

**BAHAN KULIAH KEPANITERAAN KLINIK
DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA TERBARU FEOKROMOSITOMA**



Semester Ganjil 2025/2026

Dosen:
dr. Welly Salutondok, Sp. PD
NUPTK: 5253760661130163

**KEPANITERAAN KLINIK ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
JAKARTA
2025**

BAB I

PENDAHULUAN

Feokromositoma adalah tumor neuroendokrin langka yang berasal dari sel kromafin medula adrenal dan ditandai oleh produksi katekolamin yang berlebihan, terutama epinefrin, norepinefrin, dan dopamin. Sekresi hormon yang tidak terkontrol tersebut menyebabkan berbagai manifestasi klinis, terutama hipertensi persisten atau paroksismal, sakit kepala, palpitasi, dan diaforesis. Hal tersebut dapat berkembang menjadi komplikasi kardiovaskular jika tidak terdiagnosis dan tertatalaksana dengan baik¹.

Klasifikasi tumor adrenal berdasarkan WHO menyebutkan bahwa istilah “jinak” dan “ganas” tidak lagi digunakan pada feokromostoma, karena seluruh tumor ini memiliki potensi metastasis. Metastasis ke tulang, hati, paru, atau kelenjar getah bening menjadi satu – satunya kriteria keganasan pada feokromositoma. Hal ini membuat pentingnya deteksi dini dan pemantauan jangka Panjang pada seluruh pasien²

Insidensi feokromositoma diperkirakan berkisar antara 2 hingga 8 kasus per satu juta penduduk setiap tahun, dan sekitar 0,1% pasien dengan hipertensi diketahui menderita feokromositoma. Penyakit ini umumnya terdiagnosis pada usia sekitar 40 tahun, namun dapat muncul pada berbagai rentang usia, mulai dari anak – anak hingga usia lanjut. Feokromositoma dikenal dengan “*rule of tens*”, yaitu sekitar 10% kasus bersifat bilateral, 10% berlokasi ekstraadrenal, dan 10% berkembang menjadi penyakit metastatik³

Perkembangan metode diagnostik juga berkontribusi besar terhadap peningkatan akurasi untuk diagnostik feokromositoma. Metode pembedahan tetap menjadi terapi definitif utama pada feokromositoma yang dapat direseksi. Kemunculan terapi radionuklida, kemoterapi, obat target molekuler, dan imunoterapi membuka peluang untuk mengendalikan progresivitas penyakit dan memperbaiki kualitas hidup pasien. Maka dari itu, tinjauan pustaka ini dibuat untuk memberikan pemahaman yang baik sebagai klinisi untuk dapat melakukan diagnosis dan tatalaksana dari feokromositoma^{2,3}.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

I. Anatomi Ginjal

Ginjal (dalam bahasa Latin disebut *ren*) adalah organ yang berfungsi membentuk urin. Secara anatomi, ginjal terletak di rongga perut bagian posterior atas, masing-masing berada di sisi kiri dan kanan tulang belakang. Meskipun berada di dalam rongga perut, ginjal termasuk organ retroperitoneal, yaitu terletak di belakang peritoneum, selaput yang melapisi dinding dalam perut dan berfungsi memisahkan organ-organ di dalam rongga perut ⁴.

Posisi ginjal kanan terletak sedikit lebih rendah dibandingkan ginjal kiri. Ginjal berbentuk menyerupai biji kacang, dengan sisi lateral (*margo lateral*) yang melengkung ke luar dan sisi medial (*margo medial*) yang menghadap ke tulang belakang berbentuk cekung. Pada bagian atas masing-masing ginjal terdapat kelenjar suprarenal, yang fungsinya tidak berkaitan langsung dengan fungsi ginjal. Di bagian tengah sisi medial ginjal terdapat struktur yang disebut hilum renalis, yaitu tempat keluar-masuknya pembuluh darah, ureter, dan saraf ⁴.

Ginjal diselubungi oleh struktur pembungkus yang berfungsi melindungi organ tersebut sekaligus mempertahankan bentuk dan posisinya. Pembungkus ginjal tersusun atas tiga lapisan. Lapisan terluar disebut fasia renalis, tersusun dari jaringan ikat kolagen dan bagian luar dilapisi oleh jaringan lemak perirenalis. Di bawah fasia renalis terdapat kapsula adiposa renalis atau jaringan lemak perirenalis yang berfungsi sebagai bantalan pelindung serta membantu mempertahankan posisi ginjal. Lapisan paling dalam adalah kapsula fibrosa, berupa jaringan ikat padat yang tipis dan melekat pada permukaan ginjal⁴.

Secara struktural, bagian dalam ginjal terdiri dari korteks dan medula yang bergabung membentuk parenkim ginjal. Korteks ginjal terletak lebih ke permukaan dan tampak berwarna lebih terang, sedangkan medula berada lebih dalam dan berwarna lebih gelap. Medula tersusun atas beberapa struktur berbentuk kerucut yang dikenal sebagai piramida renalis. Di antara kerucut tersebut terdapat bagian korteks yang memanjang ke arah medula yang disebut kolumna renalis. Satu piramida renalis beserta

korteks yang memanjang di sekitarnya membentuk satu lobus renalis, dan setiap ginjal memiliki sekitar lima hingga sebelas lobus^{4,5}.

Basis dari setiap piramida renalis berbatasan dengan korteks, sementara puncaknya yang disebut papilla renalis mengarah ke bagian dalam ginjal. Setiap papilla bermuara ke dalam suatu saluran yang dinamakan kaliks minor renalis. Seluruh kaliks mayor akan bermuara ke pelvis renalis, yaitu saluran berbentuk corong yang merupakan bagian awal dari ureter dan terletak di dalam hilum renalis^{4,5}.

Aliran darah ke ginjal berasal dari arteri renalis yang merupakan cabang langsung dari aorta abdominalis. Arteri renalis bercabang menjadi arteri segmentalis, kemudian menjadi arteri interlobaris yang mesuplai setiap lobus ginjal. Arteri interlobaris berlanjut sebagai arteri arkuata yang berjalan di perbatasan antara medula dan korteks. Selanjutnya, arteri arkuata bercabang menjadi arteri interlobularis, yang kemudian membentuk arteriol aferen sebagai pembuluh darah yang memasok setiap nefron^{4,5}.

Setelah melewati kapiler – kapiler di dalam nefron, darah mengalir ke venula yang bergabung membentuk vena interlobularis. Dari sini, darah dialirkan ke vena arkuata, kemudian ke vena interlobaris pada masing – masing lobus ginjal. Selanjutnya, darah dikumpulkan ke vena renalis dan bermuara ke vena kava inferior, sebelum akhirnya Kembali ke serambi kanan jantung^{4,5}.

II. Fisiologi Ginjal

Ginjal memiliki berbagai fungsi penting, antara lain sebagai penghasil hormon. Ginjal memproduksi hormon renin yang berperan dalam pengaturan tekanan darah, serta hormon eritropoietin yang merangsang pembentukan sel darah merah. Selain itu, ginjal berperan dalam menjaga keseimbangan asam basa dengan mengatur pH tubuh agar sel – sel dapat berfungsi secara optimal. Dalam sistem berkemih, fungsi utama ginjal meliputi proses filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi. Ketiga proses ini berperan penting dalam pengaturan volume urin, keseimbangan elektrolit dan keseimbangan asam basa⁵.

