

Prikaz serije bolesnika liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb zbog malignog feokromocitoma

Mišak, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:314761>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-08**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

IVANA MIŠAK

**Prikaz serije bolesnika liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb zbog
malignog feokromocitoma**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KRATICA

CT - kompjuterizirana tomografija (*engl.* computed tomography)

CVD - ciklofosamid, vinkristin, dakarbazin (*engl.* cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine)

GAPP - skala stratificiranja feokromocitoma nadbubrežne žlijezde

HU - Hounsfielddove jedinice (*engl.* Hounsfield Units)

HVA - homovanilna kiselina (*engl.* homovanillic acid)

KBC - klinički bolnički centar

MEN - multipla endokrina neoplazija (*engl.* multiple endocrine neoplasia)

MIBG - meta-jod-benzilguanidin (*engl.* meta-iod-benzylguanidine)

MR - magnetska rezonanca (*engl.* magnetic resonance)

NANETS - sjevernoameričko udruženje za neuroendokrine tumore
(*engl.* North American Neuroendocrine Tumor Society)

NF₁ - tumor-supresorski gen

PASS - skala stratificiranja feokromocitoma nadbubrežne žlijezde

PET - pozitron emisijska tomografija (*engl.* positron emission tomography)

RET - protoonkogen

RFA - radiofrekventna ablacija (*engl.* radiofrequency ablation)

SDH - sukcinat dehidrogenaza (*engl.* succinate dehydrogenase)

SŽS - središnji živčani sustav

TMEM₁₂₇ - tumor supresorski gen

VHL - von Hippel-Lindau sindrom (*engl.* von Hippel-Lindau syndrome)

VMA - vanilmandelična kiselina (*engl.* vanillylmandelic acid)

WHO - svjetska zdravstvena organizacija (*engl.* World Health Organization)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija	
1.2. Etiologija	
1.3. Patofiziologija	
1.4. Patologija	
1.5. Klinička slika	
1.6. Dijagnostički postupci	
1.6.1. Biokemijske pretrage	
1.6.2. Morfološke pretrage	
1.6.3. Genetsko testiranje	
2. CILJ RADA	9
3. ISPITANICI I METODE	10
4. REZULTATI	11
5. RASPRAVA	15
6. ZAKLJUČAK	17
7. ZAHVALA	18
8. LITERATURA	19
9. ŽIVOTOPIS	22

SAŽETAK

Prikaz serije bolesnika liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb zbog malignog feokromocitoma

Ivana Mišak

Feokromocitomi su rijetki tumori, uglavnom benignog karaktera, no u 10% slučajeva javljaju se maligni feokromocitomi. Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije, dijagnoza malignih feokromocitoma temelji se na dokazu metastaza u nekromafino tkivo udaljeno od tumora poput limfnih čvorova, kosti, jetre, pluća, mozga i drugdje. Temeljem isključivo histoloških parametara nije moguće postaviti dijagnozu malignosti, iako je kod malignih feokromocitoma izraženija mitotička aktivnost, stanična atipija ili vaskularna invazija. Maligni feokromocitomi rastu razmjerno sporo, a bolesnici umiru od komplikacija na srcu i krvnim žilama.

Cilj ovog rada je prikazati karakteristike bolesnika s malignim feokromocitomom, modalitete liječenja i ishod liječenja te ih usporediti s rezultatima sličnih studija.

Korišteni su podaci o bolesnicima liječenim u Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podaci su prikupljeni iz bolničke baze podataka.

Analizirano je osam bolesnika, 4 žene i 4 muškarca. Prosječna dob u kojoj je postavljena dijagnoza u žena je bila 56.5 godina, a u muškaraca 49.4 godine. U pet bolesnika (63.5%) primarno sjelo tumora bila je nadbubrežna žlijezda, a u tri (36.5%) primarni tumor nađen je u kromafinom tkivu izvan nadbubrežne žlijezde (abdomen, toraks). Primarni tumor (medijan veličine 7 cm) je u svih bolesnika kirurški otklonjen. Poslijeoperacijski su svi praćeni (medijan praćenja je 61 mjesec), a medijan do pojave metastaza bio je 21 mjesec. U tri (37.5%) bolesnika su metastaze bile prisutne pri postavljanju dijagnoze. Najčešće sjelo metastaza je bila jetra, zatim limfni čvorovi, kosti i pluća, a druga linija liječenja je provedena radioterapijom s MIBG-131 u 7 (87.5%) bolesnika, a u 4 (50%) bolesnika u kombinaciji s kemoterapijom. Tijekom praćenja dvoje bolesnika je umrlo zbog proširene maligne bolesti.

Ovim istraživanjem pokazano je da samo kontinuirano poslijeoperacijsko praćenje bolesnika s feokromocitomom odnosno paragangliomom može otkriti metastasku bolest. U svih je provedena individualna klinička procjena razvoja bolesti te su liječeni i praćeni prema smjernicama priznatim u svijetu.

KLJUČNE RIJEČI: feokromocitom, metastaze, modaliteti liječenja

SUMMARY

A review of a series of patients treated at the University Hospital Center Zagreb for malignant pheochromocytoma

Ivana Mišak

Pheochromocytomas are rare tumors, mostly benign, but in 10% of cases malignant pheochromocytomas occur. According to the World Health Organization, the diagnosis of malignant pheochromocytomas is based on evidence of metastases to necromaphilic tissue away from tumor such as lymph nodes, bones, liver, lungs, brain and elsewhere. Based exclusively on histological parameters, it is not possible to diagnose malignancy although mitotic activity, cell atypia or vascular invasion are more expressed in malignant pheochromocytomas. Malignant pheochromocytomas grow relatively slowly and patients die from complications of the heart and blood vessels.

The aim of this study was to present the characteristics of patients with malignant pheochromocytoma, treatment modalities and treatment outcome, and to compare them with the results of similar studies.

Data of patients treated at the Department of Endocrinology of the Clinic for Internal Medicine of the Clinical Hospital Center Zagreb was used. Data was collected from the hospital database.

