

Проф. др Душан МАНОЈЛОВИЋ и Борислав СТИЈЕЉА

ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ ФЕОХРОМОЦИТОМА

КРАТАК САДРЖАЈ: У Војномедицинској академији, од 1954. до 2004. године оперисано је 280 болесника због тумора надбубрежних жлезда. Њих 98 имало је феохромоцитом. Тумор који се успешно лечи хируршки. Анализирани су оперативни приступи и пратеће компликације. У почетку је најчешће коришћен лапаротомијски приступ, касније и други, слабински, паравертебрални и торакални. Интеркосталним је оперисано 72 болесника, најчешће је примењиван, пратиле су га мањи број компликација али и један срчани застој, који је успешно реанимиран. Ређе је коришћен лапаротомијски у 21 болесника са већим бројем компликација као што су: срчани застој, такође успешно реанимиран, крвављење, повреда аорте, вене каве, а извршене су и две спленектомије. Наше искуство потврђује да је за правилан избор оперативног реза потребна тачна локализација, величина тумора, његов однос према суседним органима, крвним судовима и хармонска активност тумора.

УВОД

Надбубрежне жлезде су парни, ретроперитонеални, ендокрини органи, смештени изнад горњег пола бубрега и различитог су облика због односа са суседним органима. Састављени су од коре и сржи. Кора је мезодермног порекла, а медула ектодермног и њене симпатикусне ганглијске ћелије су из ганглијског гребена као и стабло симпатикусног система. Срж надбубрежне жлезде лучи адреналин и норадреналин, с прекурсором допамином познати су под именом катехоламини. Феохромоцитом је, дакле, тумор ћелија хромафиног система, продукује енормне количине катехоламина. Може се наћи свуда у организму, од базе лобање до мокраћне бешике.

Први опис тумора сржи надбубрежне жлезде дао је Франкел Ф. 1886. године. Десет година касније описана је тачна хистолошка слика таквог тумора. Енглески патолог Pick I. је 1912. године увео термин „тумор загасите боје” – феохромоцитом. За прве операције тумора надбубрежних жлезда везана су имена више аутора. Данас се сматра да је прву операцију феохромоцитома извео Roux C. 1926. године у Европи, а одмах затим Mayo C. у САД 1927. године. У нас је у Војномедицинској академији то учинио академик Исидор Папо 1954. године а дијагнозу поставио проф. др Ратибор Мићић.

Постоји несразмера оболелих од феохромоцитома у односу на остали морбидитет, као и на присуство феохромоцитома и његово утврђивање. На Интерној клиници Војномедицинске академије од 25.000 хоспитализованих болесника 7 је било са феохромоцитомом (Кичић М.). Према истраживањима Mayo клинике, прегледано је 74.300 болесника са хипертензијом. Тестирано је 5.047. Откривен је феохромоцитом у њих 47. Према подацима из литературе, од 1000 оболелих у једног од њих је узрок хипертензије феохромоцитом (Merck).

Феохромоцитом се може јавити у сваком узрасту, најчешће између треће и пете деценије. Око 10% случајева се јавља код деце и тада је у 50% солитарни, интраадrenalни, у 25% су билатерални и у 25% су екстраадrenalни. Феохромоцитом се назива и „тумор децетке” јер је у 10% билатералан. Феохромоцитом ређе може бити у склопу синдрома као што су: мултипле неоплазије, синдром II A, II B, Von Hippel – Lindau, туберозна склероза, неурофиброматоза.

Од дијагностицираних феохромоцитома 90% се успешно лечи операцијом. Хируршки морталитет, према бројним ауторима је 2-3%. Кад се феохромоцитом не дијагностицира исход је најчешће фаталан, открива се на аутопсији. Код 10% болесника феохромоцитом се открива случајно (Beard 1983).

