

A FEOKROMOCITÓMA – EGY KÜLÖNLEGES ENDOKRIN DAGANAT

PHEOCHROMOCYTOMA—A PECULIAR ENDOCRINE TUMOUR

Perge Pál¹, Igaz Péter^{2*}

¹MD, PhD, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest
paul.perge@gmail.com

²MD, PhD, az MTA doktora, tanszékvezető egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Endokrinológiai Tanszék Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest
igaz.peter@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A feokromocitóma egy ritka neuroendokrin daganat, amelynek az emberi daganatok között a legmagasabb az öröklődési aránya. Legtöbbször a mellékvesében alakul ki, de az esetek kb. ötödében azon kívül jelentkezik (paraganglióma). A változatos klinikai tünetek hátterében a daganat által termelt katekolamin hormonok állnak. A feokromocitóma három fő szempontból különleges daganat. Ennek egyik tényezője a magas öröklődési arány, hiszen az összes feokromocitóma megközelítőleg 40%-a csírasejtes mutációk talaján alakul ki, és a nem öröklődő formákban is nagy arányban mutathatók ki a daganatban testi sejtes (szomatikus) mutációk. Jelenleg több mint húsz gén ismert, amelyek mutációi feokromocitómára hajlamosítanak. A másik fő különlegessége az, hogy a feokromocitóma volt az első daganat, ahol a sejtek energiagyárának, a mitokondriumnak a funkciójában szereplő fehérjéket kódoló gének mutációit azonosították a betegség hátterében. A csírasejtes mutációk egy része jellegzetes daganatszindrómákat okoz, ami a feokromocitómán kívül egyéb megbetegedések együttes jelentkezésével járhat. Harmadik különlegessége pedig az, hogy mai napig nem lehetséges szövettani vagy más vizsgálattal biztosan megállapítani róla, hogy képez-e áttétet, vagy sem. Rövid cikkünkben elsősorban a három különlegességére fókuszálunk.

ABSTRACT

Pheochromocytoma is a rare neuroendocrine tumour, which has the highest rate of heritability among all human tumours. It originates predominantly from the adrenal medulla, however approximately 20% of all cases are located extra-adrenally (so called paraganglioma). The catecholamine hormones released from the tumour can lead to diverse clinical manifestations. Pheochromocytoma is a peculiar endocrine tumour characterized by three major aspects. Its high heritability is related to the observation that germline mutations can be detected in about 40% of patients affected by pheochromocytoma. Moreover, somatic mutations can be identified in a big proportion of non-hereditary, sporadic tumours. To date, more than 20 genes

* levelező szerző

have been described harbouring mutations that could confer genetic susceptibility. The second specialty is that pheochromocytoma was the first tumour, where mutations of genes involved in mitochondrial functioning were detected. These mutations affect the activity of protein-coding genes of mitochondria, and these alterations seem to be pathogenic in this disease. A part of the germline mutation results in classical tumour syndromes which lead to different diseases of organs beside pheochromocytoma. The third peculiarity is that there are no reliable histological or other markers for predicting metastatic potential to date. In this short article, we focus on these three peculiarities.

Kulcsszavak: feokromocitóma, mutációk, mitokondrium, áttét, öröklődő daganatszindrómák

Keywords: pheochromocytoma, mutation, mitochondria, metastasis, hereditary tumour syndromes

A FEOKROMOCITÓMA KLINIKAI JELLEMZŐI

A feokromocitóma (PCC) egy ritka neuroendokrin daganat, mely az esetek kb. 80%-ában a mellékvese velőállományának sejtjeiből alakul ki. A neuroendokrin jelző arra utal, hogy idegi és hormontermelő tulajdonságokkal is rendelkező sejttekből épül fel. A mellékvese velőállománya ugyanis, szemben a mellékvesekéreggel, idegi eredetű. A feokromocitóma esetek ötöde a mellékvesén kívül alakul ki a környéki idegrendszer szimpatikus, illetve paraszimpatikus dúcaiban, melyek elsősorban a fő verőér mentén helyezkednek el. Ezeket paragangliómáknak hívjuk. A szakirodalomban a két daganatot közös néven feokromocitóma-paragangliómának (PPGL) nevezik (Nölting et al., 2022).

