

Захарычев В.Д.¹, Кротевиц М.С.²**АЛГОРИТМ ЛЕЧЕБНЫХ ПОДХОДОВ ПРИ НЕХРОМАФФИНОЙ ПАРААНГЛИОМЕ СРЕДОСТЕНИЯ**¹НМАПО «Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика» Минздрава Украины, 04112, г. Киев, Украина; ²Национальный институт рака, 03022, г. Киев, Украина

Проанализированы результаты различных методов радикального и паллиативного лечения 26 больных с внутриторакальной локализацией нехромаффинной параанглиомы, из которых у 24 опухоль локализовалась в переднем, у 1 — в заднем средостении и у 1 — в полости перикарда. У 25 наблюдавшихся нами пациентов морфологически была подтверждена злокачественная параанглиома. Хирургическое вмешательство предпринято у 17 пациентов, из них у 12 операция была составным этапом комплексного или комбинированного лечения, у 3 — самостоятельным лечением и у 2 закончилась пробной торакотомией. Комбинированное лечение, включавшее предоперационную лучевую терапию (ЛТ) с последующей операцией, проведено 6 пациентам. Комплексное лечение, проведенное 6 пациентам, включало неoadъювантную химиотерапию (ХТ), у 3 — в сочетании с ЛТ. У 5 из этих пациентов применена методика регионарного внутриартериального введения противоопухолевых химиопрепаратов. Больным с наличием отдаленных метастазов выполнено паллиативное лечение: 4 — ЛТ, 5 — ХТ. Таким образом, для радикального лечения злокачественной параанглиомы методом выбора должно быть комплексное лечение с неoadъювантной внутриартериальной регионарной ХТ.

Ключевые слова: средостение; злокачественная нехромаффинная параанглиома; хирургическое, комбинированное, комплексное лечение; внутриартериальная химиотерапия; лучевая терапия.

ALGORITHM OF TREATMENT APPROACHES IN MEDIASTINAL NON-CHROMAFFIN PARANGLIOMAS
Zakharychev V.D.¹, Krotevitch M.S.²

¹P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, 04112, Kiev, Ukraine; ²National Cancer Institute, 03022, Kiev, Ukraine

The results of different methods of radical and palliative treatment in 26 patients with intrathoracic localization of nechromaffinoid paraganglioma, 24 tumors were located in the front, one — in the posterior mediastinum, and one — in the pericardial cavity. Malignant paraganglioma was confirmed morphologically in 25 observed patients. Surgical intervention is undertaken in 17 patients, of whom 12 had surgery as an integral stage of complex or combined treatment, in 3 — self-treatment and 2 — experimental thoracotomy. Combined treatment including preoperative radiotherapy (RT) followed by surgery was undertaken by 6 patients. Comprehensive treatment including neoadjuvant chemotherapy (CT) was received by 6 patients and in combination with radiotherapy by 3 patients. In 5 of these patients the technique of regional intra-arterial administration of anticancer chemotherapy was used. Patients with the presence of distant metastases performed palliative treatment: 4 — LT, 5 — HT. Conclusion: for the radical treatment of malignant paraganglioma method of choice should be a comprehensive treatment with neoadjuvant intra-arterial regional chemotherapy.

Key words: mediastinum; malignant non-chromaffin paraganglioma, surgical, combined, complex treatment; intra-arterial chemotherapy; radiotherapy.

Параанглиома (ПА) — опухоль, исходящая из ткани нервных ганглиев симпатических и парасимпатических параанглиев. По классификации ВОЗ, ПА включены в группу параанглиом и гломусных опухолей. Термин «нехромаффинная параанглиома» применяется главным образом по отношению к опухолям из нехромаффинных параанглиев. Эти опухоли называют также зернистоклеточной, альвеолярной опухолью, карциноидом, хемодектомой. Злокачественная парасимпатическая параанглиома (злокачественная хемодектома) характеризуется медленным ростом и поздним метастазированием. Близость клеток ПА к нервным клеткам и волокнам свидетельствует не только об их генетическом, но и о функциональном родстве. Предполагается, что нехромаффинные ПА секретируют полипептидные гормоны, не являющиеся катехоламинами.

