

Κλινικοπαθολογοανατομική μελέτη 25 φαιοχρωμοκυτωμάτων

I. Βενιζέλος¹, Σ. Φωτιάδης¹, Σ. Αγγελίδου¹, Σ. Δούμα², Μ. Λεοντσίνη¹

Τα κλινικά και παθολογοανατομικά ευρήματα 25 επινεφριδικών φαιοχρωμοκυτωμάτων εξετάστηκαν με σκοπό να εκτιμήσουμε τη χρησιμότητά τους στην προσπάθειά μας να προκαθορίσουμε την πρόγνωση αυτών των νεοπλασμάτων.

23 όγκοι ήταν καλοήθεις και 2 κακοήθεις χαρακτηριζόμενοι από μεταστάσεις στο ήπαρ, στα οστά και στους πνεύμονες. Στη μία από τις δύο περιπτώσεις η διάγνωση τέθηκε κλινικά και από βιοψία με λεπτή βελόνη.

Οι όγκοι ήταν συχνότεροι στην 4η και 5η δεκαετία. Η αναλογία άνδρες:γυναίκες ήταν 1:1,2. Η συχνότητα αμφοτερόπλευρου όγκου ήταν 4%. Η εντόπιση στο δεξιό επινεφρίδιο ήταν ελαφρά συνηθέστερη.

Το μέγεθος του όγκου ήταν μεγαλύτερο στα κακοήδη φαιοχρωμοκυτώματα. Το βάρος του κακοήθους ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με το μέσο όρο του βάρους των καλοήθων φαιοχρωμοκυτωμάτων.

Μελετήθηκαν ιστολογικά οι κυτταρικοί σχηματισμοί, η κυτταρική ατυπία, η ύπαρξη νεκρώσεων, η διήθηση κάψας, η διήθηση αγγείων, η παρουσία σφαιριδίων υαλίνης στο πρωτόπλασμα, η παρουσία πυρηνικών ψευδοέγκλειστων και εμβρυϊκού τύπου περιεπινεφριδικού λίπους. Μελετήθηκαν επίσης οι όγκοι ιστοχημικά για αμυλοειδές και ανοσοϊστοχημικά για S100, NSE, χρωμογρανίνη, συναπτοφυσίνη και καλσιτονίνη. Από τα αποτελέσματά μας φαίνεται ότι η βιολογική συμπεριφορά των όγκων αυτών δεν είναι δυνατό να καθοριστεί ιστολογικά και ότι η παρουσία μεταστάσεων αποτελεί το μόνο αποδεκτό απόλυτο κριτήριο κακοήθειας.

Το μέγεθος του όγκου, η διήθηση αγγείων και άλλα ευρήματα που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία, όπως η παρουσία εκτεταμένων περιοχών νέκρωσης, τα ατρακτόμορφα κύτταρα, αποτελούν ευρήματα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής ή μεταστάσεων.

Λέξεις κλειδιά: επινεφρίδια, φαιοχρωμοκύτωμα, ανοσοϊστοχημεία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το φαιοχρωμοκύττωμα είναι ένας όγκος που εκκρίνει κατεχολαμίνες και προέρχεται από τα χρωμιόφιλα κύτταρα των επινεφριδίων. Ο Fraenkel¹ το 1886 ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τα νεκροτομικά ευρήματα σε ένα κορίτσι 18 ετών με αμφοτερόπλευρους όγκους στα επινεφρίδια. Ο όρος φαιοχρωμοκύττωμα χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Poll² το 1905 για να περιγράψει το φαιό χρώμα που είχε ο όγκος στην επιφάνεια διατομής όταν είχε εκτεθεί σε διχρωμικό κάλιο. Είναι συνήθως καλοήθης όγκος και ως επί το πλείστον γίνεται συμπτωματικός μόνο λόγω της έκκρισης κατεχολαμινών. Περίπου 10% των φαιοχρωμοκυτωμάτων είναι κλινικά κακοήδη με κριτήριο την παρουσία τοπικών ή απομεμακρυσμένων μεταστάσεων³. Η διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όγκων έχει σημασία στην πρόγνωση, παρακολούθηση και θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