Közös jellemzőjük a katekolamin (adrenalin, noradrenalin, ritkábban dopamin) hormonokat termelő képességük, amely súlyos klinikai tüneteket okoz. A katekolaminok aminosav-származékok, amelyek az idegsejtek közötti információátvitelben fontosak (neurotranszmitterként), de hormonként is fontos szerepet játszanak, például a stresszreakciókban. Feokromocitóma bármely életkorban előfordulhat, nőkben gyakrabban alakul ki. Mindazonáltal ritka daganatnak számít, hiszen az évenkénti új esetek száma (incidencia) 2–4 főre tehető egymillió populációra számolva. Sajnálatos módon a betegség jelentősen aluldiagnosztizált, hiszen a kórbonctani vizsgálatok alapján a PPGL gyakorisága akár az 1:2000-et is elérheti. A feokromocitóma súlyos magas vérnyomást okozhat, de összességében a magas vérnyomás betegség ritka oka, ami az összes eset kb. 0,2–0,6%-áért felelős.

Leggyakrabban fejfájást, szívdobogásérzést és izzadást okoz. A fejfájás lokalizációja típusosan homlok- vagy tarkótáji. A PPGL által érintett betegek döntő többsége (> 90%) magas vérnyomásban szenved, amelynek lehet folyamatosan fennálló vagy rohamokban jelentkező formája is. A roham során jelentkező vér-

nyomás-emelkedés lehet extrém fokú is, akár 300 Hgmm-es vérnyomás is mérhető lehet. A vérnyomás a hagyományosan alkalmazott vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel nehezen uralható, több gyógyszer kombinációját igényli.

Érdeemes kiemelni, hogy az érintett betegek döntő többsége normális testsúlyú, sőt az elhízás jelenléte a diagnózis valószínűségét is csökkenti (Geroula et al., 2019). Egyéb, ritkább tünetek szintén előfordulhatnak: úgymint a testhelyzetváltozásra bekövetkező vérnyomásesés, a pánikszindróma, a mellkasi fájdalom, illetve az emésztőrendszeri tünetek közül a hasi fájdalom, szorulás és testsúlycsökkenés is.

A rohamszerű tüneteket kiválthatják különféle gyógyszerek, eszközös beavatkozások (például műtét) és egyéb belszerveket érintő behatás is. A betegség tartós fennállása súlyos szív- és érrendszeri szövődeményekkel – úgymint szívizominfarktus, szívritmuszavarok és agyvérzés – társulhat, melyek jelentősen emelkedett halálzási rizikóval járnak (Igaz, 2023).

E rövid cikkben a feokromocitóma három fő különlegességét ismertetjük: az áttétképző formák felismerésének nehézségét, a kiemelkedően magas örökletes arányát és egyes formáinak hátterében álló mitokondriális funkciózavarokat.

A FEOKROMOCITÓMA ÉS AZ ÁTTÉTKÉPZÉS

A feokromocitóma egyik különlegessége, hogy az eltávolított daganat szövettani vizsgálatával – a daganatok döntő többségével ellentétben – nem lehet megállapítani, hogy áttétképzésre hajlamos rosszindulatú vagy jóindulatú formáról van-e szó (Lam, 2017). A feokromocitómák kb. 5–10%-a ad ténylegesen áttétet, és ez akár sok évvel a daganat eltávolítása után is jelentkezhet. Egyes örökletes formákban az áttétképzés esélye jóval nagyobb. Az áttétképző daganatot jelenleg csak klinikai jellegzetességeik alapján, a beteg követésével ismerhetjük fel. Ennek megfelelően a feokromocitómát potenciálisan áttétképzőnek kell tekintenünk, és a betegeket követni kell a műtét után legalább tíz évig (egyedül örökletes formák esetében a páciens egész életében), ugyanakkor az esetek többségében nem alakul ki áttét.