СИМПТОМАТОЛОГИЈА И ДИЈАГНОСТИКА

Артеријска хипертензија представља клиничко обележје феохромоцитома. Облик са перманентном артеријском хипертензијом се јавља у око 50% болесника, са пароксизмалним хипертензивним кризама у 45%, облик без хипертензије у 5%, а облик са сликом адреналинског шока изузетно ретко. Код болесника у којих се са хипертензијом и поред антихипертензивне терапије јављају: гла-

вобоља, палпитације и знојење потребно је при испитивању мислити на феохромоцитом. Нарочито ако се ови симптоми јављају једном у месецу или више пута у једном дану, а трају од пар секунди до неколико сати. Поред наведених симптома, може се јавити тремор, мука, малаксалост, бол у епигастријуму, анксиозност, констипација и губитак тежине. Са растом тумора симптоми се погоршавају. Крвни притисак код особа са феохромоцитомом између напада секреције тумора може бити нормалан.

Дијагноза се поставља лабораторијским тестовима, радиолошким и нуклеарним испитивањима. Лабораторијски тестови: мере се катехоламини у крви и урину (тачни су у 95 – 99% узорака) као и доказивање њихових метаболита, метанефрина и ванилманделичне киселине. Катехоламини се у плазми ретко испитују јер су услови за узимање узорака компликовани, осим тога ово испитивање не пружа предност над испитивањем катехоламина у урину. Браво Ел предлаже да се свима са хипертензијом као скрининг тест мере нивои катехоламина и метанефрина у урину. Хромогранин А је кисели мономер протеина који се складишти и секретује заједно са катехоламином. Нивои Хромогранина у плазми су 83% сензитивни и 96% специфични у откривању феохромоцитома. Користе се за детекцију рекурентних феохромоцитома. У дијагностичке сврхе данас се ретко користе провокациони тестови са хистамином, глукагоном и фентоламином, као и супресивни са регитином и клонидином.

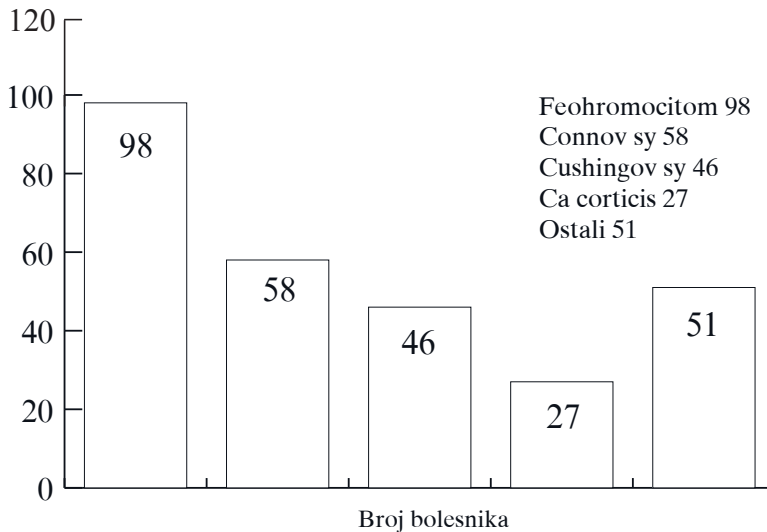
Радиолошке дијагностичке методе феохромоцитома су од средине прошлог века знатно поједностављене, захваљујући техничким достигнућима. Компјутеризована томографија (СТ) и магнетска резонанција (MR) се користе као неинвазивне и рутинске. Њихова тачност је значајна, преко 90%. Сматра се да магнетска резонанција има извесне предности у односу на компјутеризовану томографију, те је треба употребљавати као први скрининг тест код болесника са биохемијским знацима феохромоцитома, нарочито када постоји сумња на екстра адреналну локализацију. Међутим, ни магнетска резонанција не даје потпуно поуздане податке када је у питању мали тумор, мањи од једног сантиметра. Разлике између кортекса и медуле надбубрежне жлезде није увек могуће утврдити помоћу магнетске резонанције и компјутеризоване томографије. Код болесника са клиничким, биохемијским и анатомским абнормалностима надбубрега користи се скинтиграфија. *Metaiodobenzil-*

gvanidin (MIBG), као изотоп јода употребљавају се J 131 и J 123. Сматра се да су ови тестови, посебно MIBG, J 123 поузданији код малигних, екстраадrenalних локализација и породичних феохромоцитомата. Метода је комплементарна, повећава поузданост, нарочито у случајевима када то компјутеризована томографија и магнетска резонанција нису у могућности.

