

Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochłonnym

Diagnosis and management of patients with *pheochromocytoma*

Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Przewodniczący:

Andrzej Januszewicz, Włodzimierz Januszewicz, Barbara Jarząb, Andrzej Więcek

Członkowie:

Stanisław Czekalski, Andrzej Ciechanowicz, Andrzej Cieszanowski, Wiesław Jakubowski, Andrzej Januszewicz, Włodzimierz Januszewicz, Barbara Jarząb, Anna Kasperlik-Załuska, Andrzej Kański, Andrzej Kawecki, Karol Krzystolik, Andrzej Kulig, Dariusz Lange, Andrzej Lewiński, Mieczysław Litwin, Jan Lubiński, Janusz Nauman, Maciej Otto, Mariola Pęczkowska, Aleksander Prejbisz, Andrzej Prokurat, Tomasz Romer, Dariusz Sitkiewicz, Rafał Słapa, Stanisław Sporny, Marek Sznajderman, Aleksander Wasiutyński, Małgorzata Wiench, Andrzej Więcek

Opracowanie redakcyjne: Aleksander Prejbisz

Wstęp

Guz chromochłonny, mimo rzadkiego występowania, jest przyczyną nadciśnienia tętniczego skupiającą uwagę klinicystów różnych specjalności. Wynika to z faktu, że prawidłowe rozpoznanie i właściwe leczenie chroni pacjenta przed zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego. Znaczenie wczesnego rozpoznania choroby podkreśla również fakt, że u około 5–10% pacjentów guz ma charakter złośliwy. Różnorodność objawów klinicznych i współistnienie z innymi zespołami chorobowymi często następczą dużych trudności diagnostycznych i wymagają od lekarza zachowania czujności diagnostycznej.

W 1997 roku opublikowano zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) dotyczące diagnostyki i leczenia guza chromochłonnego. W opublikowanych w 2000 i 2003 roku „Zasadach postępowania w nadciśnieniu tętniczym” PTNT uwzględniono problematykę tego schorzenia. W ostatnich latach dokonał się istotny postęp w zakresie diagnostyki i leczenia guza chromochłonnego. W związku z tym pod auspicjami PTNT powstała Grupa Robocza, której zadaniem było opracowanie uaktualnionych wytycznych.

Definicja

Guz chromochłonny (*ph[ae]ochromocytoma*, barwiak chromochłonny) to nowotwór rozwijający się z komórek chromochłonnych, zlokalizowany najczęściej w nadnerczach, którego objawy wiążą się z nadmiernym wytwarzaniem i uwalnianiem katecholamin.

Epidemiologia

Najbardziej dokładne dane dotyczące częstości występowania guza chromochłonnego pochodzą z Mayo Clinic (Stany Zjednoczone) — w okresie prawie 40 lat oszacowano częstość guza chromochłonnego na 0,95 przypadku na milion pacjentów w ciągu roku. Według innych danych częstość występowania guza chromochłonnego ocenia się na 2 nowe przypadki na milion mieszkańców na rok. Wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym częstość tego schorzenia nie przekracza 1% i mieści się w zakresie 0,1–0,6%.

Guz chromochłonny może występować w postaci sporadycznej bądź rodzinnej. Może stanowić składową zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, zespołu von Hippel-Lindaua, zespołu *pheo-*

chromocytoma–paraganglioma (guza chromochłonnego i przyzwojaków) oraz współlistniec z nerwiakowłókniakowatością typu I (szczegółowe omówienie tych zespołów w dalszej części opracowania). Guz chromochłonny występuje najczęściej w 4. i 5. dekadzie życia. Może występować u młodszych chorych (częściej w postaci rodzinnej), a także u chorych w wieku podeszłym.

Etiologia i patogeneza

Etiologia i związana z nią lokalizacja

Guz chromochłonny jest nowotworem zbudowanym z komórek chromochłonnych syntetyzujących i uwalniających katecholaminy, a niekiedy również inne substancje (neuropeptyd Y, parathormon, endotelina, wazoaktywny peptyd jelitowy [VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*], chromogranina A, hormon adrenokortykotropowy [ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*] przedsiorkowy peptyd natriuretyczny [ANP, *atrial natriuretic peptide*], somatostatyna, erytropoetyna, interleukina 6 i inne). Około 85% guzów chromochłonnych powstaje w obrębie rdzenia nadnerczy, zaś pozostałe w pozanadnerczowych ciałkach przyzwojowych (przyzwojaki chromochłonne, *paraganglioma*).

Nerwiaki przyzwojowe, czyli przyzwojaki, to według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (2004) guzy wywodzące się z ciałek przyzwojowych rozmieszczonych wzdłuż przywspółczulnych nerwów głowy, szyi i śródpiersia, wzdłuż pnia współczulnego przed- i przykręgosłupowo, poza zwykłą lokalizacją zwojów współczulnych i przywspółczulnych oraz wzdłuż współczulnych włókien nerwowych zaopatrujących miednicę i przestrzeń pozaotrzewnową. Przy-

zwojaki wydzielające katecholaminy stanowią 5% przyzwojaków zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi oraz 50% przyzwojaków zlokalizowanych w obrębie jamy brzusznej. Przyzwojaki, które nie wykazują reakcji chromafinowej i są nieczynne hormonalnie, określa się mianem przyzwojaków chromoopornych, czyli niechromochłonnych (*paraganglioma nonchromaffinicum*).

Przyzwojaki narządów głowy i szyi najczęściej zlokalizowane są w okolicy rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej (*glomus caroticus*) oraz kości skroniowej (*glomus jugulare*, *glomus tympanicum*, *glomus vagale*). Zmiany tego typu charakteryzuje rozprężający wzrost miejscowy, ale w zakresie piramidy kości skroniowej mogą one powodować destrukcję kości, a także ubytki neurologiczne wskutek uszkodzenia nerwów czaszkowych przebiegających w tej okolicy. Klasyfikację histologiczną guza chromochłonnego i przyzwojaków według WHO przedstawiono w tabeli I.

Obraz makro- i mikroskopowy łagodnego guza chromochłonnego

Obraz makro- i mikroskopowy łagodnego guza chromochłonnego został przedstawiony w tabeli II.

Obraz kliniczny

Wzmoczone uwalnianie przez guz katecholamin decyduje o bogatej i różnorodnej symptomatologii klinicznej. Typową cechą jest napadowy charakter objawów, które mogą mieć różne nasilenie i występować z różną częstością. Do czynników wyzwalających objawy choroby należą między innymi: wysiłek fizyczny, ucisk jamy brzusznej, obfity posiłek,

Tabela I. Klasyfikacja histologiczna guza chromochłonnego i przyzwojaków według WHO

Table I. WHO histological classification of pheochromocytoma and paraganglioma

Nazwa polska	Nazwa angielska	Nazwa łacińska	Kod w klasyfikacji ICD-0 ¹
Guzy rdzenia nadnerczy			
Łagodny guz chromochłonny	<i>Benign pheochromocytoma</i>	<i>Phaeochromocytoma benignum</i>	8700/0
Złośliwy guz chromochłonny	<i>Malignant pheochromocytoma</i>	<i>Phaeochromocytoma malignum</i>	8700/3
Złożony guz chromochłonny/pryzwojak	<i>Composite pheochromocytoma/paraganglioma</i>	<i>Phaeochromocytoma/paraganglioma compositum</i>	—
Pryzwojaki pozanadnerczowe			
Pryzwojak	<i>Paraganglioma</i>	<i>Paraganglioma</i>	8683/0, 8690–3/1 ²

¹International Classification of Diseases for Oncology (ICD-0)

²W zależności od lokalizacji

Tabela II. Obraz makro- i mikroskopowy łagodnego guza chromochłonnego**Table II.** Micro- and macroscopic image of pheochromocytoma

Obraz makroskopowy łagodnego guza chromochłonnego	Obraz mikroskopowy łagodnego guza chromochłonnego
<ul style="list-style-type: none"> — ograniczony do nadnercza, sprawia wrażenie otorebkowanego — średnica: przeważnie 3–5 cm, ale może być ponad 10 cm — masa: od mniej niż 5 g do ponad 3500 g (przeciętnie 100 g) — powierzchnia przekroju: od szaro-białawej do jasnobrązowej, ciemniej w materiale utrwalonym w dwuchromianie potasu — ogniskowe wylewy krwi, zmiany torbielowate, zwapnienia i obrazy innych procesów zwyrodnieniowych — zdarza się towarzyszący guzkowy rozrost części rdzennej nadnercza (postać rodzinna) 	<ul style="list-style-type: none"> — typowe układy komórkowe: pęcherzykowe (Zellballen), beleczkowe lub kombinacja obu — prawie zawsze rzekoma torebka albo ograniczenie naturalną torebką nadnercza — granica między nowotworem a korą nieregularna, komórki nowotworowe mogą wnikać pomiędzy komórki kory — komórki nowotworowe wyglądem przypominają prawidłowe komórki chromochłonne — cytoplazma ziarnista, od zasadochłonnej po amfofilną — często wewnątrzcytoplazmatyczne kule (PAS+, diastaza-) — dość często barwnik zbliżony do melaniny (neuromelanina?) — często wyraźna anizocytoza i anizokarioza, w jądrach zawsze duże jąderko, czasem wakuole — komórki wrzecionowate rzadko (2%), jako mniej liczny składnik utkania — zdarzają się komórki olbrzymie, dziwaczne, zwłaszcza w układach pęcherzykowych — częste wylewy krwi i złogi hemosyderyny — rzadko figury podziału komórkowego (mniej niż 1/30 HPF) — bywają rozproszone komórki zwojowe — zdarzają się komórki o jasnej cytoplazmie (tzw. zwyrodnienie lipidowe), które mylnie sugerują pochodzenie z kory nadnercza — czasem szklwienie zrębu, złogi amyloidu — zdarzają się guzy zbudowane z onkocytów — sieć naczyń krwionośnych bogata, może stanowić dominujący składnik utkania — liczne komórki sustentakularne (widoczne tylko po IHC, S-100+), na obrzeżach układów pęcherzykowych lub wewnątrz pól litych

niektóre leki (m.in. efedryna, fenylefryna, ACTH, fenotiazyna, amfetamina, glukagon, metoklopramid, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), sytuacje stresowe, znieczulenie. Guz chromochłonny może też przebiegać bezobjawowo.

Objawy podmiotowe

Najczęstsze objawy

Najczęściej zgłaszane objawy podsumowano w tabeli III. Niekiedy występują również zaburzenia metaboliczne (hiperglikemia, kwasica mleczanowa). Do innych, rzadziej zgłaszanych objawów należą: nudności, chudnięcie, stany gorączkowe i zaczerwienienie skóry.