Eight patients, 4 women and 4 men, were analyzed. The mean age at which diagnosis was made in women was 56.5 years and in men 49.4 years. In five patients (63.5%) the primary site of the tumor was the adrenal gland and in three (36.5%) tumor was found in chromaphilic tissue outside the adrenal gland (abdomen, thorax). The primary tumor (median size 7 cm) was surgically removed in all patients. Postoperatively, all were monitored (median follow-up was 61 months) and the median to metastases was 21 months. In three (37.5%) patients metastases were present at diagnosis. The most common site of metastases was the liver, followed by lymph nodes, bones and lungs, and the second line of treatment was performed with MIBG-131 radiotherapy in 7 (87.5%) patients and in 4 (50%) patients in combination with chemotherapy. During follow-up, two patients died of widespread malignancy.

This study showed that only continuous postoperative monitoring of patients with pheochromocytoma or paraganglioma can detect metastatic disease. All of them underwent an individual clinical assessment of the development of the disease and were treated and monitored according to guidelines recognized worldwide.

KEYWORDS: pheochromocytoma, metastases, treatment modalities

1. UVOD

Feokromocitom je tumor kromafinih stanica neuroektodermalnog porijekla koji luči katekolamine te nastaje u srži nadbubrežne žlijezde ili simpatičkim ganglijima (ekstradermalni feokromocitomi ili paragangliomi). Tumor koji luči katekolamine rijetko može nastati u karotidnim tjelešcima (kemodektom) ili u postganglijskim neuronima (ganglioneuroma) (1). Njihova godišnja incidencija u općoj populaciji kreće se od 2 do 8 osoba na milijun stanovnika (2). Tumor se najčešće dijagnosticira u četrdesetim godinama života iako se može javiti u djetinjstvu ili u starijoj životnoj dobi. Tumori su maligni u 10% slučajeva. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) maligni feokromocitom se definira invazijom u okolne strukture i metastazama u nekromafine organe (3), međutim prema ažuriranim podacima WHO klasifikacije endokrinih tumora (4. izdanje 2017.), svi feokromocitomi i paragangliomi mogli bi imati metastatski potencijal jer se na osnovi histološkog nalaza teško može govoriti o malignosti tumora (4). Maligni feokromocitom karakterizira heterogenost uključujući mjesto primarnog tumora, genetsku predispoziciju, hormonsku sekreciju i metastatske organe (5).

1.1. Epidemiologija

Feokromocitomi su rijetki tumori koji se javljaju u manje od 1% svih osoba s povišenim krvnim tlakom. Ti se tumori najčešće javljaju u osoba starih između 30 i 50 godina, a javljaju se i u žena i u muškaraca. Prava učestalost feokromocitoma nije poznata. U mnogih osoba s feokromocitomom tijekom života tumor nije dijagnosticiran, a nađe se u 0.05% obduciranih kao slučajan nalaz (3). Dijagnozu nije lako postaviti, bolest se često previdi kao što se često postavi i pogrešna dijagnoza pa bolest nosi epitet "veliki oponašatelj" (6). Važna je pravovremena dijagnostika jer feokromocitomi imaju visoku smrtnost ako se na vrijeme ne prepoznaju.

1.2. Etiologija

U većini slučajeva uzrok feokromocitoma nije poznat. Većina slučajeva događa se nasumično, iz nepoznatih razloga. U otprilike 25-35% slučajeva feokromocitomi se mogu naslijediti kao autosomno dominantno svojstvo. Neki nasljedni slučajevi mogu se javiti kao dio većeg poremećaja kao što je multipla endokrina neoplazija tipa 2A i 2B (MEN 2A i 2B), Von Hippel-Lindauov sindrom (retinalna i cerebralna hemangioblastoza), u Von Recklinghausenovoj neurofibromatozi (neurofibromatoza tip 1) ili obiteljski sindromi paraganglioma tipa 1, 2, 3 ili 4 ili kao obiteljski izolirani feokromocitom (7). Pojedinci s

izoliranim nesindromnim feokromocitomom mogu imati genetsku predispoziciju za razvoj poremećaja. Osoba koja je genetski predisponirana nekom poremećaju nosi mutirani gen za bolest, ali ona se možda neće izraziti ako nije aktivirana ili "aktivirana" pod određenim okolnostima. Neke od ovih okolnosti mogu se dogoditi slučajno kao rezultat spontane genetske promjene tj. nove mutacije (7).

Istraživanjem je utvrđeno da feokromocitomi mogu biti uzrokovani mutacijom jednog od najmanje deset različitih gena (7). MEN 2A i 2B posljedica su mutacije protoonkogenog RET. U Von Hippel-Lindauovoj bolesti (VHL) gubitak funkcije VHL tumor-supresorskog gena povezan je s nastankom tumora. U neurofibromatozi dolazi do mutacije tumor-supresorskog gena NF₁. Mutacija protoonkogenog RET te VHL tumor-supresorskog gena rijetko se nalazi u sporadičnim feokromocitomima. Uzrok nasljednih paraganglioma u obiteljskom paraganglijskom sindromu je mutacija gena koji kodira podjedinicu enzima B i D sukcinat-dehidrogenaze (SDHB, SDHD), a smješteni su obično na vratu i glavi (tumor karotidnih tjelešaca, glomus tumor). Nasljedni oblik feokromocitoma vezan je za mutaciju gena SDHB, SDHD ili VHL (1,7).

1.3. Patofiziologija

Tumor luči velike količine adrenalina i noradrenalina, trajno ili povremeno, u različitom omjeru. Noradrenalin se obično luči jače nego u normalnoj nadbubrežnoj žlijezdi. Klinička slika i metaboličke promjene u bolesnika uzrokovane su viškom katekolamina. Bolesnici imaju stalno ili povremeno povišen krvni tlak. Osim tvrdokorne hipertenzije javljaju se paroksizmi povišenja krvnog tlaka praćeni tahikardijom, glavoboljom, znojenjem i crvenilom kože lica i tijela. Višak adrenalina uzrokuje hiperglikemiju kao rezultat oslobađanja glukoze iz jetre, zakočenje oslobađanja inzulina te poticanje mišićne glikogenolize s pojačanim oslobađanjem mliječne kiseline. Mliječna kiselina nadalje služi kao supstrat za glukoneogenezu u jetri. Neposrednim djelovanjem hormona na masno tkivo i smanjenjem koncentracije inzulina pojačana je lipoliza (8). Nije posve jasno kako dolazi do oslobađanja katekolamina budući da tumori nemaju simpatičku inervaciju. Moguće je da su promjene protoka krvi i nekroza tumora važne za naglo oslobađanje i ulazak katekolamina u cirkulaciju (1).

