

# Феохромоцитома/параганглиома

М.Ю.Юкина, Е.А.Трошина

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

## Введение

Феохромоцитома/параганглиома – это опухоль параганглий. Параганглии являются частью симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы (скопления тел вторых нейронов) и располагаются от основания черепа до малого таза. Симпатические параганглии (хромаффинная ткань) главным образом расположены в надпочечнике, а также в пре- и паравerteбральных параганглиях, ганглиях яичников, яичек, влагалища, уретры, простаты, мочевом пузыре и печени. Парасимпатические параганглии (нехромаффинная ткань) обычно располагаются около главных артерий и нервов.

Терминология в отношении этих опухолей неоднозначна. Всемирная организация здравоохранения применяет термин «феохромоцитома» исключительно к опухолям надпочечникового происхождения, в то время как все другие опухоли (хромаффинного и нехромаффинного происхождения) классифицируются как вненадпочечниковые параганглиомы. Многие специалисты предпочитают использовать термин «феохромоцитома» для надпочечниковых и вненадпочечниковых симпатических параганглий (хромаффинная ткань), которые обычно являются клинически активными и производят катехоламины. Параганглиомой называют опухоли, исходящие из парасимпатических параганглий (нехромаффинная ткань), которые являются гормонально-неактивными. Некоторые нефункционирующие параганглиомы могут производить умеренное количество ванилилминдальной кислоты. Клинически они проявляются синдромом компрессии других органов. Несмотря на то что эти опухоли имеют единое происхождение, они могут отличаться клиническими проявлениями, прогнозом и тактикой ведения пациентов [1].

Патологическая секреция адреналина, норадреналина, дофамина и других гормонов опухолью приводит к выраженным нарушениям со стороны разных органов и систем. Бесконтрольная (при отсутствии лечения) гормональная активность феохромоцитомы может приводить к фатальным последствиям [2].

Относительно распространенности феохромоцитомы данные статистики могут значительно различаться в зависимости от дизайна исследований. Ежегодная заболеваемость феохромоцитомой – приблизительно 3–8 человек на 10<sup>6</sup> населения. Распространенность артериальной гипертензии в общей популяции составляет 26–44% [3], и у 0,5–2% пациентов с гипертензией выявляется феохромоцитома, также она диагностируется у 4% пациентов с инсиденталомами надпочечника. В аутопсийных исследованиях феохромоцитома выявляется приблизительно в 0,05–0,1% случаев, а до 50% феохромоцитом прижизненно не обнаруживается [4].

Для феохромоцитомы наиболее типична надпочечниковая локализация – 85% случаев. Чаще феохромоцитома диагностируется у пациентов от 40 до 50 лет с очень небольшим преимуществом для лиц женского пола [5].

Ранее феохромоцитома определялась как «опухоль десяти»: 10% феохромоцитом вненадпочечниковой локализации, 10% – двусторонние, 10% – злокачественные, 10% – бессимптомные и 10% – наследственные. Недавнее открытие мутаций гена сукцинатдегидрогеназы (SDH) продемонстрировало намного более частое выявление наследственных вариантов болезни.

В настоящее время известно, что более 30% феохромоцитом могут иметь генетическую причину [6].

## Генетически детерминированные феохромоцитомы

Феохромоцитома ассоциирована со следующими наследственными патологиями: синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа, нейрофиброматоз 1-го типа (NF-1), болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром) и семейные параганглиомы, вызванные герминальной мутацией гена, кодирующего SDH подъединиц В, С и D (SDHB, SDHC, SDHD). Определенные мутации необходимо до хирургического вмешательства. Идентификация герминальной мутации – ключевая часть ведения пациентов с феохромоцитомой. Тем не менее этот метод должен применяться по клиническим показаниям, так как исследование всех генов экономически неэффективно. Клиническая картина заболевания, семейный анамнез и особенности самой опухоли определяют приоритетный порядок генетического тестирования (табл. 1). Согласно рекомендациям I Международного симпозиума по феохромоцитоме показаниями для генетического тестирования пациента с феохромоцитомой является любой из следующих критериев: отягощенный семейный анамнез, заболевания и клинические признаки, ассоциируемые с наследственными синдромами, возраст менее 35 лет, мультифокальное, двустороннее и вненадпочечниковое поражение или злокачественная феохромоцитома. Некоторыми специалистами предложено, чтобы генетическое тестирование проводилось у всех пациентов с феохромоцитомой, так как до 27% больных с мутацией не имели очевидного семейного анамнеза. У 36–40% детей с феохромоцитомой выявляется генетическая причина болезни, что подчеркивает потенциальную важность генетического исследования в педиатрической практике. Вероятность малигнизации феохромоцитомы среди наследственных синдромов представлена в порядке убывания: SDHB, NF-1, VHL, RET [7].