Objawy nietypowe

Wśród nietypowych objawów guza chromochłonnego wymienia się:

- ze strony układu sercowo-naczyniowego — ból w klatce piersiowej, ostry zespół wieńcowy, zaburzenia rytmu i przewodzenia, kardiomiopatia, tętniak rozwarstwiający;
- ze strony przewodu pokarmowego — nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcia, ostre rozdęcie okrężnicy;

- martwica krwotoczna guza i jego pęknięcie — ból brzucha, tachykardia, nudności, wymioty, nadciśnienie tętnicze, hipotonia, objawy ostrego brzucha i wstrząs;
- wyższe ciśnienia towarzyszące mikcji, krwinkomocz (lokalizacja guza w pęcherzu moczowym).

Sytuacje szczególne

Okres ciąży — guz chromochłonny może ujawnić się w każdym okresie ciąży i okresie okołoporodowym.

Okres znieczulenia ogólnego lub zabiegu operacyjnego — dramatyczny wzrost ciśnienia tętniczego u chorych z nierozpoznanym guzem chromochłonnym podczas znieczulenia ogólnego, zabiegu operacyjnego lub po podaniu radiologicznych środków cieniujących.

Objawy przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym można stwierdzić bladeść i wilgotność skóry, nadmiernie rozszerzone źrenice, a także zmiany charakterystyczne dla zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, zespołu von Hippel-Lindau i nerwiakowłókniakowatości typu 1.

Tabela III. Najczęściej zgłaszane objawy w przebiegu guza chromochłonnego
Table III. Most frequent symptoms of pheochromocytoma

Objaw	Częstość zgłaszania (%)
Nadciśnienie tętnicze utrwalone, często chwijne	80–92
Nadciśnienie tętnicze napadowe	56–60
Ból głowy	43–82
Nadmierne pocenie się	37–89
Uczucie kołatania serca	44–84
Bładość skóry	42–79
Drżenie mięśniowe	13–38
Uczucie niepokoju	15–75
Hipotonia ortostatyczna	24

Diagnostyka biochemiczna

Podstawowe znaczenie w diagnostyce guza chromochłonnego mają metody biochemiczne (tab. IV). Pozwalają one wykazać nadmierne wytwarzanie przez guz katecholamin i/lub ich metabolitów. Mają rozstrzygające znaczenie dla ustalenia prawidłowego rozpoznania. Mimo znacznego postępu w zakresie wprowadzanych do praktyki klinicznej czułych i swoistych metod chemicznych wciąż dyskusyjna

jest kwestia wartości poszczególnych metod. W praktyce klinicznej znalazło zastosowanie kilka metod oznaczania katecholamin i ich metabolitów zarówno w moczu, jak i we krwi.

Zalecenia dotyczące wyboru metody

Obecnie uważa się, że metodą najbardziej przydatną w diagnostyce guza chromochłonnego jest oznaczanie metoksykatecholamin w osoczu. Ze względu na fakt, że metoda ta nie jest powszechnie dostępna, za najbar-

Tabela IV. Metody biochemiczne wykorzystywane w diagnostyce guza chromochłonnego (opracowano wg Lenders i wsp. 2005 oraz Kaplan 2006)

Table IV. Biochemical evaluations in pheochromocytoma (based on Lenders *et al.* 2005, Kaplan 2006)

Test biochemiczny	Mierzona substancja	Metoda	Górna granica normy	Wynik sugerujący guz chromochłonny	Wynik przemawiający za guzem chromochłonnym
1. Zawartość w całodobowej zbiorce moczu					
Katecholaminy	Noradrenalina	HPLC	80 µg/24 h	80–300 µg/24 h	> 300 µg/24 h
	Adrenalina		20 µg/24 h	20–50 µg/24 h	> 50 µg/24 h
	Dopamina				
Metoksykatecholaminy frakcjonowane	Metoksynoradrenalina	HPLC	540 µg/24 h	540–1400 µg/24 h	> 1400 µg/24 h
	Metoksyadrenalina		240 µg/24 h	240–1400 µg/24 h	> 1400 µg/24 h
Metoksykatecholaminy całkowite	Metoksyadrenalina i metoksynoradrenalina oceniane łącznie	Spektrofotometryczna	1200 µg/24 h	1200–10 000 µg/24 h	> 10 000 µg/24 h
Kwas wanilinomigdałowy	Kwas wanilinomigdałowy	Spektrofotometryczna	7,9 mg/24 h	7,9–12 mg/24 h	> 12 mg/24 h
2. Stężenie w osoczu					
Katecholaminy	Noradrenalina	HPLC	498 ng/l	498–2000 ng/l	> 2000 ng/l
	Adrenalina		83 ng/l	83–400 ng/l	> 400 ng/l
	Dopamina				
Wolne metoksykatecholaminy	Metoksynoradrenalina	HPLC	112 ng/l	112–400 ng/l	> 400 ng/l
	Metoksyadrenalina		61 ng/l	61–236 ng/l	> 236 ng/l

dziej miarodajną metodę należy uznać oznaczanie metoksykatecholamin w moczu. W polskim badaniu przeprowadzonym z udziałem bardzo dużej grupy (156 pacjentów) czułość tej metody oceniono na 96,6% (Klinika Nadciśnienia Tętniczego AM w Warszawie, Kierownik Pracowni Biochemii: prof. B. Wocial). Niższą czułością i specyficznością charakteryzuje się oznaczanie katecholamin w moczu. Oznaczanie stężenia kwasu wanilinomigdałowego w moczu ma mniejszą wartość diagnostyczną, gdyż często daje wyniki fałszywie ujemne lub fałszywie dodatnie. W tabeli IV przedstawiono wartości sugerujące rozpoznanie guza chromochłonnego i przemawiające za nim, podane przez autorów amerykańskich. Mają one charakter orientacyjny, należy uwzględnić normy i doświadczenie poszczególnych laboratoriów wykonujących oznaczenia.

Oznaczanie amin katecholowych i ich metabolitów w moczu powinno się wykonywać w 24-godzinnej zbiorce. W niektórych przypadkach przydatne może być oznaczanie katecholamin w zbiorce moczu w okresie po wystąpieniu dolegliwości napadowych.

W wątpliwych przypadkach, gdy obraz kliniczny sugeruje guz chromochłonny, a uzyskane wyniki są niejednoznaczne, uzasadnione wydaje się kilkakrotne wykonanie 24-godzinnej zbiórki moczu. Przy niejednoznacznych wynikach należy rozszerzyć zakres diagnostyki biochemicznej o oznaczanie dopaminy i chromograniny A w osoczu. W rzadkich przypadkach przydatny może być test z klonidyną lub glukagonem.

Zasady pobierania i przechowywania materiału do badań

Właściwa interpretacja prób biochemicznych wymaga znajomości czynników, które wpływają na wyniki oznaczeń stężenia katecholamin i ich metabolitów. W celu uniknięcia aktywacji współczulnej zaleca się wprowadzenie wenflonu na 20 min przed pobraniem krwi od osoby w pozycji leżącej. Próbkę krwi powinno się pobierać do schłodzonych probówek zawierających heparynę lub EDTA (*ethylene diamine tetra acetate*) oraz 50 μ l 10-procentowego $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ i pozostawiać w lodzie do czasu odwirowania. Odwirowane próbki należy optymalnie przechowywać w temperaturze -80°C do czasu analizy.

Zaleca się dodawanie 10 ml 25-procentowego kwasu solnego (HCl) do naczyń, w których zbiera się mocz dla utrzymania jego kwaśnego odczynu. Próbkę moczu optymalnie powinny być przechowywane w temperaturze -80°C . Stosunek wydalanych metoksykatecholamin do stężenia kreatyniny w moczu może być pomocny w określeniu prawidłowości przeprowadzonej zbiórki moczu.

Do metod oznaczania stężenia katecholamin w moczu i osoczu, a także metoksy pochodnych katecho-

lamin w moczu i osoczu, zalicza się wysoko sprawna chromatografia cieczowa (HPLC, *high performance liquid chromatography*) z detekcją elektrochemiczną oraz metodę spektrofotometryczną.

Na wyniki badań biochemicznych może wpływać wiele leków i innych czynników (w zależności od metody): metyldopa, labetalol, sotalol, chinidyna, β -adrenolityki, buspiron, acetaminofen, niektóre antybiotyki (np. tetracyklina, erytromycyna, sulfonamidy), leki sedatywne, niektóre leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne (np. inhibitory MAO, chlorpromazyna, imipramina), leki przeciwhistaminowe, jodowe środki cieniujące używane do badań radiologicznych, spożycie przed badaniem orzechów, bananów, owoców cytrusowych, czarnej herbaty, kawy, słodczy zawierających wanilinę.

Wyniki fałszywie dodatnie mogą być spowodowane przez sytuacje stresowe oraz niektóre stany chorobowe, takie jak zawał serca, niewydolność serca, udar mózgu, które przebiegają ze wzmożoną aktywnością układu współczulnego.

Należy podkreślić, że żadna z metod biochemicznych nie charakteryzuje się 100-procentową czułością lub 100-procentową swoistością. Na uzyskany wynik mogą wpływać dieta, stosowane leki i epizodyczny charakter wydzielania katecholamin. Wynik badania należy oceniać indywidualnie.

Próby czynnościowe

Do prób czynnościowych zalicza się:

- test hamowania wydzielania katecholamin klonidyną (0,3 mg *p.o.*) — podwyższone stężenie katecholamin wynikające z pobudzenia neurogenne obniża się (o 30–90%) w 3 godziny po podaniu klonidyny, natomiast w przypadku guza chromochłonnego się nie zmienia;
- test pobudzania wydzielania katecholamin glukagonem (1 mg *i.v.*) — sporadycznie stosowana próba prowokacyjna u chorych z rzadko występującymi objawami. Obowiązuje zachowanie ostrożności ze względu na ryzyko nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego w postaci możliwie szybkiego podania fentolaminy (*i.v.*).

Diagnostyka obrazowa

U chorych, u których próby biochemiczne wskazują na obecność guza chromochłonnego, następnym etapem postępowania diagnostycznego jest ustalenie jego lokalizacji.

W diagnostyce obrazowej guza chromochłonnego przydatne są następujące metody diagnostyczne: ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magne-

tyczny, scyntygrafia z metajodobenzylguanidyną znakowaną jodem ^{131}I MIBG, z ^{123}I MIBG, z ^{111}In oktreatydem, pozytronowa tomografia emisyjna z ^{18}F DOPA, z ^{18}F dopaminą lub ^{11}C hydroksytryptofanem.