Наиболее часто их выявляют в области каротидного гломуса, яремной ямки, орбиты, в спинномозговом канале, забрюшинном пространстве. Имеются сообщения о более редкой их локализации: щитовидная железа, мочевого пузыря, предстательная железа, подвздошная область, легкие, сердце, средостение [1—7]. Особенностью этих опухолей считается их способность к мультифокальному росту [8—11]. Чаще эти опухоли идиопатические, но в литературе описаны семейные случаи, которые составляют 7—9% от всех ПА, наследуются они по аутосомно-доминантному типу [11, 12]. В связи с этим должно быть рекомендовано профилактическое клиническое и рентгенологическое обследование родственников пациента [12].

Внутригрудные ПА, локализующиеся преимущественно в средостении, — редкие опухоли, отличаются сложностью дооперационной диагностики и выбора адекватного метода лечения при наличии распространенного инфильтрирующего роста. Размер и локализация ПА средостения переменчивы, они нередко достигают больших размеров, преимуще-

Для корреспонденции: Захарычев Валерий Дмитриевич — д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии; 04112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, д. 9, e-mail: vusal_sh@mail.ru.

щественная локализация этих опухолей — переднее средостение, где источником их развития являются парааортальные парасимпатические ганглии [13]. Однако имеются сообщения о локализации ПГ в заднем средостении, происходящих, по-видимому, из паравerteбральной цепочки симпатических ганглиев [1, 4, 14].

Микроскопическое строение ПГ любой локализации однотипно. В зависимости от группировки клеток, количества стромы и сосудов выделяют альвеолярный (альвеолярно-трабекулярный), трабекулярный, ангиоматозный и солидный варианты ПГ, которые часто сочетаются в одной и той же опухоли, но обычно один из них является преобладающим.

Злокачественный вариант опухоли, по распространенному мнению, встречается редко [11, 14, 15], характеризуется выраженным инфильтрирующим ростом. Метастазы злокачественной ПГ появляются относительно поздно, вначале в регионарных лимфатических узлах, затем быстро наступает гематогенное метастазирование. Описаны наблюдения злокачественных ПГ с наличием множественных органных метастазов, включая легкие, печень, кости, головной мозг, орбиту [7, 15, 16].

По мнению В. Baysal и соавт. [8], критерий злокачественности ПГ основывается на клиническом прогрессировании заболевания более, чем на гистологической картине. ПГ без клеточной атипии может метастазировать в регионарные лимфатические узлы или отдаленные органы путем гематогенного распространения, хотя метастазы наблюдаются редко. Группа американских авторов [17] исследовали ангиогенез при феохромоцитоме и парагангиомах и пришли к заключению, что выраженная сосудистая сеть опухоли коррелирует с ее способностью к инвазивному росту и что ангиогенез опухоли может быть критерием оценки вероятности злокачественного поведения ПГ.

При локальном росте нехромоаффинной ПГ в средостении клиническая симптоматика длительное время минимальная и заболевание выявляется случайно на КТ или МРТ, выполняемых по поводу других заболеваний [11, 18, 19].

Выбор лечебной тактики при нехромоаффинных ПГ средостения обусловлен конкретными объективными данными. Радикальное удаление остается стандартом лечения из-за угрозы прогрессирующего роста опухоли и низкой чувствительности к химиотерапии (ХТ) или лучевой терапии (ЛТ) [20].

Основываясь на анализе собственного многолетнего клинического опыта и данных литературы, мы поставили задачу дать оценку результатам различных лечебных подходов и определить оптимальный метод лечения пациентов с злокачественными ПГ средостения, а также определить основные прогностические факторы изучаемой категории пациентов.

Материал и методы

В отделении торакальной онкологии Национального института рака с 1968 по 2012 г. под наблюдением находились 26 больных с внутригрудной локализацией ПГ, из которых 25 с локализацией в средостении (24 в переднем и 1 в заднем).