Unit fungsional ginjal adalah nefron, yang terutama berada di korteks ginjal, dengan jumlah sekitar satu juta nefron pada setiap ginjal. Nefron tersusun atas

korpuskulus renalis dan tubulus renalis. Korpuskulus renalis terdiri dari glomerulus dan kapsula bowman, yang berfungsi sebagai tempat filtrasi awal darah. Filtrasi menghasilkan filtrat yang mengandung limbah metabolic seperti ureum dan kreatinin serta zat bermanfaat seperti ion, glukosa, dan asam amino^{4,5}.

Tubulus renalis terdiri dari tubulus kontortus proksimal, lengkung henle, tubulus kontortus distal, dan ductus kolektivus. Tubulus proksimal berperan dalam reabsorpsi dan sekresi, sedangkan tubulus distal berfungsi dalam reabsorpsi ion dan sekresi selektif. Ductus kolektivus berperan dalam pengaturan keseimbangan air di bawah pengaruh hormon antidiuretic (ADH), sehingga volume urin dapat disesuaikan dengan kebutuhan tubuh^{4,5}.

Laju filtrasi glomerulus (GFR) mencerminkan efektivitas fungsi penyaringan ginjal dan dipengaruhi oleh status hidrasi serta keseimbangan elektrolit, yang diatur oleh hormon ADH dan aldosterone. Setelah filtrasi, reabsorpsi selektif di tubulus mengembalikan zat – zat penting ke dalam darah, sedangkan sekresi memindahkan zat sisa tambahan ke dalam filtrat. Filtrat yang telah menjadi urin dialirkan ke kalis, pelvis renalis, ureter, dan disimpan di kandung kemih sebelum dikeluarkan^{4,5}.

III. Definisi Feokromositoma

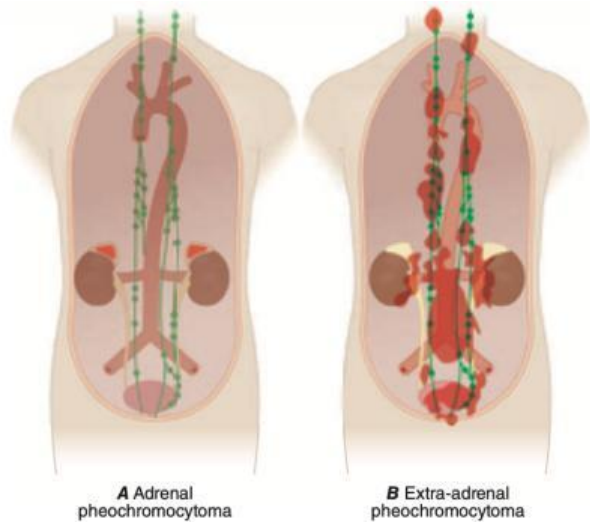
Feokromositoma adalah tumor neuroendokrin langka yang berasal dari sel kromafin di medulla adrenal⁶. Feokromositoma memiliki arti warna coklat dan Sebagian tumor tumbuh di dalam kelenjar adrenal, hanya 10% di luar kelenjar adrenal (paraganglioma)⁷.

IV. Epidemiologi Feokromositoma

Insidensi feokromositoma menyumbang kurang dari 7% dari seluruh tumor yang berasal dari saraf simpatis. Angka kejadian pada populasi umum berkisar antara 0,05% hingga 0,1%. Angka tersebut masih belum mencerminkan kejadian sebenarnya karena 50% kasus baru terdiagnosis saat dilakukan autopsi. Selain itu, dalam studi yang dilakukan pada 4180 pasien di Brooklyn, feokromositoma teridentifikasi pada 0,2% pasien dengan hipertensi, dengan rata – rata sebanyak 0,5 kasus per 100.000 orang setiap tahunnya^{6,7}.

V. Klasifikasi Feokromositoma

Klasifikasi WHO tahun 2022 menetapkan bahwa *pheochromocytoma* (PCC) termasuk dalam kelompok paraganglioma adrenal, sedangkan paraganglioma yang berasal dari luar adrenal disebut paraganglioma ekstra adrenal. Kedua hal ini secara bersamaan dikategorikan sebagai *pheochromocytoma* dan paraganglioma (PPGL). Sebagian besar paraganglioma parasimpatis berlokasi di kepala dan leher, sementara paraganglioma simpatis ditemukan sepanjang jalur dari dasar tengkorak hingga rongga pelvis. WHO tidak menganjurkan penggunaan istilah jinak dan ganas pada paraganglioma karena seluruh PPGL memiliki potensi metastasis⁸.



Gambar 2.1 Sistem Paraganglia dan Lokasi Feokromositoma dan Paraganglioma

VI. Etiologi Feokromositoma

Etiologi feokromositoma hingga saat ini belum diketahui secara pasti. Sekitar 25 – 33% kasus berkaitan dengan faktor herediter yang melibatkan mutasi germline pada berbagai gen. Gen yang berperan diantaranya adalah RET, VHL, NF1, dan gen subunit *succinate dehydrogenase* (SDH) yaitu SDHB, SDHC, dan SDHD. Selain itu, penelitian terbaru juga mengidentifikasi keterlibatan gen lain seperti SDHA, SDHAF2, TMEM127, MAX, FH, PDH1, PDH2, HIF-1 α , HIF-2 α , MDH2, KIF1B β , IDH1, SLC25A11, H-RAS, dan DNMT3A^{3,9}.

Selain mutasi germline, pada feokromositoma ditemukan mutasi somatik yang secara patogenetik dikelompokkan ke dalam tiga klaster utama, yaitu^{3,9}:

1. Klaster pseudohipoksia yang terdiri dari gen SDHx, FH, VHL, dan HIF2A
2. Klaster jalur sinyal kinase yang terdiri dari RET, NF1, TMEM127, MAX, HRAS, KIF1B β , dan PDH
3. Klaster jalur sinyal Wnt yang terdiri dari gen CSDE1 dan MAML3

Cluster #	Cluster Characteristic	Common Gene Mutations
Cluster I	Pseudohypoxia	HIF-pathway: <i>VHL</i> , <i>EPAS1</i> (<i>HIF2A</i>), <i>EGLN1</i> (<i>PHD1</i>), <i>EGLN2</i> (<i>PHD2</i>) TCA-cycle/SDH complex: <i>SDHA</i> , <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> , <i>SDHAF2</i> , <i>FH</i> , <i>MDH2</i> , <i>SLC25A11</i> , <i>DLST</i>
Cluster II Cluster III	Kinase Signaling Wnt-Signaling	<i>RET</i> , <i>NF1</i> , <i>TMEM127</i> , <i>MAX</i> , <i>HRAS</i> <i>UBTF</i> - <i>MAML3</i> fusions (<i>MAML3</i>), <i>CSDE1</i>

Number.

