

Feochromocytom

Tomáš Zelinka, Hana Turková, Jiří Widimský

Centrum pro výzkum, diagnostiku a terapii arteriální hypertenze, III. interní klinika, 1. LF a VFN, Praha

Feochromocytomy a funkční paragangliomy jsou katecholaminy produkující nádory, které se projevují nejčastěji bolestmi hlavy, pocením a hypertenzí. Biochemický screening je nutný nejen u pacientů s klinickým podezřením na feochromocytom, ale také u pacientů s náhodně zjištěným tumorem nadledviny nebo u nosičů mutací genů spojených s výskytem feochromocytomu a funkčního paragangliomu. Pro lokalizaci tumoru používáme výpočetní tomografii, magnetickou rezonanci a funkční vyšetření s [¹²³I]-metaiodobenzylguanidinem. Medikamentózní příprava je základním opatřením pro úspěšnou operaci, dnes většinou pomocí minimálně invazivní chirurgie. Dlouhodobé sledování je nutné i po úspěšném odstranění tumoru pro jeho možnou rekurenci.

Klíčová slova: feochromocytom, funkční paragangliom, endokrinní hypertenze.

Pheochromocytoma

Pheochromocytomas and functional paragangliomas are catecholamine-producing tumors which present mostly with headache, sweating, palpitations, and hypertension. Biochemical testing for pheochromocytoma is mandatory not only in subjects with clinical suspicion for pheochromocytoma but also in subjects with incidentally discovered adrenal mass or in subjects with genetic predisposition. Computed tomography, magnetic resonance imaging and functional imaging with [¹²³I]-metaiodobenzylguanidine may be used for tumor localization. Medical pre-treatment is essential for successful operation which is performed in most cases by minimal invasive surgery. After tumor removal, further follow-up is necessary due to possible recurrence.

Key words: pheochromocytoma, functional paraganglioma, endocrine hypertension.

Onkologie 2009; 3(6): 343–347

Definice

Feochromocytom (FEO) a funkční paragangliom (PGL) jsou nádory, které syntetizují, ukládají a metabolizují katecholaminy, ale nemusejí je vždy vylučovat. FEO vychází z chromafinních buněk dřeně nadledvin (v 80–90 % případů nádorů), kdežto PGL je odvozen z chromafinních buněk asociovaných se sympatickým nervovým systémem (od hrudníku až po pánev), které se také označují jako extraadrenální FEO. Paragangliomy odvozené z parasympatického nervového systému jsou lokalizovány do oblasti hlavy a krku a jsou z velké většiny sekrečně němé (1).

Výskyt

FEO/PGL je relativně velmi vzácnou příčinou sekundární hypertenze, vyskytuje se u 0,05 až 0,1 % všech hypertoniků. Na druhé straně bývá FEO často diagnostikován u náhodně zjištěných tumorů nadledvin (incidentalomu), kde se může vyskytovat asi u 4–5 % tumorů. Dnes je až 25 % všech FEO diagnostikováno nejdříve jako náhodně zjištěný tumor nadledviny a je tedy důležité na něj myslet i při podezření na metastatický rozsev při stagingu ostatních nádorů (2, 3).

FEO/PGL bývá většinou benigní nádor, avšak až v 10–36 % může být i maligní (vyšší frekvenci maligních nádorů můžeme očekávat především u pacientů s PGL a u tumorů na podkladě muta-

ce genu B podjednotky enzymu skucinátdehydrogenázy) (4). Za maligní mohou být označeny pouze takové FEO/PGL, kde prokážeme přítomnost metastáz (nejčastěji lymfatické uzliny, kosti, játra a plíce). I u benigních nádorů se můžeme setkat v histologickém popisu s takovými nálezy jako je kapsulární invaze, angioinvaze nebo s přítomností četných mitóz (5). Zatím ale neznáme kromě primární lokalizace tumoru (extraadrenální lokalizace) jiný prediktor malignity, než je nosičství mutace genu B podjednotky enzymu skucinátdehydrogenázy.