Intenzív kutatások folynak olyan szövettani és vérből kimutatható biomarkerek azonosítására, amelyekkel a feokromocitóma áttétképző hajlama megállapítható lehetne, de megbízható, az áttétképző hajlamot biztosan jelző, klinikailag alkalmazható markert még nem sikerült azonosítani.

A kórszövettani gyakorlatban alkalmazzák a PASS¹- és GAPP²-pontrendszerket, amelyek a feokromocitóma áttétképző hajlamát jelezhetik, azonban ezeknek elsősorban a negatív prediktív értéke jó, azaz megfelelő pontszám esetén jól

¹ PASS – Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score

² GAPP – Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma

jelezhetik előre, ha nem áttétképző daganatról van szó, de az áttétképző daganatok kimutatására már nem annyira megbízhatóak (Yamazaki et al., 2020).

A PPGL döntően a csontrendszerbe ad áttétet, azonban gyakran kialakulhat máj-, tüdő- és nyirokrendszeri áttét is.

Az áttétes esetek kórjósolata rossz (Hescot et al., 2019), de remélhető, hogy a molekuláris háttér jobb megismerésével új kezelési módok kerülnek majd bevezetésre (Nölting et al., 2019).

A FEOKROMOCITÓMA GENETIKAI HÁTTERE ÉS KIALAKULÁSÁNAK MECHANIZMUSAI

A PPGL kiemelkedik az emberi daganatok között, hiszen öröklődési aránya a legmagasabb. Az öröklődő, ivarsejtek által közvetített, minden sejtben jelen lévő csírasejtes mutációk a PPGL által érintett betegek kb. 40%-ában mutathatóak ki. (A mutáció vagy újabban patogén genetikai variáns az örökítőanyag [DNS, dezoxiribonukleinsav] olyan maradandó változása, amely a népesség kevesebb mint 1%-ában fordul elő.) A daganatok további 35–40%-ában pedig szomatikus (testi sejtes) mutációk azonosíthatóak (Fishbein et al., 2017). A csírasejtes mutációkkal szemben a szomatikus mutációk csak az adott szövetben (például daganatban) vannak jelen, így ezek nem öröklődnek.

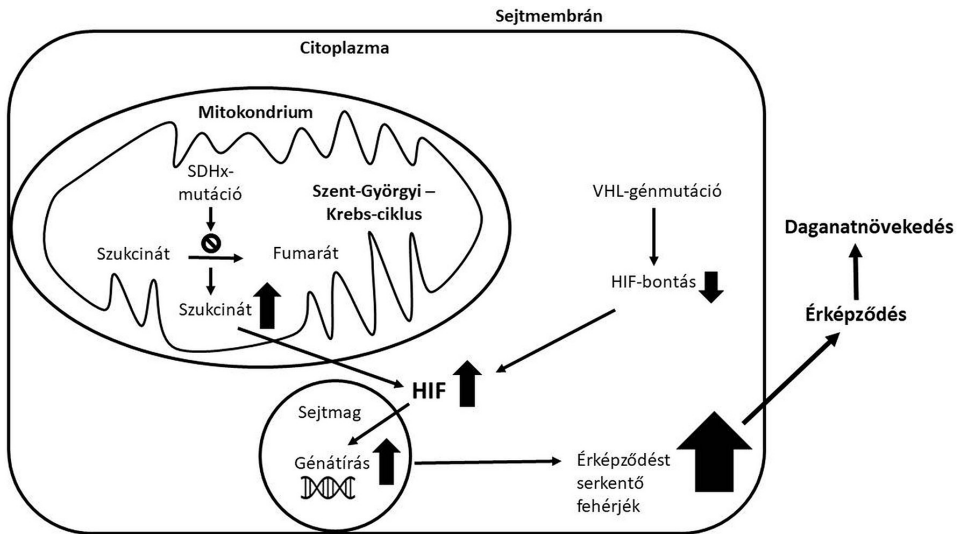
A csírasejtes és szomatikus mutációkat is figyelembe véve az összes PPGL-ben szenvedő beteg több mint 70%-ában mutatható ki genetikai háttér. A mutációk a molekuláris hátterüket tekintve három nagy csoportba sorolhatók. Az első a pszeudohipoxia útvonallal jellemzett csoport, a második a tirozin-kináz útvonal, míg a harmadik a Wnt³ útvonal érintettségével jellemezhető (Nölting et al., 2022). Az egyes csoportoknak eltérő biokémiai, klinikai és kórjóslati jellemzőik vannak.