Το 1953 οι Symington και Goodall⁴ ανακοίνωσαν ότι η βιολογική συμπεριφορά των φαιοχρωμοκυτωμάτων δεν μπορεί να καθοριστεί με βάση τις ιστολογικές εικόνες. Πιο συγκεκριμένα βρήκαν ότι η μιτωτική δραστηριότητα και η διήθηση κάψας και αγγείων δε συσχετιζόταν με την κακοήδη συμπεριφορά στη μελέτη 12 περιπτώσεών τους. Από τότε πολλοί συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το μοναδικό αξιόπιστο κριτήριο κακοήδους συμπεριφοράς είναι η παρουσία μετάστασης και εκτεταμένης τοπικής διήθησης^{5,6}. Σε σχετικά πρόσφατες μελέτες^{7,8} βρέθηκε αυξημένη συχνότητα νέκρωσης, διήθησης αγγείων και μιτώσεων σε κακοήδη φαιοχρωμοκυτώματα. Ανοσοϊστοχημική μελέτη των φαιοχρωμοκυτωμάτων έδειξε ότι η S-100 πρωτεΐνη ενδεχομένως να αποτελεί έναν ακόμα επιβοηθητικό παράγοντα στη λύση του προβλήματος⁹.

Στην παρούσα εργασία έγινε αναδρομική μελέτη 25 φαιοχρωμοκυτωμάτων με σκοπό την επανεκτίμηση της χρησιμότητας των μορφολογικών και ανοσοϊστοχημικών ευρημάτων στον προκαθορισμό της βιολογικής συμπεριφοράς τους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν 25 περιπτώσεις φαιοχρωμοκυτωμάτων που διαγνώστηκαν στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλο-

νίκης τη χρονική περίοδο 1984-1996.

Το κλινικό ιστορικό των ασθενών, μας δόθηκε από το υπερτασιολογικό τμήμα της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου μας. Όλες οι περιπτώσεις χαρακτηρίστηκαν είτε σαν καλοήθεις είτε σαν κακοήθεις. Κριτήριο κακοήθειας θεωρήθηκε η ύπαρξη μεταστάσεων. Στη μία από τις δύο περιπτώσεις κακοήθων όγκων η διάγνωση τέθηκε κλινικά και από βιοψία με λεπτή βελόνη.

Όλα τα υλικά μονιμοποιήθηκαν σε φορμόλη 10% και εγκλείστηκαν σε παραφίνη. Ελήφθησαν τομές πάχους 3-4 μ. για χρώσεις αιματοξυλίνης-ηωσίνης.

Από κάθε όγκο μελετήθηκαν το βάρος, η μέγιστη διάμετρος, οι κυτταρικοί σχηματισμοί, η κυτταρική ατυπία, το μέγεθος των κυττάρων, η ύπαρξη νεκρώσεων, η διήθηση κάψας, η διήθηση αγγείων, η μιτωτική δραστηριότητα, η παρουσία σφαιριδίων υαλίνης στο πρωτόπλασμα, η παρουσία πυρηνικών ψευδοέγκλειστων και εμβρυϊκού τύπου περιεπινεφριδικού λίπους.

Μελετήθηκαν επίσης οι όγκοι ιστοχημικά για αμυλοειδές και ανοσοϊστοχημικά για S-100, NSE, χρωμογρανίνη, συναπτοφυσίνη και καλσιτονίνη, με τη χρησιμοποίηση αντίστοιχων ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων. Η μέθοδος που εφαρμόστηκε ήταν αυτή της υπεροξειδάσης - ανοσοϋπεροξειδάσης (PAP). Η ανοσοϊστοχημική δετικότητα βαθμολογήθηκε ανάλογα με την έντασή της στα νεοπλασματικά κύτταρα. Η αρνητική βαθμολογήθηκε με (-), η ελάχιστη δετικότητα (< 50% των νεοπλασματικών κυττάρων) με (1+), η μέτρια (50%-80% των νεοπλασματικών κυττάρων) με (2+) και η μέγιστη (> 80% των νεοπλασματικών κυττάρων) με (3+).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Κλινικά δεδομένα

Συνολικά 25 ασθενείς με φαιοχρωμοκυτώματα περιελήφθησαν στη μελέτη μας. Τα κλινικά δεδομένα και τα μακροσκοπικά ευρήματα φαίνονται αναλυτικά στους πίνακες I και II.