Отмечено примерно одинаковое распределение больных по полу — 14 женщин и 12 мужчин. Воз-

раст пациентов колебался от 14 до 74 лет. Все больные прошли полное клиническое обследование с широким применением инструментальных методов, включая КТ, эндоскопическое, функциональное и цитоморфологическое исследования. Диагностические операции (парастернальная медиастинотомия, торакотомия, биопсия увеличенных периферических лимфатических узлов) выполнены у 13 больных. У 10 из них верифицирована злокачественная ПГ. Трансторакальная пункционная биопсия опухоли для цитологического исследования произведена у 13 пациентов.

Хирургическое вмешательство предпринято у 17 пациентов, из них у 12 операция была составным этапом комплексного или комбинированного лечения, у 3 — самостоятельным лечением и у 2 закончилась пробной торакотомией. Комбинированное лечение, включавшее предоперационную ЛТ с последующей операцией, проведено 6 пациентам. Комплексное лечение, проведенное 6 пациентам, включало неоадьювантную ХТ, у 3 — в сочетании с ЛТ. У 5 из этих пациентов применена методика регионарного внутриартериального введения противоопухолевых химиопрепаратов. Больным с наличием отдаленных метастазов выполнено паллиативное лечение: 4 ЛТ, 5 самостоятельная полихимиотерапия (ПХТ).

Дистанционную ЛТ проводили на аппаратах РОКУС-АМ или Таратрон-Элит 80 с источником излучения $Co\ 60$; разовая очаговая доза 2,0 Гр, суммарная очаговая доза до 40,0 Гр.

Результаты и обсуждение

Большинство наших пациентов — 17(65,4%) поступили в клинику с распространенным опухолевым процессом: у 8 (30,8%) выявлены дистантные метастазы (у 4 в шейно-надключичные лимфатические узлы, у 4 в легкие, плевру, из них у 2 в кости). Однако отдельные сообщения в литературе свидетельствуют, что метастазы при ПГ наблюдаются редко — около 5—10% наблюдений [4, 9].

У наших больных ПГ средостения по клиническим стадиям были распределены: I (T1N0M0) — 1, II (T2N0M0) — 5, III (T3N0M0) — 11, IV — наличие отдаленных метастазов (M1) — 8 и (T4N2M0) — 1.

Клиническая картина нехромоаффинной ПГ средостения зависит от степени распространенности опухоли, ее локализации и способности к инфильтрирующему росту. При злокачественных вариантах ПГ, локализующихся в переднем средостении, преобладают симптомы компрессионного синдрома, включая синдром сдавления верхней полой вены, что отмечалось у большинства наблюдаемых нами пациентов. ПГ средостения могут быть локально инвазивными, прорастать аорту и ее ветви, легочную артерию, перикард, сердце, что обуславливает клиническую симптоматику.

Из субъективных симптомов, наиболее часто заставляющих наших пациентов обращаться за медицинской помощью, отмечались боли в груди, за грудиной в области сердца (у 23). М. Brown и соавт. [9] описали случай ПГ переднего средостения, выявленный при коронарной ангиографии, проведенной по поводу атипичной боли в области сердца и одышки. Кровоснабжение опухоли осуществлялось ветвями коронарных артерий.

Основным методом распознавания опухоли остается рутинное рентгенологическое исследование, позволяющее определить наличие патологической тени в средостении, преимущественно в переднем верхнем его отделе. Размеры, конфигурация и локализация тенеобразования во многом обуславливаются типом роста опухоли — инкапсулированным (доброкачественным) или инфильтрирующим (злокачественным). Для доброкачественных ПГ характерно наличие односторонне расположенной парамедиастинальной тени, округлой или несколько продолговатой формы, средней интенсивности, с ровными четкими контурами. В боковой проекции ПГ локализируются вблизи дуги аорты, занимая передний или средний отделы средостения, редко — задний. Злокачественные опухоли обычно расположены за грудной срединно, обуславливая рентгенологически определяемое расширение срединной тени в верхнем отделе, контуры тени четкие, местами неровные.