Az első csoport a nevét onnan kapta, hogy az ebben érintett gének a szervezetben oxigénhiányos környezetben (szakszóval hipoxia) végbemenő útvonalakat aktiválják oxigén jelenlétében is. Ezt a jelenséget áloxigénhiánynak, idegen szóval pszeudohipoxiának nevezzük. Az oxigénhiányos környezetben (például érelzáródás következtében) az érképződést serkentő gének normálisan aktiválódnak, azonban e csoportra az a jellemző, hogy az érképződést serkentő gének aktivációja normális oxigénellátottság mellett is kialakul. A sejt úgy viselkedik, mintha oxigénhiányban lenne, ezért beszélünk áloxigénhiányról. Az érképződést serkentő gének aktiválódásában a hipoxiaindukálta faktorok (HIF) fontos szerepet játszanak. A hipoxiaindukálta faktor egy ún. transzkripciós faktor, amely serkenti az érképződést szabályozó gének aktiválódását. Az 1A csoportba tartozó, PPGL-re hajlamosító gének mutációi a szervezet energiatermeléséért felelős

³ Wnt – Wingless/Integration 1

mitokondriumban zajló Szent-Györgyi–Krebs-ciklust érintik (Remacha et al., 2017), ami a cukor (glükóz) lebontása révén a sejt energiatermelésének fő útja.

Ez ismét a feokromocitoma egyik különleges jellemzőjét jelenti, a feokromocitoma az első daganat, ahol a mitokondrium működési zavarának daganatkozó szerepére fény derült. Az áloxigénhiány hátterében legfontosabbak a szukcinát-dehidrogenáz (SDHx) enzim egyes alegységeit kódoló génekben (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) bekövetkező mutációk. A szukcinát-dehidrogenáz a mitokondrium Szent-Györgyi–Krebs-ciklusának egyik fehérjéje, amely a szukcinát-fumarát átalakulását segíti. A mutáció hatására a szukcinát felhalmozódik, ami a HIF-et stabilizálja, mely így megfelelő oxigénellátottság mellett is aktív marad (Tretter et al., 2016) (1. ábra). Az SDH-génmutációk mellett számos más gén mutációja is hasonló mechanizmuson keresztül hat e csoportban.



1. ábra. A szukcinát-dehidrogenáz és VHL-mutációk szerepe a feokromocitoma kialakulásában (saját szerkesztés)

A szukcinát-dehidrogenáz (SDHx) enzim egyes alegységeit kódoló génekben bekövetkező mutációk a szukcinát felhalmozódásához vezetnek a mitokondriumban (1A-csoport). Az emelkedett szukcinátkoncentráció a HIF szintjét stabilizálja, mely így megfelelő oxigénellátottság mellett is aktív marad. Hasonló mechanizmus révén fokozza a tumorképződést az 1B-csoport legfontosabb képviselője a von Hippel–Lindau- (VHL) gént érintő mutáció is. A VHL-gén terméke a HIF lebontásában játszik fontos szerepet, és a hibás VHL-fehérje mellett a HIF normális oxigénellátottság mellett nem kerül lebontásra, így aktív marad. Az aktív HIF a sejtmagban a génátírás fokozása révén vezet daganatnövekedéshez, hiszen

serkenti azon gének kifejeződését, amelyek az érképződésben fontos fehérjéket kódolnak.

Az 1B csoport legfontosabb képviselője a von Hippel–Lindau-gént érintő mutáció, mely elsősorban mellékvese eredetű feokromocitómát okoz. A VHL-gén által kódolt VHL-fehérje a HIF lebontásában játszik fontos szerepet, és a hibás VHL-fehérje mellett a HIF normális oxigénellátottság esetén nem kerül lebontásra, így aktív marad (1. ábra).