Отрицательный результат генетического теста в большинстве случаев избавляет от пожизненного опухолевого скрининга. При положительном результате своевременность генетического тестирования – залог эффективного лечения, точного прогнозирования фенотипического проявления выявленной мутации. Генетическая верификация обуславливает выбор определенного топического алгоритма обследования, что уменьшает необоснованные финансовые затраты на исследования, лучевую нагрузку и время, требуемое для выявления опухоли [8].

## Клиническая картина

Симптомы феохромоцитомы многообразны. Наиболее частые клинические симптомы заболевания (классическая триада) включают в себя приступы головной боли, повышенной потливости и учащенного сердцебиения (у 40–80% пациентов). Все эти клинические признаки не всегда присутствуют и не являются диагностически значимыми. Несмотря на то что гипертензия выявляется более чем у 90% пациентов (либо впервые диагностированная, либо ухудшение тяжести уже имеющейся гипертензии и чаще всего пароксизмального характера), этот признак также считается неспецифическим [9].

Таблица 1. Генетически детерминированная феохромоцитома

Параметры	Ret 10q11.2	VHL 2-го типа 3p25–26	NF-1 17q11.2	SDHB 1p36.13	SDHD 11q23	SDHC 1q21
Частота мутации, %	3–5	2–9	2–4	2–7	3–5	<0,1
Феохромоцитома/параганглиома, %	30–60	7–20	0,1–5,5	37–77	34–80	<1
Злокачественный потенциал, %	<5	<10	<12	24–70	<5	<5
Способ передачи	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный Материнский импринтинг	Аутосомно-доминантный
Средний возраст манифестации феохромоцитомы, лет	32,4–39,5	16–30	40–43	34	26–31,2	41–46
Преимущественный тип секреции	Адреналин	Норадреналин	Адреналин и норадреналин	Норадреналин	Норадреналин	Нефункционирующие
Локализация надпочечниковая/внадпочечниковая, %	97–100/<3	92/17	94–100/<6	42/58	86/57	2/100
Преимущественный тип поражения надпочечников	Двустороннее	Двустороннее	Двустороннее	Двустороннее	Двустороннее	–
Преимущественная внадпочечниковая локализация	–	Брюшная полость и грудная клетка	–	Брюшная полость и грудная клетка	Голова и шея	Голова и шея
Мультифокальное поражение, %	65	55	12	12	48	11
Параганглиомы головы и шеи, %	<1	<1	0	47	84	100
Другие фенотипические проявления	Медулярный рак щитовидной железы (100%) Гиперпаратиреоз (тип А) Пигментные пятна радужки Амилоидная лихенификация кожи (тип А) Болезнь Гиршпрунга (тип А) Ганглионейроматоз слизистых ЖКТ (тип В) Марфаноподобная внешность (тип В)	Гемангиобластомы сетчатки и центральной нервной системы Карцинома почки Гастроинтестинальные стромальные опухоли	Нейрофибромы кожи и внутренних органов, кожные изменения («кофейные» пятна)	Карцинома почки	Гастроинтестинальные стромальные опухоли	Гастроинтестинальные стромальные опухоли

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Феохромоцитома может ассоциироваться с беспокойством, болями в грудной и брюшной полости, ухудшением зрения и отеком зрительного нерва, тошнотой и рвотой, ортостатической гипотонией, преходящими электрокардиографическими изменениями и психическими расстройствами. Бессимптомные феохромоцитомы часто обнаруживаются случайно, их распространенность – 10–21%. Причина отсутствия клинической симптоматики неизвестна, но есть предположения, что у таких пациентов сердечно-сосудистая система менее чувствительна к катехоламинам [8].

В отличие от спорадических опухолей при семейных синдромах имеются определенные генетически обусловленные особенности. Различия в количестве норадреналина и адреналина и понимание влияния катехоламинов на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы определяют различия в клинической картине синдромов. Дрожь, беспокойство, одышка, гипергликемия и кризовое течение артериальной гипертензии больше характерны для пациентов с опухолями, которые производят адреналин [8].

## Диагностика

### Секреторные особенности опухоли

При феохромоцитоме возможны значительные различия в характере секреции (преобладание одного из типов секретруемых катехоламинов и амплитуда повышения), дискретности опухолевого выброса вазоактивных фракций, внутриопухолевого метаболизма (интенсивности метилирования катехоламинов с образованием неактивных форм). В сочетании с индивидуальностью адренергического рецепторного аппарата, измененной реактивностью рецепторов при длительной гиперкатехоламинемии различия в симптомах заболевания являются вполне объяснимыми.