1.4. Patologija

Feokromocitom je očahuren, sivkastoružičasti tumor. U većim tumorima vide se krvarenja, cistična degeneracija i centralni ožiljci. Naziv kromofobni tumori potječe od tamnosmeđe boje na reznoj plohi tumora nakon polijevanja otopinom dikromata. Mikroskopski su vidljive tumorske stanice raspoređene u gnijezda ili tračke odvojene vezivnim trabekulama koje su dobro prokrvljene i stvaraju lobularne nakupine. Izražen je stanični polimorfizam, a mogu se vidjeti i multinuklearne tumorske orijaške stanice. Elektronskim mikroskopom vidljiva su citoplazmatska zrnca koja imaju tamni središnji dio odvojen od limitirajuće membrane svijetlim rubom. Zrnca sadrže katekolamine koji se mogu prikazati imunohistokemijskim bojenjima (9).

Budući da dobroćudni i zloćudni feokromocitomi mogu imati isti histološki izgled objavljeni su mnogi radovi kojima su patolozi izvijestili o morfološkim, imunohistokemijskim i drugim značajkama u korelaciji s metastatskim potencijalom feokromocitoma ili paraganglioma. Ti radovi nisu pokazali praktičnu korist jer ni jedan pojedinačni nalaz nije bio dovoljno dobar da odbaci sumnju i potvrdi benignost tumora (10). Na temelju konvencionalnih histoloških kriterija uvedena su dva bodovna sustava. Skala skaliranja nadbubrežne žlijezde PASS, predložena od Thompsona 2002.godine, određuje zloćudnost na temelju konvencionalnih histoloških kriterija te pridaje manje prognostičkog značaja vaskularnoj i kapsularnoj invaziji. Ona boduje rast, nekrozu i karakteristike proliferacijskog rasta. Skala za nadbubrežni feokromocitom i paragangliom GAPP predložena od Kimure i suradnika 2014. godine bazira se na PASS skali te pored histoloških parametara uključuje imunohistokemijske i kliničke parametre (11).

Iako je opće prihvaćeno da je povećani rizik od metastaza povezan s visokom proliferativnom aktivnošću, invazivnim rastom, povećanim brojem stanica, velikim tumorskim gnijezdima i komedo-nekrozom i dalje je teško predvidjeti kliničko ponašanje pojedinih tumora. Za sada nema niti jedne sheme stratifikacije rizika koja bi bila u općoj primjeni (12).

1.5. Klinička slika

Bolest može biti asimptomatska i otkriva se sasvim slučajno na obdukciji. Simptomatska bolest karakterizirana je šarolikošću simptoma koji se javljaju i u drugim bolestima. Povišen krvni tlak najčešći je nalaz povezan s feokromocitomom, a on se može održati ili se povremeno javljati u paroksizmima različite učestalosti i trajanja te nije istovjetan u svih bolesnika (6). Zbog pretjerane sekrecije katekolamina, a u nekim slučajevima i dopamina javlja se mnoštvo simptoma od kojih je najčešći trijas: glavobolja, palpitacije i znojenje.

Paroksizmi u 80% bolesnika traju manje od jednog sata, ali mogu trajati manje od minute ili više od tjedan dana. Oni mogu biti potaknuti različitim oblicima stresa poput kirurškog zahvata ili anestezije, intenzivnog psihičkog napora, pušenja te palpacije lumbalne regije (3). Karakteristična je paroksizmalna hipertenzija rezistentna na liječenje, no važno je naglasiti da se javlja u svega 30% slučajeva (6).

Dodatni simptomi koji se javljaju rjeđe mogu uključivati bol u prsima ili trbuhu, mučninu, povraćanje, proljev, opstipaciju, blijedilo kože, slabost i gubitak težine. Mogu se javiti napadi tjeskobe ili strepnje. Pojedini bolesnici mogu doživjeti ekstremni pad krvnog tlaka pri naglom ustajanju što ponekad rezultira vrtoglavicom (ortostatska hipotenzija). Osobe s feokromocitomom mogu imati poteškoće u metabolizmu ugljikohidrata i mogu razviti dijabetes (13,14).

Neprepoznati i neliječeni feokromocitomi mogu u bolesnika napredovati i izazvati ozbiljne po život opasne komplikacije uključujući kardiomiopatiju, miokarditis, cerebralno krvarenje ili edem pluća. U nekih neliječenih bolesnika postoji rizik od razvoja moždanog udara ili srčanog infarkta (14).

1.6. Dijagnostika

Na feokromocitom može se posumnjati temeljem detaljne anamneze bolesnika (uključujući postojanje feokromocitoma u obitelji), pojavnosti hipertenzije prije dvadesete i nakon pedesete godine života, temeljitom kliničkom procjenom i uočavanjem karakterističnih simptoma (paroksizmalni napadi, hipertenzija rezistentna na uobičajeno liječenje). Analiza krvi i urina može potvrditi dijagnozu feokromocitoma otkrivanjem povišenih vrijednosti katekolamina ili njihovih metabolita metanefrina i normetanefrina u plazmi i urinu (15).

1.6.1. Biokemijske pretrage

Dijagnoza feokromocitoma se postavlja pomoću biokemijskih pretraga. Niti jedan pojedinačni test nema 100%-tnu osjetljivost ili specifičnost u postavljanju dijagnoze feokromocitoma (15,16).

Osjetljivost nalaza visokih vrijednosti slobodnih metanefrina u plazmi (tj. metanefrina i normetanefrina, metilnih metabolita adrenalina i noradrenalina) ide do 99% i pouzdanija je od nalaza adrenalina i noradrenalina jer su razine metanefrina stabilne, a katekolamini se luče intermitentno. Ipak izrazito povećanje noradrenalina u plazmi je skoro dijagnostično.