Az áloxigénhiányos csoportra jellemző, hogy a kialakuló daganatok kifejezetten sok érkepletet tartalmaznak, azaz érdúsak (Favier et al., 2012).

A második, a tirozin-kináz jelátviteli útvonallal jellemzett csoportban olyan gének mutációit azonosították, amelyek a sejtek növekedésének, szaporodásának szabályozásában játszanak meghatározó szerepet. Ide tartozik többek között a RET- és az NF1-gén. A csoport nevét adó tirozin-kináz jelátviteli útvonal arra utal, hogy az érintett útvonalban a fehérjéket módosító tirozin-kináz enzimek fontos szerepet játszanak, amelyek a fehérjék tirozin aminosavait módosítják (foszforilálják). A fehérjék foszforilálása azok működését befolyásolja. Ezen útvonalak számos más daganat kialakulásában játszanak meghatározó szerepet (Geroula et al., 2019).

A harmadik, a Wnt-útvonalról a jelenleg rendelkezésre álló kevesebb publikált adat alapján eddig csak szomatikus mutációk jelenléte igazolódott, és az első csoporthoz hasonlóan szintén rossz kórjóslat valószínűsíthető a fokozott áttétképződési és kiújulási hajlam miatt. A Wnt-jelátvitel számos daganatban játszik fontos szerepet, elnevezése a genetika egyik modellállatában, az ecetmuslicában (*Drosophila melanogaster*) észlelt szárnyatlan (wingless) forma és egy daganatvírusban kimutatható gén (Integration 1, Int-1) összevonásából alakult ki (Nölting et al., 2022).

FEOKROMOCITÓMÁRA HAJLAMOSÍTÓ DAGANATSZINDRÓMÁK

A csírasejtes mutációk egy része jellegzetes daganatszindrómákat okoz. A daganatképződésben betöltött fontos szerepük miatt a protoonkogének és tumorszuppresszor gének kérdése tisztázásra szorul. A protoonkogének olyan gének, amelyek aktiválódásuk esetén a daganat kialakulását serkentő folyamatokat indítanak be. A tumorszuppresszor gének ugyanakkor normálisan gátolják a daganatok kialakulását, így a daganatok kifejlődéséhez e gének kikapcsolása szükséges. Mind a protoonkogének, mind a tumorszuppresszor gének esetében számos mutáció ismert.

Öröklődő endokrin daganatszindrómáról akkor beszélünk, ha egy adott egyénben több különböző hormontermelő szerv daganata fordul elő, vagy az érintettben előforduló daganat mellett egyenes ági rokonaiban is kimutatható endokrin daganat.

Az örökletes feokromocitóma hátterében leggyakrabban négy, családi halmozódást mutató daganatszindróma áll (Rednam et al., 2017), amelyek a neurofibromatózis 1-es típusának kivételével meglehetősen ritkák. Ezek közé tartozik a von Hippel–Lindau- (VHL) szindróma, melyet a már említett VHL-tumor szuppresszor gén mutációi okoznak. E betegség leggyakrabban veserákra, valamint a kisagyat és a szem ideghártyáját érintő érdaganatra hajlamosít, de előfordul a hasnyálmirigy neuroendokrin daganata is.

A többszörös (multiplex) endokrin neoplázia 2. típusát (MEN2) a RET-protonkogén aktiváló mutációi okozzák. A klinikai megnyilvánulás alapján két nagy csoportra osztható a szindróma. A gyakoribb, az esetek megközelítőleg 75%-át kitevő MEN2A-szindrómára a pajzsmirigy rosszindulatú daganata (medulláris pajzsmirigyrák), a feokromocitóma és ritkábban a kalcium-anyagcserét szabályozó mellékpajzsmirigyek túlműködése jellemző. MEN2B-szindrómában a pajzsmirigyrák korán, akár csecsemőkorban is kialakulhat. A MEN2-szindrómát hordozó egyéneknél a pajzsmirigy megelőző jellegű eltávolítása javasolt a medulláris pajzsmirigyrák kialakulásának megelőzése céljából.