Надпочечниковая феохромоцитома может иметь как адреналиновый, так и норадреналиновый тип секреции. Внадпочечниковая феохромоцитома почти всегда производит преимущественно норадреналин. Исключения из этого правила описаны у пациентов с рецидивированием или местным распространением первичной (производящей адреналин) опухоли надпочечниковой локализации [10].

Биохимическое подтверждение наличия феохромоцитомы основывается на определении уровня метанефрина и норметанефрина в плазме или суточной моче. Известно, что внутриопухолевые катехоламины в разной степени метаболизируются в неактивные метилированные производные (адреналин в метанефрин, норадреналин в норметанефрин, дофамин в метокситирамин). Этот процесс обусловлен облигатной экспрессией в опухолевых хромоаффинных клетках фермента катехоламин-О-метил-трансферазы (КОМТ), в норме метилирующего адреналин и норадреналин в синапсах и мозговом слое надпочечников. Внутриопухолевый процесс метилирования катехоламинов происходит постоянно и не зависит от времени выброса кардио- и вазоактивных катехоламинов в сосудистое русло. Определение в плазме свободных фракций метанефрина и норметанефрина – наиболее чувствительный метод. По данным многочисленных исследований, его чувствительность составляет почти 99%, а специфичность – 85–89%. Многие специалисты используют этот тест для первичной диагностики из-за его высокой отрицательно-прогнозирующей ценности (отрицательный результат достаточен, чтобы исключить феохромоцитому). У пациентов без феохромоцитомы повышение уровня норметанефрина в плазме выше 400 нг/л (2,2 нмоль/л), а метанефрина выше 236 нг/л (1,2 нмоль/л) – чрезвычайно редко [11].

В связи с небольшой распространенностью технологии HPLC (high performance liquid chromatography – высокоэффективная жидкостная хроматография) более часто используется определение фракционированных метанефринов в суточной моче с помощью масс-спектрометрии с жидкостной хроматографией. При этой методике обязательно определяют креатинин в целях исключения ошибок при сборе анализа. Обычно 2- или 3-кратное повышение уровня верхней границы нормы может с большой долей вероятности предполагать наличие феохромоцитомы. Повышение в моче норметанефрина более 1500 мкг/сут (8,2 мкмоль/сут) или метанефрина выше 600 мкг/сут (3,0 мкмоль/сут) крайне редко у пациентов без феохромоцитомы, но имеется приблизительно у 70% пациентов с опухолью. Следовательно, при таких значениях биохимических тестов вероятность феохромоцитомы у пациента настолько высока, что не требует проведения дополнительных лабораторных тестов, и следующая задача – это определение местонахождения опухоли. Поскольку метанефрины непрерывно производятся в клетках опухоли и не связаны с выбросом активных фракций катехоламинов, сбор мочи на фракционированные метанефрины производится независимо от эпизодов повышения артериального давления (АД) [11].

Феохромоцитома секретирует катехоламины чаще эпизодически, но метаболизм катехоламинов в метанефрина происходит непрерывно. Плазменные концентрации свободных метанефринов являются относительно независимыми от почечной функции и поэтому считаются более подходящими для постановки диагноза. Техника измерения метанефринов в плазме проще, чем определение в моче. Методы измерения как плазменных свободных метанефринов, так и фракционируемых свободных метанефринов в суточной моче достаточно точны: их чувствительность составляет 96–100% и 92–99% соответственно, тогда как специфичность – 87–92% и 64–72% соответственно [12].

Таким образом, эти исследования являются дополнительными, а не взаимоисключающими методами и не только предоставляют информацию о наличии или отсутствии опухоли, но, когда опухоль уже присутствует, могут также помочь предсказать ее размер и местоположение. Нужно отметить, что именно метанефрины, а не катехоламины имеют корреляцию с размером опухоли. Пациенты с множественной эндокринной неоплазией 2-го типа отличаются достаточно выраженным биохимическим фенотипом, в соответствии с которым они секретируют преимущественно адреналин. В связи с этим отсутствует необходимость исследования на RET-мутацию при изолированном повышении плазменного или мочевого норметанефрина [8].

У пациентов с наследственной предрасположенностью или наличием феохромоцитомы в анамнезе даже сомнительные результаты гормонального исследования являются показанием к топической диагностике [8].

Использование визуализирующих методов обследования брюшной полости для скрининга феохромоцитомы проводить не рекомендуется при отсутствии лабораторных признаков заболевания. Симптомы и признаки, свидетельствующие о повышении уровня катехоламинов или образовании надпочечников, должны быть подтверждены лабораторным обследованием на наличие феохромоцитомы. При наличии объемного образования надпочечников обследование должно включать в себя определение уровня метанефрина и норметанефрина в плазме или суточной моче [13].

