	2
3.1 Definicija feokromocitoma.....	2
3.1.1 Povijesni osvrt i etimologija .....	2
3.2 Anatomska, embriološka i histološka podloga nadbubrežne žlijezde .....	3
3.3 Epidemiologija .....	4
3.4 Etiološka i genetička uloga.....	5
3.4.1 Genetički pristup feokromocitomu .....	6
3.5 Patologija i patofiziologija .....	7
3.5.1 Patologija .....	8
3.5.2 Fiziologija i patofiziologija.....	10
3.6 Klinička prezentacija.....	12
3.6.1 Simptomi i znakovi .....	12
3.6.2 Komplikacije.....	15
3.7 Dijagnostički pristup .....	16
3.7.1 Laboratorijske pretrage .....	17
3.7.2 Radiološke metode.....	19
3.7.3 Genetičko testiranje .....	20
3.7.4 Stupnjevanje tumora .....	20
3.7.5 Diferencijalna dijagnoza .....	21
3.8 Terapijski pristup.....	21
3.8.1 Kirurški pristup .....	23
3.8.2 Farmakološki pristup .....	23
3.8.3 Radioterapija i ciljana terapija .....	24
3.9 Prognoza.....	26
4. RASPRAVA.....	27
5. ZAKLJUČCI .....	31
6. SAŽETAK .....	32
7. SUMMARY .....	33
8. LITERATURA .....	34
9. ŽIVOTOPIS .....	41

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

PGL paragangliom

PPGL feokromocitom i paragangliom

FNMT feniletanolamin-N-metil transferaza

GIST gastrointestinalni stromalni tumor

MEN-2 multipla endokrina neoplazija tipa 2

VHL Von Hippel-Lindau

NF neurofibromatoza

SDH sukcinat dehidrogenaza

TCGA atlas genoma karcinoma (eng. *The Cancer Genome Atlas*)

WHO Svjetska zdravstvena organizacija

PASS skalirana ocjena feokromocitoma nadbubrežne žlijezde (eng. *Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score*)

GAPP stupnjevanje adrenalnog feokromocitoma i paraganglioma (eng. *Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma*)

COPPS kompozitni feokromocitom/paragangliom prognostički sustav (eng. *Composite Phaeochromocytoma Paraganglioma Prognostic Score*)

ACTH adrenokortikotropni hormon

PMC feokromocitomska multisistemska kriza

ABO akutna bubrežna ozljeda

VMA vanilmandelična kiselina

MN metanefrini

CgA kromogranin A

IPP inhibitori protonske pumpe

NET neuroendokrini tumori

MSCT kompjutorizirana tomografija

MR magnetska rezonanca

MIBG metajodbenzil-gvanidin

PET pozitronska emisijska tomografija

DG deoksiglukoza

DOPA dihidroksifenilalanin

DA dopamin

NGS sekvenciranje sljedeće generacije (eng. *next generation sequencing*)

AJCC American Joint Committee on Cancer

POTS sindrom posturalne ortostatske tahikardije

EKG elektrokardiografija

UZV ultrazvuk

VEGF vaskularni endotelni faktor rasta

UZV ultrazvuk

DNA deoksiribonukleinska kiselina

HIF inducibilni čimbenik hipoksije (eng. *hypoxia-inducible factor*)

PARP poli (ADP-riboza) polimeraza

mTOR meta rapamicina kod sisavaca (eng. *mammalian target of rapamycin*)

CVD ciklofosamid, vinkristin i dakarbazin



## **1. UVOD**

Feokromocitom i paragangliom su neuroendokrini tumori nastali iz kromafinih stanica srži nadbubrežne žlijezde i simpatičkih ganglija. Feokromocitom je tumor srži nadbubrežne žlijezde, dok je paragangliom (PGL) naziv za ekstraadrenalne tumore kromafinog tkiva. Neuroektodermalnog su porijekla, a njihove kliničke značajke se temelje na hiperkatekolaminemiji. Povećano lučenje katekolamina može uzrokovati pretjeranu ekscitaciju simpatičkog sustava. Ovisno o tipu izlučivanja, mogu djelovati perzistentno ili u mahovima kada se otpuste veće količine katekolamina odjednom. Potonje može uzrokovati akutna životno-ugrožavajuća stanja. Nespecifični simptomi, moguća nasljednost te mnoge druge značajke predstavljaju tek neke od izazova u dijagnostici i terapiji ove rijetke vrste tumora. (1)

## **2. SVRHA RADA**

Svrha rada je podizanje svijesti o kliničkim značajkama feokromocitoma koji unatoč relativno rijetkoj pojavnosti u populaciji, predstavlja jedan od potencijalno izlječivih uzroka arterijske hipertenzije. Ističe se važnost pravovremene dijagnostike i liječenja ovog neuroendokrinog tumora, uključujući odgovarajuću prijeoperacijsku pripremu s ciljem prevencije potencijalno fatalne hipertenzivne krize. Isto tako, rad naglašava neophodnost istraživanja i razumijevanja rijetkih bolesti i stanja kako bi se unaprijedila kvaliteta života pojedinaca. Osim navedenog, rad prikazuje koliko su genetička istraživanja doprinijela razvoju znanosti te ukazuje na mogućnosti daljnjeg razvoja ciljane terapije.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1 Definicija feokromocitoma

Feokromocitom i paragangliom su rijetki neuroendokrini tumori nastali iz kromafinih stanica srži nadbubrežne žlijezde i simpatičkih ganglija. Rast tumora dovodi do hipersekrecije katekolamina (najčešće noradrenalina i adrenalina) koji uzrokuju poremećaje krvnog tlaka, glavobolju, palpitacije, dijaforezu te ostale simptome i znakove. No, navedeni simptomi se ne pojavljuju u svih bolesnika što može otežati dijagnozu. (1) Većina feokromocitoma lokalizirana je u području srži, tek manji dio pronađen je izvan tog područja - ekstraadrenalni feokromocitomi (odnosno paragangliomi). Paragangliomi obično nastaju iz autonomnih ganglija na temelju čega ih možemo podijeliti na simpatičke i parasimpatičke tumore za razliku od feokromocitoma koji su isključivo simpatičke naravi. Simpatički PGL mogu biti smješteni u abdomenu, prsnom košu i zdjelici te imaju tendenciju hipersekrecije katekolamina kao i feokromocitom. S druge strane, parasimpatički PGL tumori ponajviše se nalaze u području glave i vrata te pretežno nisu sekretorne naravi. (1-4)

##### 3.1.1 Povijesni osvrt i etimologija

Smatra se da je prvi histološki opis tumorske mase feokromocitoma nastao 1886. na njemačkom jeziku od strane kliničara Felixa Fraenkela pod nazivom "Slučaj obostranog potpuno latentnog tumora nadbubrežne žlijezde i istodobnog nefritisa s promjenama u cirkulacijskom sustavu i retinitisom". U opsežnom opisu slučaja osamnaestogodišnje žene sa obostranim tumorima spomenuti su simptomi, klasični znakovi te tijekom bolesti, liječenja i obdukcije. (5) Iako je Fraenkel kreditiran kao prva osoba koja je opisala feokromocitom, smatrao je da su pronađene tvorbe vrste sarkoma porijekla srži nadbubrežne žlijezde. (6)

Vjeruje se da je njemački patolog Max Schottelius, Fraenkelov kolega i profesor patologije, bio prva osoba koja je feokromocitom opisala 1886. godine nakon izlaganja Mullerovoj otopini kada se dogodila kromafinska reakcija zbog oksidacije katekolamina. (5, 6)

Nakon početnih ideja o nazivu, 1912. njemački patolog Ludwig Pick je osmislio termin feokromocitom u svojem radu „*Das Ganglioma embryonale sympathicum (Sympathoma embryonale)*“ u kojem je pretežito opisivao neuroblastome. (5-7)

Naziv feokromocitom potječe iz grčkih riječi značenja smeđe/crno, boja i solidna masa. Naziv feokromocitom izvodi se iz svojstava tumora kada nakon dikromatne fiksacije poprimi smeđe-crnu boju zbog oksidacije katekolamina unutar kromafinih stanica. Zahvaljujući navedenom svojstvu, tumor se do izuma imunohistokemije dijagnosticirao na temelju boje nakon obrade tumora. (1, 8)

### 3.2 Anatomska, embriološka i histološka podloga nadbubrežne žlijezde

Nadbubrežna žlijezda (lat. *glandula suprarenalis*) je parni organ smješten na gornjem polu bubrega unutar retroperitoneuma. Parenhimatozan je organ obavijen vezivnotkivnom kapsulom i masnim tkivom. Sastoji se od kora i srži. Iako su dio istog organa, kora i srž nadbubrežne žlijezde embriološki, funkcionalno i morfološki se razlikuju. (9, 10)

Kora je mezodermalnog porijekla: razvija se iz celomskog epitela lumbalnog područja u 5.-7. tjednu razvoja. Svojom ulogom i sastavom dijeli se u tri sloja: zona glomerulosa koja proizvodi mineralokortikoide, zona fasciculata koja sintetizira glukokortikoide te zona najbliže srži – zona reticularis koja pretežito stvara adrenalne androgene. (9)

Srž se razvija iz neuralnog grebena (odnosno ektoderma u 7.-8. tjednu razvoja) te se sastoji od poliedarskih stanica organiziranih u nakupine ili trakice. Osim brojnih sinusoida i nekolicine

parasimpatičkih ganglijskih stanica, kromafine stanice (često nazivane i epiteloidnim zbog sličnosti epitelnim stanicama) te, u manjem broju, stanice simpatičkih ganglija sačinjavaju glavne stanice srži. Kromafine stanice mogu se smatrati modificiranim simpatičkim postganglionskim neuronima – nedostaju im aksoni i dendriti, ali su specijalizirane kao sekretorne stanice. (9, 11)