Metanefrini u mokraći su manje specifični od plazmatskih, ali osjetljivost je do 95% pa 2 do 3 normalna nalaza praktički isključuju feokromocitom (17). Mjerenje adrenalina i noradrenalina u mokraći je podjednako pouzdano. Glavni urinarni metaboliti katekolamina su metanefrini te vanilmandelična kiselina (VMA) i homovanilna kiselina (HVA). U zdravih ljudi izlučuju se minimalne količine tih tvari. Povećano lučenje katekolamina i njihovih metabolita je intermitentno u bolesnika s feokromocitomom i neuroblastomom, ali se povećana ekskrecija ovih spojeva nalazi i u drugim poremećajima (dehidracija, koma, apneja u snu) ili u stresu. Uobičajena je pretraga kod sumnje na feokromocitom određivanje metanefrina i normetanefrina u 24-satnom urinu. U bolesnika s visokom vrijednošću katekolamina u plazmi dolazi u obzir supresijski test pomoću klonidina, ali je i to danas rijetko potrebno.

Volumen krvi je smanjen pa se u bolesnika s feokromocitomom nađu lažno visoke vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Također se mogu naći povišene vrijednosti šećera u krvi i glikozurija. Može se razviti i šećerna bolest s visokim vrijednostima masnih kiselina i glicerola.

1.6.2. Morfološke pretrage

Tek nakon biokemijske potvrde feokromocitoma pristupa se slikovnoj evaluaciji tumora. Kompjuterizirana tomografija (CT) i magenetska rezonancija (MR) omogućuju prikaz lokalizacije tumora i identifikaciju metastatskih lezija. Na CT-u se feokromocitom najčešće uočava kao heterogena i gusta lezija (18). Kako bi se feokromocitom razlikovao od adenoma koji sadrže obilnu intracelularnu mast, mjeri se intenzitet tvorbe. Kod adenoma bogatih mašću denzitet će biti manji od 10 HU (Hounsfield-ove jedinice - mjera za denzitet) te se može pouzdano isključiti feokromocitom. Međutim, ako je denzitet veći od 10 HU diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir adenom siromašan mašću koji se od feokromocitoma razlikuje brzim ispiranjem kontrasta na odgođenim CT presjecima (18). MR jasnije prikazuje anatomske detalje i vaskularne strukture, ali ne identificira tumore male dimenzije (18). Scintigrafska pretraga s radioaktivnim farmakom meta-jod-benzilguanidinom (MIBG) obilježenim jodom (123-J ili manje osjetljiva alternativa 131-J) ima visoku specifičnost (malo lažno pozitivnih), a radioaktivni farmaci se nakupljaju u kromafinom tkivu nadbubrežne žlijezde. Normalno tkivo nadbubrežne žlijezde slabo akumulira taj izotop za razliku od 90% feokromocitoma.

1.6.3. Genetsko testiranje

Oko 40% svih pacijenata sa feokromocitomom ima mutaciju jednog od najmanje 10 različitih gena: RET gen koji je povezan s višestrukom endokrinom neoplazijom tipa 2, VHL povezan s von Hippel-Lindau sindromom, gen za neurofibromatozu (NF₁), gen sukcinat dehidrogenaze podjedinice A (SDHA), gen sukcinat dehidrogenaze podjedinice B (SDHB), gen sukcinat dehidrogenaze podjedinice C (SDHC), gen sukcinat dehidrogenaze podjedinice D (SDHD), faktor sakupljanja kompleksa sukcinat dehidrogenaze (SDHAF₂), gen TMEM₁₂₇.

Genetsko testiranje trebalo bi razmotriti u svih bolesnika s feokromocitomom, a izričito indicirati kod specifičnih bolesnika poput onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom feokromocitoma i paraganglioma ili nositelja gena osjetljivih na tumorske mutacije i onih sa obilježjima sindroma ili metastatskom bolešću (19).

Identifikacija genske mutacije u ovih bolesnika mogla bi rezultirati ranijim otkrivanjem feokromocitoma i drugih novotvorina, čime se smanjuje morbiditet i poboljšava preživljenje. Genetsko testiranje omogućilo bi priliku pacijentu da upravlja rizikom što može rezultirati pravodobnim otkrivanjem bolesti prije nego što će se razviti metastaze. Tipičan primjer su pacijenti sa SDHB mutacijama koji nose visok rizik za razvoj metastatskih feokromocitoma. Rano otkrivanje i pomno nadgledanje mogu biti od dugoročne koristi za takve skupine pacijenata (20). Na kraju, treba naglasiti da bi genetsko testiranje trebalo provoditi u akreditiranom laboratoriju s dostupnošću savjetovanja prije i poslije testiranja.

1.7. Liječenje

U svih bolesnika s feokromocitomom preporuča se učiniti kirurški zahvat budući da se smatra da svi feokromocitomi i paragangliomi imaju maligni potencijal (4). U pripremi bolesnika za operaciju sudjeluje multidisciplinarni tim, a tada je uz modernu anesteziju i kirurgiju perioperacijski mortalitet manji od 1%. Bolesnike je potrebno pažljivo pripremiti s antagonistima alfa-adrenergičkih i beta-adrenergičkih receptora (21). Za blokadu alfa-adrenergičkih receptora tradicionalno se najčešće koristi fenoksibenzamin, a može se koristiti i prazosin, doksazosin ili urapidil (22). Fenoksibenzamin je trajni, ireverzibilni blokator alfa-receptora pa mu je i učinak produžen. Nuspojave su mu refleksna tahikardija i pogoršanje ishemije srca jer povećava oslobađanje katekolamina iz SŽS-a, kao i poslijeoperacijska hipotenzija ako u prijeoperacijskoj pripremi nije izvršena nadoknada intravaskularnog volumena. Ti bolesnici imaju i inače smanjen intravaskularni volumen zbog kronične vazokonstrikcije. Nema konsenzusa u trajanju pripreme i uobičajeno ona traje od 10

do 14 dana. Nakon blokatora alfa-receptora uključuju se blokatori beta-receptora, najčešće selektivni blokatori beta 1-receptora (20).