Ложноположительные результаты могут быть при приеме лекарственных препаратов (ацетомифен, трициклические антидепрессанты, феноксифен, леводопа, мочегонные средства в высокой дозе), других веществ (кофе, включая кофе без кофеина, никотин, рентгенконтрастное вещество) или состояниях, которые могут влиять на саму методику исследования катехоламинов или их метаболизм (застойная сердечная недостаточность, стресс, депрессия, панические расстройства). Таким образом, отрицательный результат исследования катехоламинов на фоне приема перечисленных препаратов, веществ и состояний является в своем роде высокоспецифичным тестом. Напротив, при приеме ингибиторов КОМТ, применяемых для лечения болезни Паркинсона, возможно получение ложноположительного результата, что связано с влиянием на метаболизм катехоламинов (табл. 2) [7].

Проведение теста с клонидином (клофелин, гемитон, катапрес) целесообразно при получении результатов фракционированных метанефринов плазмы в «серой зоне» (до 2–4-кратного повышения от верхней границы нормы). Тест используется для повышения специфичности метода определения фракционированных метанефринов плазмы и мочи, так как с высокой вероятностью выявляет ложноположительные результаты. Центральный агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов понижает тонус сосудодвигательного центра продолговатого мозга и снижает импульсацию в симпатическом звене периферической нервной системы на пресинаптическом уровне, однако не способен подавить секрецию катехоламинов в опухоли. Согласно стандартной методике производится базальный забор крови и забор крови через 3 ч после приема клонидина в дозе 0,3 мг на ~70 кг массы тела. В настоящее время нет единого диагностического критерия для оценки теста с клонидином. Некоторые специалисты критерием для исключения феохромоцитомы считают снижение плазменного норметанефрина в пределах нормального диапазона, другие исследователи исключают феохромоцитому при величине снижения плазменного норметанефрина более чем на 50% от исходных показателей или ниже 0,61 нмоль/л (112 пг/мл). Специфичность метода, по данным некоторых исследований, доходит до 100%, а чувствительность – до 98%. Диагностическая точность данного метода составляет 92%. Таким образом, тест с клонидином является эффективным и надежным методом исключения ложноположительного увеличения норметанефрина [14].

В сомнительных случаях («серая зона») можно использовать измерение сывороточного уровня хромогранина А. Данный показатель повышен у 86% пациен-

**Таблица 2. Лекарства, которые могут вызвать ложное изменение уровня плазменных и мочевых метанефринов**

Лекарства	Метилированные катехоламины	
	Норметанефрин	Метанефрин
Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, нортриптилин)	+++	-
Неселективные $\alpha$ -адреноблокаторы (феноксибензамин)	+++	-
$\beta$ -Адреноблокаторы (атенолол, метопролол, пропранолол, лабеталол)*	+	+
Ингибиторы моноаминоксидазы (фенелзин, транлципромин, селегилин и др.)	+++	+++
Симпатомиметики (эфедрин, псевдоэфедрин, амфетамин, альбутерол и др.)	++	++
Противопаркинсонические средства (леводопа, карбидопа)*	Неизвестно (++) для норадреналина)	Неизвестно
<b>Разное</b>		
Кофеин* (кофе, чай), никотин (табак), теофиллин	Неизвестно (++) для катехоламинов)	Неизвестно (++) для катехоламинов)
Кокаин	Неизвестно (++) для катехоламинов)	Неизвестно (++) для катехоламинов)
Парацетамол*	++	
Ингибиторы КОМТ	Снижение!	Снижение!

Примечание: +++ – значительное увеличение, ++ – умеренное увеличение, + – незначительное увеличение, - – минимальное увеличение или отсутствие увеличения; \*вещество, которое также может вызвать прямое влияние на методику измерения.

тов с феохромоцитомой. Определение уровня хромогранина А часто используется при ведении пациентов со злокачественной феохромоцитомой как маркер наличия опухоли и прогрессирования болезни. Показатель более 225 нг/мл может считаться положительным. Специфичность данного метода в отношении выявления феохромоцитомы равна 89%, чувствительность – 87%, при сравнении с исследованием мочевых фракционированных метанефринов – 80 и 91% соответственно. Некоторые исследователи полагают, что использование сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином (МЙБГ)-123 нецелесообразно при нормальном уровне хромогранина А [15].

При обследовании пациентов из группы риска (с известным наследственным синдромом) могут иметь место ложноотрицательные результаты. Наиболее вероятными причинами являются небольшой размер опухоли и невысокая метаболическая активность на ранней стадии манифестации, особенно при VHL-синдроме. Доказана взаимосвязь типа преимущественной секреции опухоли и определенного наследственного синдрома. Феохромоцитома, связанная с VHL-синдромом и патологией SDH, имеет преимущественный норадреналиновый тип секреции, а при синдромах множественной эндокринной неоплазии 2-го типа – адреналиновый [8].

