

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup

Feochromocytóm a paraganglióm

Číslo ŠP	Dátum prvého predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministerkou zdravotníctva SR
0061	10. decembra 2019	schválené	15. januára 2020

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív

prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP; MUDr. Mgr. Ivana Jochmanová, PhD

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ, hlavní odborníci MZ SR; členovia príslušných výborov Slovenskej lekárskej spoločnosti; interdisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Štefan Laššán, PhD.; MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: PharmDr. Miriam Vulevová, MBA; doc. MUDr. Adriana Liptáková, PhD.; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; MUDr. Beata Havelková, MPH; MUDr. Martin Vochyan; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim. prof.; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; MUDr. Róbert Hill, PhD.; MUDr. Andrej Zlatoš; PhDr. Mária Lévyová; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Jana Kelemenová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; Mgr. Katarína Mažárová; MUDr. Jozef Kalužay, MUDr. Peter Bartoň; PhD; MUDr. Štefan Laššán, PhD.; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. PhDr. Monika Jankechová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Zuzana Kuráňová; Ing. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Marek Matto; prof. PaedDr., PhDr. Pavol Tománek, PhD.; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; Mgr. Sabína Brédová; Ing. Mgr. Liliana Húsková; Ing. Zuzana Poláková; Mgr. Tomáš Horváth; Ing. Martin Malina; PhDr. Katarína Gatialová, Mgr. Ing. Mária Syneková

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

feochromocytóm, artériová hypertenzia, metanefrín, normetanefrín

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

CT	Počítačová tomografia
FDA PET	Pozitrónová emisná tomografia pomocou fluorodopamínu
FDG PET	Pozitrónová emisná tomografia pomocou fluorodeoxyglukózy
F-DOPA PET	pozitrónová emisná tomografia pomocou fluoro 18L - dihydroxyfenylalanínu
FEO	feochromocytóm
KAT	katecholamíny
MAX- MYC	asociovaný faktor X
MRI	magnetická rezonancia
MIBG	metajódobenzylguanidín
NF	neurofibromatóza
PET	pozitónová emisná tomografia
PGL	paraganglióm
SDH(A,B,C,D)	sukcinát dehydrogenáza (A,B,C,D)
TMEM127	transmembránový proteín 127
VHL	von Hippel Lindau
VMA	kyselina vanylmandľová

Kompetencie

Inštitúcia:

Primárny záchyt - endokrinologická ambulancia, ambulancia vnútorného lekárstva, kardiologická ambulancia, interné lôžkové oddelenie alebo interná klinika

Kompletná diagnostika a liečba - endokrinologicky zamerané lôžkové oddelenie, interné oddelenie alebo klinika so skúsenosťami v danej problematike

Odborný personál:

Endokrinológ, pediatričný endokrinológ, internista - diagnostika a liečba

Klinický onkológ - liečba metastatického FEO/PGL

Lekár klinickej biochémie - laboratórna diagnostika

Rádiológ, lekár so špecializáciou v odbore nukleárna medicína - zobrazovanie

Chirurg, prípadne urológ.

Úvod

Feochromocytóm/ paraganglióm (FEO/PGL) sú zriedkavé katecholamíny produkujúce tumory vychádzajúci v 85% z medulárneho chromafinného tkaniva nadobličiek (FEO) a v 15% z extraadrenálneho chromafinného tkaniva (PGL).

Je zriedkavejší ako primárny hyperaldosteronizmus s prevalenciou cca 0,1 – 0,5% v populácii hypertonikov. Napriek tomu jeho včasná diagnostika je veľmi dôležitá, pretože neliečený môže mať vážne následky pre život človeka a môže viesť k fatálnym komplikáciám prípadne aj náhlejš smrti.

Tento štandardný postup vznikol metodologicky použitím prístupu adaptácie Európskych klinických postupov (menovite uvedených v zozname literatúry). Z tohto dôvodu implicitne neuvádzame váhu dôkazov na všetkých miestach, iba tam kde to je relevantné z pohľadu zmeny úrovne váh dôkazov v kontexte najnovších poznatkov a zmeny oproti adoptovaným a adaptovaným medzinárodným postupom.

Prevenca

Nie je známa prevencia, pretože okrem geneticky podmienených FEO/PGL, kde je známa mutácia génov, u sporadických nádorov príčina choroby nie je jasná.