Badanie ultrasonograficzne

Badanie ultrasonograficzne (USG) ze względu na zazwyczaj duży wymiar guza, mały koszt badania i powszechną dostępność może być pomocne w wykryciu guza chromochłonnego. Trzeba pamiętać, że ujemny wynik tego badania nie wyklucza rozpoznania. Nową metodą diagnostyki w obrębie nadnerczy jest tak zwana trójwymiarowa (3D) ultrasonografia nadnerczy, znajdująca się na etapie wstępnych badań klinicznych.

Badanie wykonuje się sondą konweksową lub sektorową szerokopasmową o częstotliwości 3,5–7,5 MHz. U szczupłych pacjentów i dzieci można zastosować sondy o wyższej częstotliwości.

Czułość USG w wykrywaniu guzów nadnerczy wynosi 76%. Jest ona mniejsza dla guzów o średnicy poniżej 1,5 cm, guzów nadnercza lewego oraz u pacjentów otyłych. Badanie ultrasonograficzne charakteryzuje się niską czułością w wykrywaniu pozanadnerczowych guzów chromochłonnych.

Guzy chromochłonne w obrazie USG są zazwyczaj hipoechogeniczne, podobnie jak większość pozostałych guzów nadnerczy. *Pheochromocytoma* cechuje się jednorodną strukturą, choć można w nich obserwować bezechowe ogniska rozpadu. Obraz *pheochromocytoma* w USG nie jest swoisty, wymaga różnicowania z innymi zmianami w obrębie nadnerczy.

Tomografia komputerowa

W diagnostyce obrazowej pierwszoplanową rolę odgrywa obecnie tomografia komputerowa. Jest to metoda czuła i za jej pomocą można wykryć zmiany większe niż 1 cm. Jako wady tomografii komputerowej można wymienić małą dokładność w obrazowaniu zmian pozanadnerczowych i zmian mniejszych niż 1 cm.

Technika badania

Warstwy 3 mm (aparaty wielorzędowe) — 5 mm (aparaty jednorzędowe).

Wykonuje się badanie jednofazowe bez dożylnego podawania środka cieniującego z oceną gęstości guza. Dożylnie podanie środka cieniującego (u chorych z potwierdzonym guzem chromochłonnym w badaniach biochemicznych) nie jest konieczne, tym bardziej, że może ono spowodować gwałtowną wyżkę ciśnienia.

Czułość badania

Czułość tomografii komputerowej w wykrywaniu guzów nadnerczy wynosi od 90–92% (guzy małe) do

100% (guzy duże). Jest ona niższa u osób szczupłych, a także w przypadku małych guzów oraz guzów pozanadnerczowych.

Obrazy pheochromocytoma w tomografii komputerowej

Ocena charakteru guzów nadnerczy w tomografii komputerowej opiera się na ocenie ich gęstości — gruczolaki kory nadnerczy mają zazwyczaj gęstość poniżej +10 jednostek Hounsfielda (HU), guzy innego typu (*pheochromocytoma*, przerzuty, raki) cechują się gęstością zazwyczaj powyżej +10 HU. Ocena gęstości nie pozwala na odróżnienie guza chromochłonnego od przerzutu i raka.

Rezonans magnetyczny

Innym badaniem o udowodnionej przydatności w diagnostyce obrazowej guzów chromochłonnych jest rezonans magnetyczny. Zaletami tej metody są wysoka jakość i dokładność uzyskanego obrazu. Podkreśla się też możliwość różnicowania guzów nadnerczy. Rezonans magnetyczny powinien być metodą z wyboru w diagnostyce guzów chromochłonnych pozanadnerczowych, u dzieci i u kobiet w ciąży.

Technika badania

Obrazy T1- i T2-zależne w płaszczyznach poprzecznych i czołowych; badanie metodą przesunięcia chemicznego (T1-zależne obrazy echa gradientowego — GRE [*gradient recalled echo*], w fazie i przeciwfazie); obrazy T2-zależne z saturacją tkanki tłuszczowej. Podanie paramagnetycznego środka kontrastowego (*gadolinium*) może zróżnicować rzadko występujące torbiele nadnerczy z guzem litym. Należy jednak pamiętać, że guzy chromochłonne mogą mieć dominujący element torbielowaty.

Czułość badania

Zmiany umiejscowione w nadnerczach, jak i pozanadnerczowe są wykrywane z nieco wyższą czułością w porównaniu z tomografią komputerową, dzięki zastosowaniu sekwencji T2-zależnych z saturacją tkanki tłuszczowej, które pozwalają na wykrycie nawet bardzo małych guzów u szczupłych pacjentów.

Obrazy guza chromochłonnego w rezonansie magnetycznym

W badaniu metodą przesunięcia chemicznego guz ten, przeciwnie do gruczolaków kory nadnerczy, a podobnie jak przerzuty i raki, nie wykazuje obniżenia intensywności sygnału w tak zwanej przeciwfazie, ponieważ nie zawiera związków lipidowych. W obrazach T2-zależnych *pheochromocytoma* cechuje się najsilniejszym sygnałem spośród wszyst-

kich litych guzów nadnerczy. Sekwencje te są również najbardziej przydatne w wykrywaniu pozanadnerczowych guzów chromochłonnych umiejscowionych najczęściej w okolicy rozwidlenia aorty — w narządzie Zuckerkandla (zwoje współczulne w okolicy odejścia tętnicy kręzkowej dolnej), miednicy i pęcherzu moczowym.

Obrazy rezonansu magnetycznego podobne do *pheochromocytoma* można obserwować w przypadku innych guzów nadnerczy cechujących się brakiem obniżenia intensywności sygnału w przeciwfazie (przerzuty, raki). Niektóre z nich mogą również wykazywać znacznie podwyższony sygnał w obrazach T2-zależnych.

Badania medycyny nuklearnej

Scyntygrafia

Cenną metodą diagnostyczną jest scyntygrafia z użyciem metajodobenzylguanidyny (MIBG) znakowanej jodem ^{131}I lub jodem ^{123}I . Znacznik ten jest swoiście wychwytywany przez komórki chromochłonne. Scyntygrafia jest metodą szczególnie przydatną w wykrywaniu guzów mnogich, pozanadnerczowych i przerzutów.

Scyntygrafia z MIBG znakowaną ^{131}I charakteryzuje się czułością wykrywania guza chromochłonnego w granicach 75–90% i swoistością w obrębie nadnerczy bliską 100%. Scyntygrafia z oktreotydem znakowanym ^{111}In charakteryzuje się czułością w zakresie 75–90%.

Scyntygrafia z MIBG i oktreotydem są badaniami komplementarnymi, ponieważ 25% guzów chromochłonnych jest widocznych w badaniu z MIBG, kolejne 25% w badaniu z oktreotydem, a pozostałe 50% widoczne jest w badaniach z obydwoma radiofarmaceutykami.

Scyntygrafia MIBG

Metajodobenzylguanidyna (MIBG) może być znakowana jodem radioaktywnym i w tej postaci staje się radiofarmaceutyką przydatną w rozpoznawaniu i leczeniu guzów chromochłonnych. Przez swoje podobieństwo do amin katecholowych jest ona także wychwytywana do wnętrza komórki rdzenia nadnerczy przez swoisty transporter błonowy (NET, *noradrenaline transporter*). Gromadzenie znakowanej MIBG w prawidłowym nadnerczu jest niewielkie i na ogół nie ujawnia się po dawkach diagnostycznych (w badaniach z ^{123}I MIBG prawidłowe nadnercza uwidaczniają się u 30% osób), można natomiast w ten sposób zobrazować guz chromochłonny, zarówno położony w nadnerczu, jak i pozanadnerczowo. Do tego celu najlepiej wykorzystywać MIBG znakowane ^{123}I — korzystne własności fizycz-

ne tego izotopu powodują, że obrazowanie jest dobre, a jednocześnie dawka pochłonięta przez pacjenta, a szczególnie przez jego tarczycę, jest mniejsza niż przy zastosowaniu ^{131}I . Przy większych guzach można jednak stosować także ten drugi izotop jodu, co znacznie obniża cenę badania. Niemniej, trzeba pamiętać, że przy zastosowaniu ^{131}I trudniej jest wykonać scyntyografię tomografią emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission-computed tomography*) i ryzyko wyniku fałszywie ujemnego przy małych guzach jest większe.

Wskazania do wykonania scyntyigrafii MIBG w guzach chromochłonnych obejmują:

1) przy rozpoznanych wcześniej guzach chromochłonnych:

— przedoperacyjne wykluczenie guzów mnogich, szczególnie istotne w przypadku dziedzicznych zespołów nowotworowych,

— poszukiwanie przerzutów MIBG przy rozpoznaniu złośliwego guza chromochłonnego;

2) przy obecności guzów nadnerczy i podejrzenia guza chromochłonnego:

— rozpoznanie guza chromochłonnego, jeżeli diagnostyka biochemiczna nie jest jednoznaczna.

Należy zaznaczyć, że niektóre leki (np. labetalol, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre preparaty antagonistów wapnia) mogą wpływać na wynik scyntyigrafii z MIBG.

Scyntyografię MIBG ^{131}I wykonuje się, podając znacznik w dawce 0,25–0,5 MBq/kg (całkowita dawka dla dorosłego pacjenta wynosi 18,5–37 MBq). Badanie całego ciała i wybranych lokalizacji wykonuje się po 24, 48 i czasami po 72 godzinach.

Scyntyografię MIBG ^{123}I wykonuje się, podając znacznik w dawce 2,5–5 MBq/kg (całkowita dawka dla dorosłego pacjenta wynosi 185–370 MBq). Badanie całego ciała wykonuje się po 4–6 i 24 godzinach, łącząc je z badaniem SPECT wybranych okolic ciała. Należy pamiętać, że półokres rozpadu ^{123}I jest krótki (ok. 13 godzin), dlatego należy ściśle przestrzegać ustalonej daty i godziny badania.

Scyntygrafia receptorowa

Guzy chromochłonne, podobnie jak inne guzy neuroendokrynne, mogą wykazywać ekspresję receptorów somatostatyny. Zastosowanie analogów somatostatyny znakowanych indem (oktreoskan) lub technetem (tektrotyd) umożliwia niekiedy obrazowanie małych guzów, szczególnie w lokalizacji pozanadnerczowej. Niemniej, czułość tej scyntyigrafii jest niższa niż w innych guzach neuroendokrynnych ze względu na fakt, że część guzów nie wykazuje ekspresji receptorów typu 2, do których radiofarmaceutyki te mają największe powinowactwo. Ten sam

fakt ogranicza możliwości terapii izotopowej analogami somatostatyny znakowanymi promieniotwórczym izotopem lub lutetem.