КТ или МРТ средостения позволяют определить истинное расположение опухоли, вовлечение соседних структур и анатомических образований в патологический процесс.

Специфичным исследованием для ПГ является скintiграфия с ^{123}I - или ^{131}I -метайод-бензилгуанидином (MIBG-скintiграфия). MIBG накапливается значительно больше в злокачественных ПГ в отличие от доброкачественных, обеспечивая тем самым диагностический критерий дифференцировки этих опухолей [19, 20]. MIBG-скintiграфия в сочетании с КТ-исследованием обеспечивает анатомическую и функциональную информацию с хорошей чувствительностью (80—90%) и специфичностью (95—100%) [19].

Дооперационный диагноз верифицируется цитологическим исследованием материала, полученного при иголевой биопсии опухоли или при медиастиноскопии. По мнению R. Rana и соавт. [21], цитологические особенности достаточно убедительны при диагностике ПГ. Однако при цитологическом исследовании материала пункционной биопсии опухоли 13 наших пациентов ни в одном случае не установлен правильный морфологический диагноз. Лишь у 1 пациентки при иммуногистохимическом исследовании пунктата опухоли была диагностирована злокачественная ПГ.

Характер роста ПГ предопределяет возможность радикального ее удаления. По мнению большинства авторов, лечение ПГ средостения должно быть хирургическим, за исключением злокачественных вариантов с наличием отдаленных метастазов. При инфильтрирующем росте опухоли и подрастании ее к магистральным сосудам, сердцу, трахее радикальное удаление опухоли оказывается невозможным или сопряжено со значительными техническими трудностями и возможными тяжелыми интраоперационными осложнениями. С. Andrade и соавт. [5] описали случай ПГ, локализующейся в ортопульмональном окне, хирургическое удаление которой осложнилось массивным кровотечением, остановленным только тампонадой плевральной полости. К. Williams и соавт. [23] приводят наблюдение ПГ среднего средостения, распространявшейся интраперикардиально, плотно сращенной с аортой у основания правой коронарной артерии. Выделение опухоли осложнилось острой массивной геморрагией до 4 л крови.

Из 26 наших больных различные методы лечения предприняты у 24. Операции выполнены у 17 больных, из них радикальные операции у 13, паллиативные у 2 и пробные торакотомии у 2. Из числа радикальных операций у 7 пациентов вместе с удалением опухоли произведена резекция соседних анатомических структур (легкое, перикард, левая плечеголовая вена). Лишь у 3 больных лечение ограничилось самостоятельной радикальной операцией. Из этих больных 1 прожил 34 мес и 1 наблюдается после операции 36,9 мес. Комбинированное лечение (предоперационная ЛТ и операция) проведено 6 и комплексное лечение (неoadьювантная ХТ или ХТ в сочетании с ЛТ) — 6 больным. Осложнений во время и после операций не было.

По мнению M. Brown [8], продолжительность жизни больных не зависит даже от радикальности (полного или частичного) удаления ПГ и составляет от 3 до 13 лет. В наблюдении автора после частичного удаления ПГ средостения больной жил в течение 14 лет без прогрессирования. В наблюдении L. Mancini и F. Roncaroli [17] больной со злокачественной ПГ средостения был жив через 27 лет после хирургического удаления опухоли. Вместе с тем имеются сообщения о развитии метастазов после полного удаления опухоли спустя длительные сроки [21].