Epidemiológia

FEO a PGL sú zriedkavé tumory vyskytujúce sa u 0,2 - 0,6% hypertonikov. Post mortem štúdie navyše uvádzajú nediagnostikované FEO/PGL u 0,05 - 0,1% pacientov. FEO tvoria 7 - 10% adrenálnych incidentalómov. Prevalencia FEO/PGL sa uvádza od 1:4500 po 1:1700 pacientov s artériovou hypertenziou. Incidencia je 3-8/1 mil. obyvateľov. Najmenej 24% FEO/PGL sú familiárne, asociované so zárodočnými mutáciami v predisponujúcich génoch. Prevalencia metastatického ochorenia sa pohybuje v rozmedzí 1 - 34% v závislosti od genetického pozadia. (Pacak K et al, 2013; Lenders WMJ et al., 2014; Plouin PF et al, 2016; Fishbein L, 2018; Jochmanová I a Pacak K, 2018)

Patofyziológia

Hereditárne FEO/PGL sú spojené s viacerými syndrómami, patria sem mnohopočetná endokrinná neoplázia typ 2 (MEN2A alebo MEN2B), von Recklinghausenova neurofibromatóza typ 1 (NF-1), von Hippel-Lindau syndróm (VHL), familiárny paraganglióm spôsobený mutáciou génov kódujúcich podjednotky A, B, C a D enzýmu sukcinátdehydrogenázy (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) a enzým zodpovedný za flavináciu SDHA podjednotky (SDHAF2), ďalej familiárny paraganglióm na podklade mutácií v génoch MAX (MYC-asociovaný faktor X), TMEM127 (transmembránový proteín 127),

syndróm polycytémia-paraganglióm (mutácie génu EPAS1) a syndróm hereditárnej leiomyomatózy a karcinómu obličky (mutácie génu FH).

Genetická analýza sporadických FEO ukázala v 20% prítomnosť RET mutácie, VHL mutácie do 20% a v 45% stratu heterozygoty na lokuse VHL. Pri sporadickom extraadrenálnom type neboli zistené typické genetické abnormality.

V patogenéze FEO/PGL sa okrem zárodočných mutácií uplatňujú aj somatické mutácie vo viacerých génoch (napr. EPAS1, SDHB, SDHD, VHL, NF1, RET, MAX, H-RAS, K-RAS, IDH1). V dôsledku mutácií dochádza k aktivácii rôznych signálnych ciest podieľajúcich sa na tumorigenéze.

80% FEO produkuje noradrenalín, zriedkavejšie adrenalín, resp. oba katecholamíny, ktorých vyplavenie má za následok typické klinické prejavy. V prípade produkcie adrenalínu sa takmer vždy jedná o adrenálny tumor, nie o nádor vychádzajúci zo sympatikových ganglií. Extraadrenálne tumory, t.j. PGL produkujú noradrenalín alebo dopamín. So zvýšenou produkciou katecholamínov súvisia aj klinické prejavy, ktoré sú uvedené nižšie.

Najčastejšou lokalizáciou metastáz pri metastatickom FEO/PGL sú lymfatické uzliny a kosti. PGL v pečeni alebo v pľúcach býva zvyčajne primárny.

Klasifikácia

1. Podľa genetickej predispozície: Familiárny a sporadický
2. Podľa lokalizácie: a) Unilaterálny a bilaterálny
b) Adrenálny a extraadrenálny
3. Podľa prezentácie: Solitárny, mnohopočetný a metastatický
4. Podľa biochemického fenotypu: adrenergný, noradrenergý, dopamínerný

Klinický obraz

Artérová hypertenzia – trvalá (50%) alebo paroxyzmálna (50%), cefalea, neobvyklé potenie, palpitácie, resp. arytmie (prevažne tachyarytmie), zblednutie pri vzostupe krvného tlaku.

13% chorých môže mať normálny tlak krvi (v prípade familiárneho skríningu, pri produkcii malého množstva katecholamínov, pri dopamín secernujúcich PGL), môže sa vyskytnúť hypotenzia pri prevažnej produkcii adrenalínu. Nadprodukcia adrenalínu navyše vedie k hyperglykémii s nízkymi hladinami inzulínu počas epizód hypertenzie – FEO/PGL tak môžu podmieňovať vznik inzulínovej rezistencie a diabetes mellitus.

Prejavy hypermetabolizmu – chudnutie, subfebrilita. Obstipácia, poruchy zraku, kŕče, zriedkavo psychózy, anxieta, tremor, intolerancia tepla.