Tabel 2.1 Karakteristik Klaster dan Mutasi Gen Tersering

Gene	Syndrome Name	Head and Neck	Thoracic	Abdominal Adrenal (PCC)	Abdominal Extraadrenal	Malignancy Risk
SDHA	PGL5	30–<60%	<10%	30–<60%		<10%
SDHB	PGL4	10–<30%	10–<30%	10–<30%	30–<60%	30–<60%
SDHC	PGL3	90–100%	<10%	<10%	<10%	<10%
SDHD	PGL1	30–<60%	10–<30%	30–<60%	30–<60%	<10%
SDHAF2 (SDH5)	PGL2	90–100%	Never reported	Never reported	Never reported	Never reported
RET	MEN2	<10%	Never reported	90–100%	<10%	<10%
VHL	VHL	<10%	<10%	90–100%	10–<30%	<10%
NF1	NF1	Never reported	Never reported	90–100%	<10%	10–<30%
TMEM127	-	10–<30%	Never reported	90–100%	10–<30%	Never reported
MAX	-	Never reported	Never reported	90–100%	10–<30%	10–<30%

Tabel 2.2 Lokasi Feokromositoma dan Paraganglioma Pada Sindrom Hereditas

VII. Patofisiologi Feokromositoma

Terjadinya feokromositoma disebabkan oleh peningkatan pelepasan hormon katekolamin yang disekresikan oleh tumor, baik secara kontinu atau episodik. Katekolamin tersebut terdiri dari epinefrin, norepinefrin, dan dopamin. Hal ini menyebabkan stimulasi berlebihan terhadap reseptor adrenergik alfa dan beta. Seluruh gambaran klinis pada feokromositoma berkaitan dengan stimulasi adrenergik yang

berlebihan. Gambaran klinis feokromositoma sangat dipengaruhi oleh jenis katekolamin yang dominan disekresikan. Epinefrin terutama menstimulasi reseptor adrenergik β_1 dan β_2 . Aktivasi reseptor β_2 menyebabkan vasodilatasi pada otot rangka, sedangkan efek metaboliknya meliputi stimulasi glikogenolisis dan glukoneogenesis di hati, yang akan menimbulkan hiperglikemia¹⁰.

Norepinefrin berkaitan dengan reseptor α_1 , α_2 , dan β_2 sehingga menimbulkan vasokonstriksi perifer yang berujung pada peningkatan tekanan darah. Epinefrin dan norepinefrin memiliki efek kronotropik positif lewat stimulasi reseptor β_1 yang menyebabkan peningkatan denyut jantung. Dopamine bekerja melalui aktivitas reseptor dopaminergik D_1 dan D_2 . Pada feokromositoma, kadar dopamine meningkat yang menyebabkan vasokonstriksi dan peningkatan frekuensi denyut jantung. Selain katekolamin, feokromositoma juga dapat mensekresikan zat bioaktif lain seperti neuron-specific enolase, vasoactive intestinal peptide, dan adrenocorticotrophic hormone (ACTH) yang selanjutnya menimbulkan gejala klinis tambahan di luar efek adrenergic utama¹⁰.

VIII. Manifestasi Klinis Feokromositoma

Manifestasi klinis feokromositoma berkaitan dengan overproduksi katekolamin, sehingga penyakit ini dikenal memiliki gambaran klinis yang bervariasi dan sering disebut “*the great masquerader*”. Gejala yang paling khas ada trias klasik, yaitu sakit kepala, berkeringat berlebihan, dan berdebar – debar, yang disertai dengan hipertensi. Namun, feokromositoma dapat bersifat asimtomatik selama bertahun – tahun, bahkan beberapa tumor baru menimbulkan gejala setelah mencapai ukuran yang besar. Tanda dominan pada feokromositoma adalah hipertensi, yang dapat bersifat paroksismal ($\pm 66\%$) atau menetap ($\pm 33\%$) sehingga sering salah didiagnosis sebagai hipertensi primer. Pada sebagian pasien, hipertensi dan diabetes, dengan atau tanpa gejala adrenergic khas dapat menjadi manifestasi awal. Selain itu, ditemukan massa abdomen yang teraba atau pembesaran paraganglioma di daerah leher, telinga, dada, maupun paru, termasuk pada kasus metastasis^{3,7,10}.

Secara klinis, kecurigaan terhadap feokromositoma perlu dipertimbangkan pada pasien dengan hipertensi paroksismal atau menetap disertai sakit kepala, palpitasi, dan

diaforesis, hipertensi dengan riwayat keluarga feokromositoma, hipertensi refrakter terhadap terapi terutama jika disertai penurunan berat badan, takikardia sinus, hipotensi ortostatik, aritmia berulang dan krisis hipertensi saat pembedahan atau anestesi. Feokromositoma juga sering berhubungan dengan beberapa kondisi genetik tertentu, seperti neurofibromatosis, sclerosis tuberosa, sindrom Sturge – Weber, penyakit von Hippel – Lindau, serta Multiple Endocrin Neoplasia (MEN) tipe 2 yang ditandai oleh feokromositoma, adenoma paratiroid, dan karsinoma tiroid meduler, serta MEN tipe 3 yang terdiri dari feokromositoma, karsinoma tiroid meduler, neuroma mukosa, ganglioneuroma abdominal, dan habitus marfanoid^{3,7,10}.

TABLE 387-1 Clinical Features Associated with Pheochromocytoma, Listed by Frequency of Occurrence	
1. Headaches	10. Weight loss
2. Profuse sweating	11. Paradoxical response to antihypertensive drugs
3. Palpitations and tachycardia	12. Polyuria and polydipsia
4. Hypertension, sustained or paroxysmal	13. Constipation
5. Anxiety and panic attacks	14. Orthostatic hypotension
6. Pallor	15. Dilated cardiomyopathy
7. Nausea	16. Erythrocytosis
8. Abdominal pain	17. Elevated blood sugar
9. Weakness	18. Hypercalcemia

Tabel 2.3 Manifestasi Klinis Feokromositoma

IX. Diagnosis Feokromositoma

Diagnosis feokromositoma dilakukan secara bertahap, dimulai dengan pemeriksaan biokimia dan dilanjutkan dengan pencitraan radiologis. Pada pasien dengan kecurigaan feokromositoma, pemeriksaan awal yang direkomendasikan adalah kadar metanefrin bebas dalam plasma atau metanefrin urin terfraksinasi. Setelah diagnosis biokimia ditegakkan, CT scan atau MRI dilakukan untuk menentukan lokasi tumor. Pemeriksaan lanjutan seperti PET-CT berperan dalam menilai aktivitas fungsional tumor sebagai dasar dalam menentukan terapi lanjut¹¹.

1. Pemeriksaan biokimia

Feokromositoma adalah tumor penghasil katekolamin, sehingga diagnosis biokimia dilakukan berdasarkan pengukuran katekolamin dan metabolitnya dalam plasma atau urin. Untuk saat ini, pemeriksaan metanefrin bebas plasma dianggap sebagai metode yang paling akurat, meskipun pemeriksaan metanefrin urin 24 jam masih dapat digunakan sebagai skrining. Nilai metabolit yang meningkat lebih dari dua kali batas normal atau peningkatan lebih dari satu jenis metabolit mendukung untuk kecurigaan feokromositoma^{7,11}.