Dobrom prijeoperacijskom pripremom smatra se postizanje tlaka ispod 160/90 mmHg, postizanje ortostatske hipotenzije od 85/45 mmHg, smanjenje broja ventrikularnih ekstrasistola na manje od 1 u 5 minuta i postizanje normalizacije ST-T promjena tjedan dana prije operacije (6,20). Poslijeoperacijski u prva 24 sata potreban je intenzivan nadzor i monitoring bolesnika zbog eventualne hipertenzije, hipotenzije i hipoglikemije.

Liječenje metastatskih tumora uključuje citoredukciju tj. kiruršku resekciju radi smanjenja tumorske mase i simptoma izazvanih viškom katekolamina. Iako se u benignim slučajevima daje prednost laparoskopskom pristupu, kod metastatskih tumora s lokalnom invazijom, kod velikih tumora ili kad je potrebna resekcija organa laparoskopska operacija nije preporučljiva (23). U bolesnika s bolnim koštanim metastazama i neoperabilnim lezijama jetre, radiofrekventna ablacija (RFA) i krioablacija mogu biti od koristi (24). Prije bilo kakve manipulacije tumorom pacijenti se moraju liječiti alfa i beta blokatorima (21).

Najkorišteniji kemoterapijski pristup u liječenju metastatskih feokromocitoma je CVD kombinacija lijekova (ciklofosamid, vinkristin, dakarbazin) međutim čini se da su blagodati terapije CVD za metastatski feokromocitom kratkotrajne i ne uključuju povećano preživljenje pacijenata. Terapija se može razmotriti u bolesnika s brzo rastućim tumorima zbog SDHB mutacije, kod pacijenata kod kojih je potrebno smanjenje tumorske mase prije resekcije ili kod pacijenata čiji se simptomi povezani s viškom katekolamina ne mogu riješiti drugačije (25).

Uz kirurški zahvat liječenje ciljanim radioterapeutima može biti korisno. Najčešće korištena radioterapija je liječenje s MIBG-131. Mogućnost izvođenja liječenja za svakog bolesnika provjerava se pozitivnim radionuklidnim snimanjem MIBG-131. Provođeni su protokoli liječenja s visokim i niskim dozama (većim od 600 mCi odnosno 100 do 500 mCi).

Simptomatski odgovor zabilježen je u visokom postotku u čak 67-98% bolesnika. Objektivno skupljanje tumora zabilježeno je u 27-47% bolesnika, stabilna bolest u 45-67%, a smanjeno lučenje hormona u 94-97%. Uspoređeni su rezultati s nižom stopom nuspojava uz protokol niskih doza, a zabilježeno je hormonsko i simptomatsko preživljenje u 50% bolesnika (26).

U operiranih bolesnika bitno je poslijeoperacijsko praćenje u dužem vremenu iz tri razloga: tumor možda nije u cijelosti otklonjen, tumori se mogu ponoviti ili razviti metastaze čak nakon mnogo godina. Trenutno nema pouzdanih patoloških kriterija koji bi sa sigurnošću označili da je primarni tumor benignan, malignan ili će razviti metastatsku bolest u budućnosti (11). Zelinka i suradnici naglašavaju važnost cijeloživotnog praćenja bolesnika s feokromocitomom odnosno paragangliomom. Za mlađe bolesnike s tumorima većim od 5 cm koji luče

noradrenalin predlažu se biokemijska ispitivanja svakih 6 mjeseci te morfološka ispitivanja jednom godišnje. Jednogodišnje ispitivanje bilo bi dovoljno za ispitanike s nižim rizikom od maligne bolesti, a to su osobe s tumorima manjim od 5 cm koji luče adrenalin (27).

2. CILJ RADA

Cilj ovoga rada je prikaz kliničkih karakteristika te metoda i ishoda liječenja serije bolesnika s malignim feokromocitomom u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

3. ISPITANICI I METODE

U istraživanje su uključeni svi bolesnici koji boluju od malignog feokromocitoma odnosno paraganglioma, a liječeni su u Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb u zadnjih 15 godina. Podaci su prikupljeni iz bolničke baze podataka.

Dijagnoza malignog feokromocitoma odnosno paraganglioma postavljena je tijekom praćenja bolesnika nakon ekscizije primarnog tumora temeljem povišenih biokemijskih razina metanefrina i normetanefrina u 24-satnom urinu te kromogranina A. Potvrđivanje dijagnoze provedeno je slikovnim pretragama (CT, MR i MIBG-131).

Analizirani parametri su dob u vrijeme postavljanja dijagnoze, spol bolesnika, pozitivna obiteljska anamneza, biokemijski profil tumora, mjesto tumora, veličina tumora, vrijeme pojave metastaza te mjesto metastaza. Također su analizirani modaliteti liječenja, dužina praćenja bolesnika te ishod liječenja.

4. REZULTATI

Tablica 1. Karakteristike bolesnika s malignim feokromocitomom i paragangliomom u KBC Zagreb

Bolesnici	Spol M/Ž	Starost u vrijeme dijagnoze	Nasljedni oblik bolesti	Biokemijski profil tumora	Mjesto tumora	Veličina tumora (mm)	Vrijeme pojave metastaza (mjeseci)	Mjesto metastaza
1	M	40	ne	NA	nadbubrežna žlijezda	38	95	jetra, abdominalni limfni čvorovi
2	M	46	ne	NA	nadbubrežna žlijezda	50	153	limfni čvorovi između jetre i bubrega
3	Ž	64	nije navedeno	NA	nadbubrežna žlijezda	100	30	lokalni recidiv, kosti, jetra, pluća, abdominalni limfni čvorovi
4	Ž	60	ne	NA	toraks	80	12	VI torakalni kralježak
5	M	44	SDHB	nijemi	abdomen	136	0	kosti
6	Ž	54	nije navedeno	A i NA	nadbubrežna žlijezda	50	131	jetra, kosti
7	Ž	56	ne	NA	abdomen	60	0	lokalni recidiv
8	M	68	SDHD	NA	nadbubrežna žlijezda	170	0	jetra, lokalni recidiv, abdominalni limfni čvorovi