Závažnou komplikáciou FEO/PGL je tzv. feochromocytómová kríza - akútna závažná prezentácia katecholamínmi-indukovanej hemodynamickej instability, ktorá vedie k poškodeniu alebo dysfunkcii koncových orgánov a môže mať fatálne následky. Pri náhlom vyplavení katecholamínov môže mať

pacient okrem extrémneho vzostupu krvného tlaku bolesti na hrudníku (angina pectoris, alebo akútny infarkt myokardu), môže sa vyvinúť cievna mozgová príhoda, môže mať príznaky srdcového zlyhávania, prípadne sa môže vyskytnúť náhla smrť.

Zriedkavo môžu FEO/PGL okrem katecholamínov produkovať aj iné hormóny, napríklad ACTH, kortizol, či vazoaktívny intestinálny peptid, čo sa potom prejaví zodpovedajúcim klinickým obrazom.

Niekedy sa FEO/PGL, predovšetkým neseccernujúce tumory v oblasti hlavy a krku, môžu manifestovať útlakovými symptómami, napríklad dysfágiou, tinnitom, alebo obrnou kraniálnych nervov.

Metastatické ochorenie sa prezentuje podobne ako benígne tumory a navyše môžu byť prítomné príznaky zo strany príslušných orgánov - bolesti v kostiach, prejavy poškodenia pečene atď.

Diagnostika (postup určenia diagnózy)

Indikácie na vyšetovanie feochromocytómu:

- a) každý pacient s triádou príznakov: cefalea, tachykardia a potenie, a to nezávisle na prítomnosti hypertenzie
- b) každý pacient s rodinnou anamnézou FEO/PGL a nositelia génovej mutácie predisponujúcej pre vznik FEO/PGL
- c) každý pacient s incidentalómom nadobličky
- d) každý hypertonik u ktorého je hypertenzia asociovaná s miernym zvýšením katecholamínovej nadprodukcie
- e) každý hypertonik u ktorého TK zle odpovedá na štandardnú antihypertenzívnu liečbu
- f) každý pacient, u ktorého bola zaznamenaná hypertenzia, tachykardia alebo poruchy rytmu v súvislosti s anestézou, operáciou alebo liekmi potencujúcimi príznaky feochromocytómu.

Vyšetrenia:

Biochemická diagnostika FEO/PGL

a) voľné metanefrín (metanefrín, normetanefrín) v plazme (senzitivita 99 %)

Vyšetovanie koncentrácie katecholamínov nie je dostatočne citlivé, keďže pri epizodickej produkcii nádorom môžu byť falošne negatívne. Navyše, vyšetrenie plazmatických katecholamínov je nešpecifické, ich zvýšené koncentrácie bývajú prítomné aj pri iných ochoreniach. Preto stanovenie voľných plazmatických nefarínov (meta a normetanefrín) sa dnes považuje za základnú a prvolíniiovú laboratórnu metódu na potvrdenie nadprodukcie katecholamínov. V prípade normálnych hodnôt metanefrínov je FEO/PGL vysoko nepravdepodobný.

V prípade hodnôt vyšších ako je **dvoj- až štvornásobok normy**, je prítomnosť FEO/PGL biochemicky potvrdená a hladiny sa považujú za diagnostické. Nasleduje lokalizácia tumoru. Hodnoty medzi štvornásobkom a hornou hranicou normy sa označujú ako tzv. „šedá zóna“, vtedy je potrebné test zopakovať po eliminácii možných príčin falošnej pozitivity (interferujúce lieky, nesprávane realizovaný

odber krvi, nesprávna manipulácia so vzorkou a jej nesprávne skladovanie). Pri problematickom odlišení zvýšenia katecholamínov v dôsledku aktivácie sympatika od zvýšenia pri produkcii tumorom je vhodné realizovať **klonidínový supresný test**.

Najčastejšie lieky ktoré spôsobujú falošnú pozitivitu voľných metanefrínov sú tricyklické antidepresíva, neselektívne alfa blokátory, betablokátory (mierne zvýšenie), inhibítory monoaminoxidázy, sympatomimetiká.