Υπήρχαν 11 άνδρες και 14 γυναίκες. Η ηλικία κυμαινόταν από 23 έως 72 έτη με μέσο όρο τα 48 έτη και μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ τρίτης και πέμπτης δεκαετίας. Στους άνδρες οι όγκοι ήταν συχνότεροι την 3η και 4η δεκαετία, ενώ στις γυναίκες οι όγκοι ήταν συχνότεροι την 5η δεκαετία. Η διαφορά στην

Πίνακας I. Κλινικά δεδομένα και μακροσκοπικά ευρήματα.

A/A	Φύλλο	Ηλικία (έτη)	Εντόπιση	Μέγεθος (εκατοστά)	Βάρος (γραμ.)	Σχόλια
1	Γυναίκα	72	Δεξιά	3,2	14	Καλοήθης
2	Γυναίκα	34	Αριστερά	4,5	38	Καλοήθης
3	Γυναίκα	59	Δεξιά	4,0	85	Καλοήθης
4	Άνδρας	54	Αριστερά	8,0	225	Καλοήθης
5	Γυναίκα	47	Αμφότερ.	7,0	18	Καλοήθης
6	Γυναίκα	56	Δεξιά	5,5	65	Καλοήθης
7	Άνδρας	65	Δεξιά	5,0	52	Καλοήθης
8	Άνδρας	58	Δεξιά	4,0	-	Καλοήθης
9	Γυναίκα	49	Δεξιά	4,0	33	Καλοήθης
10	Γυναίκα	34	Δεξιά	11,0	130	Καλοήθης
11	Γυναίκα	40	Αριστερά	6,0	-	Καλοήθης
12	Άνδρας	42	Αριστερά	5,5	15	Καλοήθης
13	Γυναίκα	64	Αριστερά	7,0	50	Καλοήθης
14	Άνδρας	51	Δεξιά	3,0	25	Καλοήθης
15	Γυναίκα	53	Αριστερά	8,0	83	Καλοήθης
16	Άνδρας	39	Αριστερά	5,5	58	Καλοήθης
17	Γυναίκα	54	Αριστερά	7,0	42	Καλοήθης
18	Γυναίκα	31	Αριστερά	8,0	130	Καλοήθης
19	Άνδρας	23	Αριστερά	6,3	6	Καλοήθης
20	Γυναίκα	50	Δεξιά	4,2	50	Καλοήθης
21	Άνδρας	45	Δεξιά	6,3	56	Καλοήθης
22	Άνδρας	32	Δεξιά	6,0	75	Καλοήθης
23	Γυναίκα	50	Αριστερά	5,4	54	Καλοήθης
24	Άνδρας	53	Δεξιά	12,0	183	Κακοήθης θάνατος μετά 3 μήνες
25	Άνδρας	45	Δεξιά	7,0	-	Κακοήθης θάνατος μετά 2,5 έτη

Πίνακας II.

Κλινικά δεδομένα	Αριθμός ασθενών %
Υπέρταση	70
μόνιμη	
παροξυσμική	95
Κεφαλαλγία	90
Αίσθημα παλμών	85
Εφιδρώσεις	60
Ορδοστατική υπόταση	25
Ωχρότητα προσώπου - Οπισθοστερνική δυσφορία	< 25
Υπεργλυκαιμία	
Νευροϊνωμάτωση	8
MEN II A	4

κατανομή της ηλικίας μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Σε όλους τους ασθενείς οι κατεχολαμίνες πλάσματος ήταν αυξημένες, ενώ οι κατεχολαμίνες ούρων ήταν υψηλές σε 22 ασθενείς και σε 3 φυσιολογικές.