Scyntygrafia PET

Pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*), w których znacznikiem jest fluorodeoksyglukoza znakowana fluorem 18 (18-FDG), mają niewielkie zastosowanie, głównie w przypadkach złośliwych guzów chromochłonnych. Rozwój radiofarmaceutyków PET i wprowadzenie znaczników swoistych dla komórek neuroendokrynych, a przede wszystkim dla komórek rdzenia nadnerczy stworzył perspektywy bardzo czułego i swoistego obrazowania guzów chromochłonnych. Do znaczników tych należą DOPA i dopamina znakowane ^{18}F oraz kilka substancji znakowanych ^{11}C . Niestety, nie są one jeszcze dostępne w Polsce. Wskazania do tych scyntygrafii są analogiczne jak wskazania do scyntygrafii MIBG, natomiast ich czułość jest większa (mogą wykryć guzy o średnicy 4–5 mm). Badanie takie powinno być wykonane na skanerze PET-CT.

Przypadkowo wykryte

guzy nadnerczy (incydentaloma)

W każdym przypadku guzów nadnerczy wykrytych przypadkowo należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku guza chromochłonnego. Około 5% wykrytych przypadkowo guzów nadnerczy stanowią guzy chromochłonne. W materiale Kliniki Endokrynologii CMKP w Warszawie obejmującym 1080 chorych z przypadkowo wykrytymi guzami nadnerczy częstość guzów chromochłonnych wynosiła 3%.

Guz chromochłonny u dzieci

Częstość występowania guza chromochłonnego u dzieci szacuje się na około 2 przypadki na milion dzieci (0,5–2% przypadków wtórnego nadciśnienia tętniczego). Guz chromochłonny u dzieci, częściej niż u dorosłych, ma charakter mnogiej i lokalizację pozanadnerczową. Utrwalone nadciśnienie tętnicze stwierdza się w 90% przypadków. Stosunkowo często stwierdza się objawy ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, nudności, wymioty) oraz wzmożone pragnienie i wielomocz. Guz chromochłonny u dzieci, częściej niż u dorosłych, jest uwarunkowany genetycznie i stanowi składową zespołów wielonowotworowych. Wiąże się z tym konieczność przeprowadzenia odpowiednich badań genetycznych. Diagnostykę biochemiczną w kierunku guza chromochłonnego/przyzwojaka powinno się przeprowadzać u wszystkich małych dzieci z rozpoznaniem nadciś-

nienia tętniczego oraz u dzieci w okresie dojrzewania z nadciśnieniem tętniczym II° (zalecenia 4th Task Force, 2004). Diagnostyka i leczenie powinny być przeprowadzone w specjalistycznych ośrodkach.

Kryterium rozpoznania

Podstawowym kryterium rozpoznania klinicznego jest stwierdzenie podwyższonego stężenia katecholamin lub ich metabolitów w moczu i osoczu oraz zlokalizowanie guza w badaniach obrazowych. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie badania histologicznego guza.

Rozpoznanie różnicowe

- Guz chromochłonny należy różnicować z:
- nadciśnieniem tętniczym pierwotnym z objawami wzmożonej aktywności współczulnej;
 - napadami niepokoju;
 - nadczynnością tarczycy;
 - objawami menopauzy;
 - cukrzycą;
 - zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym;
 - przyjmowaniem niektórych leków lub narkotyków (kokaina).

Leczenie

Metodą leczenia z wyboru jest chirurgiczne usunięcie guza. Leczenie farmakologiczne ma istotne znaczenie zarówno w przygotowaniu do zabiegu operacyjnego, jak i w kontroli objawów klinicznych u pacjentów, u których usunięcie guza nie jest możliwe lub występują przerzuty.

Leczenie farmakologiczne

Przygotowanie chorego do operacji

Istotne znaczenie ma odpowiednie przygotowanie chorego do operacji, zmierzające do obniżenia ciśnienia tętniczego, zmniejszenia częstości akcji serca i opanowania napadów zwyczajnych ciśnienia tętniczego oraz innych objawów zależnych od nadmiaru krążących katecholamin. W tym celu stosuje się zazwyczaj przez 2–3 tygodnie leki blokujące receptory α -adrenergiczne: fenoksybenzaminę (20–100 mg/d. *p.o.* w 2–3 dawkach podzielonych), doksazosynę (1–8 mg/d. *p.o.* w 1–2 dawkach podzielonych) lub prazosynę. Z innych leków można wymienić labetalol, który jest mniej przydatny ze względu na bardziej wyrażoną blokadę receptorów β , a także anta-

gonistów wapnia (pochodne dihydropirydyny) stosowanych pojedynczo lub w skojarzeniu z lekami α -adrenolitycznymi. U chorych ze znacznie przyspieszoną czynnością serca i/lub zaburzeniami rytmu serca pożądane jest dołączenie β -adrenolityku, ale bezwzględnie dopiero po zablokowaniu receptorów α . W przygotowaniu chorego do operacji istotne znaczenie ma również wyrównanie hipowolemii, poprzez zapewnienie odpowiedniej podaży sodu i płynów, które może zapobiec ortostatycznym spadkom ciśnienia tętniczego.

Niektórzy autorzy wyrażają opinię, że receptory α_1 -adrenergiczne są należycie zablokowane, jeżeli:

- 1) w ciągu 24 godzin poprzedzających operację nie stwierdza się:
 - ciśnienia tętniczego powyżej 160/90 mm Hg,
 - epizodów hipotensji ortostatycznej poniżej 80/45 mm Hg;
- 2) w okresie 7 dni poprzedzających operację w zapisach EKG nie stwierdza się:
 - uniesienia odcinka ST-T i odwrócenia załamka T,
 - przedwczesnych pobudzeń (więcej niż jedno na 5 min).

Postępowanie w trakcie operacji

Znieczulenie ogólne jest metodą znieczulenia najczęściej stosowaną w operacji guza chromochłonnego. Podkreśla się, że ważniejsza niż użyty środek jest dostateczna głębokość anestezji hamującej wpływ stresu operacyjnego na układ krążenia. Do indukcji znieczulenia stosuje się: tiopental, propofol oraz etomidat. Należy unikać stosowania ketaminy. W celu zapewnienia analgezji chętnie stosuje się fentanyl lub remifentanyl. Należy unikać morfiny, która może uwalniać histaminę i w rezultacie podnosić ciśnienie tętnicze, a także meperydyny stymulującej układ współczulny. Wybór środka przerywającego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe nie ma większego znaczenia u chorych z guzem chromochłonnym. Stosuje się wekuronium i cisatrakurium. Natomiast sukcyńlocholina może podwyższać stężenie katecholamin w osoczu w wyniku mechanicznej stymulacji guza w fazie drżeń pęczkowych. Wziewnym anestetykiem z wyboru u chorych z guzem chromochłonnym jest sewofluran, ale w tych przypadkach często stosuje się również izofluran. U chorych z guzem chromochłonnym nie zaleca się stosowania halotanu, który zwiększa wrażliwość mięśnia sercowego na katecholaminy i może generować poważne zaburzenia rytmu serca, oraz desfluranu, który w wysokich stężeniach stymuluje układ współczulny. Nie stwierdza się przeciwwskazań do stosowania podtlenku azotu.

Podczas operacji do wzrostu ciśnienia tętniczego dochodzi najczęściej podczas:

- intubacji tchawicy i nacinania skóry, gdy aminy katecholowe zostają uwolnione z adrenergicznych zakończeń nerwowych; pogłębienie anestezji łagodzi natężenie tego zjawiska;
- palpacji guza chromochłonnego, gdy gwałtownie wzrasta stężenie adrenaliny i noradrenaliny we krwi. Jeżeli guz produkuje noradrenalinę, można się spodziewać gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego. Można ograniczyć jego nasilenie zwiększając stężenie anestetyku wziewnego, stosując w ciągłym wlewie dożylnym nitroglicerynę lub nitroprusydek sodu oraz podając dożylnie: fentolaminę, nikardipinę, labetalol (gdy wzrostowi ciśnienia tętniczego towarzyszy tachykardia).

W przypadkach, gdy guz produkuje przede wszystkim adrenalinę (i dopaminę), należy się spodziewać tachykardii i tachyarytmii, dlatego przed jego palpacją należy podać dożylnie krótko działający β -adrenolityk (np. esmolol).

Postępowanie w okresie pooperacyjnym

W przypadku hipotensji w okresie pooperacyjnym należy przede wszystkim podać dożylnie płyny. Środki presyjne są nieskuteczne, gdy utrzymuje się hipowolemia.

Hipoglikemia, która może się pojawić po wycięciu guza, jest następstwem nadprodukcji insuliny wywołanej brakiem hamującego wpływu noradrenaliny na jej wydzielanie. Środki blokujące receptory β mogą utrudniać ustępowanie hipoglikemii i maskować jej kliniczne objawy.

Postępowanie farmakologiczne w celu złagodzenia objawów napadowych

Napadowy wzrost ciśnienia tętniczego w przebiegu guza chromochłonnego można opanować, podając fentolaminę *i.v.*, zazwyczaj w dawce 2–5 mg, powtarzając wstrzyknięcie w razie potrzeby.

Leczenie operacyjne

Wybór metody

Leczenie chirurgiczne polega na wycięciu guza i w przypadku umiejscowienia nadnerczowego — również nadnercza.

Wymienia się następujące metody chirurgiczne adrenalektomii:

- metody klasyczne — dostęp przezotrzewnowy, zaotrzewnowy boczny lub tylny, piersiowo-brzusznym;
- metody wideoskopowe — dostęp przezbrzusznym przednim, przezbrzusznym bocznym, zaotrzewnowym bocznym, zaotrzewnowym tylnym.

Adrenalektomia laparoskopowa powinna być metodą referencyjną, lecz o wyborze techniki leczenia

operacyjnego, rodzaju dostępu do nadnercza powinno decydować doświadczenie zespołu kwalifikującego i operującego. Wiąże się to z podstawowym celem leczenia guza chromochłonnego, jakim jest jego całkowite i bezpieczne wycięcie.

Adrenalektomia laparoskopowa

Zalety adrenalektomii laparoskopowej to: krótszy okres hospitalizacji, szybszy czas powrotu do pełnej aktywności życiowej i zawodowej, mniej nasilone dolegliwości bólowe w okresie pooperacyjnym, lepszy efekt kosmetyczny, mniejszy współczynnik chorobowości, a co za tym idzie — większa satysfakcja pacjentów.