МЕТОД РАДА И РЕЗУЛТАТИ

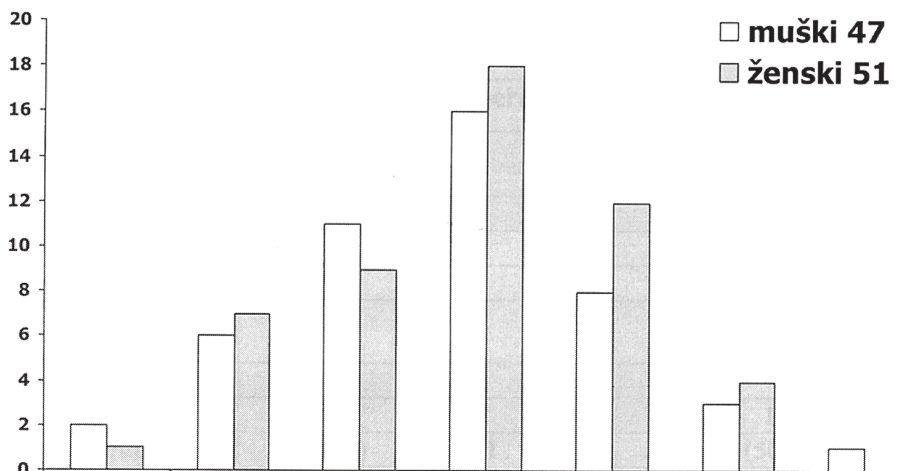
Хируршке интервенције у болесника који имају активан тумор хромафиних ћелија надбубрежних жлезда – феохромоцитом су најчешће сложене из више разлога и могу бити праћене разним компликацијама, па и оним које непосредно угрожавају живот. Због тога су потребне адекватне припреме. У нас то врше ендокринолози, а непосредно пред операцију анестезиолози, што у нормалним условима почиње 10-14 дана раније, како би се избегла могућност повећаног лучења катехоламина. Сама премедикација је значајан елемент анестезиолошког третмана и један од услова за успешан ток анестезије и постоперативне реанимације након уклањања тумора.

Графикон бр. 1: Надбубрег оперисани од 1954. до 2004. године



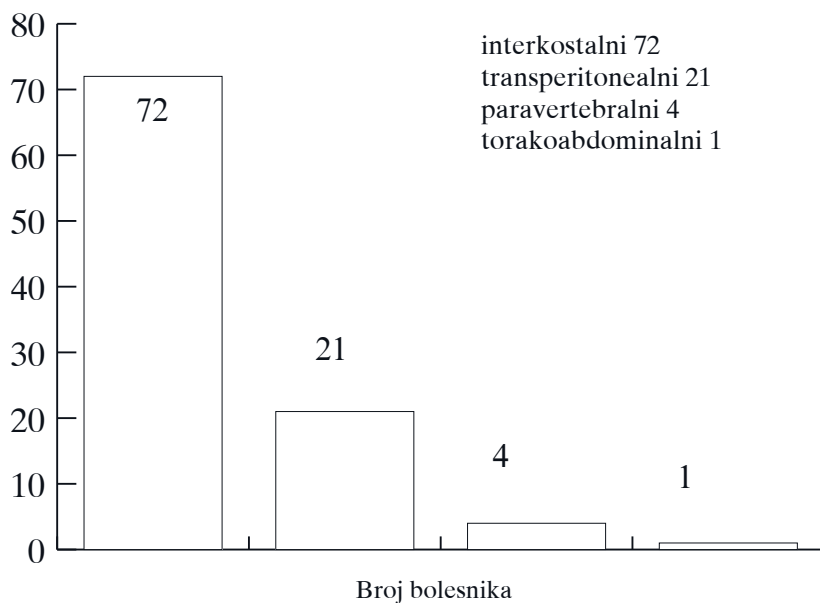
У Војномедицинској академији оперисано је од 1954. до 2004. године због тумора и болести надбубрега 280 болесника. Њих 98 због феохромоцитомата.