Οι ασθενείς που είχαν κακοήθεις όγκους

πέθαναν με μεταστάσεις ο ένας στο ήπαρ και ο άλλος σε ήπαρ, οστά και πνεύμονες 2,5 χρόνια και 3 μήνες αντίστοιχα μετά την αρχική διάγνωση, χωρίς να τους δοθεί χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία παρά μόνο συμπτωματική θεραπεία.

2. Ιστολογικά ευρήματα

13 ασθενείς είχαν όγκους στο δεξιό επινεφρίδιο, 11 στο αριστερό, ενώ σε μία περίπτωση ήταν αμφοτερόπλευροι. Οι κακοήδεις όγκοι ήταν ετερόπλευροι. Στους καλοήδεις όγκους η μέγιστη διάμετρος κυμαινόταν από 3,2 εκ. έως 11 εκ. (μ.ο. 5,4 εκ.), ενώ στους κακοήδεις ήταν 12 εκ. και 7 εκ. (μ.ο. 9,5 εκ.). το βάρος, σε 21 περιπτώσεις όπου αναφερόταν, κυμαινόταν από 6 γρ. έως 225 γρ. (μ.ο. 62 γρ.) στους καλοήδεις, ενώ το βάρος για τον κακοήδη ήταν 183 γρ. Όλοι οι όγκοι είτε αφορίζονταν σαφώς είτε περιβάλλονταν από κάψα.

Οι κυτταρικοί σχηματισμοί και ο τύπος των κυττάρων είχαν ποικίλη εμφάνιση τόσο μεταξύ των διαφόρων περιπτώσεων όσο και στον ίδιο τον όγκο (πίνακας III). Ψευδοαδένες, που προφανώς προήλθαν δευτερογενώς από κεντρική εκφύλιση κυττάρων, υπήρχαν εστιακά σε δύο περιπτώσεις.

Οι πυρήνες όλων των κυττάρων ήταν ωοειδείς, συχνά φυσαλιδώδεις. Η πυρηνική ατυπία, δηλαδή ο πολυμορφισμός και η υπερ-

χρωμασία ήταν πολύ συχνή και συνήδως πλέον προέχουσα στους όγκους με μεγάλα πολυγωνικά κύτταρα. Το πρωτόπλασμα ήταν συνήδως βασίφιλο κοκκώδες. Πυρηνικά ψευδοέγκλειστα και κυτταροπλασματικά σφαιρίδια υαλίνης βρέθηκαν στο 42% και 46% των περιπτώσεων αντίστοιχα. Οι πυρηνοκινήσιες ήταν σπάνιες τόσο στους καλοήδεις όσο και στον κακοήδη όγκο. Εμβρυϊκού τύπου περιεπινεφριδικό λίπος βρέθηκε σε 39% των περιπτώσεων. Διήθηση κάψας βρέθηκε σε 16% των περιπτώσεων, ενώ διήθηση αγγείου δεν υπήρχε σε καμία περίπτωση. Εστιακή νέκρωση βρέθηκε σε 26% των περιπτώσεων (πίνακες IVα και IVβ).

Η χρώση ερυθρό του Κογκό που έγινε σε πέντε περιπτώσεις απέβη αρνητική. Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε κλινικά στοιχεία συστηματικής αμυλοείδωσης.

3. Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος

Όσον αφορά τους τρεις νευροενδοκρινικούς δείκτες σε όλες τις περιπτώσεις ήταν

Πίνακας III. Σχηματισμοί και τύπος κυττάρων.

Ομάδα	Σχηματισμοί	Αριθμός όγκων %	Τύπος Κυττάρων	Αριθμός όγκων %
Καλοήδεις όγκοι	Δοκιδώδεις	5 (20)	Μικρά πολυγωνικά	3 (12)
	Κυψελιδικοί	8 (36)	Μεγάλα πολυγωνικά	9 (38)
	Διάχυτοι	6 (25)	Μικρά στρογγυλά	1 (04)
Κακοήδης όγκος	Μεικτοί	4 (15)	Μεικτά	10 (42)
	Διάχυτοι	1 (04)	Μεικτά	1 (04)

Πίνακας IVα. Κυτταρολογικές εικόνες.