Referencyjny pozostaje dostęp boczny przezotrzewnowy pozwalający na inspekcję jamy otrzewnej. Wiąże się to z brakiem pewnej klinicznej oceny złośliwości guza, potwierdzeniem której jest w dalszym ciągu brak lub istnienie przerzutów.

Przeciwwskazania do adrenalektomii metodą laparoskopową:

- reoperacja nadnerczy;
- niepewna lokalizacja (przede wszystkim dotycząca zmian pozanadnerczowych);
- podejrzenie inwazyjności guza (naciekanie żyły głównej dolnej);
- średnica przekraczająca 6–8 cm;
- skaza krwotoczna.

Przeciwwskazanie względne — przebyte rozległe operacje brzuszne.

Adrenalektomia metodą klasyczną

- Wskazania do adrenalektomii metodą klasyczną:
- brak doświadczenia zespołu chirurgicznego w operacjach laparoskopowych;
 - reoperacja z powodu nawrotu choroby;
 - podejrzenie lub rozpoznanie guza inwazyjnego;
 - średnica guza powyżej 6–8 cm;
 - umiejscowienie guza poza jamą otrzewnową;
 - śródnarządowe umiejscowienie guza pozanadnerczowego;
 - niepewna lokalizacja.

Adrenalektomia oszczędzająca

W wybranych przypadkach występujących rodzinie zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN2 [*multiple endocrine neoplasia type 2*], zespół von Hippel-Lindau), gdzie ryzyko zmiany złośliwej praktycznie nie istnieje, można wykonać oszczędzającą adrenalektomię z pozostawieniem funkcji kory nadnerczy. W takich przypadkach, aby uniknąć nawrotu choroby, wznowy, niedoszczędności operacji i zwiększyć jej skuteczność, zalecane jest stosowanie śródoperacyjnego USG.

W przypadku guza chromochłonnego zlokalizowanego obustronnie w nadnerczach konieczna jest jednoczesna operacja obu gruczołów. W przypadku *pheochromocytoma* wchodzącego w skład zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej występującej rodzinie zalecane jest wykonanie oszczędzającej obustronnej adrenalektomii.

Monitorowanie leczenia i przebiegu choroby

Po adrenalektomii konieczna jest dożywotnia obserwacja chorego, obejmująca kontrolę ciśnienia tętniczego oraz wydalania katecholamin lub ich metabolitów (optymalnie co 6–12 miesięcy), w celu wczesnego wykrycia ewentualnej wznowy guza lub pojawienia się hormonalnie czynnych przerzutów.

Złośliwy guz chromochłonny

Obecnie jedynym powszechnie przyjętym kryterium złośliwości guza chromochłonnego jest występowanie przerzutów, choć niektórzy autorzy uznają za takie również miejscowe naciekanie otaczających tkanek. Złośliwy charakter guza należy podejrzewać w każdym przypadku guza dużego lub przerzutów hormonalnie czynnych do narządów niezawierających tkanki chromochłonnej. Dotychczas nie ustalono cech guza (klinicznych lub histologicznych), które świadczyłyby o jego złośliwości. Duży odsetek (36%) guzów zlokalizowanych pozanadnerczowo ma charakter złośliwy. Wybrane dane z wywiadu, charakterystykę biochemiczną, molekularną i histologiczną guza chromochłonnego mogące wskazywać na złośliwy charakter guza przedstawiono w tabeli V.

Definicja złośliwego guza chromochłonnego

Złośliwy guz chromochłonny (ang. *malignant pheochromocytoma*, łac. *phaeochromocytoma malignum*) jest złośliwym guzem zbudowanym z komórek chromochłonnych rdzenia nadnercza. Jednoznacznym wykładnikiem złośliwości jest obecność przerzutów, natomiast naciekanie otaczających tkanek i naczyń nie dowodzi jednoznacznie złośliwości nowotworu (WHO 2004).

Za przerzut uznaje się guz o utkaniu guza chromochłonnego w miejscu, gdzie fizjologicznie nie występuje tkanka chromochłonna. Stanowi to podstawę rozumowania patomorfologicznego, aby błędnie nie kwalifikować zmian pierwotnie wieloogniskowych jako przerzutów. Typowe umiejscowienie przerzutów (2–5% guzów): okoliczne węzły chłonne, układ kostny, płuca, wątroba, nerki.

Tabela V. Wybrane dane z wywiadu, charakterystyka biochemiczna, molekularna i histologiczna guza chromochłonnego mogące wskazywać na złośliwy charakter guza**Table V.** Selected clinical, biochemical, molecular and histological characteristics that may potentially characterize malignant pheochromocytoma

Dane mogące potencjalnie wskazywać na złośliwy charakter guza chromochłonnego				
Dane kliniczne	Dane biochemiczne	Dane makroskopowe	Dane mikroskopowe	Dane molekularne
Młodszy wiek Płeć żeńska Guz \geq 5 cm	Podwyższone stężenie noradrenaliny przy prawidłowym stężeniu adrenaliny	Guzy większe niż zmiany łagodne (zwykle > 200 g) Powierzchnia przekroju: guzkowa, płatowa, nieregularna, cętkowana	Naciekanie torebki guza, naczyń żylnych, chłonnych, okolicznej tkanki tłuszczowej	Wzrost ekspresji naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF) i jego receptorów VEGFR-1 i VEGFR-2 w komórkach guza
Lokalizacja pozanadnerczowa	Podwyższone stężenie dopaminy i DOPA w osoczu	Wylewy krwi	Obecność wyraźnie większych gniazd komórkowych	Ekspresja białka szoku cieplnego (HSP90)
MIBG-dodatnie zmiany poza guzem	Podwyższone stężenie dopaminy w moczu	Naciekanie otoczenia (kora, tkanka tłuszczowa)	Rozlany rozrost	Czynnik indukowany przez hipoksję (HIF2 α)
Objawy kliniczne przerzutów	Podwyższone stężenie neuropeptydu Y w osoczu Podwyższone stężenie enolazy w osoczu Podwyższone stężenie chromograniny A w osoczu		Martwica, zwłaszcza środka gniazd komórkowych Zwiększona komórkowość Wirowate układy komórkowe, liczne komórki wrzecionowate	Wzrost ekspresji tenascyny Silniejsza ekspresja białka p53 Silna immunoreaktywność bcl-2 Nadekspresja c-erbB-2
			Dominacja komórek monomorficznych, małych z makronukleozą, jądra nadbarwliwe, jąderka powiększone Zwiększona aktywność mitotyczna Atypowe mitozy Brak tzw. szklitych kul wewnątrzcytoplazmatycznych Zmniejszenie liczby lub całkowity brak komórek sustentakularnych w odczynie na białko S-100	Zwiększona ekspresja podjednostki katalitycznej telomerazy (hTERT) N-kadheryna Ekspresja COX-2

hTERT, human telomerase catalytic subunit; COX-2, cyclooxygenase-2; VEGF, vascular endothelial growth factor; HSP, heat shock protein; HIF2 α , hypoxia-inducible factor-1 alpha-subunit

Makro- i mikroskopowa charakterystyka złośliwego guza chromochłonnego

Należy podkreślić, że patolog pobierający materiał tkankowy powinien zabezpieczyć możliwie dużo bloczków parafinowych, które będą mogły służyć ewentualnym przyszłym badaniom molekularnym.

Żadna z wymienionych w tabeli IV cech makro- i mikroskopowych samodzielnie nie dowodzi złośliwości guza chromochłonnego. Naciekanie torebki guza i naczyń zdarza się również w łagodnych guzach. Kryteria angioinwazji są identyczne jak w przypadku raka pęcherzykowego tarczycy.

W celu identyfikacji guzów o potencjalnie złośliwym charakterze zaproponowano indeks PASS (*Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score*). Indeks PASS tworzy wiele cech mikroskopowych:

- naciekanie naczyń;
- naciekanie torebki guza;
- naciekanie okołonadnerczowej tkanki tłuszczowej;
- obecność dużych gniazd komórkowych lub rozlany charakter wzrostu;
- zwiększona aktywność mitotyczna (powyżej 3 na 10 dużych pól widzenia);
- atypowe mitozy;
- pojawienie się martwicy;
- obecność komórek wrzecionowatych;
- duży pleomorfizm komórkowy;
- hiperchromazja jąder komórkowych.

Każdej z cech nadaje się wartość punktową (1 lub 2), dlatego maksymalna liczba punktów wynosi 20. Guzy o potencjalnie dużej aktywności proliferacyjnej mają indeks PASS co najmniej 4,

natomiast guzy łagodne cechują się indeksem PASS poniżej 4.

Za złośliwością guza chromochłonnego może przemawiać również wysoki indeks MIB-1: powyżej 2,5% według van der Harsta (2000) lub powyżej 3% według Zhonghua (2004).

Nadal trwają badania dotyczące różnicowania złośliwego i łagodnego guza chromochłonnego i określenia cech prognostycznych.

Leczenie złośliwego guza chromochłonnego

Leczenie za pomocą ^{131}I -MIBG jest stosunkowo dobrze udokumentowaną metodą stosowaną w przypadku nieresekcyjnych guzów złośliwych. Najlepiej udokumentowanym schematem chemioterapii jest skojarzenie cyklofosfamid, winkrystyny i dakarbazyny. Podejmuje się też próby leczenia agonistą receptora dla somatostatyny (oktreotydem).

Terapia izotopowa

W nieoperacyjnych złośliwych guzach chromochłonnych terapia izotopowa z zastosowaniem dużych dawek jodu promieniotwórczego (^{131}I) sprzężonego z MIBG jest jedną z alternatywnych możliwości leczenia, na ogół o charakterze paliatywnym. Stosuje się 4–6 kursów leczenia aktywnością 150–200 mCi w 3-miesięcznych odstępach. W ostatnim czasie rozważa się też zastosowanie w tym celu analogów somatostatyny znakowanych promieniotwórczym itrem (^{90}Y) lub lutetem (Lu), ale nie ma jeszcze danych na potwierdzenie jego skuteczności.

Charakterystyka zespołów dziedzicznych współistniejących z guzem chromochłonnym

Rozpoznanie guza chromochłonnego u osoby bez wywiadu rodzinnego w tym kierunku (sporadyczny guz chromochłonny) wiąże się w 15–25% z predyspozycją dziedziczną i wymaga poszukiwania mutacji w jednym z kilku genów predysponujących. Wyróżnia się 4 typy dziedzicznych zespołów nowotworowych, których częstym elementem jest guz chromochłonny — zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2, zespół von Hippel-Lindaua, nerwiakowłóknikowatość typu 1 oraz zespół dziedzicznego guza chromochłonnego i przyzwójaków.