Графикон бр. 2: Заступљеност полова по деценијама живота, изражена у апсолутним величинама



Међу болесницима је била 51 особа женског пола и 47 мушког. Најмлађих болесника до 10 година било је три, а највише њих између 25 и 50 година. Најстарији мушкарац оперисан је у седмој деценији живота.

Графикон бр. 3: Феохромоцитом – према оперативном приступу



Најчешће је коришћен интеркостални приступ у 72 болесника. У почетку је то био рез између XII и XI ребра, а током времена је чешће коришћен рез изнад или по горњој ивици XI ребра. Ређе је коришћен лапаротомијски, у 21 болесника. Њега су пратиле бројније компликације. Са њим су почеле операције феохромоцитоме у нас, а касније је рађен у случајевима ектопичне локализације и великих тумора. Паравертебрални је био условљен локализацијом, ређе је коришћен као и трансторакални.

Табела: Компликације хируршких операција феохромоцитоме у односу на хируршки приступ

Компликације	Интеркостални	Трансперитонеумски	Паравертебрални
Застој рада срца	1	1	
Повреда аорте		1	
Повреда VCI		1	1
Спленектомија		2	
Лапаротомија због крварења		1	
Повреда плеуре	4	1	
Инфекција ране	3	4	1
Укупно	8 (12 %)	11 (50,4)	2 (50 %)

Интеркостални приступ пратио је мали број компликација, али је била једна тежа, срчани застој, који је успешно решен.

Лапаротомијски је због положаја тумора, његове величине, односа са суседним органима и крвним судовима су пратиле бројније и теже компликације међу којима: један срчани застој, такође успешно реанимиран, повреда аорте, вене каве у два случаја слезине. У једног болесника оперисаног паравертебралним приступом повређена је вена кава инфериор.

Од оперисаних феохромоцитоме најмањи тумор је био тежине 12,48 грама, највећи хормонски активан 321 грам, а највећи хормонски инактиван имао је 3.200 грама.

ДИСКУСИЈА

Феохромоцитом је специфично, ретко и тешко обољење. Најчешће је праћен артеријском хипертензијом. Постављање дијагнозе

је отежано јер је ток болести често непредвидив. Повећано лучење катехоламина може да настане због промене протока крви кроз тумор, директног притиска на тумор и примене одговарајућих лекова. Притисак крви у ових болесника између напада секреције тумора може бити нормалан. Посебан проблем је такозвани фамилијарни феохромоцитом.

Ранија испитивања ради утврђивања феохромоцитома и локализације вршена су бројним лабораторијским тестовима мале сензитивности и инвазивним радиолошким поступцима, као што су: ретроперитонеумска инсуфлација, ангиографија, флебографија, које се данас сматрају контраиндикованим због могућих тежих компликација.

Последњих деценија поред клиничког налаза, постављање дијагнозе вршено је одређивањем катехоламина и њихових метаболита у урину. Од радиолошких метода користе се компјутеризована томографија (СТ) и магнетска резонанција (MR), а од нуклеарних скинтиграфија којом се прати метаболизам катехоламина (MIBG). Као радиоизотоп јода употребљава се J 131 и J 123. Овим методама испитивања створени су услови и могућност да се оперишу осим екстремно малих и тумори атипичних локализација.