A neurofibromatózis 1-es típusa (von Recklinghausen-betegség) a leggyakrabban öröklődő daganatszindróma, amely a VHL- és MEN2-szindróma 1:30 000-es előfordulási gyakoriságával szemben, minden négyezer egyénből egyet érint. Hátterében az NF-1 tumorszuppresszor gén mutációi állnak. Azt érintettek 5–10%-ában alakul ki PCC. Emellett, a betegség nevét is adó neurofibromák, „tejeskávészerű” bőreltérések, illetve szemészeti kórképek is jelentkezhetnek számos más daganat, például akut mieloid leukémia, agydaganatok mellett.

A familiáris feokromocitóma/paraganglióma szindrómák hátterében a fent említett áloxigénhiány mechanizmusa révén a Szent-Györgyi–Krebs–ciklusban fontos szerepet betöltő szukcinát dehidrogenáz enzim alegységeit kódoló gének mutációi állnak. Jellemzően mellékvesén kívüli daganatok kialakulása fordul elő, és az SDHB mutációi esetén különösen magas az áttétképző daganatok aránya, ami az érintettek akár harmadában kialakul.

Ezek mellett számos újabb gén is felismerésre került, amelyek mutációi a három fő mechanizmus útján vezethetnek feokromocitóma kialakulására. Ezek körében jellegzetes daganattársulásokkal járó szindrómák még nem ismertek.

Tekintettel az öröklődő formák magas előfordulási arányára és a háttérben álló öröklődő daganatszindrómákban előforduló más daganatokra is, napjainkban minden feokromocitóma diagnózisa esetén indokolt genetikai vizsgálat végzése (lásd Patócs Attila cikkét e lapszám 986–995. oldalán). Különösen fontos ez gyermekekben észlelt daganat, kétoldali daganat, más daganat társulása vagy áttétképző forma esetén. Feokromocitómára hajlamosító mutáció kimutatása esetén az érintett páciens családjának genetikai szűrése is szükséges, hiszen a tünetmentes, de génmutációt hordozó egyének megtalálása a későbbi daganatok megelőzését-gyógyítását teszi lehetővé.

A MOLEKULÁRIS ELTÉRÉSEK TERÁPIÁS KÖVETKEZMÉNYEI

A feokromocitóma kezelésében a műtét az elsődleges. Az áttétképző esetek kezelése azonban nem megoldott, és az ebben szenvedő páciensek túlélési esélye rossz. A kemoterápia nem túl hatékony, leghatékonyabb az izotópkezelés, amelyet összeállításunkban Garai Ildikó cikke (1005–1013. oldal) mutat be.

A molekuláris háttér jobb megismerésével feltárulnak azok az útvonalak és célpontok, amelyek befolyásolhatók lehetnek. Ez lehetővé teheti a feokromocitóma kialakulásában szereplő mechanizmusok megismerése révén a célzott, személyre szabott kezelést is. A fokozott érzékeléssel jellemzett, áloxigénhiányos mechanizmus nyomán kialakuló daganatokban hatékonyak lehetnek az érzékelést gátló gyógyszerek, így például a szunitinib, amely VHL-szindrómában is alkalmazható lehet. A RET-aktivációval jellemzett daganatokban a RET-gátló gyógyszerek, például a szelperkatinib alkalmazása merülhet fel. Az egyik legújabb gyógyszer a hipoxiaindukálta faktor 2α alegységét célzó belzutifán, amelyre több klinikai vizsgálat is folyamatban van (Toledo et al., 2022).

ÖSSZEFOGLALÁS

Cikkünkben egy különleges hormontermelő daganat, a feokromocitóma néhány jellemzőjét mutattuk be. Kevés olyan daganat van, amely ennyire különleges tulajdonságokkal bír, és valószínűleg számos meglepetést tartogat még. Kutatása gőzerővel folyik, és remélhetőleg e ritka, de veszélyes daganat felismerését és kezelését hatékonyan segítő új módszerek megismerése várható a jövőben.