Za razliku od kore, kromafine stanice posjeduju mnogo granula u kojima su uskladišteni katekolamini – noradrenalin i adrenalin. Pod utjecajem simpatikusa pokreće se oslobađanje katekolamina. Iako se noradrenalin također može lučiti iz stanica koje se nalaze u paraganglijima i slično, samo kromafine stanice imaju sposobnost pretvorbe noradrenalina u adrenalin (prisutnost enzima feniletanolamin-N-metil transferaze - FNMT). 80% katekolamina koje izlučuje nadbubrežna žlijezda je u obliku adrenalina. (3, 9)

### 3.3 Epidemiologija

S obzirom na rijetku pojavnost tumora te problematičnu dijagnostiku, literaturni podaci su oskudni. Epidemiološke analize većinom su izvođene prije mnogih medicinskih napredaka i korištenja novih dijagnostičkih i terapijskih alata. Zbog raznolikih i nespecifičnih simptoma, adekvatna dijagnoza često se ne postavi na vrijeme što dovodi do visoke smrtnosti. Feokromocitomi se najčešće pojavljuju unilateralno kao benigni tumori kod pacijenata u razdoblju od tridesete do pedesete godine. Ovi rijetki tumori povezani su s mnogim familijarnim sindromima te se smatra da čine 10-25% pacijenata s feokromocitomima. Godišnja incidencija iznosi 2-8 slučajeva na milijun stanovnika opće populacije. Uzrok su sekundarne hipertenzije u 0.2-0.6% hipertenzivnih pacijenata. U 0.05% obduciranih otkrije se feokromocitom nedijagnosticiran tijekom života. (12-15)

Primijećen je trend porasta prijavljenih slučajeva PPGL što se pripisuje novim metodama dijagnostike (zbog kojih je sve veći broj slučajnih slikovnih nalaza) te napretku medicine (razvoj genetičkog testiranja i sl.). (3, 12)

Zasad nisu utvrđeni točni faktori rizika. Može se pojaviti u svim dobnim skupinama iako je najčešće razdoblje između tridesete i pedesete godine života. Isto tako, nije zabilježena značajna razlika pojavnosti između spolova. Također, PPGL mogu se pojaviti u svim rasama iako je primijećeno da je manja učestalost u crnoj rasi. Zamijećeno je da Carneyjev trijas, nenasljedno stanje koje može uzrokovati nastanak PGL-a, GIST-a i tumora u hrskavici pluća, ponajviše pogađa žene. (16)

### 3.4 Etiološka i genetička uloga

Feokromocitom može biti nasljedan ili stečen. Nasljedni oblik javlja se češće u mlađoj populaciji te je rjeđi, dok je sporadični oblik generalno nešto češći te se javlja kod odraslih. (14) Iako su bila potrebna mnoga otkrića kako bi se došlo do objašnjenja poveznice pozitivne obiteljske anamneze i nastanka tumora u potomaka, razvojem modernih tehnika uspješno se izolirali određeni sindromi te gene koje povezujemo s nastankom tumora. Provođenje obaveznih rutinskih probira kod sindroma s većom prevalencijom nastanka feokromocitoma dovelo je do daljnjeg razvoja dijagnostike te razumijevanja genetičke podloge PPGL. (6)

Poticanje čimbenik koji je potaknuo na razmišljanje o nasljednom faktoru svakako je bio taj što su pacijenti učestalo bile i mlađe osobe. Unatoč tome što je najčešće nepoznate etiologije, povezuje se s nasljednim sindromima (npr. MEN-2). (17)

### 3.4.1 Genetički pristup feokromocitomu

Procjenjuje se kako čak 40% bolesnika s PPGL ima mutacije germinativne linije specifične za bolest. Od preostalih pacijenata s feokromocitomom, trećina ima somatsku mutaciju u predisponirajućim genima, a približno dvije trećine pacijenata ima germinalnu ili somatsku mutaciju. Razvojem genetičkog testiranja, feokromocitom je uvršten kao jedan od najčešćih nasljednih tumora među svim novotvorinama. Zasad postoje podaci o više od 30 detektiranih genskih mutacija. [19] [1]

Sindromi koje povezujemo s nastankom feokromocitoma jesu: multipla endokrina neoplazija tipa 2 (samo iznimno tipa 1; mutacija RET protoonkogen), neurofibromatoza (mutacija NF-1 tumorskoga supresorskog gena) te von Hippel-Lindau bolest (gubitak funkcije VHL tumorskog supresorskog gena). (1, 8 18, 19)

Osim sindromskih oblika, mnogobrojni geni povezani su s predispozicijom nastanka PPGL. Tijekom posljednjih nekoliko godina, mutacije u kompleksu gena sukcinat dehidrogenaze (SDH: SDHB, SDHC i SDHD) povezuju se s povećanim rizikom od razvoja tumora. Također su nedavno geni SDHA, SDHAF2, TMEM127 i MAX povezani sa sklonošću nastanka tumora. (1, 18)

#### 3.4.1.1. Genski klasteri

Prema *Cancer Genome Atlasu* (TCGA) geni koji sudjeluju u nastanku feokromocitoma dijele se u tri klastera (ovisno o literaturi, mogu se podijeliti i u 2 ili 4 klastera) na temelju germinativne linije ili somatskih mutacija: hipoksija/pseudohipoksija (klaster 1A, 1B), kinazna signalna skupina (klaster 2) i Wnt signalni put (klaster 3). (1, 18, 3, 20, 21)

Korisnost podjele u klastere je u biokemijskim, kliničkim i slikovnim značajkama koje mogu olakšati stvaranje individualiziranog plana upravljanja pacijentom te tako usmjeravati praćenje i terapiju specifičnu za klaster. (21)

Put pseudohipoksije (klaster 1) povezan je s mutacijama u genima DLST, EGLN1, EGLN2, FH, IDH3B, SDHA, SDHAF2, MDH2, EPAS1, SDHB, SDHC, SDHD ili VHL, IDH1 i IDH2. Signalni put kinaze (klaster 2) povezan je s mutacijama u genima NF1, MERTK, MET, MYCN, MAX, RET ili TMEM127. Klaster 3 je somatski klaster gena povezan s promjenama u Wnt signalnom putu. (21, 22)

Za razliku od klastera 2, primijećeno je da klaster 1 i potencijalno klaster 3 pokazuju agresivniji fenotip s većim metastatskim rizikom. (21)

Primijećene su neke ključne različitosti među klasterima i njihovim tendencijama. Tumori klastera povezanog s hipoksijom i pseudohipoksijom najčešće imaju noradrenergički biokemijski fenotip te teže razvoju dugotrajne hipertenzije. Obično su smješteni izvan nadbubrežne žlijezde. (21)

Za razliku od klastera 1, tumori klastera kinazne signalne skupine smješteni su uglavnom unutar nadbubrežne žlijezde. Simptomi se pojavljuju epizodno zbog tendencije da imaju adrenergički biokemijski fenotip s povremenim lučenjem kateholamina. (21)

### 3.5 Patologija i patofiziologija

Većinom su benigni, malokad maligni – razlika je samo u pojavnosti metastaza s obzirom da je histološka prezentacija jednaka. Do, relativno nedavno, se smatralo da feokromocitomi prate “Pravilo 10%” (ovisno o literaturnom izvoru) gdje: 10% je izvan nadbubrežne žlijezde (područje bifurkacije aorte ili slično kao PGL), 10% se razvije bilateralno (kod nasljednih

sindroma postotak može biti i 50%), 10% feokromocitoma je maligno, 10% se prenosi familijarno te samo 10% nije povezano uz hipertenziju. (8, 23) Razvojem genetičkog testiranja te slikovnih pretraga, promijenila se percepcija prevalencije te značajki feokromocitoma. (1)

### 3.5.1 Patologija

Makroskopski, većina feokromocitoma je sivoružičaste (ili žuto-smeđe boje, ovisno o literaturi) boje. Iako većinom nisu inkapsulirani, često su dobro ograničeni te komprimiraju koru nadbubrežne žlijezde. Veličinom variraju te su najčešće smješteni intraglandularno. Moguće je i proširenje na okolno masno tkivo. (24) Meke su konzistencije, a u većim tumorima se mogu uočiti sekundarne promjene kao što su fibroze, nekroze, krvarenja te cistične degeneracije. (8, 25, 24) Kao što je prethodno navedeno, specifičnost feokromocitoma je međuostalom i u tome što - kada se koristi otopina dikromata na reznoj plohi tumora - sam tumor poprimi tamnosmeđu boju otkud mu i ime. (8, 25)

Mikroskopski, velike tumorske stanice stvaraju lobularne nakupine, tj. gnijezda stanica (*“Zellballen”*) međusobno odvojenih vaskulariziranom vezivnom stromom. Jezgre su bizarnog atipičnog izgleda te imaju istaknute jezgrice i grubi kromatin (može biti prisutna hiperkromazija) te mogu imati psuedoinkluzije. (24) Izražen je stanični pleomorfizam, mali mitotski indeks te se mogu vidjeti multinuklearne tumorske orijaške stanice. Prisutne su i intracitoplazmatske hijalinske globule. Pod elektronskim mikroskopom dobro se vizualiziraju zrnca koja se nakon imunohistokemijskih bojenja lakše uočavaju kao zrnca ispunjena katekolaminima (imunohistokemijsko bojenje protutijelima na kromogranin i sinaptofizin). (8, 25, 26, 24)