На любом этапе исследований возможны ошибки: при расчете, неправильном использовании консерванта и сборе мочи (до 15%). Положительный результат при определении уровня хромогранина А является неспецифическим маркером любых нейроэндокринных опухолей (например, будет положительным при медулярном раке щитовидной железы). Уровень хромогранина А может быть повышен при печеночной и почечной недостаточности или терапии ингибиторами протонной помпы. Наконец, при редких опухолях,

которые изолированно синтезируют дофамин, определение метанефрина и норметанефрина приведет к диагностической ошибке. Обычно это отмечается у детей грудничкового возраста, пациентов с параганглиомами. В данных случаях измеряется метилированный метаболит дофамина – метокситирамин (который может быть измерен как в моче, так и в плазме). Диагностическая значимость уровня хромогранина А при этих наблюдениях является предметом исследований [11].

Таким образом, биохимический диагноз феохромоцитомы базируется на измерении норметанефрина и метанефрина в плазме или в суточной моче. Если концентрации метанефрина и норметанефрина 2–4-кратно превышают верхнюю границу нормы, то проведение дополнительных тестов нецелесообразно, дальнейшее обследование должно быть направлено на определение локализации опухоли. При повышении данных показателей в пределах «серой зоны» необходимо исключение влияния лекарственных препаратов и проведение подтверждающего теста (тест с клонидином) и/или исследование уровня хромогранина А [7].

### Методы определения локализации опухоли

Выбор методов топической диагностики должен основываться на принципе клинической целесообразности. Локализацию опухоли определяют топическими и функциональными методами диагностики [16].

Топографический поиск феохромоцитомы (компьютерная томография – КТ и/или магнитно-ядерный резонанс) начинается только после получения лабораторного подтверждения наличия опухоли. Чувствительность КТ для надпочечниковых феохромоцитом размером более 5 мм равна 93–100%, а для вненадпочечниковых – более 10 мм (90%). Магнитно-резонансная томография лучше детализирует соотношение опухоли с кровеносными сосудами. Могут иметь место и ложноположительные результаты при проведении КТ, магнитно-резонансной томографии (специфичность соответственно 50, 90%). При обследовании пациентов после оперативного лечения с целью выявления рецидива или метастазов анатомическая визуализация может оказаться малоинформативной. В таких случаях необходимо проведение функциональных методов визуализации [17].

Хромаффинные опухоли секретируют человеческий транспортер адреналина (hNET) и дают возможность использовать меченные радиоактивными изотопами молекулы, которые встраиваются в синтез катехоламинов. Могут быть использованы и неспецифические методы, так как феохромоцитома имеет высокий метаболизм глюкозы и может экспрессировать рецепторы соматостатина. Таким образом, в качестве метода первого ряда используются специфические методы, а при необходимости, как дополнительные, – неспецифические.

МЙБГ является предшественником катехоламина, который находится в феохромоцитоме в связанном состоянии с hNET. Радиоактивной меткой обычно является йод-123 [<sup>123</sup>I], реже – йод-131 [<sup>131</sup>I]. Чувствительность [<sup>123</sup>I]МЙБГ для феохромоцитомы составляет 63–100%, а для [<sup>131</sup>I]МЙБГ – 57–90% (чувствительность ниже для выявления вненадпочечниковой, злокачественной опухоли и метастазов). Специфичность этих исследований равна 95–100%. Субоптимальная чувствительность МЙБГ, вероятно, связана с низкой аффинностью к hNET в результате дедифференцировки клеток опухоли, недостаточным количеством запасующих гранул, изменением транспортера везикулы или взаимодействием с лекарственными препаратами. От выполнения сцинтиграфии с [<sup>123</sup>I]МЙБГ можно воздержаться при преимущественном повышении уровня метанефрина в плазме или моче. Это объясняется тем, что опухоли с преимущественной

секрецией адреналина в подавляющем большинстве расположены в надпочечнике [18].

Несколько последних исследований подтвердили отличные результаты визуализации опухоли с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с [<sup>18</sup>F]-допамином. Визуализация с помощью ПЭТ с [<sup>18</sup>F]-допамином незаменима при обследовании пациентов с семейной феохромоцитомой, особенно в сомнительных случаях или слабоположительных биохимических результатах. Например, при VHL-синдроме данное визуализирующее исследование превосходит по результатам МЙБГ. При выявлении метастазов чувствительность ПЭТ с [<sup>18</sup>F]-допамином превосходит [<sup>123</sup>I]МЙБГ (78% против 59%). Для надпочечниковых феохромоцитом этот метод практически равен другим функциональным методам, таким как ПЭТ с [<sup>18</sup>F]-фтордопой или скintiграфия с [<sup>123</sup>I]МЙБГ. В некоторых случаях имеет преимущество неспецифическая ПЭТ с [<sup>18</sup>F]-фтордезоксиглюкозой над ПЭТ с [<sup>18</sup>F]-допамином (так называемый flip-flop-эффект), особенно для определения метастазов при SDHB-ассоциированных опухолях [19].