Отношение к ЛТ при неоперабельных ПГ противоречиво — от оценки метода как эффективного, позволяющего авторам [1] рекомендовать включать облучение в комбинированное лечение злокачественных ПГ, до негативного [15]. Нам представляется возможным найти объяснение столь противоречивых суждений разнообразием гистологических типов ПГ. Исходя из наших наблюдений, мы можем отметить умеренную чувствительность ПГ к ЛТ. У большинства больных, которым была предпринята ЛТ в качестве предоперационного или самостоятельного лечения, выявлено прогрессирование опухолевого роста. Лишь 1 больной после радикального удаления ПГ с предоперационной ЛТ наблюдается без прогрессирования опухоли более 6 лет, 5 пациентов умерли от пролонгации заболевания в сроки от 5,5 до 48 мес, средняя продолжительность их жизни после лечения составила 32,7 мес. После пробной торакотомии с предоперационной ЛТ пациентка прожила более 3 лет и еще 1 пациентка после паллиативного удаления опухоли с пред- и послеоперационным облучением средостения жила 21 мес.

О применении ХТ в лечении злокачественных ПГ имеются единичные сообщения [3, 15, 16]. А. Argiris и соавт. [24], применяя при метастатической форме ПГ химиотерапию циклофосфаном, доксорубицином и дакарбазином, отметили выраженное клиническое улучшение, но при этом не выявили значительных изменений опухоли на КТ; пациент наблюдался без прогрессирования заболевания 24 мес. Временное улучшение лабораторных данных и уменьшение на 20% размеров метастазов в печени в результате применения циклофосфана, винкристина и дакарбазина у больного злокачественной метастазирующей ПГ наблюдали S. Kimura и соавт. [15]. По опыту H. Huang и соавт. [25], применявших этот режим ХТ у пациентов злокачественными ПГ, получен убедительный паллиативный эффект с медианой выживания 3,3 года.

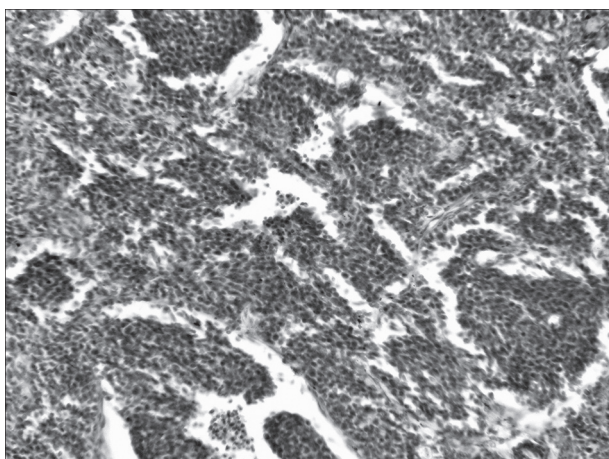


Рис. 1. Злокачественная низкодифференцированная опухоль — параганглиома.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

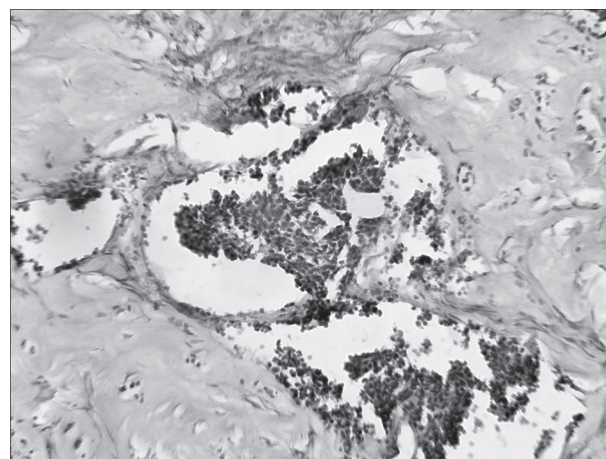


Рис. 3. Лечебный патоморфоз в виде крупноочаговых некрозов ткани опухоли.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