U iznimnim slučajevima opisani su mješoviti tumori nazvani "kompozitni feokromocitomi" koji sadrže: feokromocitom povezan s neuroblastomom, ganglioneuroblastomom, tipičnim ganglioneuromom ili tumorom ovojnice perifernog živca. (24)

Bitna značajka koja dijeli „benigne“ i „maligne“ feokromocitome nije patohistološki izgled, već isključivo metastaze, tj. udaljenost od originalne lokacije. Najvjerojatnija metastatska područja uključuju: regionalne limfne čvorove, jetru, pluća i kosti. (8, 25)

Iako je većina radova nastala prije odredbe te koristi termine maligni i benigni PPGL, svjetska zdravstvena organizacija (WHO) od 2017. godine preporučuje termine metastatski i nemetastatski. (27, 28)

#### 3.5.1.1 Predviđanje metastatskog potencijala

Moguća je prisutnost metastaza već pri početnoj dijagnozi ili čak 20 godina kasnije. Trenutna klasifikacija se fokusira na stratifikaciju rizika za metastaziranje uz pomoć mnogih kliničkopatoloških parametara. (24, 29)

U upotrebi su različiti patološki sustavi bodovanja za predviđanje diferencijacije tumora i vjerojatnosti metastaza: *Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Score* (PASS) i *Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma* (GAPP) jedini su globalno korišteni. Temeljeni su većinom na histološkim značajkama. (21, 30)

U sustavu PASS, u obzir se uzima 12 histoloških parametara koji se boduju od 0 do 20. Zbroj manji od 4 označava tumore koji klinički djeluju benigno, dok rezultati veći od zbroja 4 imaju povećan rizik metastaza. Ne smatra se pouzdanim sustavom - jedan od razloga čini moguća pristranost kliničara koji procjenjuje. (21, 28) Za razliku od GAPP sustava, PASS služi samo za procjenu feokromocitoma, ne i PGL-a. (31)

GAPP sustav procjenjuje na temelju određenih karakteristika spada li tumor u nizak, srednji ili visoki rizik za razvoj metastaza. Sustav se sastoji od šest parametara: histološki obrazac, celularnost, nekroza komeda, kapsularna ili vaskularna invazija, Ki67 indeks označavanja i fenotip kateholamina. Ukupni zbroj može činiti 10 bodova: ukoliko pacijent ima do 2 boda smatra se niskorizičnim, 3-6 ima umjereni rizik te ukoliko ima više od 7 bodova ima visoki rizik razvoja metastaza. (31)

Prema navodu rada iz 2013. godine, trenutno jedini pouzdani pokazatelj potencijalne zloćudnosti je mutacija germinativne linije u podjedinici B sukcinat dehidrogenaze (SDHB). (4) Dodatni loši molekularni prediktori su ATRX ili SETD2 somatske mutacije, MAML3 fuzije, TERT aktivacija i promjene WNT-puta. (24)

Odnedavno je dodan još jedan sustav koji stratificira rizik metastaza - COPPS (*Composite Pheochromocytoma/Paraganglioma Prognostic Score*). U radu iz 2018. godine opisuju se opći patološki (uključujući veličinu tumora, nekrozu i vaskularne invazije) i specifični histopatološki te imunokemijski (PS100, SDHB) parametri. Potrebna su daljnja istraživanja, no zasad pokazuje dobre rezultate. (32)

### 3.5.2 Fiziologija i patofiziologija

Kromafine stanice, koje se obično nalaze u srži nadbubrežne žlijezde i u simpatičkim ganglijima (pronađeni i u parasimpatičkim ganglijima), sintetiziraju i izlučuju katekolamine: adrenalin, noradrenalin i dopamin. Kako je feokromocitom tumor sačinjen od kromafinih stanica, njegovo djelovanje se temelji na učincima katekolamina koje otpušta. (15)

Katekolamini djeluju putem adrenergičkih receptora (povezanih s G-proteinima) koji su rasprostranjeni u cijelom tijelu. Noradrenalin djeluje putem  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  i  $\beta_1$  receptora, adrenalin svoj učinak prvenstveno ostvaruje putem  $\beta_1$  i  $\beta_2$  receptora. Iako dopamin nema veliki učinak

na adrenergičke receptore; kod viših koncentracija u plazmi (npr. tumor koji izlučuje dopamin), dopamin može stimulirati adrenergičke receptore te uzrokovati vazokonstrikciju i ubrzani rad srca. (15) Dopamin ponajviše djeluje na dopaminergičke receptore. (15, 33)

$\alpha$ 1-adrenergički receptori povezani su preko G proteina na fosfolipazu C te se nizom akcija moduliraju signalni putevi. Nalaze se primarno na glatkom mišićnom tkivu uključujući periferne (koronarne, cerebralne, bubrežne, itd.) arterije i vene. Vazokonstrikcija povećava sustavni tlak i smanjuje perfuziju organa. Također pojačava snagu kontrakcije u kardiomiocitima (pozitivno inotropno djelovanje). Osim navedenog, neki od učinaka aktivacije  $\alpha$ 1-adrenergičkih receptora može biti: dilatacija zjenice, dizanje dlaka kose (pilomotorni glatki mišići), kontrakcija prostate. (15, 33)

Na presinaptičkoj površini simpatičkih ganglija nalaze se  $\alpha$ 2-adrenergički receptori. Stimulacijom tih receptora moguća je regulacija otpuštanja noradrenalina (petlja negativne povratne sprege). Aktivacijom  $\alpha$ 2-adrenergičkih receptora može se također djelovati na: agregaciju trombocita, kontrakciju određenih glatkih mišića (arterijska vazodilatacija, koronarna vazokonstrikcija), inhibiciju lipolize. (15, 33)

Kako se dio receptora nalazi u području srca, stimulacija  $\beta$ 1-adrenergičkih receptora pokazuje inotropni (jači od  $\alpha$ 1) i kronotropni učinak. Ostali dio receptora  $\beta$ 1 lokalizira se u području jukstaglomerularnih stanica u bubregu te aktivacija receptora može rezultirati oslobađanjem renina (povišenje srednjeg arterijskog tlaka). (15, 33)

Adrenalin je najčešći stimulator  $\beta$ 2-adrenergičkih receptora. Aktivacija uglavnom uzrokuje vazodilataciju mišićnih arterija te uzrokuje relaksaciju respiratornog, vaskularnog te glatkog mišićja maternice. Povećava otpuštanje noradrenalina iz simpatičkih ganglija. Osim navedenog, djeluje na proces glikogenolize unutar jetre. (15, 33)

Puno rjeđe se spominju  $\beta_3$  receptori koji se nalaze unutar mokraćnog mjehura te adipoznog tkiva. (33)

Dopaminergički receptori D1, ukoliko stimulirani dopaminom, vazodilatirati će (ponajviše) bubrežne, splahnjičke, koronarne, cerebralne i dr. arterije. Djelovanjem na presinaptičke D2 receptore potiskuje se lučenje noradrenalina iz simpatičkih živčanih završetaka. D2 receptori bilježe i blagi inotropni kardiološki učinak. Uz pomoć razumijevanja lokacije i djelovanja dopaminergičkih receptora, posebice djelovanja na vaskulaturu, mogao bi se objasniti nedostatak palpitacija i hipertenzije u bolesnika s tumorima dopaminske sekrecije. (15, 33)

Određena istraživanja sugeriraju potencijalnu desenzibilizaciju receptora nakon dugotrajnije bolesti te time pokušavaju objasniti asimptomatsku sliku kod određenih pacijenata. Pretpostavlja se da u paroksizmalnim epizodama, unatoč desenzibilizaciji receptora, zbog velike količine katekolamina svejedno do izražaja dolaze njihovi učinci. Također, sugerira se da je desenzibilizacija reverzibilna pojava. No, potrebna su još mnoga istraživanja u tom području. (15, 33)

## 3.6 Klinička prezentacija

### 3.6.1 Simptomi i znakovi

Feokromocitom može imati različite kliničke slike ovisno o sekrecijskim obrascima tumora. Tumori koji luče dopamin i tumori sa slabom sekretornom aktivnošću češće se prezentiraju subkliničkim i blagim prikazom bolesti. Tumori koji luče adrenalin uobičajeno dovode do paroksizmalnih epizoda hipertenzivne krize, no i oni mogu imati subklinički tijek, dok tumori koji luče noradrenalin najčešće uzrokuju perzistentnu hipertenziju. (34)

Klinička slika može biti asimptomatska, pogotovo u početku razvoja tumorske tvorbe. (14) Kod simptomatskih bolesnika, simptomi mogu biti posljedica djelovanja lokalne kompresije,

metastatskog djelovanja ili sekrecije. (1) Imaju tendenciju rasta tijekom vremena, a kako postaju veći, simptomi mogu biti ozbiljniji, trajati dulje i javljati se češće. Budući da djelovanje hipersekrecije katekolamina oponaša hiperaktivnost simpatičkog živčanog sustava, jedno od glavnih kliničkih obilježja simptomatske bolesti čini arterijska hipertenzija. (8, 19) Ovisno o individualnoj prezentaciji, može biti perzistentna ili paroksizmalna (pulsatilna pojava) te obično koegzistira s ortostatikom hipotenzijom te kod određenih pacijenata i sinkopom. (35) Većina pacijenata ima kronično i trajno povišen tlak. (8) Zbog pretjerane sekrecije amina dominantna klinička manifestacija uz arterijsku hipertenziju uključuje trijas simptoma: glavobolju, palpitacije te dijaforezu (pretjerano znojenje). (8) Čak otprilike dvije trećine pacijenata pokazuju paroksizmalne hipertenzivne epizode koje se mogu sastojati od: naglih povišenja krvnog tlaka povezanih s tahikardijom, glavoboljom, znojenjem, palpitacijama, tremorom i osjećajem strepnje. Mogu se javiti i bolovi u abdomenu ili prsima, mučnina i povraćanje. (8) Paroksizmalne epizode obično traju manje od sat vremena, no mogu trajati i manje od minute ili više od tjedan dana. U 30% slučajeva hipertenzivna epizoda je rezistentna na liječenje. (13) Paroksizmalni napadaji su uobičajeno izazvani poticajnim faktorima/aktivnostima koji mijenjaju intraabdominalni tlak: palpacija tumora, emocionalna trauma, promjena položaja, pritisak ili masiranje trbuha, uvođenje u anesteziju, triciklički antidepresivi, kortikosteroidi, neoponirana  $\beta$ -blokada ili mokrenje (u slučaju ako je novotvorina smještena unutar mjehura). (17, 34)