Zespół gruczolakowatości wydzielniczej typu 2

Postacie zespołu gruczolakowatości wydzielniczej typu 2

Zespół gruczolakowatości wydzielniczej typu 2 (MEN2) obejmuje raka rdzeniastego tarczycy i guzy

chromochłonne nadnerczy i dawniej nazywano go zespołem Sipple'a. W obecnej nomenklaturze zespół Sipple'a odpowiada zespołowi MEN2A, w którym rak rdzeniasty tarczycy występuje w blisko 100% przypadków, guz chromochłonny rozwija się u około połowy chorych, a trzecim elementem zespołu jest nadczynność przytarczyc, występująca u około 15–20% chorych.

W obrębie zespołu MEN2 wyróżnia się trzy podtypy: MEN2A, MEN2B i rodzinnego raka rdzeniastego tarczycy (tab. VI).

Guzy chromochłonne w przebiegu MEN2

Guzy chromochłonne rozwijają się u około połowy chorych z zespołem MEN2A i MEN2B. Rozpoznawane są u osób w młodszym wieku niż w przypadkach sporadycznych. Na ogół rozpoznaje się je w 30.–40. roku życia. Niezbyt często stanowią pierwszy objaw zespołu MEN2 (9–27%). Rzadko są złośliwe (do 4%), wyjątkowo rzadko mają lokalizację pozanadnerczową, natomiast najczęściej są obustronne, choć rozwój guzów w obydwu nadnerczach u większości chorych nie odbywa się jednocześnie. Charakteryzują się częstym wydzielaniem adrenaliny, dlatego w ich rozpoznawaniu szczególną wartość ma oznaczanie metoksyadrenaliny w osoczu. W polskim materiale, obejmującym wstępne dane Ogólnopolskiego Rejestru Guza Chromochłonnego, zespół MEN2 występuje u 8,1% chorych z guzem chromochłonnym.

Diagnostyka genetyczna dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy i zespołu MEN2

Jeżeli u chorego lub w jego rodzinie współistnieją typowe cechy fenotypowe, rozpoznanie dziedzicznego zespołu wielogruzołowego typu MEN2 jest łatwe, chociaż również wtedy należy uwzględnić badanie DNA — przede wszystkim w celu scharakteryzowania mutacji i aby umożliwić jej poszukiwanie u zdrowych członków rodziny.

Zespół MEN2 jest dziedziczony autosomalnie dominująco, a więc ryzyko znalezienia mutacji u dzieci i innych krewnych pierwszego stopnia wynosi 50%. U chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy ujemny wywiad rodzinny i brak guza chromochłonnego wcale nie wykluczają tła dziedzicznego. Wyniki dużych analiz prowadzonych w populacji chorych z rakiem rdzeniastym z ujemnym wywiadem osobniczym i rodzinnym w kierunku MEN2 wskazują, że ryzyko wykrycia predyspozycji genetycznej, nawet w tak zawężonej grupie, jest wysokie i sięga 10%. Oznacza to, że wszystkich chorych, u których rozpoznano raka rdzeniastego tarczycy, powinno się poddać testowi DNA w celu wykrycia predyspozycji genetycznej. Algorytm takiego badania przedstawiono na rycinie 1.

Tabela VI. Objawy zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN2)**Table VI.** Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) syndromes

Objaw/czas ujawnienia	MEN2A		MEN2B
	FMTC rodzinny rak rdzeniasty	MEN2A zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej	zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej
Podzespół			
Guzy chromochłonne		40–50% 3.–4. dekada życia	50% 2.–3. dekada życia
Rak rdzeniasty tarczycy	95–100% 3.–4. dekada życia	95–100% 2. dekada życia	95–100% 1. dekada życia
Nadczynność przytarczyc		15–30% 4.–5. dekada życia	
Nerwiaki, przerost zwojów autonomicznych, cechy marfanoidalne			95–100%
Choroba Hirschsprunga		Bardzo rzadko	Hiperganglionozą jelit daje podobne objawy jak choroba Hirschsprunga
Liszaj amyloidowy skórny		Bardzo rzadko	
Typ mutacji	RET 804, 609, 618, 620	RET 634 Rzadziej 609, 618, 620	RET 918

Diagnostyka genu RET jest prowadzona przez między innymi Instytut Onkologii w Gliwicach; badanie to jest możliwe także w niektórych innych ośrodkach.

Postępowanie po rozpoznaniu nosicielstwa mutacji protoonkogenu RET

Postępowanie po zdiagnozowaniu nosicielstwa mutacji protoonkogenu RET zależy od stanu klinicznego nosiciela i typu mutacji. Znając typ mutacji, można określić ryzyko wystąpienia innych objawów MEN2. U chorego, u którego wystąpił jedynie guz chromochłonny, wykrycie mutacji RET zmusza do intensywnej diagnostyki w kierunku raka rdzeniastego tarczycy. Jeżeli mutacja została wykryta u członka rodziny, u którego nie występowały objawy kliniczne, konieczne jest ustalenie aktualnego zaawansowania choroby: w kierunku raka rdzeniastego tarczycy konieczne jest wykonanie USG tarczycy, badania podstawowego i stymulowanego stężenia kalcytoniny oraz antygenu karcinoembrionalnego (CEA); w kierunku guza nadnerczy konieczne jest ich obrazowanie i wykonanie oznaczenia metoksykatecholamin. Ze względu na blisko 100-procentową penetrację większości mutacji genu RET i wysokie ryzyko rozwoju raka tarczycy nawet prawidłowe wyniki tych badań nie są w pełni uspokajające i zdrowym nosicielom mutacji RET zaleca się profilaktyczne wycięcie tarczycy. Ze względu na wczesny rozwój raka dzie-

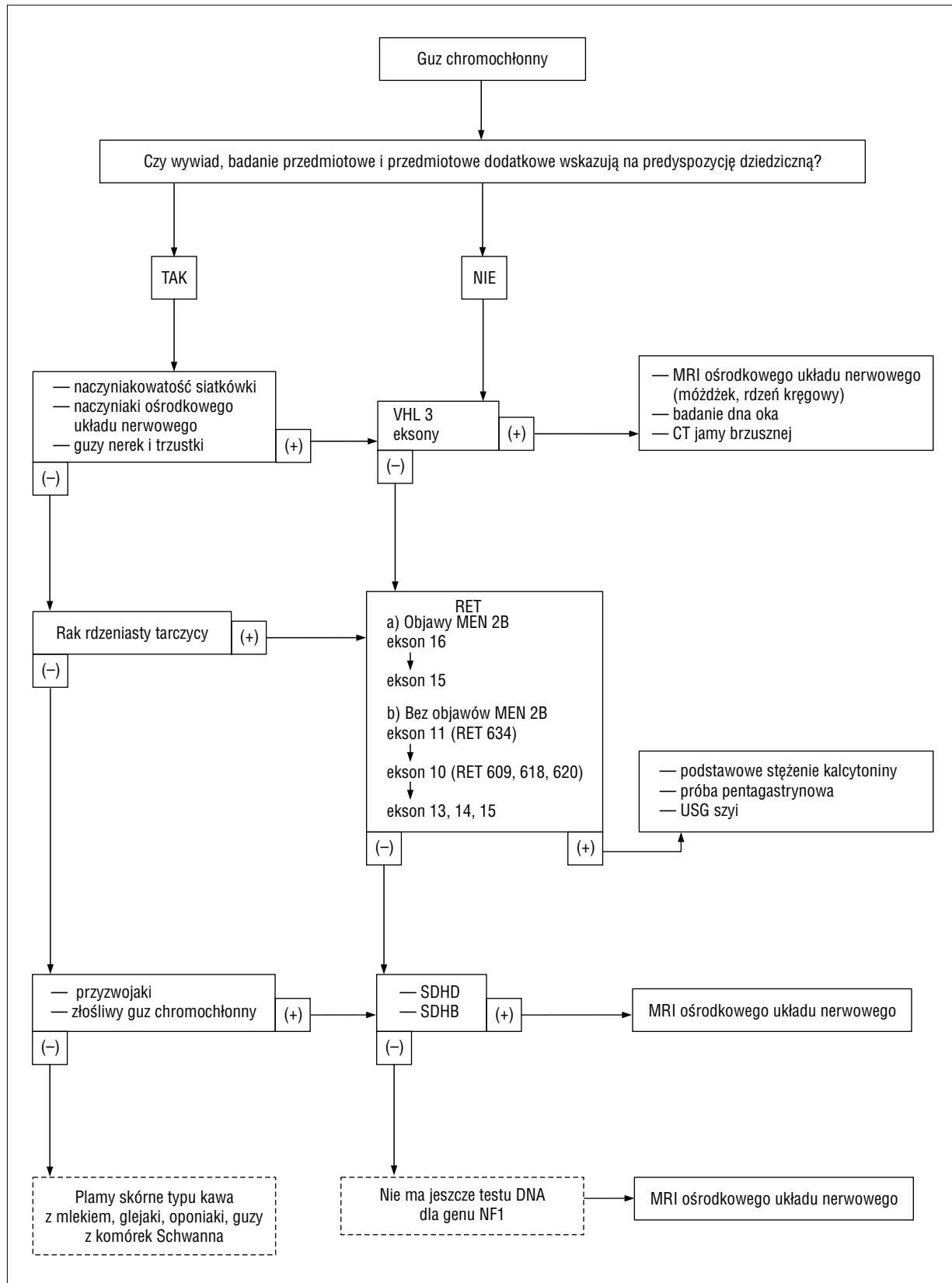
dzicznego tarczycy w rodzinach chorych powinno się poddawać testom DNA nawet małe dzieci.

Badania w kierunku składowych zespołu MEN2 przedstawiono w tabeli VII. Częstość wykonywania badań i wiek, od którego należy rozpocząć wykonywanie tych badań, zależą od miejsca mutacji.