Злокачественная феохромоцитома и метастазы могут экспрессировать рецепторы соматостатина (в основном 2, 3 и 5-й типы), поэтому скintiграфия соматостатиновых рецепторов также может быть полезна (чувствительность 69–90%) [19].

### Лечение феохромоцитомы

Предоперационная фармакологическая блокада при феохромоцитоме признана обязательной. Как только диагностирована феохромоцитома, необходимо дооперационно назначить лекарственных препаратов, чтобы уменьшить риск периоперативных осложнений. Во время хирургической манипуляции может произойти массивный выброс катехоламинов, что приведет к гипертоническому кризу, аритмии, острому нарушению мозгового и коронарного кровообращения, отеку легких и синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Введение медикаментозной предоперационной подготовки уменьшило периоперативную смертность с 45% до менее 2% [20].

Цель фармакологического лечения состоит в том, чтобы избежать или уменьшить потенциально смертельного колебания АД, которое может произойти во время анестезиологической и хирургической манипуляции, а также предотвратить серьезную гипотонию после удаления опухоли. Стабилизация АД достигается при помощи единственного гипотензивного препарата или комбинации гипотензивных препаратов предоперационно и во время операции в целях предотвращения гиперкатехоламинемии. Необходимо восполнение объема крови парентеральным введением жидкостей, чтобы предотвратить гипотонию, когда достигается максимальный вазодилатирующий эффект [21].

В настоящее время нет полноценных рандомизированных проспективных исследований, определяющих оптимальное дооперационное медикаментозное ведение пациентов с феохромоцитомой, и, соответственно, нет согласия между клиницистами относительно препарата выбора.  $\alpha$ -Адреноблокаторы, дегидропиридиновые блокаторы рецептора кальциевых каналов, ингибитор тирозингидроксилазы ( $\alpha$ -methyltyrosine), лабеталол (блокатор  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторов) – все эти препараты успешно использовались в пероральной форме для дооперационной подготовки [21].

Наиболее патогенетичным препаратом является  $\alpha$ -адреноблокатор доксазозин. Дозировка варьируется каждые 2–3 дня до достижения ожидаемого терапевтического ответа: снижение АД до нормальных цифр с умеренной ортостатической гипотонией (но не меньше 80/45 мм рт. ст.). Лечение проводят не менее 10–14 дней вплоть до операции. При необходимости

дополнительно внутривенно вводят физиологический раствор для восполнения внутрисосудистого объема.

Действие  $\alpha$ -метилтирозина связано с ингибированием тирозингидроксилазы, которая катализирует преобразование тирозина до дигидроксифенилаланина на первом этапе синтеза катехоламинов. Действие препарата на центральную нервную систему приводит к заторможенности, беспокойству и экстрапирамидальным расстройствам. Может возникнуть серьезная диарея. Назначают 1–4 г/сут, максимальный биохимический эффект достигается на 2–3-й день лечения, когда снижается уровень катехоламинов и, соответственно, доза препарата может титроваться в зависимости от частоты и тяжести побочных эффектов.  $\alpha$ -Метилтирозин чаще применяется у пациентов с распространенным метастатическим процессом, однако может использоваться и для предоперационной подготовки [22].

При выявлении феохромоцитомы показано оперативное лечение лапароскопическим методом. Открытые операции применяются при очень больших (более 10 см) или вненадпочечниковых опухолях, которые трудно удалить лапароскопически. Выбор трансперитонеального или ретроперитонеального доступа зависит от расположения опухоли, предпочтения и опыта хирурга [21].

Полное удаление доброкачественной солитарной феохромоцитомы приводит к выздоровлению, однако при долгосрочном наблюдении рецидив достигает 17%. Таким образом, пациенты после хирургического лечения должны находиться под наблюдением, так как в настоящее время нет надежных тестов, способных дифференцировать злокачественную и доброкачественную феохромоцитому [6].

При долгосрочном наблюдении риск рецидива в месте органосохраняющей операции по разным данным от 20 до 100%. При наследственном варианте опухолей, когда существует высокая вероятность двустороннего поражения, считается возможным выполнение органосохраняющих операций с оставлением коры надпочечника, но необходимо понимать, что такой объем операции сопряжен со значительным возрастанием риска местного рецидива опухоли [8].