	Πυρηνική ατυπία	Πυρηνοκινήσιες	Πυρηνικά ψευδοέγκλειστα	Κυτταροπλασματικά σφαιρίδια
	αριθμός όγκων %	αριθμός όγκων %	αριθμός όγκων %	αριθμός όγκων %
Καλοήδεις	19 (82)	2 (8)	10 (42)	11 (46)
Κακοήδεις	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Πίνακας IVβ. Κυτταρολογικές εικόνες.

	Νεκρώσεις	Διήθηση κάψας	Διήθηση αγγείων	Εμβρυϊκό λίπος
	αριθμός όγκων %	αριθμός όγκων %	αριθμός όγκων %	αριθμός όγκων %
Καλοήδεις	6 (26)	4 (16)	0 (0)	9 (39)
Κακοήδεις	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

δετικοί, αλλά στον κακοήδη η χρωμογρανίνη είχε μέγιστη δετικότητα, η NSE και η συναπτοφυσίνη είχαν ελάχιστη, ενώ σε όλους τους καλοήθεις η δετικότητα κυμαινόταν από μέτρια έως μέγιστη.

Η χρώση για καλσιτονίνη ήταν αρνητική σε όλους τους όγκους.

Η χρώση για S-100 πρωτεΐνη, ενώ ήταν δετική στα στηρικτικά κύτταρα των καλοηθών όγκων, στον κακοήδη όγκο υπήρχε πλήρης έλλειψη S-100 δετικών κυττάρων (πίνακας V).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα φαιοχρωμοκυτώματα είναι ασυνήδη νεοπλασμάτα που παρατηρούνται σε όλες τις ηλικίες. Με μεγαλύτερη συχνότητα απαντώνται μεταξύ τρίτης και πέμπτης δεκαετίας¹⁰. Στις περισσότερες μελέτες, όπως και στη δική μας, υπήρχε παρόμοια κατανομή του φύλου.

Η πλειονότητα των φαιοχρωμοκυτωμάτων εκκρίνουν αυξημένα ποσά κατεχολαμινών, λόγω των οποίων συνήθως εμφανίζονται τα συμπτώματα. Η εμμονή ή η επανεμφάνιση των συμπτωμάτων με αυξημένα ποσά κατεχολαμινών είναι ενδεικτικά είτε αποτυχίας της χειρουργικής θεραπείας, είτε παρουσίας υπολειπόμενου ή λειτουργικού μεταστατικού όγκου¹¹. Στις περιπτώσεις μας με κακοήδη φαιοχρωμοκυτώματα υπήρχε εμμονή των συμπτωμάτων με αυξημένα ποσά κατεχολαμινών σε αντίθεση με τα καλοήδη όπου μετά τη χειρουργική εξαίρεση των όγκων, τα επίπεδα των κατεχολαμινών επανήλθαν στο φυσιολογικό.

Αμφοτερόπλευρα φαιοχρωμοκυτώματα απαντώνται συνηδέστερα στα πλαίσια συνδρόμων όπως MEN τύποι 2α και 2β, νόσου von Hippel-Lindau και νευροϊνωμάτωσης¹². Η συχνότητα αμφοτερόπλευρης εμφάνισης σε σποραδικές περιπτώσεις είναι περίπου 5%. Στη μελέτη μας η συχνότητα είναι παρόμοια (4%).

Στο υλικό μας, όπως και σε άλλα, η συχνότητα προσβολής του δεξιού επινεφριδίου είναι μεγαλύτερη (1,5:1). Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να ερμηνευθεί από το μεγαλύτερο ποσό μυελώδους μοίρας που υπάρχει φυσιολογικά στο δεξιό επινεφρίδιο¹⁴.