A - adrenergički; NA - noradrenergički; SDHB - sukcinat dehidrogenaza B; SDHD - sukcinat dehidrogenaza D

Tablica 1 pokazuje karakteristike bolesnika s malignim feokromocitomom i paragangliomom u KBC Zagreb. Među analiziranim bolesnicima 50% su žene, a 50% su muškarci. U pet bolesnika (63.5%) primarno sjelo tumora bila je nadbubrežna žlijezda, a u tri (36.5%) primarni tumor nađen je izvan nadbubrežne žlijezde (abdomen, toraks). Pozitivna obiteljska anamneza nađena je u dva bolesnika (SDHB i SDHD). Prosječna dob u kojoj je postavljena dijagnoza u žena je bila 56.5 godina, a u muškaraca 49.4 godine. Svi su bolesnici primarno operacijski liječeni i otklonjen im je primarni tumor. Poslijeoperacijski su praćeni svi, a medijan do pojave metastaza bio je 21 mjesec. U tri (37.5%) bolesnika pojava metastaza bila je istovremena s postavljanjem dijagnoze. Najčešće mjesto metastaza je jetra, zatim limfni čvorovi, kosti i pluća.

Tablica 2. Modaliteti liječenja, ishod liječenja i dužina praćenja bolesnika s malignim feokromocitomom i paragangliomom

Bolesnici	Modalitet liječenja	Ishod liječenja	Dužina praćenja (mjeseci)
1	OP MIBG-131 (x2)	progresija	225
2	OP (x2) MIBG-131	stabilna bolest (BR)	205
3	OP (x2) CVD, MIBG-131	stabilna bolest (BPR)	66
4	OP, META MIBG-131	stabilna bolest (BR)	56
5	CVD, OP MIBG-131	stabilna bolest (BR)	56
6	OP, META CVD, MIBG-131	smrtni ishod (12/2019)	164
7	OP	stabilna bolest (BR)	50
8	OP MIBG-131, CVD	smrtni ishod (8/2019)	21

OP - operacijski zahvat (ekscizija primarnog tumora); META - metastazektomija; CVD - protokol kemoterapije; MIBG-131 - meta-jod-benzilguanidin radioterapija; BR - biokemijska remisija, BPR - biokemijski parcijalni odgovor

Tablica 2 pokazuje da je najkraće praćena bolesnica pod brojem 8 (praćena 21 mjesec), s novootkrivenim malignim feokromocitomom i s istovremenom lokalnom progresijom bolesti, ali trenutno stabilnom bolešću. Najduže je praćen bolesnik pod brojem 1 (praćen 225 mjeseci), ali trenutno s progresijom bolesti. Medijan praćenja u svih osam bolesnika je 61 mjesec. Nakon operacijskog postupka svi su bolesnici, osim bolesnice s novootkrivenim tumorom, podvrgnuti radioterapijskom liječenju MIBG-131. U četiri bolesnika provedena je CVD kemoterapija (ciklofosamid, vinkristin, dakarbazin).

Tablica 3. Protokol poslijeoperacijskog liječenja MIBG-131 i kemoterapijom

Bolesnici	MIBG-131	CVD	Ishod liječenja
1	100 mCi + 100 mCi (PT)	–	PBR, SB
2	200 mCi	–	BR, SB
3	170 mCi	8 ciklusa	PBR, SB
4	100 mCi	–	BR, SB
5	100 mCi	12 ciklusa	SB
6	200 mCi	12 ciklusa	smrtni ishod
7	–	–	SB
8	200 mCi	4 ciklusa	smrtni ishod

MIBG-131- meta-jod-benzilguanidin radioterapija (doza 100-200 mCi); CVD - protokol kemoterapije; PT - ponovljena terapija; BR - biokemijska remisija; PBR - parcijalna biokemijska remisija; SB - stabilna bolest

U tablici 3 prikazane su doze radioterapijskog liječenja koje su se kretale od 100 do 200 m Ci. U šest bolesnika radioterapijsko liječenje primijenjeno je jednokratno, a samo u jednog bolesnika je ponavljana ista terapija. Kemoterapijsko liječenje primijenjeno je u četiri bolesnika. Zbog progresije bolesti smrtni ishod je bio u dva bolesnika koja su liječena po oba protokola.

Tablica 4. Biokemijske vrijednosti metanefrina, normetanefrina, kromogranina A i trenutni biokemijski status

Bolesnici	Metanefrini ($\mu\text{mol/dU}$)				Normetanefrini ($\mu\text{mol/dU}$)				Kromogranin A ($\mu\text{g/L}$)			Biokemijski status
1	0.5	6.8	13.7	1.8	7.0	7.3	27.3	35.6				PBR
2	0.2	0.4	0.4		3.7	4.3	4.4		36.5			BR
3	0.1	0.3	0.3		2.3	2.5	15.3					PBR
4	0.5	0.2	0.5		1.6	1.4	2.5					BR
5	0.3				1.3				> 1000	100.3	60.9	nijemi kromogranin ↓
6	18.9	1.5	0.3		47.2	83.2	0.9		111.6	83.8		smrtni ishod
7	0.3				7.4							novootkriveni
8	0.1	0.1	0.2		12.6	1.6	6.1					smrtni ishod

PBR - parcijalna biokemijska remisija; BR - biokemijska remisija

U tablici 4 prikazana je dinamika biokemijskih vrijednosti metanefrina, normetanefrina i kromogranina A tijekom kontrolnih pregleda. U jednog bolesnika (broj 5) s malignim paragangliomom zamijećena je biokemijska tišina te je kontroliran tumorskim biljegom kromogranin A. Liječenje u dvoje bolesnika (broj 2 i 4) rezultiralo je biokemijskom remisijom i stabilnom bolešću, a u dvoje bolesnika (broj 1 i 3) liječenje je dovelo do parcijalne biokemijske remisije i stabilne bolesti. Jedna bolesnica (broj 7) s novootkrivenim malignim feokromocitomom je tek na početku praćenja. Dvoje bolesnika (broj 6 i 8) je završilo smrtnim ishodom. U bolesnice (broj 6) praćen je porast biokemijskih vrijednosti dok u bolesnika (broj 8) su vrijednosti bile stabilne.