Genetika

Zatím byly identifikovány zárodečné mutace 5 (6) různých genů spojených se vznikem FEO/PGL (tabulka 1). Hereditární FEO je spojen s mnohočetnou endokrinní neoplazií 2 (MEN 2A nebo MEN 2B), neurofibromatózou I (NF 1) a von Hippel-Lindauovým syndromem (VHL). Familiární FEO/PGL vzniká na podkladě zárodečných mutací genů pro B a D podjednotky skucinátdehydrogenázy (SDHB a SDHB), přičemž mutace C podjednotky skucinátdehydrogenázy (SDHC) jsou spojeny s FEO/funkčním PGL zcela vzácně (tabulka 1 a 2). Pro všechny syndromy je charakteristické, že jsou autozomálně dědičné, v případě mutací SDHD se uplatňuje i mateřský imprinting. Dále je PGL (méně FEO) součástí Carneyovy triády (PGL, nádory kůry nadledvin a ostatní nádory jako např. žaludeční stromální

nádory nebo plicní chondrom). U tohoto syndromu ale ještě kauzální mutace nebyla objevena. Genetické vyšetření pacientů s FEO/PGL se již stalo standardním vyšetřením, neboť FEO/PGL může být první (a také jedinou) manifestací uvedených syndromů. Může mít také prognostický význam, neboť zvláště mutace SDHB genu jsou spojeny s častým výskytem maligního nádoru (6). Mutace SDHB genu je dnes možno zjišťovat i histochemickým vyšetřením tumoru (7). Ukázalo se, že až 24 % pacientů se sporadickým FEO/PGL může mít do té doby nepoznanou mutaci zmíněných genů (8).

Klinické projevy

Klinické příznaky FEO/PGL jsou způsobeny z velké většiny nadprodukcí katecholaminů – noradrenalinu a adrenalinu, méně často pak i útlakem vlastního tumoru nebo nadprodukcí jiných substancí, jako je např. ACTH.

Nadbytek katecholaminů je často spojený s klasickou triádou záchvatovitých příznaků – bolestmi hlavy, pocením a palpitacemi, dále je pak pro FEO/PGL typické i zblednutí (tabulka 3) (9). Záchvatovité příznaky mohou být vyvolány i některými stimuly, jako je například anestezie, přímá a nepřímá manipulace s tumorem nebo i močení. Jsou známé i některé látky vedoucí k akutní katecholaminové krizi (glukagon, histamin, tyramin, metoklopramid, tricyklická antidepresiva nebo inhibitory monoaminoxidázy,

Tabulka 1. Hlavní klinické projevy syndromů spojených s feochromocytomem a funkčním paragangliomem

Von Hippel-Lindau	
Typ 1 (bez feochromocytomů)	
■ cysty a karcinomy ledvin ■ hemangioblastomy sítnice a centrálního nervového systému ■ cysty a nádory pankreatu ■ nádory saccus endolymphaticus ■ cystadenomy nadvarlete	
Typ 2 (s feochromocytomy)	
2A	■ hemangioblastomy sítnice a centrálního nervového systému ■ nádory saccus endolymphaticus ■ cystadenomy nadvarlete ■ feochromocytom (vzácně i funkční nebo afunkční paragangliom)
2B	■ cysty a karcinomy ledvin ■ hemangioblastomy sítnice a centrálního nervového systému ■ cysty a nádory pankreatu ■ nádory saccus endolymphaticus ■ cystadenomy nadvarlete ■ feochromocytom (vzácně i funkční nebo afunkční paragangliom)
2C	■ pouze feochromocytom (vzácně i funkční paragangliom)
Mnohočetná endokrinní neoplazie 2	
2A	■ medulární karcinom štítné žlázy ■ feochromocytom ■ primární hyperparatyroidismus ■ kožní lichen amyloidos
2B	■ medulární karcinom štítné žlázy ■ feochromocytom ■ mnohočetné neuromy ■ marfanoidní habitus
FMTC	■ pouze familiární medulární karcinom štítné žlázy
Neurofibromatóza 1	
■ mnohočetné kožní nebo slizniční fibromy ■ Café au lait kožní skvrny ■ feochromocytom	
Syndrom paragangliomu I (SDHD)	
■ paragangliomy hlavy a krku (tumory karotického tělíska, vagové, jugulární paragangliomy bubínku) ■ feochromocytom ■ paragangliomy břicha, pánve a hrudníku	
Syndrom paragangliomu 4 (SDHB)	
■ paragangliomy břicha, pánve a hrudníku ■ feochromocytom ■ paragangliomy hlavy a krku	
Syndrom paragangliomu 3 (SDHC)	
■ paragangliomy hlavy a krku ■ zcela vzácně funkční paragangliom břicha a feochromocytom	