Το τυπικό φαιοχρωμοκύττωμα έχει διάμετρο συνήθως 3 έως 5 εκ. και βάρος κάτω από

100 γρ.¹⁰. Στις περιπτώσεις μας για τους καλοήθεις όγκους υπήρχε παρόμοιο μέγεθος (μ.ο. 5,4 εκ.) και βάρος (62 γρ.), ενώ στους κακοήθεις υπήρχε αισθητά μεγαλύτερο μέγεθος (μ.ο. 9,5 εκ.) και τριπλάσιο περίπου βάρος (183 γρ.).

Ποικίλες ιστολογικές εικόνες φαιοχρωμοκυτωμάτων περιγράφονται σε διάφορες μελέτες¹⁵. Στις περιπτώσεις μας υπερέχουν οι κυψελιδοί και οι διάχυτοι σχηματισμοί (36% και 28% αντίστοιχα). Στον κακοήδη όγκο της μελέτης μας τα κύτταρα αναπτύσσονται διάχυτα όπως και σε παρόμοια μελέτη¹⁵.

Το συνηδέστερο κύτταρο του όγκου, όπως και σε άλλη μελέτη¹⁵, ήταν το μεγάλο πολυγωνικό. Στον κακοήδη όγκο υπήρχαν μεικτά κύτταρα. Σε άλλες περιπτώσεις στους κακοήθεις όγκους υπήρχαν μικρά στρογγυλά ή μικρά πολυγωνικά ή ατρακτόμορφα κύτταρα. Ως προς τα τελευταία ορισμένοι ερευνητές υποστήριξαν ότι η παρουσία ατρακτόμορφων κυττάρων ενδεχομένως να υποδηλώνει τάση για κακοήδη συμπεριφορά. Σε μετέπειτα μελέτες αυτή η υπόθεση δεν έγινε αποδεκτή^{15,16}.

Πυρηνική ατυπία παρατηρήθηκε όπως και σε άλλη μελέτη, τόσο στον κακοήδη όπως και στους περισσότερους καλοήθεις όγκους. Πυρηνοκινησίες τόσο στα καλοήδη όσο και στα κακοήδη φαιοχρωμοκυτώματα είναι σπάνιες¹⁶. Παρόμοια είναι και τα δικά μας ευρήματα.

Κυτταροπλασματικά σφαιρίδια βρέθηκαν σε διάφορες μελέτες^{15,16} με συχνότητα από 64% έως 33%. Στις περιπτώσεις μας αυτή η εικόνα παρατηρήθηκε στο 46%. Πυρηνικά ψευδοέγκλειστα, τα οποία με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποδείχτηκε ότι παριστούν εγχολεασμό του πρωτοπλάσματος, βρέθηκαν από τους ίδιους συγγραφείς σε 55%-33%. Στις περιπτώσεις μας αφορούσαν το 42%. Εμβρυϊκού τύπου περιεπινεφριδικό λίπος παρατηρήθηκε σε 18% έως 62% των φαιοχρωμοκυτωμάτων και στις δικές μας περιπτώσεις σε 39%.

Σε πρόσφατη μελέτη στο 40% των κακοηδίων βρέθηκαν μικροσκοπικές εστίες διήθησης, ενώ σε έναν από τους 5 κακοήθεις όγκους παρατηρήθηκε διήθηση αγγείου. Στις περιπτώσεις μας στο 16% των όγκων παρατηρήθηκε διήθηση κάψας, ενώ δεν βρέθηκε διήθηση αγγείου.

SUMMARY

*Clinicopathologic features of 25 pheochromocytomas**I. Venizelos¹, S Photiadis¹, S. Angelidou¹, S. Douma², M. Leontsini¹**¹Departments of Pathology and ²Internal Medicine, Hippocrateion Hospital, Thessaloniki, Greece*

During the 12-year period (1984-1996) 25 patients with pheochromocytomas were treated in our hospital. Among those tumors 23 were benign and 2 malignant with metastasis to liver, bones and lung.

We examined all tumors clinically and histologically to evaluate their usefulness, in order to predict the prognosis of these tumors.

The tumors were most common in the fourth and fifth decades. There was no sex predilection. The incidence of bilaterality was 4% and the tumors were more common on the right side.