Tablica 1. Klinička slika feokromocitoma prema učestalosti simptoma – napravljena prema izvornom radu (21)

Simptom, znak	Učestalost %
Glavobolja	60-90
Palpitacije	50-70
Pojačano znojenje	55-75
Fiksirana hipertenzija	50-60
Paroksizmalna hipertenzija	30
Normotenzija	5-15
Epizode hipotenzije	10-50
Hiperglikemija	40
Bljedilo	40
Mršavljenje	20-40
Atake panike	20-40

Feokromocitomi mogu uzrokovati i razne metaboličke učinke kao što su laktacidoza, hiperglikemija te gubitak težine; međutim, normotenzija, pa čak i hipotenzija, uobičajeni su među pacijentima s PGL-om koji proizvodi dopamin. (18) U nekim rjeđim slučajevima feokromocitomi luče druge hormone kao što su ACTH i somatostatin i stoga mogu biti povezani s kliničkim značajkama povezanim s učincima tih hormona. (8)

Mogu se pojaviti i mnogi drugi simptomi kao što su: anksioznost, simptomi i znakovi specifični za pojedine nasljedne poremećaje (supkutani neurofibromi, „Cafe-au-lait“ makule), abdominalna masa, umor, opstipacija, bol u prsima i abdomenu, zamućenje vida, edem papile, poliurija i polidipsija, nepodnošljivost topline te mnogi drugi simptomi/znakovi. (1, 34) Radi

heterogene kliničke manifestacije s razlogom PPGL-u je pridodan termin „veliki imitator“. (14, 35)

Ukoliko se pregled ne provodi za vrijeme paroksizmalnog napada, pacijenti tijekom pregleda obično imaju uredan fizikalni nalaz, s izuzetkom potencijalne arterijske hipertenzije. Simptomi retinopatije i kardiomegalije rjeđe su izraženi, no može se razviti specifična katekolaminska miokardiopatija. Jedan od simptoma u starijoj populaciji koji uz perzistentnu hipertenziju može ukazivati na PPGL je i izrazito mršavljenje. (8)

### 3.6.2 Komplikacije

Kardiovaskularne komplikacije PPGL-a pretežito su povezane ili s učincima dugotrajne hipertenzije kod bolesnika s neotkrivenim tumorom ili s paroksizmalnim epizodama hiperprodukcije amina. Teže komplikacije su obično povezane s hipertenzivnom krizom. (36)

Paroksizmi su izazvani iznenadnim otpuštanjem kateholamina te hipertenzivne krize mogu akutno precipitirati kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda, ventrikularnu fibrilaciju, plućni edem i cerebrovaskularne incidente. (8)

Manji dio bolesnika može ući u „feokromocitomsku krizu“. Feokromocitomska multisistemska kriza (PMC) smrtonosno je stanje za koje je karakteristično multiorgansko zatajenje, teška varijabilnost krvnog tlaka, visoka temperatura i encefalopatija. Simptomi i patološka stanja PMC-a uvelike variraju. Mogu se pojaviti bolovi u trbuhu, mučnina i dispneja te su zabilježeni i simptomi: bolovi u leđima, anemija, acidoza i noćno znojenje. Nažalost, malo je izvješća o nalazima ili patološkim karakteristikama bolesnika s PMC-om. Zbog naglog nastupa i šarolike kliničke prezentacije mnogi bolesnici s PMC-om ostanu nedijagnosticirani. Odgođena terapija može dovesti do teških posljedica, a nerijetko i letalnog ishoda. (1, 37, 38)

Dugotrajna arterijska hipertenzija ima negativan utjecaj na organizam, ponajviše na: bubrege, srce, središnji živčani sustav, metabolizam glukoze te vid. (8) Može biti podloga mnogih poremećaja: koronarna arterijska bolest, zatajenje srca, metabolički sindrom, povećan rizik za cerebrovaskularne incidente i vaskularnu demenciju, oštećenje bubrega (ABO) i vida (retinopatije, neuropatije), erektilne disfunkcije i slično. (1, 37)

Prema radu iz 2023. godine, pacijenti s fenotipom noradrenergičkog izlučivanja imaju veću incidenciju arterosklerotskih komplikacija nego pacijenti s predominantnim izlučivanjem adrenalina koji imaju veću incidenciju akutnog oštećenja miokarda zbog kardiomiopatije nalik takotsubo. (39) Takotsubo sindrom je akutni srčani sindrom, nazvan još i „sindrom slomljenog srca“, kojemu prethodi emocionalni ili fizički stres. Jedan od mogućih načina indukcije stresne kardiomiopatije je katekolaminski uzrokovana kardiomiopatija, odnosno feokromocitomom izazvana. Karakteristična je klinička slika sa značajkama infarkta miokarda, ali bez dokazane okluzije krvne žile u sklopu akutnog koronarnog sindroma. Može se pojaviti s visokom stopom komplikacija. (40)

### 3.7 Dijagnostički pristup

Zbog svoje široke palete simptoma, dijelu pacijenata PPGL je detektiran tek posthumno ili prilikom genetičkog testiranja i radioloških pretraga (incidentalom) kao slučajni nalaz. (8, 25)

Među svim slučajno pronađenim lezijama nadbubrežne žlijezde, samo 4% bit će feokromocitom. Tijekom slikovnih pretraga za nepovezane poremećaje otkriveno je čak 25% PPGL-a. Budući da su simptomi nejasni i učestali, postoji prosječno kašnjenje od 3 godine između pojave simptoma i konačne dijagnoze. Većina dijagnoza se postavi tek nakon razvoja simptoma. (18)



Rana dijagnostika od izuzetne je važnosti iz mnogobrojnih razloga: posljedice hiperaktivnosti autonomnog sustava (uzrokovane lučenjem katekolamina) su životno-opasne te rano prepoznavanje ekstraadrenalnih tumora i pravovremena dijagnostika obiteljskih sindroma mogu pomoći u terapijskom pristupu. (35)

Sumnju na PPGL mogu pobuditi simptomi paroksizama koji su se već javljali u obitelji (pogotovo ako je članu obitelji ili rodbine prethodno dijagnosticiran jedan od nasljednih sindroma povezanih s PPGL-om), hipertenzija rezistentna na liječenje te hipertenzija koja se javi prije dvadesete ili nakon pedesete godine života. (13) Potrebno je posumnjati na PPGL i detaljnije istražiti i u slučaju novonastale kardiomiopatije, infarkta miokarda kod kojeg se ne može pronaći okluzija koronarnih arterija, u slučaju paroksizmalnih aritmija te naglih oscilacija krvnog tlaka tijekom operacije ili uvoda u anesteziju. (13, 14)

Glavni princip dijagnostike temelji se na biokemijskom dokazivanju povećane količine katekolamina i njihovih metabolita u krvi ili urinu, nakon čega slijedi dokazivanje potencijalne rasprostranjenosti ili potvrda dijagnoze prethodno slučajnom nalazu tumora lociranog u mjestu specifičnom za feokromocitom. (14)

### 3.7.1 Laboratorijske pretrage

Postoji nekoliko biokemijskih testova različite specifičnosti (vjerojatnost prepoznavanja stvarno zdrave osobe koja ne boluje od istraživane bolesti) i osjetljivosti (vjerojatnost da se prepozna stvarno bolesna osoba) koji se koriste u detekciji feokromocitoma. Unatoč tome što ne postoji konsenzus koji je test najbolji, postoji analiza koja uzima oba parametra u obzir te ih rangira sljedećim redoslijedom: slobodni metanefrini (plazma), frakcionirani metanefrini (urin), katekolamini (urin), katekolamini (plazma), ukupni metanefrini (urin), VMA (urin; vanilmandelična kiselina). (14)

Prije testiranja, potrebno je izbjeći stanja ili lijekove koji mogu podignuti vrijednosti katekolamina u urinu ili krvi: uzimanje određenih lijekova (antidepresivi, antipsihotici, simpatomimetici, itd.), emocionalni stres, teški fizički napor i sl. Po potrebi, može se izvesti i supresijski-klonidinski test koji razlučuje fiziološku od autonomno povećane sekrecije katekolamina. Moguće je u nejasnim slučajevima i kombinirati testove. (14)

Prema novijim literaturnim navodima (2023. godina), određivanje slobodnih metanefrina (MN) u plazmi smatra se zlatnim standardom. Poželjno je da MN u plazmi i/ili MN u urinu budu testovi izbora za dijagnozu PPGL. Njihova visoka specifičnost i osjetljivost igraju važnu ulogu u preciznijoj dijagnostici. (27) Smatra se da povišenje MN 2,5 puta iznad referentnih vrijednosti te normetanefrina više od 4 puta govori u prilog feokromocitoma. (13) Povišenje koncentracije metanefrina u plazmi više od 4 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti povezano je s otprilike 100% vjerojatnosti prisustva tumora. (22) Dvostruko do trostruko povišena koncentracija katekolamina u urinu upućuje na feokromocitom. (13) Normalna koncentracija MN u plazmi isključuje postojanje sekretornog PPGL. Izuzetak u dijagnostici su mali tumori (<1 cm) koji ne oslobađaju kateholamine te iznimni slučajevi tumora - tumori koji proizvode samo dopamin. (22)