Jika kadar katekolamin tidak terlalu tinggi, belum tentu bukan feokromositoma. Maka perlu dilakukan tes klonidin yang menyebabkan penekanan kadar norefefefrin (menjadi normal). Selain tes supresi klonidin, ada tes provokasi lain yaitu tes regitin (fentolamin) dan tes stimulasi glukagon. Tes regitin dilakukan dengan dugaan kelebihan katekolamin, sedangkan tes glukagon mempunyai dasar stimulasi glukagon tetapi dapat meningkatkan risiko krisis hipertensi sehingga kedua tes ini kurang populer^{7,11}.

Pemeriksaan biokimia dilakukan sebelum pencitraan. Metode *liquid chromatography-mass spectrometry* (LC-MS) dan *liquid chromatography-electron capture dissociation* (LC-ECD) merupakan *gold standard* karena mempunyai akurasi tinggi dan dapat menghindari interaksi obat. Sementara itu, metode *high performance liquid chromatography with electrochemical detection* (HPLC-ECD) lebih rentan terhadap gangguan analitik¹¹.

Interpretasi dari hasil tes harus dilakukan secara hati – hati karena berbagai faktor dapat menyebabkan hasil positif atau negative palsu, termasuk obat – obatan, makanan, dan posisi tubuh saat pengambilan sampel. Pengambilan sampel dalam posisi telentang dan dalam kondisi puasa. Pada tumor non fungsional, pemeriksaan kromogranin A dapat digunakan sebagai pemeriksaan tambahan, meskipun hasil tidak terlalu akurat karena dipengaruhi berbagai kondisi medis dan obat – obatan (amifetamin, anti depresan, etanol, L – Dopa, *withdrawal clonidine*)¹¹.

	Klinis	Laboratorium
Feokromositoma	• Hipertensi paroksimal • Sakit kepala • Berdebar – debar • Keringat	• Plasma atau urin • Metanefrin
Sindrom Cushing	• Obesitas trunkel • Kulit tipis • Otot lemah	• Plasma kortisol jam 8 pagi setelah 1 minggu • Deksametason waktu tidur
Aldosteron primer	• Hipertensi • Lemah	• Darah : hipokalemia • Aldosterone • Renin
Kanker adrenokortison	• Virilisasi / feminisasi	• Plasma • Dehidroepiandrosteron • Testosteron • Estrogen

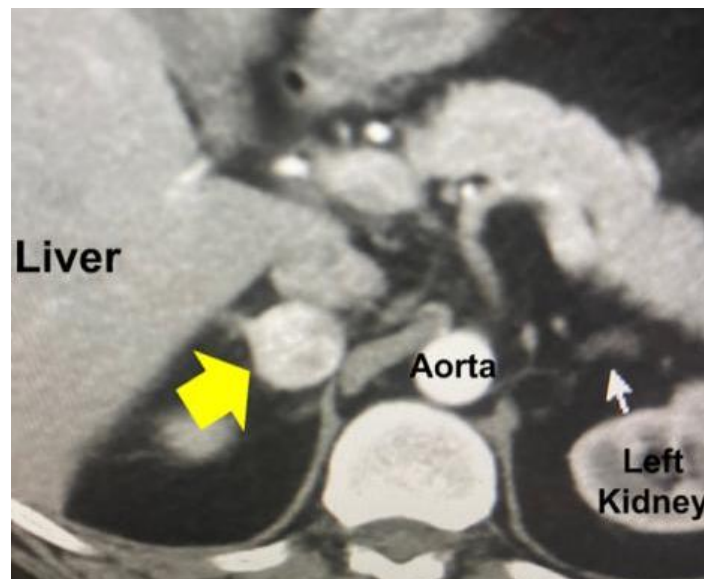
Table 2.4 Evaluasi Massa Adrenal

2. Teknik Pencitraan

Pemeriksaan pencitraan menggunakan CT dan MRI, namun diagnosis dapat dengan skintigrafi menggunakan ¹²³I-MIBG (iodine-123-metaiodobenzylguanidine). Feokromositoma sering kali ditemukan secara tidak sengaja saat pemeriksaan pencitraan seperti CT atau MRI. Pada CT scan, feokromositoma umumnya tampak sebagai massa padat, hipervaskular, dan berbatas tegas, dengan ukuran mulai dari beberapa sentimeter hingga 15 cm pada

dimensi terbesarnya. Tumor yang lebih besar biasanya menunjukkan nekrosis sentral. Pada MRI, tumor tampak hiperintens pada sekuens T2-weighted dan hipointens pada sekuens T1-weighted. Keunggulan skintigrafi ^{123}I -MIBG adalah biaya pemeriksaan yang relatif rendah, kualitas gambar yang tinggi, serta paparan radiasi yang rendah bagi pasien. Sensitivitas metode ini dalam mendeteksi tumor berkisar antara 83 – 100%, dengan spesifisitas 95 – 100%. Metode ini juga sangat bermanfaat dalam perencanaan radioterapi menggunakan ^{123}I -MIBG¹¹.

Metode lainnya adalah PET – CT dengan peptide DOTA berlabel ^{68}Ga (DOTATATE, DOTATOC, dan DOTANOC). Zat ini ditangkap oleh reseptor somatostatin (SSTR) yang terdapat pada setiap sel tumor neuroendokrin, sehingga memungkinkan penentuan lokasi lesi dengan akurasi yang sangat tinggi. Selain itu, antagonis SSTR seperti ^{111}In – DOTA – BASS, ^{111}In – DOTA – JR11, atau Ga – DOTA – JR11 juga digunakan. PET – CT juga dapat dilakukan menggunakan ^{18}F – fluorodopa, yang memungkinkan visualisasi transporter asam amino tipe – L. Data menunjukkan bahwa sensitivitas hingga 100%. Metode serupa lainnya adalah pencitraan ^{18}F – fluorodeoxyglucose (FDG) PET – CT^{11,12}.



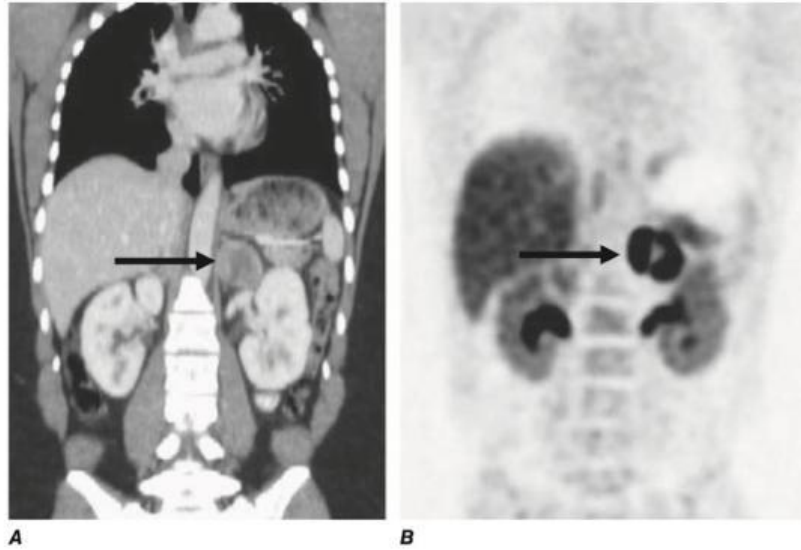
Gambar 2.2 Feokromositoma kanan khas pada CT scan (panah kuning) dan kelenjar adrenal kiri yang normal (panah putih)