Zespół von Hippa-Lindaua

Postaci zespołu von Hippa-Lindaua

Zespół von Hippa-Lindaua (VHL) jest zespołem nowotworowym dziedzicznym autosomalnie dominującym. W zależności od objawów wyróżnia się zespół VHL typu 1 i 2 (tab. VIII). W skład VHL1 wchodzi naczyniaki ośrodkowego układu nerwowego i guzy (często rak) nerek oraz torbiele innych narządów, ale bez predyspozycji do guzów chromochłonnych. O typie VHL2 decyduje występowanie guzów chromochłonnych. W zależności od rodzaju objawów ze strony nerek zespół VHL2 dzieli się na 3 dalsze podtypy. W VHL2A naczyniakom zarodkowym, najczęściej zlokalizowanym w mózdzku lub siatkówce, towarzyszy predyspozycja do torbieli nerek, ale nie raka nerki. W podtypie 2B objawy są podobne, ale rak nerki jest typowym elementem zespołu. W podtypie 2C nie obserwuje się ani naczyniaków, ani guzów nerki, ani guzów w innych narządach, rozwijają się wyłącznie guzy chromochłonne. Rozpoznanie zespołu VHL2C wymaga wielolet-



CT, computed tomography, tomografia komputerowa; MRI, magnetic resonance imaging, rezonans magnetyczny

Rycina 1. Schemat wykonywania badań genetycznych u chorych z guzem chromochłonnym

Figure 1. Genetic evaluations in patients with *pheochromocytoma*

Tabela VII. Badania w kierunku składowych zespołu MEN2**Table VII.** Diagnostic evaluations in MEN2 syndrome

Składowa zespołu MEN2	Rak rdzeniasty tarczycy	Guz chromochłonny	Nadczynność przytarczyc
Wykonywane badania	Oznaczanie kalcytoniny	Tomografia komputerowa nadnerczy	Stężenie wapnia, fosforu
	Próba pentagastrynowa	Oznaczanie metoksykatecholamin w moczu/osoczu	Oznaczenie parathormonu

Tabela VIII. Objawy choroby von Hippel-Lindaua**Table VIII.** Von Hippel-Lindau syndrome symptoms

Objaw Podzespół	VHL1	VHL2		
		VHL2A	VHL2B	VHL2C
Guzy chromochłonne		15–30% Ryzyko rośnie z wiekiem		100%
Naczyniakowatość siatkówki		50% Ryzyko rośnie z wiekiem		
Naczyniaki zarodkowe ośrodkowego układu nerwowego		50–70% Ryzyko rośnie z wiekiem		
Rak nerki			Typowo	
Torbiele nerki		Często	Często	
Torbiele trzustki i innych narządów, w tym najądrzy		20–30%		
Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego		1–3%		
TYP MUTACJI	Delecje VHL, znaczne skrócenie genu VHL	Mutacje typu zmiany sensu		

niej obserwacji rodziny, czy nie wystąpią inne objawy VHL. W Europie (z wyjątkiem obszaru południowo-zachodnich Niemiec) przeważa podtyp 2B.

Diagnostyka DNA w zespole von Hippel-Lindaua

Gen VHL jest stosunkowo niewielkim genem — składa się tylko z 3 eksonów, więc w każdym przypadku bada się wszystkie z nich (ryc. 1). Test ten został wprowadzony w Polsce przez zespół prof. Lubińskiego z Zakładu Genetyki i Patomorfologii PAM w Szczecinie.

Guzy chromochłonne w przebiegu choroby von Hippel-Lindaua

Guzy chromochłonne występują w zespole VHL2, a w VHL2C stanowią jedyny objaw (tab. VI). Ryzyko pojawienia się guza chromochłonnego wzrasta z wiekiem i wynosi około 10–15%, a przez niektórych autorów oceniane jest nawet na 36%. Większość (88%) rozwija się w nadnerczu. W około połowie przypadków

(58%) guzy chromochłonne w przebiegu VHL są wielogniskowe lub obustronne, natomiast ryzyko ich złośliwości jest niewielkie i nie przekracza 5%, podobnie jak w zespole MEN2. Guz chromochłonny rozpoznawany jest dość wcześnie — średnio w 29.–36. roku życia — a więc nieco wcześniej niż w MEN2. W VHL częściej obserwuje się guzy noradrenergiczne, gdyż ekspresja genu PNMT jest w nich niższa, dlatego nierzadko są to guzy skąpoobjawowe. Około 1/3 z nich nie wydziela wcale nadmiaru katecholamin i chorzy nie mają nadciśnienia tętniczego. W badaniu mikroskopowym guzy te mają jasną cytoplazmę.

Badania przesiewowe w kierunku guza chromochłonnego powinno się rozpoczynać u zdiagnozowanych nosicieli genu VHL już w pierwszych latach życia (według autorów amerykańskich od 2. rż.).

— od 2. rż. oznaczanie katecholamin i ich pochodnych w 24-godzinnej zbiórce moczu co roku (wg zaleceń amerykańskich *National Institute of Health* [NIH]);

- od 8. rż. USG jamy brzusznej co roku;
- od 20. rż. tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej;
- w wypadku stwierdzenia zmian w USG i/lub podwyższonego wydalania katecholamin i ich pochodnych — tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej niezależnie od wieku oraz ewentualnie scyntygrafia z MIBG.

Scyntyografię z MIBG powinno się wykonywać przed każdą operacją guza chromochłonnego, szczególnie w zespołach dziedzicznych, które predysponują do guzów mnogich. Wymaga to jednak sprawnej i szybkiej diagnostyki DNA. Leczeniem z wyboru u pacjentów z VHL powinna być w miarę możliwości laparoskopowa adrenalektomia oszczędzająca.

Zespół guza chromochłonnego i przyzwojaków (zespół PPS)

Postaci zespołu guza chromochłonnego i przyzwojaków

Rodzinne występowanie przyzwojaków w okolicy rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej (*glomus caroticus*) opisano po raz pierwszy w 1964 roku, później określono ten zespół jako PGL1 (*familial paragangliomas*). Z biegiem czasu wyróżniono inne postaci tego zespołu — PGL2, PGL3 i PGL4 — i zaproponowano, aby zamiast nazwy PGL stosować skrót PPS (*pheochromocytoma-paraganglioma syndrome*). Częstość występowania zespołu PPS zależy od mutacji genów SDHB-D u chorych z guzem chromochłonnym ocenia się na 8–10%. W zespole tym mogą występować zarówno guzy chromochłonne o lokalizacji nadnerczowej, jak również hormonalnie czynne lub nieaktywne hormonalnie przyzwojaki zlokalizowane w jamie brzusznej, klatce piersiowej oraz w obrębie szyi i podstawy czaszki, nie obserwuje się natomiast innych endokrynopatii (tab. IX). Natomiast w przebiegu zespołu niekiedy może się ujawniać rak nerki.

Guzy chromochłonne w przebiegu PPS

Guzy chromochłonne w przebiegu PPS mogą się rozwijać zarówno w nadnerczu, jak i pozanadnerczowo (częściej niż w innych zespołach), częściej też niż w innych zespołach mogą być złośliwe. Opublikowane w ostatnim czasie prace wskazują, że przebieg kliniczny guza chromochłonnego może zależeć od tego, czy mutacji uległ gen SDHB, czy SDHD. U chorych z mutacją genu SDHD stwierdzono tendencję do rozwoju mnogich guzów, często pozanadnerczowych. Na ogół są to guzy łagodne. Częste są nawroty choroby. W przypadku mutacji genu SDHB częściej niż w innych zespołach dziedzicznych guza chromochłonnego występują złośliwe guzy chromochłonne i/lub złośliwe przyzwojaki z przerzutami odległymi. Różnicowanie mnogich guzów łagodnych i przerzutów guza złośliwego jest często utrudnione. Wspólną cechą guzów chromochłonnych w przebiegu zespołu PPS jest ich głównie noradrenergiczny charakter, najprawdopodobniej związany z przewagą lokalizacji pozanadnerczowej.

Diagnostyka DNA w zespole PPS

Diagnostyka mutacji w zespole PPS zaczyna się od mutacji genu SDHD, jako najczęstszych, dopiero później bada się gen SDHB. Najbardziej w zespole PPS występują mutacje w obrębie genu SDHC i dlatego badanie tego genu rutynowo nie zawsze jest stosowane. Diagnostyka SDHD i SDHB jest prowadzona w Instytucie Onkologii w Gliwicach.

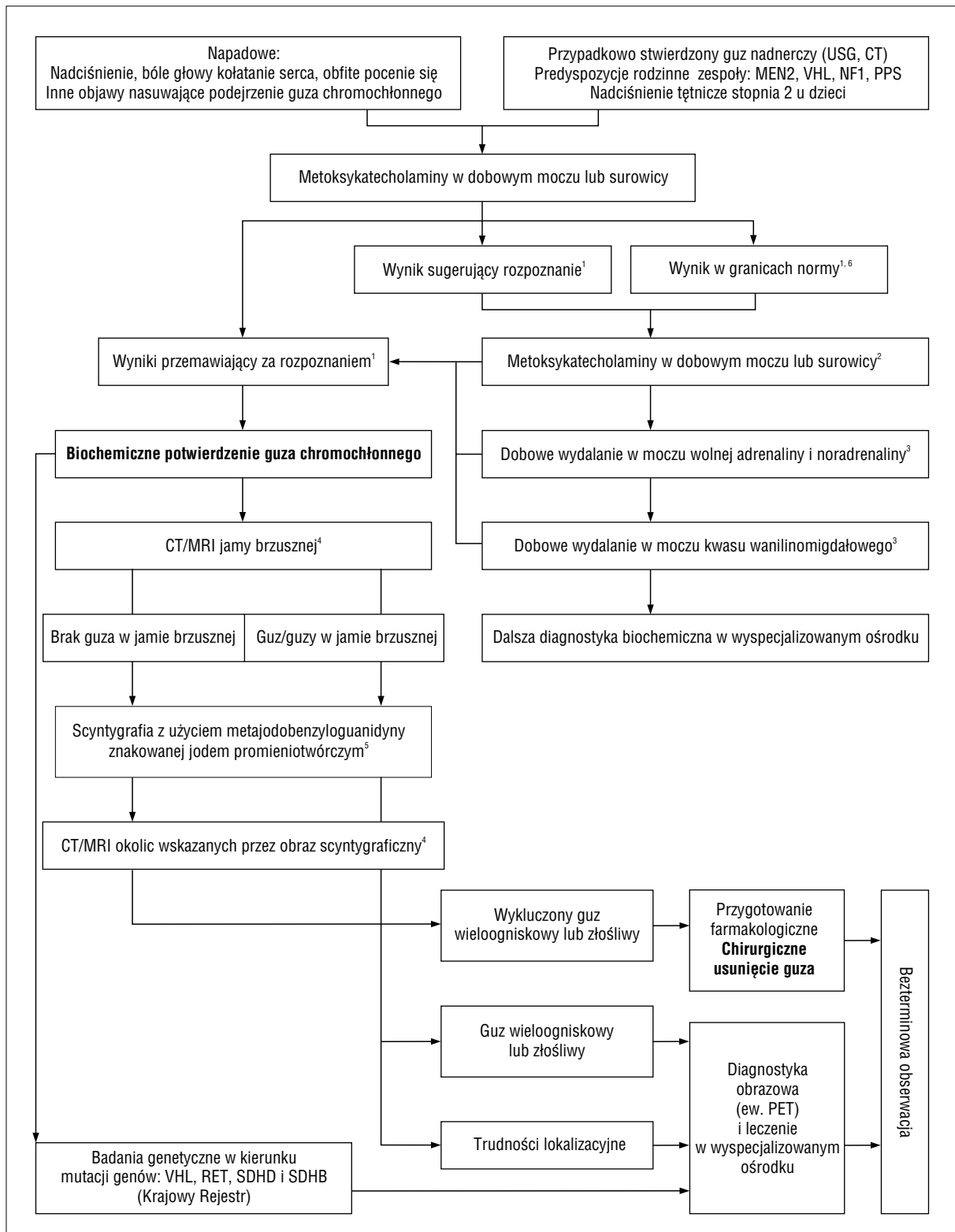
Postępowanie u nosicieli mutacji w genach SDHB-D