U uporabi više nisu toliko VMA, kateholamini u urinu i plazmi te klasični testovi glukagona i klonidina. Međutim, može se mjeriti kromogranin A (CgA). Glikopeptid CgA, kojeg PPGL suizlučuje, može u kombinaciji s MN u plazmi pokazati pozitivne prediktivne vrijednosti. CgA može biti povišen u PGL-u područja vrata koji nema povišen MN u plazmi i/ili urinu te može poslužiti kao tumorski marker. Iako, potrebno je biti oprezan kod interpretacije CgA: može biti povišen kod mnogih stanja (npr. zatajenje bubrega, korištenje IPP, atrofični gastritis, zatajenje jetre) te određenih tumora (npr. NET). (27)

### 3.7.2 Radiološke metode

Nakon biokemijske analize, potrebno je precizno lokalizirati tumor. Kako se većina tumora nalazi unutar abdomena te nadbubrežne žlijezde prvi izbor jesu MSCT ili MR abdomena i zdjelice. (1, 14, 30) MR je preferentna metoda kod trudnica i djece. (1) Nadalje, MR je posebno koristan u identifikaciji ekstraadrenalnih tumora te u preoperativnoj procjeni vaskularne invazije. (1, 30)

Ukoliko je tumor lokaliziran u području vrata koristi se i ultrazvuk, pogotovo kod djece i trudnica. (14) Većinom samo sekretorni tumori koji se manifestiraju simptomima mogu biti detektirani ultrazvučnim pretragama. (1)

PPGL obično se prezentiraju kao dobro definirane tvorbe koje mogu imati cistične regije, kalcifikacije, znakove krvarenja te nekrotična područja. (1) Diferencijalnodijagnostički posebno je značajno isključiti adenom. Kako bi se lakše razlikovao od adenoma, mjeri se gustoća tvorbe gdje ukoliko je broj HU (*Hounsfield units*) manji od 10, možemo isključiti postojanje feokromocitoma jer se tada najvjerojatnije radi o adenomu s visokim sadržajem masti. (30)

Kako većina incidentaloma u području nadbubrežne žlijezde ne čine feokromocitomi, slikovne metode nuklearne medicine bitne su metode u diferencijaciji: scintigrafske metode i pozitronska emisijska tomografija. (14) Ove funkcionalno-morfološke metode su posebno relevantne u slučajevima s velikim (5 cm) ili ekstraadrenalnim tumorima s povećanim rizikom metastatske bolesti te kod pacijenata kod kojih sumnjamo na multifokalnost. (41) Također mogu se koristiti postoperativno kod pacijenata s nejasnim biokemijskim nalazima posebno ukoliko slikovne metode nisu pokazale tumor. (1)

U scintigrafiji, najčešće se koristi metajodobenzil-gvanidin (MIBG), obilježen jodom (<sup>131</sup>-J), može se koristiti i radiofarmak <sup>123</sup>-J. Njegova visoka specifičnost odlična je značajka koja može pripomoći u sklapanju jasne dijagnoze (iako je osjetljivost niža). (14)

Za razliku od scintigrafije, današnja PET tehnologija ima prednost u manjem izlaganju radioaktivnom zračenju te su slike bolje rezolucije. Koristi se nespecifični ligand deoksiglukoza (DG; F18-flordeoksiglukoza). Mogu se još upotrijebiti specifični ligandi dihidroksifenilalanina (DOPA; 18F-dihidroksifenilalanin) ili dopamina (DA; 18F-florodopamin). Moguća je dijagnostika i uz obilježeni pentetretid (<sup>111</sup>In-pentetretid) kao nespecifični ligand – analog somatostatina (Octreoscan). (1, 14)

Ukoliko su navedene pretrage negativne, moguće je odrediti katekolamine te metanefrine putem kateterizacije suprarenalnih vena. (14)

### 3.7.3 Genetičko testiranje

S obzirom na specifičnost tumora kao jednog od najčešće nasljeđenih tumora, prema smjernicama, preporučeno je ponuditi svim pacijentima s PPGL-om genetičko testiranje. (42) Mlade osobe, osobe s tipičnim simptomima nekog od nasljednih poremećaja, pozitivna obiteljska anamneza te multifokalna bolest mogu biti neke od potencijalnih indikacija nasljednosti PPGL-a. (42) Kako se lista dokazanih gena koji sudjeluju u onkogenezi širi, NGS (eng. *next generation sequencing*) paneli imaju sve više gena na koje se fokusiraju. (43, 44)

### 3.7.4 Stupnjevanje tumora

Unutar osmog izdanja AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) opisan je sustav. klasifikacije ovih tumora. (27) Tumor manji od 5 cm bez vaskularne invazije klasificiran je kao T1. Tumorima većim od 5 cm ili ukoliko se radi o simpatičkom PGL-u bez ekstraadrenalne

invazije dodijeljen je T2. Ukoliko postoji invazija okolnih tkiva bilo koje veličine (jetra, gušterača, slezena, bubrezi) radi se o T3. Ovisno o zahvaćenosti limfnih čvorova, može biti: Nx (bez znanja o zahvaćenosti), N0 (bez zahvaćenosti limfnih čvorova) i N1 (sa zahvaćenošću regionalnih limfnih čvorova). Što se tiče udaljenih metastaza: M0 (bez udaljenih metastaza), M1a (samo udaljene metastaze u kosti), M1b (udaljene metastaze u udaljene limfne čvorove/jetru ili pluća) i M1c (udaljene metastaze u kosti i više drugih organa). Uzimajući u obzir navedene podatke, klasifikacija je sljedeća - stadij I čini: T1N0M0; stadij II uključuje samo: T2N0M0; stadij III se sastoji od: T1N1M0, T2N1M0, T3 uz bilo koji N i M0; te stadij IV: bilo koji T, bilo koji N i M1. (27)

### 3.7.5 Diferencijalna dijagnoza

Prvotno je potrebno isključiti postojanje drugih tumora nadbubrežne žlijezde i metastaza neuroendokrinih tumora. (24) U obzir dolaze i mnogi drugi poremećaji te stanja. Neka od njih uključuju: hipertireozu, anksiozne poremećaje, hipoglikemijske poremećaje, medularni karcinom štitnjače, mastocitozu, zatajenje srca, aritmije, meningeom, POTS (sindrom posturalne ortostatske tahikardije), porfiriju, stenozu renalne arterije, hiperaldosteronizam, migrenu, preeklampsiju, kardiopatiju drugog uzroka, Cushingov sindrom, karcinoid, akrodiniju, stanja uzrokovana lijekovima ili ilegalnim supstancama i sl. (34, 41)

### 3.8 Terapijski pristup

Potreban je multidisciplinarni tim te individualizirana terapija kako bi se osigurali povoljni ishodi liječenja. (1) Preoperativna procjena i dijagnostika od neizmjernog su značaja te je potrebno detaljno proučiti stanje pacijenta: detaljna bolesnikova i obiteljska anamneza, kompletna krvna slika, metabolički profil, biokemijski testovi, EKG i UZV srca te potrebne

slikovne pretrage. Terapijski pristup osobama s nemetastatskim feokromocitomom temelji se na kirurškoj eksciziji tumora pri čemu se posebna pozornost pridaje preoperativnoj pripremi kako bi se prevenirala potencijalno fatalna hipertenzivna kriza uslijed naglog oslobađanja velike količine katekolamina tijekom kirurškog zahvata odnosno protrahirana hipotenzija nakon uklanjanja adrenergičkog stimulusa. Nagli porast arterijskog tlaka uvjetovan pretjeranom aktivacijom adrenergičkog sustava može se manifestirati čitavim spektrom neuroloških i kardioloških simptoma uključujući akutni koronarni sindrom, popuštanje srca, moždani udar, aritmije srca. Stoga je izuzetno važno planiranje operativnog zahvata te preoperativno kontroliranje hipertenzije. (1, 8, 14, 24)

Obično se koristi alfa adrenergički blokator kao što je fenoksibenzamin ili doksazosin koji se uvodi uobičajeno 2-3 tjedna prije operativnog zahvata. Zbog mogućih nuspojava kao što su refleksna tahikardija, pogoršanje ishemije srca i sl. nakon 7-10 dan (određeni izvori tvrde 10-14 dana osim kod pacijenata s katekolaminskom kardiomiopatijom) po potrebi se dodaje beta blokator za kontrolu tahikardije ili ostalih vrsta aritmija i simptoma. (14, 30)

Također, preporučljivo je primijeniti preoperativnu dijetu s visokim udjelom natrija i povećati unos tekućine peroralno i/ili intravenski kako bi se ispravila kontrakcija volumena izazvana katekolaminima te spriječila teška hipotenzija nakon uklanjanja tumora. (1)

Iako je terapija izbora kirurška ekscizija, kada ekscizija nije izvediva, može biti potrebna dugotrajna terapija hipertenzije. (4, 24)

Postoperativna adjuvantna terapija nije potrebna za lokalno neinvazivne i nemetastatske slučajeve, no može se koristiti za metastatske tumore. (24)

Multimodalno adjuvantno liječenje može uključivati: MIBG liječenje s <sup>131</sup>I-MIBG (za feokromocitome koji su prethodno bili pozitivni na slikovnim pretragama s <sup>123</sup>I-MIBG), palijativnu kemoterapiju (ciklofosfamidom, vinkristinom i dekarbazinom), temozolomid kao

pojedinačni lijek (posebno u bolesnika s mutacijama SDHB), molekularno ciljanu terapiju sa sunitinibom te druge terapijske pristupe. (24, 45)