Gambar 2.3 Feokromositoma kiri khas pada MRI dan setelah tumor diangkat



Gambar 2.4 Feokromositoma kiri setelah diangkat



Gambar 2.5 Gambaran feokromositoma (adrenal unilateral). **A.** MRI. **B.** ^{18}F -DOPA positron emission tomography (PET)

X. Diagnosis Banding Feokromositoma

Dalam evaluasi kecurigaan feokromositoma, perlu dipertimbangkan sejumlah kondisi lain sebagai diagnosis banding, antara lain hipertensi primer, gangguan kecemasan, penggunaan zat stimulant seperti kokain atau amfetamin, serta sindrom karsinoid yang umumnya tidak disertai hipertensi. Diagnosis banding lainnya seperti lesi intrakranial, sindrom putus obat klonidin, epilepsi otonom, dan krisis faktisia (umumnya akibat penggunaan amina simpatomimetik). Jika ditemukan massa adrenal asimtomatik, diagnosis yang lebih mungkin selain feokromositoma mencakup adenoma adrenal nonfungsional, aldosteronoma, dan adenoma penghasil kortisol (sindrom cushing)^{3,13}.

XI. Tatalaksana Feokromositoma

Tatalaksana feokromositoma meliputi pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi. Pemilihan terapi ditentukan oleh karakteristik tumor dan kondisi pasien, termasuk resektabilitas, invasi lokal, metastasis, aktivitas hormonal, laju pertumbuhan dan komorbiditas. Terapi pembedahan menjadi terapi utama pada feokromositoma yang aktif secara hormonal, dengan persiapan blockade adrenergic untuk mencegah

komplikasi kardiovaskular. Pada kasus keganasan yang tidak dapat dioperasi, pembedahan tidak dianjurkan. Terapi sistemik digunakan sebagai alternatif untuk mengontrol gejala dan progresi penyakit.

1. Terapi Farmakologis

Sebelum menjalani pembedahan feokromositoma atau paraganglioma, pasien perlu mendapatkan terapi yang memadai untuk mengontrol hipertensi dan gangguan irama jantung. Pasien dianjurkan untuk mengukur tekanan darah setiap hari serta segera saat terjadi serang paroksismal. Sebagian pasien dengan feokromositoma atau paraganglioma tidak mengalami hipertensi sehingga tidak memerlukan penatalaksanaan antihipertensi sebelum operasi^{3,14}.

Alpha blocker atau calcium channel blockers (CCB) dapat digunakan baik secara tunggal atau kombinasi. Tekanan darah harus di kontrol terlebih dahulu sebelum penambahan penghambat beta kardioselektif untuk mengendalikan takiaritmia. Pasien normotensif dengan feokromositoma atau paraganglioma simpatik tidak memerlukan blockade alfa praoperatif, karena tindakan tersebut justru meningkatkan kebutuhan vasopressor dan koloid setelah reseksi tumor^{3,14}.

Alpha blockers umumnya diberikan sebagai persiapan sebelum pembedahan. Fenoksibenzamin merupakan penghambat alfa nonselektif kerja panjang dengan waktu paruh sekitar 24 jam. Obat ini diberikan dengan dosis awal 10 mg per oral setiap 12 jam, kemudian dosis ditingkatkan secara bertahap sekitar 10 mg per hari setiap 3 hari hingga tekanan darah terkontrol. Dosis pemeliharaan sekitar 10 – 120 mg per hari. Doksazosin, penghambat alfa-1 selektif dengan waktu paruh 22 jam juga dapat digunakan dengan dosis 2 – 32 mg per hari^{7,14}.

Calcium channel blockers (CCB) seperti nifedipine lepas lambat atau nikardipin lepas lambat, merupakan obat yang efektif dan umumnya digunakan bersama alpha blockers, meskipun dapat diberikan juga secara tunggal. Pemberian nifedipine lepas lambat dimulai dengan dosis 30 mg per hari secara oral, kemudian dinaikkan bertahap sesuai respons hingga mencapai dosis maksimal 60 mg dua kali sehari. Untuk penggunaan jangka panjang, CCB dinilai lebih menguntungkan

dibandingkan fenoksibenzamin karena menimbulkan efek samping yang lebih ringan, terutama terkait kelelahan, kongesti nasal, dan hipotensi ortostatik. Namun, obat ini dihindari sebaiknya dengan pasien gagal jantung berat. Dalam kondisi krisis hipertensi akut, yaitu jika tekanan darah sistolik melebihi 170 mmHg, nifedipine 10 mg dapat diberikan dengan cara dikunyah dan ditelan. Obat ini efektif mengendalikan peningkatan tekanan darah akut pada pasien feokromositoma atau paraganglioma¹⁴.

Beta blockers (misalnya metoprolol lepas lambat) sering kali diperlukan setelah pemberian blokade alfa atau penghambat kanal kalsium. Penggunaan beta blocker sebagai terapi antihipertensi awal dapat menimbulkan kondisi “*unopposed alpha*” yaitu dominasi aktivitas alfa yang justru menyebabkan perburukan hipertensi secara paradoks. Labetalol memiliki efek alfa dan beta blocker sekaligus serta merupakan obat yang efektif, namun jika digunakan sebagai terapi antihipertensi awal juga dapat memicu terjadinya hipertensi paradoks¹⁴.

2. Terapi Pembedahan

Tujuan utama terapi feokromositoma adalah pengangkatan tumor secara menyeluruh, yang dapat dilakukan melalui adrenalectomi parsial maupun total. Persiapan preoperatif pasien sangat penting, dan tekanan darah harus dikendalikan secara konsisten minimal 4 – 7 hari atau sampai kondisi jantung berada dalam keadaan optimal. Hal ini karena secara umum pasien mengalami konstiksi volume, asupan garam dan cairan harus ditingkatkan untuk mencegah hipotensi ortostatik berat. Pada pasien dengan miokarditis akibat katekolamin, perbaikan perubahan EKG dapat memerlukan waktu satu minggu hingga beberapa bulan, sehingga pada kondisi tersebut sebaiknya ditund hingga keadaan membaik. Selama operasi, pasien harus dipantau dengan sangat ketat untuk mendeteksi secara dini perubahan tekanan darah yang mendadak atau terjadinya aritmia jantung^{14,15}.

Teknik minimal invasif seperti laparoskopi saat ini menjadi standar dalam pembedahan feokromositoma karena komplikasi yang lebih sedikit dan pemulihan yang lebih cepat. Feokromositoma ekstra – adrenal di abdomen serta sebagian besar tumor toraks juga dapat diangkat secara endoskopik. Namun, pada kasus tumor

dengan ukuran besar (>6 cm) atau dengan metastasis sering diperlukan laparotomi. Pasca operasi, normalisasi kadar katekolamin harus dikonfirmasi. Uji hormon adrenokortikotropik (ACTH) diperlukan untuk menyingkirkan defisiensi kortisol pada kasus pembedahan bilateral dengan preservasi korteks adrenal^{14,15}.