V prípade zvýšených hladín metanefrínov po eliminácii liekov sú indikované lokalizačné metódy.

b) Frakcionované močové metanefríny (senzitivita 97 %)

Nižšiu, ale ešte stále relatívne vysokú senzitivitu majú frakcionované močové metanefríny. Ostatné vyšetrenia vrátane močových katecholamínov a kyseliny vanilmandľovej sa považujú za málo citlivé a obsolentné.

c) Chromogranín A

Chromogranín A je nešpecifickým markerom neuroendokrinných tumorov a pri FEO/PGL jeho hladina dobre koreluje s veľkosťou nádorovej masy a je dobrým indikátorom recidívy po operácii. **Nie je však markerom rutinného sledovania pacientov po resekcii FEO/PGL.** Stanovenie chromogranínu A môže uľahčiť diagnostiku biochemicky nemých tumorov. Chromogranín A však nie je diagnostickým markerom feochromocytómu a v prípade jeho izolovaného zvýšenia bez prítomnosti markerov katecholamínovej nadprodukcie, je potrebné hľadať najskôr iné príčiny vysokej hladiny chromogranínu A (liečba inhibítormi protónovej pumpy, atrofická gastritída a pod).

d) 3-metoxytyramín

3-metoxytyramín v krvi alebo v moči je marker pre dopamín produkujúci FEO/PGL. Stanovenie 3-metoxytyramínu zatiaľ nie je bežne dostupné, preto je tiež vhodné vyšetriť **plazmatickú koncentráciu dopamínu**. Stanovenie dopamínu v moči je nevhodné, keďže odzrkadľuje produkciu dopamínu v renálnych tubuloch a nie produkciu nádorom.

e) Klonidínový supresný test

môže odlíšiť pacientov s FEO/PGL od falošne zvýšených hladín metanefrínov v dôsledku interferujúcich liekov alebo aktivácie sympatika. Pri tomto teste sa sleduje hladina normetanefrínu v plazme pred a po podaní klonidínu. Zníženie normetanefrínu po podaní klonidínu o viac než 40 % vylučuje prítomnosť FEO/PGL, chýbanie poklesu s vysokou pravdepodobnosťou svedčí pre prítomnosť FEO/PGL (senzitivita 96 %).

Lokalizácia FEO/PGL

K lokalizácii tumoru pristupujeme, ak biochemické vyšetrenia podporujú prítomnosť FEO/PGL. V prípade negatívnych biochemických testov môžeme k lokalizácii FEO/PGL pristúpiť, ak je tumor vysoko pravdepodobný (pacienti s genetickou predispozíciou alebo pacienti s anamnézou FEO/PGL v minulosti). Ideálne je použitie kombinácie anatomických a funkčných zobrazovacích metód.

a) Anatomické zobrazovacie metódy:

1 **Počítačová tomografia (CT)**

- iníciaľna metóda – senzitivita cca 95 %, má ale špecificitu cca 70%

2 **Magnetická rezonancia (MR)**

- má vyššiu špecificitu – v T2 váženom obraze dáva typický jasný obraz (bright)

b) Funkčné zobrazovacie metódy:

- sú vhodné na detekciu primárnych aj metastatických lézií, ktoré anatomické zobrazenie nie vždy zachytí.

1 ***123I-MIBG (metajodobenzylguanidín) scintigrafia***

Používa sa pri podozrení na disemináciu a neobvyklú lokalizáciu (treba urobiť vždy ešte pred operáciou pacienta pre FEO/PGL). Senzitivita pre nemetastatické FEO/PGL je 92 - 98 %, pre metastatické tumory je 57 - 79 %. Metóda je užitočná predovšetkým na identifikáciu pacientov s metastatickým FEO*PGL, ktorí by mohli profitovať z paliatívnej liečby terapeutickými dávkami ¹³¹I-MIBG.

2 ***Pozitrónová emisná tomografia (PET)***

PET sa vyznačuje vysokou senzitivitou a nadpriemerným priestorovým rozlíšením.

- 18F-FDG (fluorodeoxyglukóza) PET/CT - záchyt metastatického FEO/PGL (senzitivita cca 90 %). Je najčastejšie indikovaná na zobrazenie FEO/PGL.

- 6-18F-FDA (fluorodopamín) PET/CT - detekcia primárnych aj metastatických FEO/PGL (senzitivita 77 - 100 %, špecificita >90 %)

- 18F-DOPA PET/CT - je rezervovaná pre zobrazenie PGL v oblasti hlavy a krku, sa považuje za najsenzitívnejšiu zobrazovaciu metódu (81 - 100 %).