### 3.8.1 Kirurški pristup

Mnogi postupci unutar zahvata mogu biti rizični za pacijente s feokromocitomom od kojih su ključni: endotrahealna intubacija, kirurški rez, manipulacija tvorbom ili hipotenzija i hemodinamske promjene nakon evakuacije tumora radi razlike u sekreciji. (46) Adekvatna preoperativna priprema smanjuje rizik od perioperativnih komplikacija. (1) U usporedbi s otvorenim pristupom, laparoskopjska kirurgija ima mnogo povoljniji ishod te se može smatrati standardnom kirurškom tehnikom u slučaju resekcije (adrenalektomija). (46) Ukoliko pacijent ima metastatski oblik ili multifokalni oblik ili je u obliku paraganglioma, preferira se otvoreni pristup. (47)

### 3.8.2 Farmakološki pristup

U preoperativnoj pripremi se koristi najčešće nekompetitivni inhibitor alfa 1 i alfa 2 receptora fenoksibenzamin, no moguće je primijeniti i kompetitivne inhibitore kraćeg djelovanja: doksazosin, prazosin i urapidil s jednakim rezultatima. (14, 46) Isto tako unutar samog operativnog tijeka može se primijeniti i kratkodjelujući blokator alfa receptora fentolamin te u slučaju skoka arterijskog tlaka i natrijev nitroprusid. [21] Kalcijevi blokatori djeluju tako da inhibiraju noradrenalinom posredovan dotok kalcija u glatke mišiće.(46)

Od beta blokatora u posljednje vrijeme se primjenjuje najčešće selektivni blokator beta 1 receptora bisoprolol, iako se mogu uzeti u obzir i propranolol i atenolol. Nadalje, kako se mogu tijekom operativnog postupka koristiti kratkodjelujući blokatori alfa receptora tako se daju i kratkodjelujući blokatori beta receptora (esmolol, landilol) te po potrebi antagonisti kalcija

(nifedipin, nikardipin). (14) U slučaju neuspjeha s navedenim lijekovima može se pokušati sa sljedećom linijom liječenja, a to su blokatori sinteze katekolamina tj. inhibitori tirozin hidroksilaze (metirozin) o kojima još nemamo dovoljno podataka. Djeluje na način da smanjuje proizvodnju samih prekursora i metabolita katekolamina. Lijek je skup te može imati nuspojave kao što su: ekstrapirimidalni neurološki simptomi, gastrointestinalne smetnje te teška letargija. (14, 46)

Ciljevi preoperacijske terapije jesu: 24 h prije zahvata tlak ne smije ići iznad 160/90 mmHg, potrebno je postići ortostatsku hipotenziju tako da tlak ne bude niži od 85/45 mmHg, smanjenje ventrikularnih ekstrasistola barem tjedan dana prije te normalizacija ST i T promjena. (14)

### 3.8.3 Radioterapija i ciljana terapija

Za metastatski oblik ili tumor koji nije moguće ekscizirati postoje mogućnosti sistemske terapije: kemoterapija, radionuklidna terapija (SVD), inhibitori tirozin kinaze te druge novije opcije. (21) Ovisno o genetskom profilu, neke terapije su više učinkovite od drugih.

Unatoč tome što još nije ustaljeno u praksi, trebalo bi uzeti u obzir terapiju specifičnu za zahvaćeni genski klaster na temelju koje bi se sastavljao personalizirani način liječenja. (21)

Pri liječenju tumora klastera 1 opisani su antiangiogeni lijekovi koji se baziraju na osobitosti PPGL-a da je dobro vaskulariziran tumor kod kojeg je pojačana aktivnost VEGF. Stoga se koriste VEGF-A monoklonska protutijela i inhibitori tirozin kinaze. (45) Još jedna od abnormalnosti u klasteru 1 je nepravilna aktivacija signalizacije hipoksije. Trenutno su još u stadiju istraživanja inhibitori HIF-a (eng. *hypoxia-inducible factor*) koji je identificiran kao jedan od pokretača onkogeneze. (45) Isto tako, zbog djelovanja pseudohipoksije na imunološki sustav jedna od terapijskih opcija uključuje i imunoterapiju. Nadalje, jedan od istraživanih gena klastera 1 čine tumori s mutacijom enzima Krebsovog ciklusa, SDH. Kako utjecaj



mutiranog enzima djeluje na popravak DNA razvila se opcija inhibitora poli (ADP-riboza) polimeraze (poznate i pod kraticom PARP) koji reguliraju stanje nakon oštećenja te popravljaju abnormalna spajanja. (45)

Ciljana terapija tumora klastera 2 uključuje inhibitore signalizacije kinaze (npr. everolimus je inhibitor mTOR1). (45)

Kako je wnt signalizacija uključena i u fiziološke procese ne samo onkogenezu, klaster 3 zasad nema specifično usmjerenu terapiju. Jedan od mogućih terapijskih pristupa predstavlja primjena radiofarmakom obilježenog metajodbenzil-guanidina (<sup>131</sup>I-MIBG) koji se dakle može koristiti ne samo u dijagnostičke već i terapijske svrhe. Koristi se kao opcija za ~~palijativno~~ liječenje diseminirane bolesti. (45)

Tradicionalna standardna kemoterapijska opcija uključuje: ciklofosamid, vinkristin i dakarbazin (CVD). Većinom se dobro podnosi, iako ima svoj set nuspojava (npr. reverzibilna granulocitopenija, neurotoksičnost). (45)

S obzirom da PPGL često imaju izražene somatostatinske receptore, razvila se i terapija analogima somatostatina (pantetreotid) koji ciljaju na spomenute receptore. Obilježeni su galijem, jodom, itrijem ili lutecijem. (45)

Spominje se i opcija liječenja temozolomidom koji je pokazao dobro antitumorsko djelovanje. (45)

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se dokazala sigurnost, učinkovitost, nuspojave i interakcije te klinički značaj navedenih novih opcija liječenja. (45)

### 3.9 Prognoza

Prognoza bolesnika s feokromocitomom ponajviše je ovisna o genetskom profilu (mutacije gena određenih klastera, nasljedni sindromi), resektabilnosti tumora te prisutnosti metastaza.

(24) Smatra se da je dugoročna prognoza većine odlična (pacijenti bi trebali doživjeti normalnu starost), no zbog stope recidiva unutar 10 godina koja iznosi 16% naglašava se važnost doživotnog praćenja. (13, 47)

Prema podacima iz 2007. godine, ukupno petogodišnje preživljenje pacijenta s metastazama je 34–60%. Nažalost, može biti i kraće ukoliko su metastaze locirane u plućima ili jetri nego što bi bilo da su locirane u kostima. (24) Također se bilježe neki od podataka koji govore u prilog kraćem preživljavanju: muški spol, starija dob, veći tumor, veća razina dopamina i sl. (13) Gen koji se najčešće povezuje s metastatskim PPGL-om je SDHB. (47)

Potrebno je doživotno pratiti sve pacijente koji su imali dijagnozu feokromocitoma te potencijalne asimptomatske nositelje mutacije ukoliko se radi o nasljednom. (21) Praćenje se temelji na periodičkom određivanju metanefrina i njihovih metabolita u plazmi ili urinu, ovisno o raspoloživoj metodi, te slikovnim pretragama, Pacijenti koji nisu imali sekretorne tumore prate se slikovnim tehnikama (godišnje CT ili MR te povremeno funkcionalno-morfološke slikovne pretrage). Pacijenti koji su imali resekciju nasljednog tumora prolaze biokemijske testove te rutinske probire specifične za njihov sindrom. (47)

## 4. RASPRAVA

Autonomni živčani sustav nezamjenjiv je pokretač i regulator svih aktivnosti organizma. Sudjeluje u regulaciji krvnog tlaka, probavnog sustava, disanja, temperature te u mnogim drugim zadaćama. Dva glavna aspekta čine: simpatički i parasimpatički živčani sustav. Tako preganglijska simpatička živčana vlakna koja započinju u stanicama intermediolateralnog roga kralježnične moždine završavaju u srži nadbubrežne žlijezde odakle u krvotok luče katekolamine: adrenalin i noradrenalin. (48)

Hipersekrecija katekolamina oponaša hiperreaktivnost simpatičkog živčanog sustava. Epizodno ili kontinuirano otpuštanje katekolamina u krvotok može dovesti do arterijske hipertenzije, dijaforeze, palpitacija te ostalih aktivnosti adrenergičkog sustava.

Unatoč tome što se feokromocitom smatra jednim od rjeđih uzroka sekundarne hipertenzije, zbog pretjerane aktivacije simpatičkog živčanog sustava može biti životno-ugrožavajuće stanje. Niska prevalencija, odnosno pojava u 2-8 osoba na milijun osoba godišnje, jedan je od razloga nedovoljne osviještenosti te iskustva među zdravstvenim djelatnicima, a tako i unutar opće populacije.

S razlogom je nazvan „veliki imitator“. Nespecifični simptomi (glavobolja, znojenje, palpitacije i sl.) pospješuju zakašnjelo postavljanje prave i pravovremene dijagnoze. Uvelike je otežana dijagnostika i time što se dio pacijenata prvotno prezentira asimptomatski. Nadalje, jedan od izazova predstavlja i ograničena dostupnost metoda potrebnih za detekciju. Biokemijski testovi nisu uvijek dostupni svim laboratorijima jednako kao što dostupnost i liste čekanja na određene slikovne pretrage mogu predstavljati problem. Nadalje, otežavajući faktor može biti i problematika otkrivanja tumora koji su još uvijek malih dimenzija ili su smješteni izvan nadbubrežne žlijezde.