### Злокачественная феохромоцитома

Около 36% феохромоцитом является злокачественными. Отдаленные метастазы обычно распространяются гематологическим путем. Наиболее часто выявляются метастазы в кости, печень и легкие. Метастазы могут появиться спустя 20 лет после манифестации заболевания. Так как метастаз – это единственный принятый критерий для злокачественности, важно различать метастатическую феохромоцитому и мультифокальную распространенность при наследственных формах заболевания. При определении метастазирования выживаемость в течение 5 лет составляет 50%. Злокачественные феохромоцитомы являются стойкими к химио- и лучевой терапии. Лечение в большинстве случаев паллиативное [23].

Лечение высокими дозами [<sup>131</sup>I]МЙБГ приводит к объективному улучшению у 30% пациентов, стабилизации болезни – 57%, прогрессии – в 13% случаев. Уменьшение секреции катехоламинов отмечено у 45% пациентов [24].

Аналоги соматостатина, меченные радиоактивными метками: [<sup>111</sup>In]pentetreotide/[<sup>111</sup>In]DOTA-octreotide, [<sup>90</sup>Y]DOTA-octreotide, [<sup>177</sup>Lu]DOTA-octreotide и [<sup>90</sup>Y]DOTA-lanreotide, – также используются с одинаковой эффективностью [25].

В некоторых случаях в комбинации с радионуклидной терапией используют химиотерапию, особенно при большом объеме остаточной ткани или при неэффективности радионуклидной терапии. Комбинация

Таблица 3. Гистологическая шкала PASS

Критерий	Баллы*
Инвазия сосудов	1
Инвазия капсулы	1
Инвазия околонадпочечниковой жировой клетчатки	2
Большой очаг поражения или диффузный рост	2
Фокальные или сливающиеся некрозы	2
Большое количество клеток	2
Удлинение клеток	2
Однообразность клеток	2
Повышенный митотический индекс (>3 на 10 полей)	2
Атипичные митотические признаки	2
Глубокий ядерный плеоморфизм	1
Гиперхромазия	1

\*Сумма баллов, равная или более 4 – вероятно биологически агрессивное поведение опухоли, сумма баллов менее 4 – вероятно доброкачественное течение.

ция циклофосфида, винкристина и дакарбазина (CVD) хорошо известна, ее применение приводит к временному регрессу опухоли и симптоматическому улучшению в 65% случаев. Также используются с похожей эффективностью схемы: этопозид и цисплатин, антрациклин + CVD и цитокин-арабинозид [26].

Поскольку молекулярные исследования раскрывают генетические изменения, которые влияют на туморогенез при феохромоцитоме, таргетная генотерапия может скоро стать одним из методов выбора лечения. Недавно проведены исследования фазы II эффективности темозоломида и талидомида – новых противоопухолевых препаратов для пациентов со злокачественной феохромоцитомой. Биохимический ответ был достигнут в 40% случаев, а радиологический – 33%, однако в 10% случаев имела место значительная лимфопения. При исследовании циматиниба мезилата и ивероллимуса на небольших выборках пациентов существенного эффекта не наблюдалось [27].

В настоящее время областью перспективных исследований является выраженная экспрессия белка HSP-90 злокачественными феохромоцитомами. HSP-90 контролирует сигнальные пути клеточного цикла и пролиферации. Доказано, что ингибитор этого белка уменьшает клеточную пролиферацию *in vitro* [28].

Текущие таргетные исследования также сосредоточены на патогенетических особенностях Raf-1, гликогенсинтезкиназы-3 $\beta$  и Notch-1 [29].

Всемирная организация здравоохранения определяет злокачественную феохромоцитому на основании наличия метастазов [1]. Часто диагноз злокачественной феохромоцитомы может быть поставлен только ретроспективно, когда выявляются метастазы. Размер феохромоцитомы без местной инвазии, в отличие от адреналкортикальных опухолей, не является прогнозирующим фактором злокачественности. В настоящее время нет никаких тестов, которые могут надежно предсказать, у каких пациентов могут быть выявлены метастазы. Гистологическая шкала PASS (Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score) относительно надпочечниковой феохромоцитомы использует диапазон гистологических критериев, определяющих потенциал биологически агрессивного (нетипичного) поведения [30] (табл. 3). Однако она не применима к группе феохромоцитом вненадпочечниковой локализации.

Генетические изменения, которые вызывают злокачественную болезнь, остаются неясными. Определенные группы пациентов предрасположены к ней. Например, больные с мутациями *SDHB*, наиболее вероятно, будут иметь злокачественную опухоль. Недиплоидные опухоли также ассоциированы со злокачественной феохромоцитомой [31].