betablokátory nebo antiobezitika). Záchvatovitě příznaky se ale nemusí vyskytovat vůbec a tak jediným příznakem může být jen lehká hypertenze nebo mohou být pacienti zcela asymptomatictí. Typické je to pak především pro pacienty s FEO/PGL, u kterých je nádor diagnostikován v rámci screeningů nosičů mutací genů spojených s výskytem FEO/PGL (10). Kontinuální sekrece katecholaminů může vést k trvalé hypertenzi, zatímco záchvatovitě vyplavování vede k záchvatové hypertenzi. U části nemocných (cca 10–15 %) vidáme normotenzi i v případě

kontinuálního vyplavování katecholaminů, přičinou může být buď současné vyplavování dalších substancí, nebo desenzitizace katecholaminových receptorů. Stupeň arteriální hypertenze tedy nezávisí na stupni vylučování katecholaminů stejně tak i ostatní příznaky.

Mezi další kardiovaskulární komplikace FEO/PGL patří náhlá smrt, arytmie (brady- a tachyarytmie), infarkt myokardu bez přítomné koronární aterosklerózy, srdeční selhání následkem toxické katecholaminové kardiomyopatie, disekující aneuryzma aorty, mozková cévní

příhody a nekardiální plicní edém nebo šok (9). FEO/PGL se může vyskytnout i během těhotenství a může být zaměněn s preeklampií (9).

K metabolickým projevům FEO/PGL patří především poruchy metabolismu glukózy. Typický je pak také katecholaminy indukovaný úbytek hmotnosti (setkali jsme se ale i s pacienty s body mass indexem vyšším 40 kg/m²).

Sekrece katecholaminů z FEO/PGL výrazně kolísá. Malé nádory vylučují spíše velké množství aktivních katecholaminů, kdežto velké tumory se schopností akumulovat a metabolizovat katecholaminy spíše inklinují k vylučování menšího množství aktivních forem a více k uvolňování metabolitů katecholaminů (9).

Diagnostika

Laboratorní diagnostika

Katecholaminy mohou být uvolňovány nádorovou buňkou pouze v menším množství nebo jen periodicky, a proto je výhodnější používat pro screening FEO/PGL metanefriny, O-metylované metabolity katecholaminů, které jsou produkovány uvnitř chromafinní buňky kontinuálně a nezávisle na uvolňovaných katecholaminech (9). Stanovení frakcionovaných metanefrinů (metanefrinu a normetanefrinu stanoveného zvlášť) představuje senzitivnější metodu ve srovnání se stanovením vlastních katecholaminů v plazmě nebo v moči (tabulka 4) (11, 12). Plazmatické metanefriny jsou měřeny ve volné formě, kdežto močové většinou po dekonjugaci a představují sulfokongugáty produkované enzymem sulfotransferázou 1A3 lokalizovaným ve tkáních gastrointestinálního traktu, což může vysvětlit vyšší diagnostickou specifitu plazmatických metanefrinů ve srovnání s močovými (12).

V některých případech může poskytnout doplňující diagnostické informace stanovení dopaminu nebo methoxytyraminu, které mohou ukazovat na maligní potenciál tumoru. Vyskytují se však i nádory, které jsou sekrečně němé, tj. neprodukují dostatečné množství katecholaminů nebo metanefrinů. Často se jedná o maligní nádory na podkladě mutace B podjednotky sukcinátdehydrogenázy. V těchto případech může pomoci stanovení chromograninu A (bývá pozitivní i u ostatních nádorů), u maligních tumorů pak může být pozitivní i plazmatická neuron-specifická enoláza.

Biochemický screening FEO/PGL by měl být proveden u všech pacientů, kteří mají při zobrazovacím vyšetření břicha zjištěný tumor nadledviny (je součástí vyloučení hormonální aktivity těchto tumorů, k vyšetření většinou patří