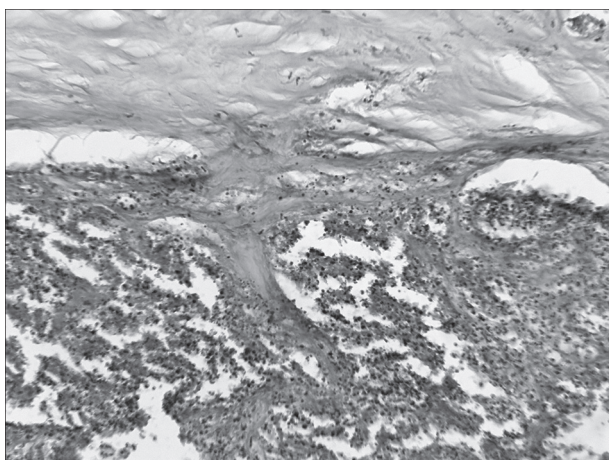


Рис. 2. Лечебный патоморфоз в виде крупноочаговых некрозов ткани опухоли.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

По нашим наблюдениям, позитивный непосредственный эффект и лучшие результаты безрецидивного выживания больных с ПГ получен от проводимого лечения с ХТ. Значительное уменьшение как клинических симптомов компрессионного синдрома (включая синдром сдавления верхней полой вены), так и рентгенологически регистрируемых размеров опухоли в средостении достигнуто в результате проводимой внутриартериальной регионарной ПХТ. Злокачественная ПГ у большинства больных оказалась чувствительной к ХТ, проводимой несколькими блоками, включавшими цисплатин, циклофосфан, винкристин и дакарбазин, у отдельных пациентов добавлялся доксорубицин или ластед. Продолжительность жизни пациентов после проведенного комплексного лечения с использованием указанных химиопрепаратов составила от 23 мес до 8 лет 7 мес, 2 больных продолжают наблюдаться в течение 83 и 104,6 мес. Средняя продолжительность жизни в этой группе пациентов составила 58,3 мес.

Приводим одно из наших наблюдений. Больная М., 31 год, поступила в отделение опухолей органов грудной полости 3.12.07 с диагнозом: опухоль средостения. Тимома? На момент поступления больная предъявляла жалобы на сухой кашель, одышку при физической нагрузке, боли в правой половине грудной клетки, повышение температуры тела до $37,5^{\circ}\text{C}$ по вечерам, кожный зуд. Для верификации диагноза дважды выполнялась трансторакальная пункционная биопсия опухоли средостения, однако кроме данных о злокачественной опухоли уточняющей информации получено не было. 6.12.07 выполнена диагностическая торакотомия справа, биопсия опухоли, катетеризация обеих внутренних грудных артерий. На основании данных патогистологического (рис. 1) и иммуногистохимического исследований, а также данных спиральной КТ был установлен клинический диагноз: злокачественная ПГ средостения. Метастазы опухоли в лимфатические узлы корня правого легкого, паратрахеальные лимфатические узлы.

С 18.12 по 21.12.07 пациентка получила цикл внутриартериальной ПХ по схеме цисплатин + ластет + винкристин. С января по май 2008 г. с интервалом в три недели было проведено еще 4 цикла системной ПХТ по аналогичной схеме, так как катетеры в обеих внутренних грудных артериях были тромбированы, несмотря на профилактическую гепаринотерапию. Курс ПХТ больная перенесла удовлетворительно. 26.05.08 больная оперирована. Выполнено удаление опухоли средостения с резекцией верхней доли левого легкого, резекцией перикарда, тотальной медиастинальной лимфодиссекцией. По данным патогистологического исследования удаленной опухоли — злокачественная ПГ с выраженным лечебным патоморфозом, объем жизнеспособной опухолевой ткани составил 23,7% (рис. 2, 3). Через 10 дней после операции больная выписана по месту жительства в удовлетворительном состоянии.

Через 3 мес, при контрольном осмотре выявлено прогрессирование заболевания — увеличение шейно-надключичных лимфатических узлов справа до 1,5—2 см, солитарный метастаз в S5 печени до 5 см

в диаметре. Выполнена широкая лимфодиссекция шейно-надключичной области справа. В удаленных лимфатических узлах подтверждено наличие метастазов злокачественной ПГ. Проведен цикл ПХТ по схеме ифосфамид + доксорубин. В дальнейшем пациентка получила 5 циклов ПХТ по идентичной схеме в ООД по месту жительства. 25.06.09 больная оперирована по поводу метастаза в печень. Выполнена резекция S5 печени с метастазом злокачественной ПГ. Заключение гистологического исследования: в печени, в лимфатических узлах разрастание низкодифференцированной опухоли — злокачественная ПГ.