Autotransfusi sebanyak 1 – 2 unit darah yang dilakukan 12 jam sebelum operasi, disertai dengan penggantian cairan intraoperatif dalam jumlah cukup, dapat menurunkan risiko hipotensi dan syok pascareseksi yang disebabkan oleh desensitisasi reseptor alfa-1-vaskular. Syok ditangani dengan pemberian cairan saline atau koloid intravena serta norepinefrin intravena dosis tinggi. Setelah operasi, infus dekstrosa 5% intravena diberikan untuk mencegah terjadinya hipoglikemia¹⁵.

XII. Tatalaksana Feokromositoma dan Paraganglioma Metastasis

1. Analog somatostatin

Sebagian besar tumor neuroendokrin, termasuk PPGL, mengekspresikan reseptor somatostatin (SSTR), terutama pada penyakit metastatic. Sekitar setengah lebih dari separuh kasus menunjukkan ekspresi kuat SSTR 2 atau SSTR 3. Kondisi ini menjadi dasar penggunaan analog somatostatin (SSA) untuk menekan sekresi hormon dan pertumbuhan tumor¹⁶.

SSA yang digunakan pada PPGL meliputi oktreotid, lanreotid, dan pasireotid. Okteotid dan lanreotid telah terbukti efektif pada GEP – NET, tetapi bukti khusus pada PPGL masih terbatas dan sedang diteliti lebih lanjut. Pasireotid memiliki afinitas lebih luas dan kuat terhadap berbagai SSTR, namun saat ini hanya disetujui untuk akromegali dan sindrom cushing, dengan manfaat pada PPGL yang masih belum pasti¹⁶.

Drug	Usual Dose and Route	Primary SSTR Target(s)	Population/Key Results	PPGL-Specific Notes	Common AEs	Key Trial(s) and n
Octreotide LAR	20–30 mg IM q28 days	SSTR2 > SSTR5	Metastatic midgut NETs (PROMID): TTP 14.3 vs. 6.0 months vs. placebo; HR 0.34; SD at 6 months 66.7% vs. 37.2%.	"Cold" SSA use in mPPGL mainly for biochemical control/stabilization; antiproliferative data insufficient; guidelines cannot recommend for/against [7].	Diarrhea, biliary sludge/cholelithiasis, hyperglycemia, bradycardia.	* PROMID (JCO 2009) n = 85; [37]
Lanreotide (Auto-gel/Depot)	120 mg SC q28 days	SSTR2	Nonfunctioning G1–2 GEP-NETs (CLARINET): median PFS not reached vs. 18 months; HR 0.47; 24 months PFS 65% vs. 33%.	Not FDA-approved for PPGL. Reasonable for symptom control/stabilization when SSTR-avid [7].	Diarrhea, abdominal pain, cholelithiasis; injection-site reactions.	* CLARINET (NEJM 2014) n = 204; [38]
Pasireotide LAR	40–60 mg IM q28 days (trial used 60 mg)	SSTR5 > SSTR1/3; also SSTR2	Refractory carcinoid syndrome (NETs): symptom control similar to high-dose octreotide LAR; exploratory PFS 11.8 vs. 6.8 months, HR 0.46 (post hoc).	Not approved for NET/PPGLs (approved for acromegaly/Cushing's). PPGL data limited to preclinical/very small series. Investigational use [7].	Hyperglycemia (notably higher than octreotide), GI upset, cholelithiasis.	* Wolin et al. Phase III (2015) n = 110; [40]
Lanreotide-LAMPARA (Phase II)	120 mg SC q28 days	SSTR2	Advanced SSTR-positive PPGL; single-arm (~40 planned). Primary endpoint: change in tumor growth rate on-treatment vs. pre-enrollment; secondary: PFS, OS, ORR. Results pending.	First prospective PPGL trial of a cold SSA; aims to clarify antiproliferative signal in PPGLs [39].	As per lanreotide label (above).	NCT03946527.

* Not a PPGL trial.

Tabel 2.4 Analog Somatostatin

2. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT)

Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) dengan ^{177}Lu – DOTATATE digunakan pada PPGL yang mengekspresikan reseptor somatostatin dan terbukti efektif dengan efek samping yang masih dapat ditoleransi. Berdasarkan studi di Denmark menunjukkan bahwa pasien PPGL dengan mutase germline, terutama SDHB, yang mendapat PRRT memiliki potensi hidup yang lebih baik dibandingkan pasien tanpa mutase. Pada pasien SDHB, *progression free survival* (PFS) mencapai sekitar 18 bulan, lebih baik dibandingkan mutase lain seperti SDHD atau RET.

Terapi ini dapat menimbulkan peningkatan katekolamin sementara dalam 24 – 48 jam setelah pemberian, namun biasanya akan kembali normal. Efek ini lebih sering terjadi pada PRRT dengan partikel alfa. Beberapa studi juga menunjukkan hasil yang baik, dengan kontrol penyakit tinggi, respons tumor yang bermakna, dan efek samping utama berupa penurunan sel darah sementara, tanpa toksisitas berat pada hati atau ginjal. Uji klinis juga menunjukkan PFS sekitar 20 bulan dengan hasil lebih baik pada tumor sporadic dibandingkan tumor dengan mutase SDHx. Pemberian alfa / beta blockers dan CCB sebelum terapi dapat mencegah krisis katekolamin ^{14, 15,16}.

3. *Radioligand Therapy (MIBG)*

PPGL banyak mengekspresikan transporter reuptake norepinefrin di permukaan sel. MIBG memanfaatkan transporter ini untuk masuk ke sel tumor dan menurunkan kadar katekolamin. Bila diberi label radioaktif (^{131}I – MIBG), MIBG dapat digunakan sebagai terapi target. Pada uji fase II, sebagian besar pasien yang mendapat ^{131}I – MIBG menunjukkan respon stabil atau parsial ($\pm 92\%$), dan sekitar 25% mengalami penurunan kebutuhan obat antihipertensi $>50\%$ yang bertahan lama. Berdasarkan penelitian tersebut, pasien mengalami ketahanan hidup sekitar 36 bulan. Efek samping utama adalah mielosupresi, mual, dan kelelahan, tanpa hipertensi akut saat atau setelah infus¹⁶.

Belum ada uji acak yang secara langsung membandingkan PRRT (^{177}Lu -DOTATE) dengan ^{131}I – MIBG. Data yang ada bersifat retrospektif dan terbatas. PRRT (^{177}Lu -DOTATE) beberapa seri menunjukkan PRRT cenderung memberikan PFS dan OS lebih baik, tetapi hasilnya belum pasti. Karena itu, pemilihan terapi harus individual, disesuaikan dengan temuan pencitraan, kondisi pasien, dan pengalaman dari pusat layanan kesehatan¹⁶.

4. *Tyrosine Kinase Inhibitors*

Tirosin kinase berperan penting dalam jalur sinyal kanker yang mengatur pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan penyebaran sel tumor. *Tyrosine kinase inhibitor* (TKI) merupakan terapi target yang bekerja dengan menghambat aktivitas kinase abnormal, sehingga dapat menekan pertumbuhan dan progresi kanker.