Tabulka 2. Hereditární feochromocytom a funkční paragangliom: základní fakta

Parametr	Von Hippel-Lindau	Mnohočetná endokrinní neoplazie 2	Neurofibromatóza 1	Syndrom paragangliomu 1 (SDHD)	Syndrom paragangliomu 4 (SDHB)
Gen	VHL	RET	NF1	SDHD	SDHB
Chromozom	3p25–26	10q11.2	17q11.2	11q23	1p36.13
Protein	pVHL19 a pVHL30	tyrozinkinázový receptor	neurofibromin	membránou prostupující podjednotka ve vnitřní stěně mitochondrií (cybS)	katalytický Fe-S protein
Četnost zárodečných mutací u sporadického feochromocytomu/ funkčního paragangliomu (%)	2–13	<5	3	0,5–7	3–10
Četnost maligního postižení (%)	5	3	3–11	3	70
Katecholaminový fenotyp nádoru [†]	NA	A	A	NA	NA, DA
Postižení nadledvin	++	++	++	+	+
Bilaterální postižení nadledvin	++	++	+	+	-
Extraadrenální postižení	+	-	-	++	++
Mnohočetné postižení	-	-	-	++	+

[†]Katecholaminový fenotyp tumoru je vyjádřen jako převážně produkující adrenalin (A) nebo převážně produkující noradrenalin (NA) s možnou nadprodukcí dopaminu (DA); SDHB, gen pro podjednotku B sukcinátdehydrogenázy; SDHD, gen pro podjednotku D sukcinátdehydrogenázy; cybS, malá podjednotka cytochromu b.
++; +; -, relativní pravděpodobnosti adrenálního nebo extraadrenálního postižení od vysokého po nízké.
Upraveno podle (10)

i vyloučení hyperkortizolizmu nebo i primárního hyperaldosteronizmu). Teprve po vyloučení FEO/PGL je možné provést např. punkci nadledviny nebo tumoru retroperitonea.

Pro rozlišení správně pozitivních výsledků od falešně negativních výsledků je nutné brát v úvahu i vlastní stupeň zvýšení. Mírně zvýšené hodnoty metanefrinů stále nemusí znamenat FEO/PGL, naopak jejich čtyřnásobné zvýšení nad horní hranici normy již znamená 100% pravděpodobnost tumoru (12). Pro správné zhodnocení výsledků je také nutné brát v úvahu, za jakých okolností byly získány (aktuální medikace, způsob odběru, compliance pacienta při sběru moči a také klinický stav pacienta při odběru). K rozlišení falešně pozitivních výsledků je možné provést supresní test s clonidinem. Absence poklesu normetanefrinu po podání clonidinu (pokles o 40% ve srovnání s bazální hodnotou nebo hodnota normetanefrinu nad běžnou hranici normy) svědčí s velkou pravděpodobností pro FEO/PGL, kdežto opačné výsledky nemusí vyloučit FEO/PGL, neboť tento test není použitelný pro ty tumory, které produkují adrenalin nebo metanefrin (13). Další možností je u hraničních výsledků jejich zopakování v kratším časovém odstupu (2–3 měsíce).

Morfologická vyšetření

Základním vyšetřením vhodným k lokalizaci tumoru (provádíme ho až po stanovení biochemické diagnózy, výjimkou jsou tzn. náhodně zjištěné tumory nadledviny včetně těch, které byly zjištěny při stagingu ostatních nádorů) je vyšetření břicha a pánve pomocí výpočetní tomografie (CT) (obrázek 1) nebo magnetické rezonance (MRI). Zatímco pro oblast nadledvin jsou obě metody stejně výhodné (v našich podmínkách však převažují výhody CT – dostupnost a cena vyšetření, menší výskyt pohybových artefaktů; MRI je vhodné u pacientů s alergií na jodovou kontrastní látku a u těhotných nebo u pacientů s pokročilou renální insuficiencí), pro lokalizaci PGL je již MRI výhodnější. Žádná z uvedených metod však nedokáže odlišit FEO/PGL od jiných patologií, tedy toto vyšetření není pro FEO/PGL specifické a samotné rozlišení FEO od metastázy je prakticky nemožné (12). Podání neionické kontrastní látky při CT vyšetření je bezpečné a není nutno pacienta připravovat alfa-blokátory (14). V případě negativního výsledku CT nebo MRI nebo při potřebě vyloučit maligní nebo multilokulární tumor (všechny noradrenalin produkující tumory a adrenalin produkující FEO větší než 5 cm) je vhodné ještě doplnit funkční vyšetření pomocí ^[123I]-metaiodobenzylguanidinem

(MIBG), které je naopak pro FEO/PGL již specifické a má i dostatečnou senzitivitu především pro benigní tumory (12, 15). Použití ^[111In]-octreotidu nebo pozitronové emisní tomografie s ^[18F]-fluorodeoxyglukózou by mělo být vyhrazeno pouze pro pacienty s negativním nálezem s ^[123I]-MIBG. Do budoucnosti nabude významu používání pozitronové emisní tomografie pomocí specifických radiofarmak, jako je především ^[18F]-fluorodopamin nebo ^[18F]-fluorodopa. Svě místo může mít pak při vyšetření pacientů s maligními tumory i klasická kostní scintigrafie, neboť nejčastějším orgánem, kam maligní PHEO/PGL metastazuje, je právě kost (6).