В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное, данных в отношении прогрессирования заболевания нет.

Накопленный собственный материал позволяет сделать следующие выводы:

1. Нехромаффинная ПГ средостения развивается с одинаковой частотой как у мужчин, так и женщин, не зависит от возраста пациентов.

2. У 25 из 26 наблюдавшихся пациентов были гистологически подтвержденные злокачественные ПГ, что позволяет нам не согласиться с имеющимися в литературе утверждениями о большой редкости злокачественных вариантов ПГ средостения.

3. Уточненная дооперационная диагностика ПГ средостения очень трудна и возможна лишь при гистологическом (иммуногистохимическом) исследовании биопсийного или операционного материала опухоли.

4. Преимущественная локализация ПГ в средостении — передний отдел, верхний этаж, в области дуги аорты и магистральных венозных стволов средостения.

5. Для злокачественных ПГ средостения характерным является инфильтрирующий рост, врастание в соседние анатомические структуры, высокая плотность васкуляризации, быстрый рост опухоли и способность к метастазированию.

6. Большинство гистологических вариантов злокачественной ПГ средостения умеренно чувствительны к ионизирующему облучению. ЛТ оказывает паллиативный лечебный эффект.

7. Противоопухолевая ХТ, включающая цисплатин, винкристин, дакарбазин, циклофосфан, оказывает выраженное лечебное действие на большинство вариантов злокачественной ПГ. Неoadьювантная внутриартериальная регионарная ХТ является методом выбора в комплексном лечении злокачественной ПГ средостения.

ЛИТЕРАТУРА

- Захарычев В.Д., Ганул А.В., Галахин К.А. и др. Внутригрудные нехромаффинные параганглиомы (хемодектомы). *Онкология*. 2005; 7 (1): 79—85.
- Кармазовский Г.Г., Коростелев А.Н., Дубова Е.А., Туманова У.Н. Параганглиома сердца. *Хирургия*. 2011; 1: 61—4.
- Седых С.А., Тепляков В.В., Епифанов С.В. и др. Диагностика и лечение злокачественной параганглиомы подвздошно-паховой области. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 36 (6): 78—82.
- Cha R., Rainear K., Paczolt E., Mahapatro D. Cardiac paraganglioma in New Jersey. *N. J. Med.* 1997; 94(7): 35—7.
- Shapiro B., Gonzales E., Weissman A. et al. Malignant paraganglioma of the prostate: case report, depiction by meta-