5. RASPRAVA

U radu je prikazano iskustvo praćenja i liječenja osam bolesnika s malignim feokromocitomom i paragangliomom u KBC Zagreb. Trenutno ne postoje pouzdani citološki, histološki, imunohistokemijski, molekularni ili slikovni kriteriji za određivanje malignosti feokromocitoma (28). Dijagnoza malignosti se stoga zasniva na poslijeoperacijskom praćenju i nalazu metastaza na mjestima gdje kromafino tkivo obično nije prisutno. Stopa recidiva je 15-20% nakon deset godina, a petogodišnja stopa preživljenja se kreće od 50-80%. Najčešća mjesta metastaza su lokalni limfni čvorovi, kosti (50%), jetra (50%) i pluća (30%) (29,30).

Podaci KBC-a Zagreb pokazuju da je medijan dosadašnjeg praćenja bolesnika 61 mjesec s time da je pet bolesnika (62.5%) u stabilnom statusu i redovnim kontrolnim praćenjima. Kontrola praćenja biokemijskih vrijednosti otkrila je da je u ispitanika s metastatskim feokromocitomom pretežno lučen noradrenalin, a u radu Zelinke i drugih navodi se da je lučenje adrenalina češće u ispitanika s benignim tumorima dok je lučenje noradrenalina češće u ispitanika s metastatskim feokromocitomom (27). U jednog bolesnika s malignim paragangliomom i niskim vrijednostima metanefrina u kontrolama je korišten kromogranin A koji se u istraživačkim radovima navodi kao tumorski biljeg koji sa 91%-tnom osjetljivošću ukazuje na prepoznavanje bolesnika s feokromocitomom (31,32).

Mjesto metastaza praćenih bolesnika su jetra, limfni čvorovi, kosti i pluća što je istovjetno pojavnosti metastaza i u ranije objavljenim istraživanjima (29,30). Loš prognostički čimbenik vezan je uz veličinu tumora veću od 5 cm i stariju životnu dob bolesnika pri postavljanju dijagnoze. Kod bolesnika praćenih u KBC Zagreb medijan veličine tumora je 70 mm. Podjednak je broj oboljelih žena i muškaraca, nema velike razlike u prosječnoj starosnoj dobi u vrijeme postavljanja dijagnoze (žene 49.4 godine, muškarci 56.5 godina). U dvoje bolesnika (žena stara 54 i muškarac 68 godina) nastupio je smrtni ishod zbog progresije bolesti s brojnim metastazama, a pri postavljanju dijagnoze oboje su imali značajno kardiovaskularno oštećenje (dilatativna kardiomiopatija i infarkt miokarda). Oboje su reagirali pancitopenijom na kemoterapijsko liječenje. Istraživanje Hamidi i drugih na 272 pacijenta starija od 55 godina s medijanom praćenja 8.2 godine pokazalo je da je kraće preživljenje vezano za muški spol, stariju životnu dob u vrijeme dijagnoze primarnog tumora, sinkrone metastaze, veći primarni tumor i izostanak resekcije primarnog tumora (33).

U svih bolesnika ekscidiran je primarni tumor, a dvoje bolesnika je podvrgnuto metastazektomiji s ciljem smanjenja tumorske mase i smanjenja simptoma izazvanih viškom katekolamina. Također u svih bolesnika provedena je ciljana radioterapija s MIBG-131 (meta-jod-benzilguanidin), a kemoterapija u četvero bolesnika te su liječeni prema

smjernicama koje predlaže i Sjevernoameričko društvo za neuroendokrine tumore. Prema smjernicama NANETS 2010 za napredno liječenje malignih feokromocitoma i paraganglioma preporuča se ekscizija tumora i okolnog tkiva (debulking) da bi se smanjila tumorska masa, u selekcioniranih bolesnika izbor bi mogla biti radiofrekventna ablacija dok bi kemoterapija bila izbor u bolesnika s negativnim nalazom MIBG-131 scintigrafije i kod onih s ubrzanom progresijom tumora. U pojedinim slučajevima može se provesti vanjska iradijacija koštanih metastaza. Liječenje s MIBG-131 indicirano je u odraslih i djece starije od 12 godina kada je potrebno sistemno antitumorsko liječenje u sken pozitivnih, kirurški nedohvatljivih, lokalno uznapredovalih ili bolesnika s metastatskim feokromocitom i paragangliomom (34).

6. ZAKLJUČAK

Budući da su maligni feokromocitomi izuzetno rijetki entitet, liječenje ove skupine bolesnika iziskuje multidisciplinarni pristup u specijaliziranim centrima. Jedino kontinuirano poslijeoperacijsko praćenje bolesnika s feokromocitomom odnosno paragangliomom može otkriti metastasku bolest. Temeljem podataka o bolesnicima s malignim feokromocitomom liječenih u KBC Zagreb u svih je provedena individualna klinička procjena razvoja bolesti te su liječeni i praćeni prema smjernicama priznatim u svijetu.

7. ZAHVALA

Posebno zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Tini Dušek na predloženoj temi, uloženom vremenu i trudu prilikom savjetovanja o izradi ovog diplomskog rada i rješavanja svih nedoumica s kojima sam se susretala tijekom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima Vilki i Ivanu na potpori i motivaciji tijekom mojeg školovanja i pisanja ovog diplomskog rada.