Након постављања дијагнозе и локализације тумора вршена је припрема болесника за операцију од стране ендокринолога и анестезолога одговарајућим алфа и бета блокаторима, седативима и другим лековима. После тога је утврђиван оперативни приступ тумору. У почетку је то био најчешће лапаротомски јер се сматрало да пружа најбоље могућности за приступ тумору, а затим лапароскопски и ређе други. У то време наше оперативне екипе су чинили општи хирурзи и уролози. Касније се тимови мењају, попуњавају их претежно уролози, који су чешће користили лумбални приступ резом између XII и XI ребра или по горњој ивици XI ребра.

Када се сада разматрају компликације оперативних приступа види се да су оне најбројније у болесника оперисаних лапаротомским резом. Период у којем се анализирају је доста дуг. Прва операција у нас је извршена 1954. године. Тада су биле другачије дијагностичке могућности, што је било од утицаја на избор оперативног приступа. Интеркостални је коришћен најчешће, а праћен је најмањим бројем компликација. Наравно, он је све више коришћен побољшањем дијагностике, којом је прецизније утврђивана локали-

зација, однос са околином и величина тумора. Та чињеница је од значаја, поред квалитета хируршког рада, што га прати мањи број интра и постоперативних компликација.

О оперативним компликацијама некада је тешко донети тачан закључак, нарочито када је у питању феохромоцитом, због степена хормонске активности и пратећих, дискретних симптома. У једног нашег болесника оперисаног због акутног запаљења слепог црева, положеног ретроцекално, за време операције дошло је до срчаног застоја и леталног исхода. На аутопсији је потврђено запаљење слепог црева али је пронађен и недијагностициран феохромоцитом са десне стране тежине 25 грама.

ЗАКЉУЧАК

Успешно лечење феохромоцитома подразумева тачну дијагнозу и прецизну локализацију тумора, као и адекватну припрему болесника од стране ендокринолога и анестезиолога непосредно пред оперативни захват. За његово извршење неопходно је да се изабере најбољи приступ. Да је тумор у центру оперативног поља, како би се што једноставније одстранио и избегле повреде других органа, а у случају изненадних компликација успешно интервенисало.

У Војномедицинској академији оперисано је од 1954. до 2004. године 280 болесника са тумором надбубрежних жлезди, њих 98 са феохромоцитомом. Коришћени су сви приступи, најчешће интеркостални, раније између XII и XI, ау последње време изнад XI ребра. Извршене анализе су показале да су компликације биле различите. У 72 болесника са интеркосталним била је једна тежа компликација, срчани застој, успешно решен и 4 повреде плеуре. Трансперитонеумски приступ су пратиле бројне компликације: срчани застој, такође успешно реанимиран, повреда аорте, вене каве инфериор, срчани застој, успешно решен и 4 повреде плеуре. Трансперитонеумски приступ су пратиле бројне компликације: срчани застој, такође успешно реанимиран, повреда аорте, вене каве инфериор, крвављење и у два болесника је извршена спленектомија. Њега су пратиле бројније и теже компликације из разумљивих разлога. Коришћен је у случајевима ектопичне локализације, великих тумора који су захватили вену каву и друге крвне судове и били у непосредном контакту са другим органима. Паравертебралним и тран-

сторакалним приступом оперисан је мали број болесника. Била је једна повреда вене кафе.