We examined histologically the growth pattern, the cellular atypia, the presence of necrosis, the capsular invasion, the vascular invasion, the presence of hyaline globules, nuclear pseudo-inclusions and periadrenal brown fat. The tumors were also examined immunohistologically for S-100 protein, NSE, chromogranin, synaptophysin and calcitonin.

We found no definitive histological criteria to predict the biological behavior of pheochromocytomas. By immunohistochemistry no distinction was possible between the malignant and benign pheochromocytomas. The lack of S-100 protein - immunoreacting satellite cells may indicate a malignant growth.

In conclusion, the presence of metastasis remains the only absolute criterion for malignancy.

Key words: *adrenals, pheochromocytoma, immunohistochemistry.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fraenkel F: Ein Fall von doppelseitigem vollig latent verlaufenen Nebennierentumor and gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulation sapparatus und Retinitis. Virchows Arch (A) 1886, 103:244-263.
2. Poll H: Die vergleichende Entwicklung der Nebennierensysteme, in Hertwing O (ed): Handbuch der Entwicklungs - geschichte des Menschen und der Wirbeltiere vol. 3. Jena Gustav Fischer, 1905, P443.
3. Brennan MF, MacDonald JS: Cancer of the endocrine system, in Devita VT, Rosenberg SA, Hellman S: Cancer: Principles and Practice of Oncology, Philadelphia, PA, Lippincott 1985:1179-1241.
4. Symington T, Goodall AL: Studies in pheochromocytoma. Pathological aspects. Glas Med J 1953, 34:75.
5. Kay S: Hyperplasia and neoplasia of the adrenal gland. Pathol Annu 1976, 11:103.
6. MacKay B, Rosenheim SH: Pathology of tumors of the adrenal medulla. In Endocrine and Nonendocrine Hormone producing Tumors. Chicago, Yearbook Medical Publishers 1971:241-255.
7. Sisson JC, Kalff V, Thompson NW: Pheochromocytoma and intraabdominal paragangliomas: a histologic and immunohistochemical study. Lab Invest 1983, 48:52.
8. Shapiro B, Sisson JC, Lloyd R: Malignant pheochromocytoma: clinical, biochemical and scintigraphic characterization. Clin Endocrinol 1984, 20:189.
9. Achilles E, Padberg BC, Holl K, Klopel G, Schroder S: Immunocytochemistry of paragangliomas - value of staining for S-100 protein and glial fibrillary acid protein in diagnosis and prognosis. Histopathology 1991, 18:453-458.
10. Samaan NA, Hickey RC: Pheochromocytoma. Semin Oncol 1987, 14:297-305.
11. Brennan MF, Keiser HR: Persistent and recurrent pheochromocytoma: the role of surgery. World Journal of Surgery 1982, 6:397-401.
12. Kalff V, Shapiro B, Lloyd R, Nakajo M, Sisson

- JC, Beierwaltes WH: Bilateral pheochromocytomas. *J Endocrinal Invest* 1984, 7:387-392
13. Remine WH, Chang GC, van Heerden JA, Sheps SG, Harrison EG: Current management of pheochromocytoma. *Ann Surg* 1974, 179:740-746.
14. Quinan C, Berger AA: Observation on human adrenals with special reference to the relative weight of the normal medulla. *Ann Int Med* 1993, 6:1180.
15. Medeiros LJ, Wolf BC, Balogh K, Federman M: Adrenal pheochromocytoma: A clinicopathologic review of 60 cases. *Hum Pathol* 1985, 16:580-589.
16. Lam KY, Chan CL, Wong WM, Lam SL: A review of clinicopathologic features of pheochromocytomas in Hong Kong Chinese. *European Journal of Surgical Oncology* 1993, 19:421-427.
17. Hauss J, Pircher W, Spiegel HV, Kertelge E, Roessner A, Vetter H: Treatment of pheochromocytoma: changes in diagnosis and therapy. *Acta Med Austriaca* 1988, 15:95-98.
18. Saeger W: Pathology of adrenal neoplasms. *Minerva Endocrinol.* 1995, 20(1):1-8.