Pada PPGL, sering ditemukan peningkatan angiogenesis serta ekspresi berlebih faktor pertumbuhan seperti VEGF dan VEGFR, terutama pada tumor Cluster 1 (pseudohipoksia) termasuk SDHx, VHL, dan EPAS1, di mana sinyal hipoksia mendorong pembentukan pembuluh darah tumor. Oleh karena itu, efektivitas TKI pada PPGL sebagian besar berkaitan dengan kemampuannya menghambat angiogenesis.

TKI umumnya digunakan pada PPGL yang tidak dapat dioperasi atau telah bermetastasis. Meta – analisis menunjukkan ORR 32%, DCR 86%, dan median

PFS 8 bulan. Efek samping yang sering muncul meliputi hipotensi, kelelahan, dan diare, sehingga pasien memerlukan penyesuaian dosis atau menghentikan terapi. Sunitinib, axitinib, dan cabozantinib merupakan TKI yang paling sering digunakan¹⁵.

Drug	Dose	Target	Patient Population Studied	Efficacy	Side Effects
Sunitinib [61]	37.5 mg qd (FIRSTMAPPP), 50 mg qd also used.	VEGFR1-3, PDGFR α/β , KIT, FLT3, RET	Progressive/metastatic PPGLs (sporadic and germline)	FIRSTMAPPP (phase II RCT): 12 months PFS 36% vs. 19% (sunitinib vs. placebo). SUTNET (phase II, non-randomized): median PFS 14.1 months.	HTN, fatigue/asthenia, diarrhea. Grade ≥ 3 in FIRSTMAPPP: asthenia 18%, HTN 13%.
Cabozantinib [65]	60 mg qd.	VEGFR2, MET, AXL, RET (multi-target)	Unresectable, progressive metastatic PPGL	NATALIE (phase II, single-arm): ORR 25%; median PFS 16.6 months; median OS 24.9 months.	HTN, hand-foot syndrome, dysgeusia, fatigue.
Axitinib [64]	5 mg bid.	VEGFR1-3 (selective)	Progressive PPGL	Phase II (prelim.): PR 3/9, SD 5/9 (DCR ~89%).	HTN, fatigue; mucositis; Diarrhea.

Tabel 2.5 Tyrosine kinase inhibitor (TKI)

5. Kemoterapi

Bentuk kemoterapi yang paling umum digunakan pada PPGL stadium lanjut atau yang tidak dapat direseksi adalah kombinasi cyclophosphamide, vincristine, dan dacarbazine (CVD) dan temozolomide (TMZ). Berdasarkan uji klinis non acak oleh Averbuch dkk, pasien dengan PPGL metastatik menunjukkan *overall response rate* (ORR) sebesar 57%. Penelitian tersebut juga melaporkan respons biokimia lengkap atau parsial pada 79% pasien, yang mendukung efektivitas CVD pada penyakit metastatik¹⁵.

Lebih dari 40 penelitian termasuk uji klinis dan meta – analisis, melaporkan angka pengendalian penyakit sebesar 48 – 100% serta *progression – free survival* (PFS) selama 20 – 40 bulan pada PPGL metastatik terkait mutase SDHB, yang menunjukkan subkelompok dengan respons terbaik. Dari berbagai penelitian, PFS dan overall survival (OS) terbukti secara statistic lebih baik pada pasien yang memberikan respons terapi dibandingkan yang tidak responsif. Pedoman klinis merekomendasikan pemberian 6 – 9 siklus CVD namun terapi ini dapat diperpanjang hingga 20 siklus pada kondisi tertentu^{15,16}.

Terapi Tunggal temozolomide (TMZ) dapat digunakan sebagai terapi pemeliharaan setelah regimen CVD. Berbagai studi menunjukkan bahwa TMZ memberikan respons yang cukup baik, khususnya pada pasien dengan mutasi SDHB, dengan angka respons parsial sekitar 30 – 40% dan perbaikan gejala serta tekanan darah. Efektivitas TMZ sangat dipengaruhi oleh hipermetilasi promotor MGMT, yang menyebabkan sel tumor lebih sensitive terhadap obat ini. Median progression – free survival (PFS) dilaporkan berkisar antara 13 hingga 17 bulan, bahkan dapat mencapai lebih dari 2 tahun pada sebagian pasien. TMZ juga relative ditoleransi dengan baik, sehingga menjadi pilihan yang sesuai bagi pasien dengan penyakit yang lebih ringan, memiliki komorbiditas, atau sebagai alternatif jika kemoterapi kombinasi tidak memungkinkan^{15,16}.

Drug/Regimen	Dose	Mechanism/Target	Study Group	ORR (in %), PFS (in Months), OS (in Months)	Side Effects
CVD (cyclophosphamide–vincristine–dacarbazine)	Cyclophosphamide 750 mg/m ² D1; vincristine 1.4 mg/m ² (max 2 mg) D1; dacarbazine 600 mg/m ² D1–2; q21–28 days (Averbuch protocol).	Cytotoxic combo: alkylator (cyclophosphamide), vinca (vincristine), alkylator (dacarbazine).	Metastatic/unresectable PPGL.	Small series show ORR 55–57%; meta-analysis (4 studies) CR 4%/PR 37%/SD 14%; 1 year PFS 45% in one cohort; OS inconsistently reported [68–71]	Mostly grade 1–2 myelosuppression, neuropathy, GI upset; rare hypertensive crises reported (optimize α/β -blockade).
Temozolomide (TMZ)	150–200 mg/m ² PO daily D1–5 q28 days (monotherapy); in Kulke trial: TMZ 150 mg/m ² + thalidomide 100 mg daily.	Oral alkylating agent; activity linked to MGMT promoter hypermethylation (frequent in SDHB PPGL).	Metastatic PPGLs (retrospective series); mixed NET phase II included small PCC cohort.	Across PPGL series: PR 33–40%; median PFS 13.3 months–~26 months; 3 years OS 58% in one cohort. (NET phase II overall ORR 25%, median response 13.5 mo; PCC subset included) [72,73]	Generally well tolerated; lymphopenia/myelosuppression, fatigue, nausea.

Tabel 2.6 Sitotoksik Kemoterapi

6. Terapi Target Terbaru (Inhibisi HIF - 2 α dan Strategi Lainnya)

Pada tahun 2025, terapi target PPGL mengalami kemajuan besar dengan disetujuinya belzutifan oleh FDA sebagai terapi PPGL. Belzutifan merupakan inhibitor selektif HIF - 2 α , yang dapat digunakan untuk pasien usia >12 tahun dengan PPGL yang tidak dapat direseksi atau mengalami metastatik. Persetujuan ini didasarkan pada uji klinis LITESPARK-015 (n = 72), dimana belzutifan mencapai objective response rate (ORR) 26% dengan median durasi respons (DOR) 20,4 bulan; disease control rate 85%, median progression-free survival (PFS) 22,3 bulan, dan overall survival (OS) 24 bulan sebesar 76%. Sekitar 32% pasien juga mengalami penurunan bermakna kebutuhan obat antihipertensi. Efek

samping umumnya dapat ditoleransi, dengan anemia sebagai efek samping yang sering terjadi¹⁵.