Léčba

Medikamentózní

Před operací je nutná důkladná a dostatečně dlouhá medikamentózní příprava (nejméně 10–14 dní) k potlačení účinku katecholaminů. Základním lékem k potlačení účinku katecholaminů je nekompetitivní antagonist alfa receptorů – fenoxibenzamin (u nás není k dispozici). Jeho podání však vede k reflexní tachykardii, takže je nutné podávat i betablokátory (nikdy je nepodáváme samotné!). Alternativou je podání selektivních alfa₁-blokátorů (doxazosin, terazosin), které jsou však pouze kompetitivními

Tabulka 3. Klinické příznaky a projevy typické pro pacienty s feochromocytomem a funkčním paragangliomem

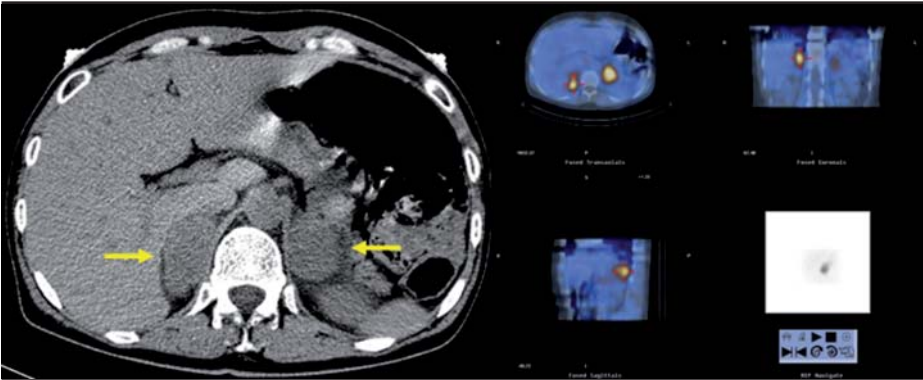
Příznaky	Procento
Bolesti hlavy	70–90
Palpitace ± tachykardie	50–70
Pocení	60–70
Anxieta	20
Nervozita	35–40
Bolest na hrudi/břicha	20–50
Nauzea	26–43
Únava	15–40
Dyspnoe	11–19
Závratě	3–11
Intolerance horka	13–15
Parestezie/bolesti	až 11
Poruchy zraku	3–21
Zácpa	10
Průjem	6
Projevy	Procento
Hypertenze	> 98
■ trvalá	50–60
■ paroxysmální	50
Ortostatická hypotenze	12
Bledost	30–60
Návaly horka	18
Horečka	až 66
Hyperglykemie	42
Zvracení	26–43
Křeče	3–5
Upraveno dle (9)	

antagonisty a nemusí tedy poskytovat úplnou ochranu receptorů před vysokými hladinami katecholaminů, k jejichž vyplavení dochází při operaci. Na druhé straně jejich podávání nevede k výraznější reflexní tachykardii. Betablokátory podáváme pouze při tachykardii po dosažení dostatečné blokády alfa-adrenergních receptorů. V případě intolerance alfa-blokátorů je možné také použít blokátory kalciového kanálu (2). Cílem medikamentózní terapie by mělo být dosažení normotenze s případnou mírnou ortostatickou hypotenzí a dále snížení četnosti nebo dokonce vymizení klinických obtíží. Medikamentózní terapie slouží také ke zmírnění symptomů u neoperovatelných nebo generalizovaných FEO/PGL. V těchto případech je někdy možné použít blokátor syntézy katecholaminů, alfa-methyltyrozin (u nás není k dispozici).