- 68Ga-DOTATATE PET/CT - vysoká senzitivita pri lokalizácii primárnych aj metastatických FEO/PGL, využíva rádiofarmakom značené DOTA peptidy. Je indikovaná vtedy, ak sa nedarí zobrazit' metastázy FEO/PGL, resp. primárne ložisko, alebo ak je potrebné zistiť expresiu somatostatínových receptorov v tumore. Mal by ju indikovať skúsený endokrinológ po konzultácii s lekárom nukleárnej medicíny.

3 ***Octreoscan (¹¹¹In-pentretotid scintigrafia)***

Octreoscan má význam pri metastatickom FEO/PGL iba na zistenie expresie somatostatínových receptorov a potenciálnu liečbu somatostatínovými analógmi. Rutinne sa vyšetrenie octreoscanom neodporúča.

Molekulová diagnostika

Okolo 40 % všetkých pacientov s FEO/PGL má zárodočnú mutáciu v jednom z 12 kandidátskych génov. Asi v 11 - 13 % sporadických FEO/PGL možno detekovať zárodočné alebo somatické mutácie v génoch predisponujúcich pre vznik FEO/PGL.

Je nutné zvážiť genetické testovanie u pacientov s predpokladanou hereditárnou formou FEO/PGL a u ich prvostupňových príbuzných. Jednotlivé génové mutácie bývajú spojené s typickými klinickým

obrazom a biochemickým profilom, preto je vhodné pri genetickom testovaní postupovať podľa týchto charakteristík. Na obrázku 1 je znázornený algoritmus genetického testovania u pacientov s FEO/PGL.

Najčastejšie genetické abnormality:

MEN2 – ret protoonkogén mutácia (chromozóm 10)

NF-1 – chromozóm 17 (17q11)

VHL – chromozóm 3 (3p25-26)

SDHB – paraganglióm typ 2: chromozóm 1 (1p36)

SDHC – paraganglióm typ 3: chromozóm 1 (1q21)

SDHD – paraganglióm typ 1: chromozóm 11 (11q23) – paternálny prenos

Liečba

Jediná kurabilná liečba FEO/PGL je kompletná chirurgická resekcia tumoru. Pred operáciou je nevyhnutná príprava pacienta.

Predoperačná liečba

Je zameraná na kontrolu artériovej hypertenzie, udržania stabilného TK a minimalizovanie nežiadúcich účinkov počas anestézy a operácie. Základná podmienka operácie je udržanie adekvátnych hodnôt TK 2 týždne pred operáciou. Liečba začína blokátorom alfa-adrenergných receptorov – phenoxybenzamín. Iniciálna dávka je 2x10 mg denne, postupne sa zvyšuje do celkovej dávky až 1 mg/kg/ deň. Z iných alfa blokátorov možno použiť: prazosin, terazosin a doxazosin – t.j. špecifické alfa 1-adrenergné blokátory, všetky tri majú riziko vzniku hypotenzie hlavne po prvej iniciálnej dávke. Prazosin sa používa v dávke 2-5 mg 2-3 x denne (u nás t. č. dostupný doxazosin).

Labetalol – kombinovaný alfa a beta blokátor možno použiť v dávke 200-600 mg 2 x denne. Beta blokátor - možno pridať najskôr 3 - 4 dni po začatí podávania alfa blokátora. Najčastejšie sú indikované metoprolol, propranolol a atenolol. Metyrosin – kompetitívne inhibuje tyrozín-hydroxylázu – zlepšuje kontrolu TK pred aj po operácii. U nás nie je registrovaný. Okrem adekvátnej alfa blokády je potrebné pred operáciou zvýšiť príjem sodíka v diéte a príjem tekutín. Táto príprava pomáha obnoviť normovolémiu a predchádzať závažnej hypotenzii po odstránení tumoru

Hypertenzná kríza:

Fentolamín – podáva sa bolus 5 mg i.v. a potom á 2 minúty do normalizácie tlaku krvi.

Nitroprusid sodný – kontinuálna infúzia i.v.

V prípade nedostupnosti možno podať izosorbiddinitrát v i.v. infúzii alebo nifedipín 10 mg p.o. alebo sublinguálne.

Pooperačná liečba:

- náhrada objemu – je základom liečby v pooperačnom období (0,5 až 1,5 násobok pacientovho celkového objemu krvi počas 24 až 48 hodín),
- kontrola pooperačnej hypotenzie je obzvlášť dôležitá, ak pacient užíval metyrozín a dibenylin,
- nevyhnutné monitorovanie: tlak krvi, pulz, diuréza,
- dlhodobá dispenzarizácia - minimálne 10 rokov.