XIII. Komplikasi Feokromositoma

Feokromositoma dapat menimbulkan berbagai komplikasi akibat hipertensi berat, termasuk kardiomiopati yang dipicu oleh katekolamin. Pada saat serangan akut, pasien dapat mengalami gagal jantung berat, kolaps kardiovaskular, hingga kematian mendadak. Gejala akut juga dapat berupa ARDS dan krisis multisistem, sehingga pada sebagian kasus gejala awal justru muncul hipotensi atau syok. Krisis hipertensi yang menyebabkan gangguan penglihatan mendadak ataupun kejadian cerebrovascular sering ditemukan^{14,16}.

Pasca reseksi tumor, pasien berisiko mengalami hipotensi berat dan syok yang tidak responsive terhadap vasopressor seperti epinefrin dan norepinefrin, serta dapat disertai cedera ginjal akut atau infark miokard. Hipotensi dan syok juga dapat terjadi akibat infark atau perdarahan spontan pada tumor. Selain itu, feokromositoma dan paraganglioma memiliki potensi metastasis, dan penyebaran sel tumor ke rongga peritoneum yang baik secara spontan ataupun selama tindakan bedah, dapat menyebabkan kekambuhan intraabdomen multifokal yang dikenal dengan *pheochromocytomatosis*^{14,16}

XIV. Prognosis Feokromositoma

Tingkat kelangsungan hidup selama lima tahun cukup baik (> 95%) untuk non feokromositoma malignan, sedangkan pada feokromositoma maligna menurun hingga kurang dari 50%. Angka kekambuhan setelah operasi feokromositoma non maligna dilaporkan kurang dari 10%. Pasca operasi, sekitar 75% pasien tidak lagi memerlukan obat antihipertensi, sementara 25% lainnya masih membutuhkan terapi antihipertensi dengan dosis minimal^{7,16}.

BAB III

KESIMPULAN

Feokromositoma merupakan tumor neuroendokrin langka yang berasal dari sel kromafin medula adrenal dan ditandai oleh produksi katekolamin berlebih, sehingga menimbulkan manifestasi klinis yang beragam, terutama hipertensi paroksismal atau menetap. Berdasarkan klasifikasi WHO terbaru, seluruh feokromositoma dan paraganglioma (PPGL) memiliki potensi metastasis, sehingga deteksi dini, evaluasi menyeluruh, serta pemantauan jangka panjang menjadi sangat penting pada setiap pasien.

Diagnosis feokromositoma ditegakkan melalui pemeriksaan biokimia, terutama metanefrin bebas plasma atau metanefrin urin terfraksinasi, yang dilanjutkan dengan pencitraan radiologis untuk menentukan lokasi dan luas penyakit. Perkembangan teknik pencitraan fungsional seperti PET-CT berlabel somatostatin analog atau fluorodopa telah meningkatkan akurasi diagnosis, khususnya pada kasus metastatik atau hereditas.

Pembedahan tetap menjadi terapi definitif utama pada feokromositoma yang dapat direseksi, dengan persiapan praoperatif berupa blockade adrenergik yang adekuat untuk mencegah komplikasi kardiovaskular. Pada kasus feokromositoma dan paraganglioma metastatik atau tidak dapat dioperasi, terapi sistemik seperti PRRT, radioligand therapy MIBG, kemoterapi, tyrosine kinase inhibitor, serta terapi target terbaru seperti inhibitor HIF-2 memberikan harapan baru dalam mengendalikan progresivitas penyakit dan memperbaiki kualitas hidup pasien.

Dengan kemajuan pemahaman molekuler dan berkembangnya terapi presisi, pendekatan individual berbasis karakteristik genetik, ekspresi reseptor, dan kondisi klinis pasien menjadi kunci dalam tatalaksana feokromositoma saat ini. Pendekatan multidisiplin sangat diperlukan untuk mencapai luaran klinis yang optimal dan menurunkan risiko komplikasi serta kekambuhan jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dewi IGASM, Seputra DPGS. Pheochromocytoma : a clinicopathologic case series. *IJoC*. 2020; 14(1): 27 – 30.
2. Brewczynski A, Cwikla AK, Jablonska B, Wyrwicz L. Pheochromocytomas and paragangliomas – current management. *J Cancers*. 2025; 17: 1 – 42.
3. Neumann HPH. Pheochromocytoma. In : Loscalzo J, Kasper DL, Longo DL, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. New York: McGraw Hill; 2022.p. 2976 – 83.
4. Novelyn S. Anatomi Fisiologi Sistem Perkemihan. In: Mubarak, Saranani M., editors. *Ilmu Biomedik Untuk Perawat*. Jakarta: Eureka Media Aksara; 2023.p. 182-89.
5. Alwiyah F, Rudiyanto W, Anggraini DI, Windarti I. Anatomi dan fisiologi ginjal. *J Medula*. 2024; 14 (2): 285 – 89.
6. Gupta P, Marwaha B. Pheochromocytoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589700>
7. Effendi I. Feokromositoma. In: Alwi I, Setiati S, Syam AF, et al., editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 8th ed. Jakarta: PIP Interna; 2024.p. 2208 – 10.
8. e Bresser CJM, de Krijger RR. The Molecular Classification of Pheochromocytomas and Paragangliomas: Discovering the Genomic and Immune Landscape of Metastatic Disease. *Endocr Pathol*. 2024; 35(4): 279–292.
9. Uher O, Vanova KH, Taieb D, Calsina B, Robledo M, Bligh RC, et al. The immune landscape of pheochromocytoma and paraganglioma: current advances and perspectives. *J Endocrine R*. 2024; 45 (4): 521 – 552.
10. Manea M, Marcu DR, Bratu OG, Stanescu AMA, Stoian AP, Gaman MA, et al. Pheochromocytoma – clinical manifestations, diagnosis and current perioperative management. *J Mind Med Sci*. 2019; 6(2): 243 – 47.
11. Miciak M, Jurkiewicz K, Kaliszewski K. Advances in the management of pheochromocytoma. *J Oncol*. 2024; 74 (1): 36 – 41.
12. Ebbenhøj A, Iversen P, Kramer S, Stochholm K, Poulsen PL, Hjorthaug K, et al. Positron emission tomography imaging of pheochromocytoma and paraganglioma – ¹⁸F – FDOPA vs somatostatin analogues. *J CEM*. 2024; 110 (2): 303 – 316.

13. Lenders JWM, Eisenhofer G. *Educational case: Pheochromocytoma*. J Acad Pathol. 2021; 5 (1): 1 – 5.
14. Pheochromocytoma & paraganglioma. In: Papadakis MA, Rabow MW, McPhee SJ, McQuaid KR, et al., editors. Current Medical Diagnosis & Treatment. 63th ed. New York: McGraw Hill; 2024.p. 1172 – 77.
15. Tanabe A, Katabami T, Hashimoto S, Izawa S, Ichijo T, Otsuki M, et al. Japan endocrine society clinical practice guideline for the diagnosis and management of pheochromocytoma and paraganglioma 2025. J Endocr. 2026; 73 (1): 115 – 157.
16. Nolting S, Ullrich M, Pietzsch J, Ziegler CG, Eisenhofer G, Grossman A, et al. Current management of pheochromocytoma / paraganglioma : a guide for the practicing clinician in the era of precision medicine. J Cancers. 2019; 11(10): 2 – 27.