Donedavno se nije razumjela enormna uloga genetike u onkogenezi te se vodilo po „pravilu 10%“ gdje se smatralo kako je tek 10% feokromocitoma nasljednog karaktera. Napredak u genetici i profiliranju ekspresije gena unaprijedio je razumijevanje PPGL-a. PPGL se danas smatra jednim od najčešće naslijeđenih tumora (vjeruje se da je čak 30-40% nasljednog karaktera). Stoga, mogu biti i dio genetskih sindroma (primjerice MEN-2). Genetička testiranja omogućila su nam lakši probir te su pružila veće mogućnosti za planiranje liječenja i praćenja pacijenata. Bitno je naglasiti utjecaj na članove obitelji pacijenata s nasljednim tumorima kojima se također može prevenirati razvoj stanja opasnog po život te spriječiti potencijalni smrtni ishod.

Osim navedenog, smatra se da je postotak tumora izvan srži adrenalne žlijezde veći od 10% (oko 15-25%) te da je i metastatski potencijal viši nego što se prethodno vjerovalo.

U literaturi je dosljedan nalaz da pravovremena dijagnoza i pravilna intervencija mogu značajno smanjiti morbiditet i mortalitet. Osim zahtjevne identifikacije tumora, pacijenti s PPGL-om se susreću i s mnogim terapijskim izazovima. Velik broj pacijenata rezistentan je na liječenje hipertenzije standardnim antihipertenzivima, pogotovo tijekom hipertenzivnih epizoda u kojima se izluči puno katekolamina u kratkom vremenu.

Posebno je izazovno ukoliko pacijent uđe u stanje feokromocitomske multisistemne krize. Zahvaćenost multiplih organskih sustava i razvoj ostalih komplikacija bilježi visoku stopu smrtnosti.

Nadalje, neizbježno je spomenuti ulogu pažljivog doziranja lijekova u preoperativnoj pripremi. Obično je jedna od kontraindikacija davanja anestezije prisutnost feokromocitoma. Shodno tome, kako je jedina učinkovita terapija ekscizija tumora, pažljivo liječenje alfa i (po potrebi) beta blokatorima nužnost je prije operativnog zahvata. Operativni pristup osim što je rizičan zbog djelovanja katekolamina, postoji i rizik od hipotenzije zbog naglog smanjenja količine

katekolamina nakon ekstrakcije tumorske tvorbe. Kirurški pristup može biti otežan i kod tumora većih dimenzija ili tumora smještenih na teško dostupnim područjima. Isto tako, problematični mogu biti i metastatski tumori koji zahtijevaju angažman većeg broja medicinskih stručnjaka.

Budući da postoji opasnost od recidiva nakon operacije, potrebno je praćenje. Ovisno o stanju pacijenta (na temelju individualne kliničke slike, tipa tumora te drugih čimbenika), potrebno je personalizirano dugoročno praćenje - pogotovo u pacijenata koji iz nekog razloga nisu mogli biti kandidati za operativni zahvat. Kod pacijenata s metastatskim te kompliciranijim ili kasnije dijagnosticiranim PPGL-om, često je potreban multimodalni pristup koji zahtijeva i multidisciplinarni tim.

Sa strane medicinskih djelatnika, mnogi literaturni navodi spominju potrebu za uspostavljanjem unificiranih protokola, potrebu za većom dostupnosti terapije i dijagnostike te potrebu za daljnjim istraživanjima. Dosadašnja otkrića dovela su do saznanja o određenim mutacijama te se radi na razvoju farmakoloških opcija liječenja. Određene opcije još nisu široko dostupne te pacijent ovisi o dostupnosti na lokaciji gdje dobiva zdravstvenu skrb. Financiranje istraživanja rjeđih bolesti i tumora su uvijek ograničena te idu u korist češćih bolesti.

Unutar literature često se spominje potreba za razvojem boljeg sustava za stratifikaciju rizika od metastatske diseminacije. Iako su se dosad ponajviše koristili PASS i GAPP, razvio se sustav COPPS koji zasad djeluje obećavajuće. No, potrebna su daljnja istraživanja.

Na kraju svega, potrebno je uzeti u obzir i pacijentov pogled na njegovu bolest. Saznanje o genetskim mutacijama, prilagodbe načina života, pristup adekvatnoj skrbi te vrijeme i novac uloženi u izlječenje igraju dodatnu ulogu u borbi protiv svih čimbenika koje prisutnost tumora

nosi sa sobom. Potrebna su još mnoga istraživanja te unaprjeđenje i veća dostupnost suvremenih dijagnostičko-terapijskih opcija.

## 5. ZAKLJUČCI

Feokromocitom je uistinu i dijagnostički i terapijski izazov.

Mnoge karakteristike ga čine dijagnostičkim izazovom. Radi se o rijetkoj bolesti koja se prezentira simptomima tipičnim i za mnoga druga stanja (glavobolje, palpitacije i sl.). Shodno tome, zaslužio je naziv „veliki imitator“. Ponekad se pojavljuje i asimptomatski. Problematika leži i u dostupnosti biokemijskih testova te potrebnih slikovnih tehnika. Prilikom lokalizacije tumora, potrebno je na umu imati i mogućnost metastatske diseminacije. Istraživanja navode potrebu za unifikacijom protokola te potrebu za postavljanjem specifičnog sistema za procjenu rizika od mestaziranja.

S terapijske strane, feokromocitom predstavlja izazov na nekoliko razina. Budući da je najbolja dugoročna opcija za pacijenta ekscizija tumora, potrebna je preoperativna priprema bez koje se ne može pristupiti zahvatu. Kako je jedna od glavnih intraoperacijskih komplikacija moguća fluktuacija arterijskog tlaka prilikom davanja anestezije te djelovanja na intraabdominalni tlak, potrebno je preoperativno liječenje alfa blokatorima (te po potrebi beta blokatorima). Isto tako, može biti problematična promjena krvnog tlaka nakon ekstrakcije tumorske tvorbe iz razloga što dolazi do nagle hipotenzije uslijed uklanjanja adrenergičkog stimulusa. Za liječenje pacijenata kod kojih nije moguća ekscizija ili imaju metastaze potrebna su još mnoga istraživanja kako bi se došlo do opcija koje bi imale bolje ishode.

## 6. SAŽETAK

Feokromocitomi i paragangliomi (PPGL), rijetka su vrsta neuroendokrinih tumora, nastalih iz kromafinih stanica srži nadbubrežne žlijezde te simpatičkih ganglija. Klinička prezentacija se temelji na epizodnoj ili kontinuiranoj hiperprodukciji katekolamina koja se može manifestirati hipertenzivnim krizama i/ili perzistentnom arterijskom hipertenzijom. Simptomi su najčešće nespecifični (hipertenzija, dijaforeza, palpitacije i sl.) te se lako mogu pripisati drugim stanjima - razlog zašto je feokromocitom dobio naziv „veliki imitator“. Dio pacijenata je asimptomatski. Unatoč tome, prisustvo feokromocitoma može imati kardiovaskularne, cerebrovaskularne te mnoge druge negativne posljedice. Može se prezentirati i kao životno ugrožavajuće stanje sa multiorganskim zatajenjem. Nakon postavljanja početne sumnje na PPGL, potrebno je provesti biokemijske testove s ciljem određivanja koncentracije metanefrina i njihovih metabolita u plazmi ili urinu. Dodatno tome, uzima se detaljna obiteljska anamneza te se ispituje potencijalna prisutnost nasljednog sindroma povezanog s feokromocitomom. Smatra se da je čak 10-25% slučajeva nasljedno; najčešće unutar sindroma: MEN-2, neurofibromatoze te von Hippel Lindau. Zahvaljujući razvoju genetičkih testiranja uspješno su dokazane mnoge mutacije. Stoga se u novijim literaturnim navodima i opisuje kao jedan od najčešćih nasljednih tumora. Terapija izbora je laparoskopska adenektomija. S obzirom na rizik fluktuacije arterijskog tlaka, prethodno je potrebno uvesti blokatore  $\alpha$  adrenergičkih receptora (te po potrebi i  $\beta$ ). Trenutno su mnoge ciljane terapije u fazi istraživanja. Potrebno je dugoročno praćenje zbog rizika od recidiva i metastaza.

Ključne riječi: feokromocitom, paragangliom, katekolamini, srž nadbubrežne žlijezde, nasljedni sindromi



## 7. SUMMARY

Pheochromocytomas and paragangliomas (PPGL) are a rare type of neuroendocrine tumors, arising from chromaffin cells of the adrenal medulla and sympathetic ganglia. The clinical presentation is based on episodic or continuous hyperproduction of catecholamines, which can be manifested by hypertensive crises and/or persistent arterial hypertension. The symptoms are mostly non-specific (hypertension, diaphoresis, palpitations, etc.) and can easily be attributed to other conditions - the reason why pheochromocytoma was called the "great imitator". Some patients are asymptomatic. Despite this, the presence of pheochromocytoma can have cardiovascular, cerebrovascular and many other negative consequences. It can also be presented as a life-threatening condition with multiorgan failure. After the initial suspicion of PPGL, it is necessary to carry out biochemical tests with the aim of determining the concentration of metanephrines and their metabolites in plasma or urine. In addition, a detailed family history is taken and the potential presence of a hereditary syndrome associated with pheochromocytoma is investigated. As many as 10-25% of cases are thought to be hereditary; most often within the syndrome: MEN-2, neurofibromatosis and von Hippel Lindau. Thanks to the development of genetic testing, many mutations have been successfully proven. Therefore, in recent literature, it is described as one of the most common hereditary tumors. The therapy of choice is laparoscopic adrenalectomy. Considering the risk of arterial pressure fluctuation, it is necessary to introduce blockers of  $\alpha$  adrenergic receptors (and  $\beta$  if necessary). Currently, many targeted therapies are in the research phase. Long-term follow-up is necessary due to the risk of recurrence and metastasis.