Наше искуство потврђује да је постављање тачне дијагнозе и успешно оперативно лечење феохромоцитома могуће тимским радом у установама које су технички опремљене и кадровски оспособљене.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frankel F. Ein fall von doppelseitigen völling latent veriaufenen Nebennierentumor und gleichschrigen Nephritis mit Verlanderungen an Circulations Apparat und Retinitis. Arch Patol Anat 1886; 103: 224-63.
2. Pick I. Dass Ganglioma embryonale Sympatthicum. Klin Wochenschr 1912; 19:16.
3. Roux C. Early surgical history of pheochromocytoma (thesis Lausanne; cited by Welbourne RB) Br J. Surg 1985; 35: 15-7.
4. Mayo C. Paroxysmal hypertension with tumors of retroperitoneal nerve: report of cause. JAMA 1927; 89: 1047-50.
5. Kovač T., Lepšanović L. Endokrinologija, Medicinska knjiga, Beograd – Zagreb, 1982; 131-76.
6. Mičić R., Papo I. Feohromocitom – povodom jednog našeg bolesnika Srp Arh Celok Lek 1958; 5: 612-27.
7. Mičić R., Kičić M., Jovanović Lj, Arsenijević M, Papo I, Adanja S. Prilog klinici i terapiji feohromocitoma. Zbornik Vojnomed. akad. 1964; 76-80.
8. Mičić R., Napredak u preoperacijskom lečenju bolesnika od feohromocitoma, Srp Arh Celok Lek 1969; 1: 97-104;
9. Adanja S, Papo I, Černič M, Manojlović D, Stojić S, Mičić R. Hirurško lečenje feohromocitoma. XII kongres na Jugoslovenskite hirurzi. Zbornik radova, Skopje 1972: 532–7.
10. Černič M., Manojlović D., Palmar I., Mičić R, Marenović T., i sarad. Problem hirurškog lečenja feohromocitoma. Urol Arh 1975; 3: 27-33.
11. Beard CM, Shepe SG, Kurland LT et al. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. Mayo Clin Proc 1983; 58: 802-4.
12. Bravo EI, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma: Diagnosis, localization and management. N Engl. J Med 1984; 311: 1298-303.
13. Harrley L, Perry-Keene D. Pheochromocytoma in Queensland 1970-1983. Aust NZJ Surg 1985; 55: 471-5.
14. Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. Analisis of the National Cancer Registry Data. Acta Med Scand 1984; 220:225-32.

15. Palmar I., Mičić R., Kičić M., Černić M., Ledić S., Marenović T., Feohromocitom – problemi dijagnostikovanja i lečenja. *Vojnosanit Pregl* 1977; 34 (6): 422-9.
16. Bravo El. Pheochromocytoma: New concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40: 544-56.
17. Kendereški A., Tumor kore nadbubrega i bilateralni feohromocitom. U: Mičić J. (ured). *Klinička endokrinologija – odabrani slučajevi III*. Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, ICN, Galenika, Beograd 1993; 129-33.
18. Kendereški A. Feohromocitom – aktuelne dijagnostičke mogućnosti. U: Đorđević P. (ured). *Klinička endokrinologija – odabrani slučajevi VI*. Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma. ICN, Galenika, Beograd 1995; 95-9.
19. Adanja S., Manojlović D., Mičić R., Kičić M. Hirurško lečenje feohromocitoma. Interseksijski sastanak Urološke sekcije ZLH i Urološke sekcije SLD. *Anali kliničke bolnice „Dr M. Stojanović” Split*, 1972, XI, 30, 67-70.
20. Manojlović D., Jašović M., Marenović T., Marković N., Elaković D., Adanja Đ. Naše iskustvo u operativnom lečenju oboljenja nadbubrega. *Zbornik radova, 3 Kongres endokrinologa Jugoslavije 1984*; 1009-1013.
21. Samaan NA, Mickey RC, Shutts PE. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:354.
22. Turner Warwick RT. The supracostal approach to the renal area. *Br J* 1965; 37:671.
23. Hull CJ. Pheochromocytoma: diagnosis, preoperative preparation, and anesthetic management. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1453-68.
24. Ledić S., Kamenica Sm., Palmar I., Mičić R., Černić M., Adanja S. Rentgenološka topička lokalizacija feohromocitoma, s naročitim osvrtom na ekstraadrenalne i politopske lokalizacije. *Vojnosani Pregl* 1976; 33 (5) 310-6.
25. Živaljević V., Janković R. Feohromocitom kao dijagnostički i klinički problem. U: *Klinička endokrinologija, odabrani slučajevi*. Prizma, Kragujevac, 2001, 347-52.