Dotychczas nie ustalono zasad postępowania w przypadkach zdiagnozowania nosicielstwa mutacji SDHX. Nie ustalono również, od którego roku życia należy monitorować nosicieli mutacji genów SDHX. Obecnie uważa się, że nosiciele mutacji genów

Tabela IX. Zespół guza chromochłonnego i przyzwojaków (PGL)

Table IX. Familial paragangliomas syndrome (PGL)

	PGL1	PGL3	PGL4
Gen	SDHD	SDHC	SDHB
Dziedziczenie	Autosomalne dominujące Mutacja jest dziedziczona tylko od ojca	Autosomalne dominujące	Autosomalne dominujące
Guzy chromochłonne	Często pozanadnerczowe Często mnogie Na ogół łagodne	Bardzo rzadko?	Często mnogie Stosunkowo często są złośliwe
Nieczynne hormonalnie przyzwojaki	Głównie w okolicy głowy i szyi	Głównie w okolicy głowy i szyi	Często mnogie Stosunkowo często są złośliwe
Inne nowotwory	—	—	Rak jasnokomórkowy nerki



CT, computed tomography, tomografia komputerowa; MRI, magnetic resonance imaging, rezonans magnetyczny

Rycina 2. Schemat postępowania diagnostycznego u chorych z guzem chromochłonnym

Figure 2. Diagnostic evaluations in patients with *pheochromocytoma*

1 — w zależności od normy stosowanej w laboratorium, orientacyjne wartości podano w tabeli III; 2 — kilkakrotne powtórzenie badania; 3 — wybór kolejnych metod diagnostycznych w zależności od dostępności i doświadczenia ośrodka; 4 — wybór metody — szczegółowy opis w tekście (Tomografia komputerowa i Rezonans magnetyczny); 5 — wskazania i wybór metody — szczegółowy opis w tekście (Badania medycyny nuklearnej); 6 — dalsza diagnostyka w uzasadnionych sytuacjach klinicznych

SDHB-D co 1–2 lata powinni być poddawani diagnostyce biochemicznej (oznaczanie metoksykatecholamin i katecholamin w moczu) oraz obrazowej (rezonans magnetyczny jamy brzusznej, klatki piersiowej, szyi i głowy). U chorych, u których wyniki oznaczeń biochemicznych sugerują obecność guza chromochłonnego lub przemawiają za nią, należy wykonać scyntyografię z MIBG i ewentualnie oktreoskan.

Nerwiakowłókniakowatość typu 1

Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (NF1, *neurofibromatosis type 1*), zwana wcześniej chorobą Recklinghausena, jest częstym zespołem dziedzicznym dziedziczącym się autosomalnie dominująco, występującym u około 1 na 4000 osób, a więc co najmniej 10 razy częściej niż zespoły opisane powyżej. Jakkolwiek guzy chromochłonne występują tylko u bardzo niewielkiego odsetka chorych na NF1 (1–2%), to częste występowanie zmutowanego genu powoduje, że guzy nadnerczy rozwijające się u nosicieli mutacji NF1 mogą stanowić kilka procent wszystkich guzów chromochłonnych. Badania w tym kierunku powinno się przeprowadzać obligatoryjnie, jeżeli u chorego z NF1 stwierdza się nadciśnienie tętnicze. Guzy chromochłonne w przebiegu NF1 rozwijają u osób w starszym wieku niż w przypadku MEN2 czy VHL. Wydzielają one raczej noradrenalinę, rzadko adrenalinę.

Inne dziedziczne zespoły nowotworowe

Do innych zespołów dziedzicznych, w których może dojść do rozwoju guza chromochłonnego (na ogół bardzo rzadko), należą zespół Sturge'a-Webera i zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN1).

Zespół Sturge'a-Webera

Zespół Sturge'a-Webera jest bardzo rzadkim zespołem, w którym naczyniak jamisty rozwija się w obrębie obszaru unerwianego przez nerw trójdzielny (najczęściej ujawnia się w postaci dużego znamienia na twarzy). Czasem towarzyszy mu także naczyniak opony miękkiej. W części przypadków rozwija się guz chromochłonny. Jak dotąd nie zidentyfikowano genu leżącego u podłoża tego zespołu.

Zespół mnogiej gruczolakowatości typu 1

Zespół MEN1 jest znacznie częstszą chorobą dziedziczną, która obejmuje guzy przysadki, przytarczyc oraz inne guzy neuroendokrynne, najczęściej guzy trzustki. Guzy chromochłonne są rzadkim i niepewnym elementem zespołu MEN1.

Schemat postępowania

Schemat postępowania diagnostycznego przedstawiono na rycinie 2.

Po ustaleniu wstępnego rozpoznania bądź w przypadkach, w których istnieje podejrzenie guza chromochłonnego, nasuwających trudności diagnostyczne, chorzy powinni być kierowani do ośrodków specjalistycznych. Powinny one dysponować możliwościami rozszerzonych badań biochemicznych, wizualizacyjnych i genetycznych. Ośrodki te powinny współpracować z zespołem chirurgów i anestezjologów posiadających duże doświadczenie w leczeniu guza chromochłonnego. Chorzy po operacji powinni mieć bezwarunkowo zabezpieczoną długoterminową obserwację.

Podziękowania

Autorzy pragną wyrazić podziękowania Pani Barbarze Zawistowskiej za pomoc w przygotowaniu zaleceń.

Wybrane piśmiennictwo

1. Baysal B.E., Ferrel R.E., Willet-Brozick J.E. i wsp. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene in hereditary paraganglioma. *Science* 2000; 287: 848–851.
2. Choyke P.L., Filling Katz M.R., Shawker T.H. i wsp. Von Hippel-Lindau disease: radiologic screening for visceral manifestations. *Radiology* 1990; 174: 815–820.
3. Diner E.K., Franks M.E., Behari A. i wsp. Partial adrenalectomy: The National Cancer Institute experience. *Urology* 2005; 66: 19–23.
4. Eisenhofer G., Bornstein S.R., Bouveris F.M. i wsp. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 423–426.
5. Grupa robocza PTNT. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego dotyczące diagnostyki i leczenia *pheochromocytoma*. *Nadciśnienie Tętnicze* 1997; 1: 76–78.
6. Januszewicz A., Neumann H.P.H., Łoń I. i wsp. Incidence and clinical relevance of RET proto-oncogene germline mutations in pheochromocytoma patients. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1019–1023.
7. Januszewicz W., Jarzab B., Januszewicz A., Prejbisz A. Złośliwy guz chromochłonny. *Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 9: 132–140.
8. Januszewicz W., Wocial B., Januszewicz A. i wsp. Dopamine and Dopa urinary excretion in patient with pheochromocytoma — diagnostic implications. *Blood Pressure* 2001; 10: 212–216.
9. Januszewicz W., Wocial B., Szczaluba K. i wsp. *Pheochromocytoma* — diagnostyka i leczenie. *Nowotwory* 1997; 47: 140–146.
10. Januszewicz W., Wocial B., Sznajderman M., Januszewicz A. Guz chromochłonny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000.
11. Jarzab B. Dziedziczne uwarunkowania guzów chromochłonnych. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2004.

12. Kaplan N.M. Pheochromocytoma (with a preface about adrenal masses). W: Kaplan N.M. Clinical Hypertension. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006.
13. Kasperlik-Zaluska A.A., Roslonowska E., Otto M., Cichocki A. Clinical experience with 1080 patients with adrenal incidentalomas observed at a single endocrinological centre: a place for chromaffin tumors. *ISP 2005, Speaker Abstracts*: 29–30.
14. Lehnert H. (red.). Pheochromocytoma, pathophysiology and clinical management. *Horm Res Basel*, Karger 2004.
15. Lenders J.W.M., Eisenhofer G., Mannelli M., Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–675.
16. Maher E.R., Eng Ch. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. *Hum. Mol. Genet.* 2002; 11: 2347–2354.
17. Manger W.M., Gifford R.W. Clinical and experimental pheochromocytoma. Cambridge, Blackwell Science 1996.
18. Manger W.M. The vagaries of pheochromocytomas. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1266–1270.
19. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576.
20. Neumann H.P.H., Bausch B., McWhinney S.R. i wsp. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1459–1466.
21. Neumann H.P.H., Berger D.P., Sigmund G. i wsp. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1531–1538.
22. Neumann H.P.H., Pawlu C., Peczkowska M. i wsp. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004; 292: 943–951.
23. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
24. Otto M., Kasperlik-Zaluska A., Januszewicz A. i wsp. Leczenie zmian w obrębie nadnerczy o typie *incidentaloma* oraz u chorych z nadciśnieniem uwarunkowanym hormonalnie — przydatność metody laparoskopowej. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8: 139–146.
25. Pacak K., Ilias I., Adams K.T., Eisenhofer G. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *J. Int. Med.* 2005; 257: 60–68.
26. Pęczkowska M., Januszewicz A. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Familial Cancer* 2005; 4: 25–36.
27. Prys-Roberts C. Pheochromocytoma — recent progress in its management. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85: 44–57.
28. Stanek A., Kowalczyk M., Kaska Ł. i wsp. One hundred and ten consecutive uncomplicated retroperitoneal videoscopic adrenalectomies — Polish multicentre study. *EJSO* 2003; 29: 272–277.
29. Thompson L.D. Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathological and immunophenotypic study of 100 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 551–566.
30. Wajda Z., Szałach E., Sworczak K. i wsp. Współczesne poglądy na rozpoznawanie i leczenie guza chromochłonnego. *Pol. Przegl. Chir.* 1994; 66: 995–1005.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz
Instytut Kardiologii,
Klinika Nadciśnienia Tętniczego
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel.: (022) 34–34–339, faks: (022) 34–34–517
e-mail: drand@mp.pl