Key words: pheochromocytoma, paraganglioma, catecholamines, adrenal medulla, hereditary syndromes

## 8. LITERATURA

1. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocrine Regulations*. 2019; 53(3):191–212.
2. National Cancer Institute. Pheochromocytoma - National Cancer Institute [Internet]. www.cancer.gov. 2020. [citirano 2.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/pediatric-adult-rare-tumor/rare-tumors/rare-endocrine-tumor/pheochromocytoma>
3. Aygun N. Pheochromocytoma and paraganglioma: from Epidemiology to Clinical Findings. *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital* [Internet]. 2020 [citirano 2.6.2024.];54(2): 159–168. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326683/>
4. Fishbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genetics* [Internet]. 2012 [citirano 2.6.2024.];205(1-2):1–11. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429592/>
5. Bausch B, Tischler AS, Schmid KW, Leijon H, Eng C, Neumann HPH. Max Schottelius: Pioneer in Pheochromocytoma. *Journal of the Endocrine Society* [Internet]. 2017 [citirano 2.6.2024.];1(7):957–64. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5689150/>
6. Else T. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Pheochromocytoma, paraganglioma and genetic syndromes: a historical perspective. *Endocrine-Related Cancer*. 2015;22(4):T147–59.
7. Manger WM. An Overview of Pheochromocytoma: History, Current Concepts, Vagaries, and Diagnostic Challenges. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1073(1):1–20.

8. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Deyrup AT, Das A. Robbins & Kumar's Basic Pathology. 11th izd. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Deyrup AT, editors. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022.
9. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology. 14. izd. New York: Mc Graw Hill Education; 2016.
10. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyerova anatomija čovjeka. 1. izd. Zagreb: Golden marketing - Tehnička knjiga; 2009.
11. Nicolaidis NC, Willenberg HS, Bornstein SR, Chrousos GP. Adrenal Cortex: Embryonic Development, Anatomy, Histology and Physiology. Endotext [Internet]. 2000 [citirano 2.6.2024.] Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278945/>
12. Al Subhi AR, Boyle V, Elston MS. Systematic Review: Incidence of Pheochromocytoma and Paraganglioma Over 70 Years. Journal of the Endocrine Society. 2022;6(9).
13. Marušić R, Turk T, Degmečić D, Bačun T. Feokromocitom: put od prvih simptoma do dijagnoze - prikaz slučaja. Medicina Fluminensis [Internet]. 2021 [citirano 02.06.2024.];57(1):81-86. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/365340>
14. Rončević T, Željковиć-Vrkić T, Kos J, Fištrek M. Feokromocitom – dijagnostički i terapijski izazov koji traje. Medicus [Internet]. 2007 [citirano 02.06.2024.];16(2):205-210. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/51424>
15. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America [Internet]. 2011 [citirano 2.6.2024.];40(2):295–311. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3094542/>

16. Pheochromocytoma and Paraganglioma - Risk Factors [Internet]. Cancer.net. 2019.  
Dostupno na: <https://www.cancer.net/cancer-types/pheochromocytoma-and-paraganglioma/risk-factors>
17. Grossman AB. HeMED - Feokromocitom [Internet]. hemed.hr. [citirano 2.6.2024.].  
Dostupno na: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=15007>
18. Lefebvre M, Foulkes WD. Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update. *Current Oncology*. 2013;21(1):8.
19. HeMED - 7. Bolesti žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem [Internet]. hemed.hr. [citirano 2.6.2024.]. Dostupno na:  
<https://hemed.hr/Default.aspx?sid=21141#SRZNADBUBREZNIH>
20. Zhang J, Li M, Pang Y, Wang C, Wu J, Cheng Z, i sur. Genetic Characteristics of Incidental Pheochromocytoma and Paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022;107(5):e1835–42.
21. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M, i sur. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2021 [citirano 2.6.2024.];43(2); 199–239. Dostupno na:  
<https://academic.oup.com/edrv/article/43/2/199/6306512?login=false>
22. Farrugia F, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, i sur. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocrine Regulations*. 2017;51(3):168–81.
23. Tischler AS. Pheochromocytoma and Extra-adrenal Paraganglioma: Updates. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2008 Aug 1;132(8):1272–84.
24. Stefano La Rosa, Uccella S. *Endocrine Pathology*. Encyclopedia of pathology. Springer International Publishing; 2022.

25. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, editors. Patologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
26. Mubarik A, Aeddula NR. Cancer, Chromaffin Cell (Pheochromocytoma) [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 2.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535360/>
27. José Viana Lima, Kater CE. The Pheochromocytoma/Paraganglioma syndrome: an overview on mechanisms, diagnosis and management. International Braz J Urol. 2023;49(3):307–19.
28. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to Separate Benign From Malignant Neoplasms. The American Journal of Surgical Pathology. 2002;26(5):551–66.
29. Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, de Krijger RR, Tischler A. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. Endocrine Pathology. 2022;33(1):90–114.
30. Gaillard F, Weerakkody Y, Bawazeer A, et al. Pheochromocytoma. [Internet] Radiopaedia.org. 2010 [citirano 2.6.2024.]; Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/phaeochromocytoma-1?lang=us>
31. Kimura N, Takekoshi K, Naruse M. Risk Stratification on Pheochromocytoma and Paraganglioma from Laboratory and Clinical Medicine. Journal of Clinical Medicine. 2018;7(9):242.
32. Pierre C, Mikaël Agopiantz, Laurent Brunaud, Shyue-Fang Battaglia-Hsu, Max A, Pouget C, et al. COPPS, a composite score integrating pathological features, PS100 and SDHB losses, predicts the risk of metastasis and progression-free survival in pheochromocytomas/paragangliomas. Virchows Archiv. 2019;474(6):721–34.

33. Katzung BG, editor. Basic & Clinical Pharmacology. 14. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
34. Gupta PK, Marwaha B. Pheochromocytoma [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589700/>
35. Panagiota Anyfanti, Konstantinos Mastrogiannis, Lazaridis A, Konstantinos Tasios, Despoina Vasilakou, Anastasia Kyriazidou, et al. Clinical presentation and diagnostic evaluation of pheochromocytoma: case series and literature review. Clinical and Experimental Hypertension. 2023;45(1).
36. Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(8):2435.
37. Mayo Clinic. How high blood pressure can affect your body [Internet]. Mayo Clinic. 2022 [citirano 2.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/high-blood-pressure/art-20045868>
38. Thekekara J, Atchayaa Gunasekharan, Kwon Y, Memon N, Hackworth JN. Catecholamine-induced cardiomyopathy and multiple organ failure in pheochromocytoma. Journal of community hospital internal medicine perspectives. 2020;10(5):480–2.
39. Ondřej Petrák, Zuzana Krátká, Holaj R, Matěj Zítek, Thi Nguyen Nikrýnová, Judita Klímová, et al. Cardiovascular Complications in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Does Phenotype Matter? Hypertension. 2024;81(3):595–603.
40. Y-Hassan S, Falhammar H. Pheochromocytoma- and paraganglioma-triggered Takotsubo syndrome. Endocrine. 2019;65(3):483–93.

41. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *The Lancet*. 2005;366(9486):665–75.
42. Muth A, Crona J, Gimm O, Elmgren A, Filipsson K, Stenmark Askmalm M, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Journal of Internal Medicine*. 2018;285(2):187-204
43. Currás-Freixes M, Piñeiro-Yáñez E, Montero-Conde C, María Apellániz-Ruiz, Calsina B, Mancikova V, i sur. PheoSeq. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2017 Jul 1;19(4):575–88.
44. Laurene Ben Aim, Pascal Pigny, Luis Jaime Castro-Vega, Alexandre Buffet, Amar L, Jérôme Bertherat, et al. Targeted next-generation sequencing detects rare genetic events in pheochromocytoma and paraganglioma. 2019;56(8):513–20.
45. Ilanchezhian M, Jha A, Pacak K, Del Rivero J. Emerging Treatments for Advanced/Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Current Treatment Options in Oncology* [Internet]. 2020 [citirano 2.6.2024.];21(11):85. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456409/>
46. Fishbein L, Orlowski R, Cohen D. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Review of Perioperative Management of Blood Pressure and Update on Genetic Mutations Associated With Pheochromocytoma. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013;15(6):428–34.
47. Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version - National Cancer Institute [Internet]. [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov). 2010 [citirano 2.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/pheochromocytoma/hp/pheochromocytoma-treatment-pdq>

48. Guyton AC, Hall JE. 13. izd. Andreis I, Kukolja Taradi S, Taradi M, editori. Zagreb:  
Medicinska naklada; 2017.



## 9. ŽIVOTOPIS

Lea Vrhovnik rođena je 23.04.1999. u Zagrebu. Od 2005. godine živi u Svetom Križu Začretju. Pohađala je OŠ Sveti Križ Začretje paralelno uz Osnovnu glazbenu školu pri OŠ Ksavera Šandora Gjalskog Zabok (klavir).

2014. upisala je Gimnaziju Antuna Gustava Matoša u Zaboku, smjer opće gimnazije.

2018. upisala je integrirani prijediplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studiranja sudjelovala je na „NeuRi“ kongresu te objavila rad kao koautor u časopisu „American Journal of Biomedical Science & Research“.

U slobodno vrijeme se bavi digitalnim i tradicionalnim crtanjem te izradom minijaturnih skulptura.