Liečba metastatického a neoperabilného FEO/PGL

Keďže zatiaľ neexistuje účinná liečba metastatického FEO/PGL, cieľom terapie je pokus o definitívne vyliečenie limitovaného a paliácia pokročilého ochorenia. Pri pomalej progresii je možné aplikovať "wait and watch" (čakať a sledovať) prístup, v prípade výraznejšej progresie alebo nekontrolovateľných symptómov sa zasiahne najvhodnejšou liečebnou modalitou. Terapeutické postupy zahŕňajú farmoketerapiu hypertenzie a ďalších symptómov, chirurgický debulking, lokálnu ablačnú terapiu, rádioterapiu, chemoterapiu, cielečné rádioterapeutické a molekulárne metódy. Väčšina týchto modalít patrí do rúk onkológa.

a) Externá rádioterapia

Externá rádioterapia sa používa ako adjuvantná liečba pri chemoterapii. Umožňuje dosiahnuť symptomatickú kontrolu ochorenia u pacientov s limitovaným rozsahom metastatického ochorenia. Ako modalita prvej voľby sa externá rádioterapia používa na liečbu neresekabilných PGL v oblasti hlavy a krku. Pri týchto tumoroch je tiež možné použitie tradičnej frakcionovanej externej rádioterapie alebo rádiochirurgie s použitím gama noža, lineárneho akcelerátora alebo cyber noža.

b) Cielečná rádioterapia pomocou ¹³¹I-MIBG alebo ⁶⁸Ga-DOTA TATE

Vhodná metodika u pacientov s inoperabilným metastatickým FEO/PGL, ktorého bunky vylučujú ¹²³I-MIBG.

c) Rádiofrekvenčná ablácia

Liečebná modalita používaná na inhibíciu a kontrolu rastu tumoru, hlavne pri kostných a pečňových léziách.

d) Systémová chemoterapia

Odporúča sa u pacientov s rýchlo progredujúcim inoperabilným metastatickým ochorením a u pacientov s veľkou nádorovou záťažou, či početnými kostnými metastázami. Cieľom chemoterapie je paliácia symptómov a zlepšenie kvality života. Dá sa použiť aj ako neoadjuvantná liečba pred chirurgickou resekciou objemných nádorov. V liečbe metastatického FEO/PGL sa najčastejšie používa kombinácia cyklofosamid, vinkristín a dakarbazín (CVD).

e) Cielečná molekulová liečba

Napríklad inhibítory m-TOR, inhibítory tyrozínkinázy.

f) Embolizačné metodiky

Prognóza

Dlhodobé prežívanie pacientov po úspešnom odstránení benígneho feochromocytómu sa nelíši od prežívania vekovo primeraných zdravých osôb. Asi 25% pacientov zostáva hypertonikmi, ale táto hypertenzia je obvykle dobre kontrolovaná bežnou antihypertenzívnou liečbou. Prognóza metastatického FEO/PGL závisí od lokalizácie metastáz. Dlhšie prežívajú pacienti s kostnými metastázami než pacienti s hepatálnymi metastázami. Pri veľkej mase nádorových ložísk je pacient ohrozený náhlou kardiovaskulárnou príhodou alebo fatálnou poruchou rytmu.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízia činnosť, PZS a pod.)

Po úspešnej eliminácii nádoru je pacient uzdravený a môže vykonávať pracovnú činnosť bez obmedzenia. Pri pretrvávajúcej hypertenzii platia tie isté posudkové kritériá ako u pacientov s primárnou hypertenziou. Pri metastatickej forme FEO/PGL je posudzovanie pracovnej činnosti rovnaké ako iných malígnych chorôb.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Primárny záchyt FEO/PGL je obvykle vo všeobecných, interných, endokrinologických ambulanciách alebo pri akútnych komplikáciách aj urgentných príjmoch. Ďalší manažment pacienta po zvládnutí akútnych príznakov riadi endokrinológ, prípadne internista so skúsenosťami. Pri metastatickom FEO/PGL liečbu indikuje endokrinológ v spolupráci s onkológom (rádionuklidová liečba - endokrinológ + lekár nukleárnej medicíny, molekulová liečba a chemoterapia - onkológ). Po liečbe dispenzárnú starostlivosť vedie endokrinológ.