Chirurgická

Základním terapeutickým krokem pro léčbu FEO/PGL je jeho chirurgické odstranění,

Obrázek 1. Nález bilaterálních feochromocytomů tumorů nadledvin při CT (šipky) a funkčním vyšetření pomocí [¹²³I]-metaiodobenzylguanidinu (obrázky získány laskavostí Radiodiagnostické kliniky a Ústavu nukleární medicíny 1. LF UK a VFN)



Tabulka 4. Sensitivita a specifita jednotlivých testů pro diagnostiku feochromocytomu/funkčního paragangliomu

Parametr	Senzitivita (%)	Specifita (%)
Plazmatické metanefriny	99	89
Plazmatické katecholaminy	84	81
Močové katecholaminy	86	88
Močové frakcionované metanefriny	97	69
Celkové močové metanefriny	77	93
Vanylmandlová kyselina	64	95
Převzato z (11)		

dnes pomocí minimálně invazivních technik. U bilaterálního postižení je pak vždy vhodné zvážit i odstranění nádoru s ušetřením okolní kůry nadledviny. Pacienti s FEO/PGL by měli být vždy během operace invazivně monitorováni. Vlastní manipulace s tumorem může vést k výraznému vzestupu krevního tlaku a k arytmiím, a to přes medikamentózní přípravu. Náhlé snížení katecholaminů po podvazu odvodných žil vede často k těžkým hypotenzím, které vyžadují podání velkého objemu tekutin a vazopresorických aminů.

Dlouhodobá prognóza

U benigních nádorů je prognóza velmi dobrá, přesto je možné v 10letém sledování očekávat až 10% recidivu tumoru s projevy vzdálených metastáz u původně zdánlivě benigního tumoru. Je proto nutné pacienty pravidelně sledovat (první kontrola je nutná krátce po operaci ke zhodnocení efektu operace).

Maligní feochromocytom

Průměrné 5leté přežití pacientů s maligním FEO/PGL je kolem 50 %, s velkými individuálními rozdíly, přičemž horší prognóza je spojena s nosičstvím mutace SDHB genu. Pro pacienty s maligním FEO/PGL stále nemáme účinnou léčbu. Možností je opakování chirurgického zákroku s cílem dosáhnouti zmenšení nádorové hmoty, podání terapeutických dávek [¹³¹I]-MIBG

u lézí pozitivních pro [¹²³I]-MIBG (16). Klasickou chemoterapií je kombinace cyclofosfamidu, vincristinu a dacarbazinu (17), její efekt však bývá horší než terapeutické podání MIBG. Jistou nadějí může být i podání inhibitoru receptorů tyrozinkináz, jako je např. sunitinib, který je již ve II. fázi klinického zkoušení (18). V některých případech může k lokální úlevě vést i radioterapie a radiofrekvenční ablace ložiska.

Práce vznikla s podporou výzkumných záměrů Ministerstva školství: 0021620807, 00221620808.

Literatura

1. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 935–956.
2. Zelinka T, Widimský J Jr. Endokrinní hypertenze. In: Widimský J, ed. *Hypertenze*. Praha: Triton, 2008: 639–666.
3. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 355–361.
4. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14(3): 569–585.
5. Tischler AS. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1272–1284.
6. Zelinka T, Timmers HJ, Kozupa A, et al. Role of positron emission tomography and bone scintigraphy in the evaluation of bone involvement in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Specific implications for SDHB gene mutations. *Endocrine Related Cancer* 2008; 15: 311–323.
7. van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC,

or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10(8): 764–771.

8. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459–1466.

9. Pacák K. Feochromocytom. Praha: Galén, 2008.

10. Zelinka T, Eisenhofer G, Pacák K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: Implications for clinical practice. *Stress* 2007; 10(2): 195–203.

11. Lenders JW, Pacák K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama* 2002; 287: 1427–1434.

12. Pacák K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92–102.

13. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2656–2666.

14. Baid SK, Lai EW, Wesley RA, et al. Brief Communication: Radiographic Contrast Infusion and Catecholamine Release in Patients With Pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009; 150: 27–32.

15. Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of ⁶⁻¹⁸F-fluorodopamine PET with ¹²³I-metaiodobenzylguanidine and ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma. *J Nucl Med* 2008; 49: 1613–1619.

16. Gonas S, Goldsby R, Matthay KK, et al. Phase II study of high-dose [¹³¹I]-metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4162–4168.

17. Huang H, Abraham J, Hung E, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer* 2008; 113: 2020–2028.

18. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5–9.

MUDr. Tomáš Zelinka
*Centrum pro výzkum, diagnostiku
a terapie arteriální hypertenze,
III. interní klinika, 1. LF a VFN
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2
tzeli@lf1.cuni.cz*