IRODALOM

- Favier, J. – Igaz P. – Burnichon, N. et al. (2012): Rationale for Anti-angiogenic Therapy in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrine Pathology*, 23, 1, 34–42. DOI: 10.1007/s12022-011-9189-0, https://www.researchgate.net/publication/51901933_Rationale_for_Anti-angiogenic_Therapy_in_Pheochromocytoma_and_Paraganglioma
- Fishbein, L. – Leshchiner, I. – Walter, V. et al. (2017): Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Cancer Genome Atlas Research Network. *Cancer Cell*, 31, 2, 181–193. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.01.001, [https://www.cell.com/cancer-cell/full-text/S1535-6108\(17\)30001-6](https://www.cell.com/cancer-cell/full-text/S1535-6108(17)30001-6)
- Garai I. (2023): Új diagnosztikus és terápiás lehetőségek a nukleáris medicinában a neuroendokrin daganatok terén. *Magyar Tudomány*, 184, 8, 1005–1013.
- Geroula, A. – Deutschbein, T. – Langton, K. et al. (2019): Pheochromocytoma and Paraganglioma: Clinical Feature-Based Disease Probability in Relation to Catecholamine Biochemistry and Reason for Disease Suspicion. *European Journal of Endocrinology*, 181, 4, 409–420. DOI: 10.1530/EJE-19-0159, <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/173842/>

- Hescot, S. – Curras-Freixes, M. – Deutschbein, T. et al. (2019): European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T). Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104, 6, 2367–2374. DOI: 10.1210/jc.2018-01968, <https://academic.oup.com/jcem/article/104/6/2367/5304738?login=false>
- Igaz P. (2023): Pheochromocytoma/Paraganglioma Screening: Low Rates in At-risk Populations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108, 6, e350–e351. DOI: 10.1210/clinem/dgad029
- Lam, A. K. (2017): Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocrine Pathology*, 28, 3, 213–227. DOI: 10.1007/s12022-017-9484-5, <https://tinyurl.com/mpppncymh>
- Nölting, S. – Bechmann, N. – Taieb, D. et al. (2022): Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrine Reviews*, 43, 2, 199–239. DOI: 10.1210/endrev/bnab019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8905338/>
- Nölting, S. – Ullrich, M. – Pietzsch, J. et al. (2019): Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers*, 11, 10, 1505. DOI: 10.3390/cancers11101505, <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/10/1505>
- Patócs A. (2023): Genetikai vizsgálati módszerek fejlődése egy emberöltő alatt és jelentőségük az endokrinológiában. *Magyar Tudomány*, 184, 8, 986–995.
- Rednam, S. P. – Erez, A. – Druker, H. et al. (2017): Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clinical Cancer Research*, 23, 12, e68–e75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0547, <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/23/12/e68/80060/Von-Hippel-Lindau-and-Hereditary-Pheochromocytoma>
- Remacha, L. – Comino-Méndez, I. – Richter, S. et al. (2017): Targeted Exome Sequencing of Krebs Cycle Genes Reveals Candidate Cancer-Predisposing Mutations in Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Clinical Cancer Research*, 23, 20, 6315–6324. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2250, <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/23/20/6315/80270/Targeted-Exome-Sequencing-of-Krebs-Cycle-Genes>
- Toledo, R. A. – Jimenez, C. – Armaiz-Pena, G. et al. (2022): Hypoxia Inducible Factor 2 Alpha (HIF2 α) Inhibitors: Targeting Genetically Driven Tumor Hypoxia. *Endocrine Reviews*, 44, 2, 312–322. DOI: 10.1210/endrev/bnac025, <https://academic.oup.com/edrv/article/44/2/312/6775875?login=false>
- Tretter L. – Patócs A. – Chinopoulos, C. et al. (2016): Succinate, an Intermediate in Metabolism, Signal Transduction, ROS, Hypoxia, and Tumorigenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*, 1857, 8, 1086–1101. DOI: 10.1016/j.bbabi.2016.03.012, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272816300597?via%3Dihub>
- Yamazaki, Y. – Gao, X. – Pecori, A. et al. (2020): Recent Advances in Histopathological and Molecular Diagnosis in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Challenges for Predicting Metastasis in Individual Patients. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 587769. DOI: 10.3389/fendo.2020.587769, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.587769/full>