8. LITERATURA

1. Vrhovac B. Interna medicina. Endokrini sustav, bolesti metabolizma i bolesti skeleta. Bolesti nadbubrežne žlijezde. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
2. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(6): R253-76. (<https://doi.org/10.1530/ERC-11-0170>)
3. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(9486):665-675. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5))
4. Tischler AS, de Krijger RR, Pheochromocytoma. U: Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, ur. *WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs*, 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017. Str.183-189.
5. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-dePaillerets B, Chabre O, i sur. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J. Clin. Oncol*. 2005;23(34):8812-8818. (<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.1484>)
6. Rončević T, Željковиć-Vrkić T, Kos J, Fištrek M. Feokromocitom – dijagnostički i terapijski izazov koji traje. *Medicus*. 2007;16(2):205-210.
7. Dahia PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nature Reviews Cancer*. 2014;14(2):108-119. (<https://doi.org/10.1038/nrc3648>)
8. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija: Endokrinopatije. Poremećaji funkcije srži nadbubrežne žlijezde*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
9. Damjanov N, Seiwerth S, Jukić S, Marin N. *Patologija*, 4th ed. Medicinska naklada: Zagreb; 2014.
10. Favier J, Amar L & Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015; 11:101-111. (<https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.188>)
11. Tischler AS, de Krijger RR. 15 Years of Paraganglioma: Pathology of pheochromocytoma. *Endocrine-Related Cancer*. 2015;22(4):123-133. (<https://doi.org/10.1530/ERC-15-0261>)
12. Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, de Krijger RR, Gill AJ. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology*. 2018;72(1):97-105. (<https://doi.org/10.1111/his.13402>)
13. Landsberg L. Clinical Features of Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: Landsberg L. (eds) *Pheochromocytomas, Paragangliomas and Disorders of the Sympathoadrenal System*. Contemporary Endocrinology. Humana Press, Cham. (https://doi.org/10.1007/978-3-319-77048-2_3)

14. Manea M, Marcu DR, Bratu OG, Stanescu AM, Pantea Stoian A, Gaman M A, Diaconu CC. Pheochromocytoma – clinical manifestations, diagnosis and current perioperative management, *Journal of Mind and Medical Sciences*. 2019;6(2):243-247. (<https://doi.org/10.22543/7674.62.P243247>)
15. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P i sur. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002; 287(11):1427-34. (<https://doi.org/10.1001/jama.287.11.1427>)
16. Lin DD, Loughlin KR. Diagnosis and management of surgical adrenal diseases. *Urology*. 2005; 66:476-483. (<https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.03.010>)
17. Raber W, Raffesberg W, Bischof M i sur. Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for detection of pheochromocytoma. *Arch Intern Med*. 2000;160(119): 2957-2963. (<https://doi.org/10.1001/archinte.160.19.2957>)
18. Grubešić T, Matana Kaštelan Z, Budiselić B, Miletić D. Kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonancija u dijagnostici lezija nadbubrežnih žlijezda. *Medicina fluminensis*. 2017; 53:16-26. (https://doi.org/10.21860/medflum2017_173378).
19. Brito JP, Asi N, Bancos I, Gionfriddo MR, Zeballos-Palacios CL, Leppin AL i sur. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(3):338-45. (<https://doi.org/10.1111/cen.12530>)
20. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on modern management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrinol Metab*. 2017; 32:152-161. (<https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.152>)
21. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(11):4069-4079. (<https://doi.org/10.1210/jc.2007-1720>)
22. van der Zee PA, de Boer A. Pheochromocytoma: a review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. *Neth J Med*. 2014; 72:190-201.
23. Zografos GN, Vasiliadis G, Farfaras AN, Aggeli C, Digalakis M. Laparoscopic surgery for malignant adrenal tumors. *JSLs*. 2009; 13(2):196-202.
24. Venkatesan AM, Locklin J, Lai EW, Adams KT, Fojo AT, Pacak K. Radiofrequency ablation of metastatic pheochromocytoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20(11):1483-1490. (<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.07.031>)
25. Nomura K, Kimura H, Shimizu S, Kodama H, Okamoto T, Obara T. Survival of patients with metastatic malignant pheochromocytoma and efficacy of combined cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2850-2856. (<https://doi.org/10.1210/jc.2008-2697>)
26. Shilkrut M, Bar-Deroma R, Bar-Sela G, Berniger A, Kuten A. Low dose iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for patients with malignant pheochromocytoma and

- paraganglioma: single center experience. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33(1):79-82.
(<https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31819e2c28>)
27. Zelinka T, Musil Z, Duškova J, Burton D, Merino MJ, Milosevic D i sur. Metastatic pheochromocytoma: Does the size and age matter? *Eur J Clin Invest.* 2011;41(10):1121-1128. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02518.x>)
28. Grimm O, DeMicco C, Perren A, Giammarile F, Walz MK & Brunaud L. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a diagnostic challenge. *Langenbeck's Archives of Surgery/Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.* 2012;397:155-177.
(<https://doi.org/10.1007/s00423-011-0880-x>)
29. Angelousi A., Kassi E., Zografos G., Kaltsas G. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Clin Invest.* 2015;45:986–997.
(<https://doi.org/10.1111/eci.12495>)
30. Bravo E.L., Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev.* 2003;24:539–553. (<https://doi.org/10.1210/er.2002-0013>)
31. Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, Gambacorta M, Pugliese R, Boniardi M et al. The role of chromogranin A in management of patients with pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(3):287-293. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02591.x>)
32. Zawadzka-Leska SK, Radziszewski M, Malec K, Stadnik A, Ambroziak U. Predictive value of chromogranin A in diagnosis towards pheochromocytoma in adrenal incidentaloma. *Acta Endocrinologica (Buchar).* 2016;12(4):437-442.
(<https://doi.org/10.4183/aeb.2016.437>)
33. Hamidi O, Young WF, Iniguez-Ariza NM, Jr., Kittah NE, Gruber L, Bancos C et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3296-3305. (<https://doi.org/10.1210/jc.2017-00992>)
34. Chen H, Sippel RS, Pacak K. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas.* 2010;39(6):775-83.
(<https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0>)

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13. prosinca 1993. godine u Zagrebu. U periodu od 2000. do 2008. godine završila sam osnovnu školu Jordanovac te II. gimnaziju od 2008. do 2012. godine. Od 2012. do 2013. godine studirala sam na Prirodoslovno - matematičkom fakultetu nakon čega sam 2013. godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim i pasivno njemačkim jezikom te poznajem osnove rada na računalu. Pohađala sam plesnu školu te Glazbeno učilište "Elly Bašić" gdje sam naučila svirati flautu.