Экспрессия генов и анализ спектра протеинов помогают идентифицировать генетические особенности злокачественной феохромоцитомы. Такие иммуногистохимические маркеры, как Ki-67, p53, MIB-1, ингибин/активин  $\beta$ -субъединица, HSP-90, циклооксигеназа, N-кадгерин, сосудистый эндотелиальный фактор роста, рецептор эндотелина типа A и B, EM66 и несколько непосредственно нейроэндокринных маркеров – хромогранин A, нейропептид Y и 3,4-дигидроксифенилаланин – могут быть полезными в диагностике злокачественной опухоли, однако ни один из этих показателей не является надежным маркером [31].

Некоторыми учеными отмечена феохромоцитомы как модель для понимания биологии рака в целом. Комбинация определенного наследственного компонента и понимание генетических и молекулярных дефектов спорадических феохромоцитом делает данную опухоль многообещающей моделью для изучения других онкологических образований [32].

#### Литература

- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU et al. World Health Organization (2004) WHO Classification of Tumours, Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004.
- Joel T, Goswin Y, Herbert Cben et al. Pheochromocytoma: Current Approaches and Future Directions. Oncologist 2008.
- Чазова ИЕ. и др. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов: Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6). Прил. 2.
- Pacak K, Lenders JWM, Eisenhofer G. 2007 Introduction. In: pheochromocytoma diagnosis, localization and treatment. Malden, MA: Blackwell, p. 1–2.
- Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. J Surg Oncol 2005; 89: 193–201.
- Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 2110–6.
- Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3: 92–102.
- Юкина МЮ, Трошина ЕА, Бельцевич ДГ. и др. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. Проблемы эндокринологии. 2013; 3: 19–26.
- Kaplan NM. Pheochromocytoma with a preface about incidental adrenal masses. In: Kaplan's clinical hypertension. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; p. 389–433.
- Mittendorf EA, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am 2007; 21: 509–25.
- Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 553–8.
- Václavík J, Stejskal D, Lacnáč B et al. Free plasma metanephrines as a screening test for pheochromocytoma in low-risk patients. J Hypertens 2007; 25: 1427–31.
- Kloos RT et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009; 19 (6): 565–612.
- Трошина ЕА, Юкина МЮ, Бельцевич ДГ. Симптоматическая артериальная гипертензия при феохромоцитоме (клиническое течение, терапия). Особенности проведения теста с Клонидином. Cons. Med. 2013; 4 (15): 75–9.
- Giovanella L. Serum chromogranin-A assay in differential diagnosis of incidentally discovered adrenal masses. Anticancer Res 2005; 25: 1547–50.
- Pacak K, Lenders JWM, Eisenhofer G. Current trends in biochemical diagnosis of pheochromocytoma. In: pheochromocytoma, diagnosis, localization and treatment. Malden, MA: Blackwell, 2007; p. 72–92.
- Shulkin BL, Ilias I, Sisson JC, Pacak K. Current trends in functional imaging of pheochromocytomas and paragangliomas. Ann N Y Acad Sci 2006; 1073: 374–82.
- Kaji P, Carrasquillo JA, Linehan WM et al. The role of 6-[<sup>18</sup>F]fluorodopamine positron emission tomography in the localization of adrenal pheochromocytoma associated with von Hippel-Lindau syndrome. Eur J Endocrinol 2007; 156: 483–7.
- Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA et al. Comparison of 6-[<sup>18</sup>F]fluorodopamine positron emission tomography to [<sup>123</sup>I]-metaiodobenzylguanidine and [<sup>111</sup>In]-pentetate scintigraphy in the localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma. J Nucl Med 2008; 49: 1613–9.
- Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O et al. Long-term outcome of a large series of patients surgically treated for pheochromocytoma. J Intern Med 2005; 258: 55–66.

21. Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 405–16.
22. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 359–69.
23. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4069–79.
24. Sisson JC, Shulkin BL, Esfandiari NH. Courses of malignant pheochromocytoma: Implications for therapy. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 505–11.
25. Lob KC, Fitzgerald PA, Matthay KK et al. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG): A comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 648–58.
26. Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P et al. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 683–99.
27. Nakane M, Takahashi S, Sekine I et al. Successful treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy containing anthracycline. *Ann Oncol* 2003; 14: 1449–51.
28. Chrousos GP, Kaltsas G, Ilias I et al. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 569–85.
29. Sausville EA, Tomaszewski JE, Ivy P. Clinical development of 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3: 377–83.
30. Kappes A, Vaccaro A, Kunnimalaiyaan M et al. Lithium ions: A novel treatment for pheochromocytomas and paragangliomas. *Surgery* 2007; 141: 161–5; discussion 165.
31. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: A clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 551–66.
32. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: Implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4505–9.
33. Joel T, Goswin Y, Herbert Chen et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions the oncologist 2008; 13 (7): 779–93.