Ďalšie odporúčania

Po úspešnej liečbe FEO/PGL bez prejavov metastáz má byť pacient dispenzarizovaný na endokrinologickej ambulancii. Európske guidelines odporúčajú sledovanie pacienta po úspešnej operácii FEO/PGL najmenej 10 rokov od operácie. Skrining sa má zamerať na detekciu lokálnej recidívy alebo vzdialených metastáz. Vysoko rizikovní pacienti (mladí, tí ktorí majú familiárny FEO/PGL alebo mutácie uvedené vyššie, pacienti s PGL) majú byť sledovaní počas celého života. Pri sledovaní sa odporúča stanovenie plazmatických alebo močových metanefrínov a 3-metoxytyramínu raz ročne. U pacientov s negatívnymi metanefrínmi a 3-metoxytyramínom sa odporúča vyšetrenie chromogranínu A raz ročne. Zobrazovacie metódy sa odporúčajú raz za 1-2 roky vtedy, ak bol FEO/PGL biochemicky neaktívny (Plouin PF, et al, 2014).

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Po vykonaní diagnózy FEO/PGL by mal byť pacient ďalej manažovaný skúseným endokrinológom, ktorý rozhodne o ďalšom postupe, čo a týka ďalšieho zobrazovania a genetického vyšetrenia.

Alternatívne odporúčania

Medzi alternatívy liečby v prípade nedostatočného efektu terapie alfa a betablokádou, a to najmä u pacientov s metastatickým FEO/PGL patrí metyrosin, t.j. kompetitívny inhibítor tyrozín - hydroxylázy, ktorý môže zlepšiť kontrolu krvného tlaku pred opepráciou, ale aj u inoparebailných pacientov. U nás ani v EÚ nie je registrovaný.

Špeciálny doplnok štandardu

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Pri revízii doplniť liečbu metastazujúceho FEO/PGL onkológom a odborníkom nukleárnej medicíny. Prvý plánovaný audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každých 5 rokov resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

Literatúra

1. Lazúrová I: Feochromocytóm. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy, 2013, Viena
2. Pacak K, Eisenhofer G: An assessment of biochemical tests for the diagnosis of pheochromocytoma. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, Nov 3, 744-5
3. Pacak K: Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J Clin Endocrinol Metab, 2007, Nov 92: 4069 - 79
4. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al: Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guidelines. J Clin Endocrinol Metab, 2014, Jun 99:1915-42
5. Ghayee HK, Havekes B, Corssmit EPM, et al: Mediastinal paragangliomas: association with mutation in the succinate dehydrogenase genes and aggressive behaviour. Endocr Related cancer, 2009, Mar, 16: 291-9
6. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. Horm Metab Res. 2012 May;44(5):328-33.

7. Plouin PF, Fitzgerald P, Rich T, Ayala-Ramirez M, Perrier ND, Baudin E, Jimenez C. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics. *Horm Metab Res.* 2012 May;44(5):390-9.
8. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, Sotiropoulos D. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul.* 2017 Jul 1;51(3):168-181.
9. Zelinka T, Petrák O, Hamplová B, Turková H, Waldauf P, Rosa J, Šomlóová Z, et al: Biochemical Testing After Pheochromocytoma Removal: How Early? *Horm Metab Res.* 2015 Aug;47(9):633-6.
10. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *European Journal of Endocrinology*, 2016, 174, G1-G10
11. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017 Jun;32(2):152-161
12. Jochmanová I, Pacak K. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Update on Diagnosis and Management. In: Levine AC (Ed.). *Adrenal Disorders: Physiology, Pathophysiology and Treatment.* Springer International Publishing AG 2018; 261 - 310.
13. Lloyd RV, et al. (Eds). *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs.* 4th ed. WHO/IARC Classification of Tumours. WHO Press. 2017.

Výnos Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 09812/2008-OL z 10. septembra 2008 o minimálnych požiadavkách na personálne zabezpečenie a materiálno-technické vybavenie jednotlivých druhov zdravotníckych zariadení, *Vestník MZ SR, Ročník 56, Čiastka 32-51, 2008*

Zákon č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k manažmentu (prevencii, diagnostike alebo liečbe) ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity, súvisiace okolnosti alebo liečba, teda odlišný prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť 15. januára 2020.

**Andrea Kalavská, v. r.
ministerka**