- iodobenzylguanidine scintigraphy and review of the literature. *J. Nucl. Med.* 1997; 41(1): 36—41.
- Shono T., Sakai H., Minami Y. et al. Paraganglioma of urinary bladder: a case report and review of the Japanese literature. *Urol. Int.* 1999; 62 (2): 102—5.
- Stanulla H. Intrathoracal nonchromaffin paragangliomas (chemodectomas) (author's transl). *Zbl. Allg. Pathol.* 1982; 126 (1—2): 151—6.
- Baysal B.E., Farr J.E., Rubinstein W.S. et al. Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffin paragangliomas, on chromosome 11q22. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; Jan 60(1): 121—32.
- Brown M.L., Zayas G.E., Abel M.D. et al. Mediastinal paragangliomas: The Mayo clinic experience. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 946—51.
- Hoffmann J., Krober S.M., Hahn U. et al. Polytopic manifestations of paragangliomas. Diagnosis, differential diagnosis and indications for therapy. *Cancer*. 1997; 79(2): 398—402.
- Rao A.B., Koeller K.K., Adair C.F. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1999; 19: 1605—32.
- Perel Y., Schlumberger M., Marguerite G. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a report of 24 cases of the French Society of Pediatric Oncology. *Pediatr Hematol. Oncol.* 1997; 14(5): 413—22.
- Дедков И.П., Захарычев В.Д. Первичные новообразования средостения. Киев, Здоров'я, 1982.
- Mancini L., Roncaroli F. Malignant paraganglioma of the posterior mediastinum with 27 years follow-up. *Pathologica*. 1997; 98 (2): 184—8.
- Tomita H., Yamashita H., Tamaki N. Malignant paraganglioma with intracranial metastasis: a case report. *No Shinkei Geka*. 1996; 24(11): 1045—8.
- Kimura S., Iwai M., Fukuda T. et al. Combination chemotherapy for malignant paraganglioma. *Intern. Med.* 1997; 36 (1): 35—9.
- Liu Q., Djuricin G, Staren E.D., et al. Tumor angiogenesis in pheochromocytomas and paragangliomas. *Surgery*. 1996; 120(6): 938—42.
- Ilias I., Pecack K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol.* 2004; 89 (2): 479—91.
- Maurea S., Cuocolo A., Reynolds J.C. et al. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. *J. Nucl. Med.* 1996; 40(4): 365—71.
- Wald O., Shapira O.M., Murar A., Ishar U. Paraganglioma of the mediastinum: challenges in diagnosis and surgical management. *J. Cardiovasc. Surg.* 2010; 5: 19—23.
- Rana R.S., Dey P., Das A. Fine needle aspiration cytology of extra-adrenal paragangliomas. *Cytopathology*. 1997; 8(2): 108—13.
- Andrade C.F., Camargo S.M., Zachet M. et al. Nonfunctioning paraganglioma of the aortopulmonary window. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75 (6): 1950—1.
- Williams K.S., Temeck B.K., Pass H.I. Intrapercardial pheochromocytoma complicated by massive intraoperativ hemorrhage. *Southern Med. J.* 1994; 87 (11): 1164—7.
- Argiris A., Mellot A., Spies S. PET scan assessment of chemotherapy response in metastatic paraganglioma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2003; 26 (6): 563—6.
- Huang H., Abraham J., Hung E. et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine/ recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer*. 2008; 113 (8): 2020—8.

REFERENCES

- Zakharychev V.D., Ganul A.V., Galakhin K.A. et al. Intra chest non-chromaffin paragangliomas (chemodectomas). *Oncology*. 2005; 7 (1): 79—85.

2. Karmazovskiy G.G., Korostelev A.N., Dubova E.A., Tumanova U.N. Paragangliom of heart. *Surgery* 2011; 1: 61—4.
3. Sedykh S.A., Teplyakov V.V., Epifanov S.V. et al. Diagnostics and treatment malignant paragangliomas inguinal regions. *Sibirskiy onkologicheskii zurnal*. 2009; 36 (6): 78—82. (in Russian)
4. Cha R., Rainear K., Paczolt E., Mahapatro D. Cardiac paraganglioma in New Jersey. *N. J. Med.* 1997; 94(7): 35—7.
5. Shapiro B., Gonzales E., Weissman A. et al. Malignant paraganglioma of the prostate: case report, depiction by metaiodobenzylguanidine scintigraphy and review of the literature. *J. Nucl. Med.* 1997; 41(1): 36—41.
6. Shono T., Sakai H., Minami Y. et al. Paraganglioma of urinary bladder: a case report and review of the Japanese literature. *Urol. Int.* 1999; 62 (2): 102—5.
7. Stanulla H. Intrathoracal nonchromaffin paragangliomas (chemodectomas) (author's transl). *Zbl. Allg. Pathol.* 1982; 126 (1—2): 151—6.
8. Baysal B.E., Farr J.E., Rubinstein W.S. et al. Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffin paragangliomas, on chromosome 11q22. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; Jan 60(1): 121—32.
9. Brown M.L., Zayas G.E., Abel M.D. et al. Mediastinal paragangliomas: The Mayo clinic experience. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 946—51.
10. Hoffmann J., Krober S.M., Hahn U. et al. Polytopic manifestations of paragangliomas. Diagnosis, differential diagnosis and indications for therapy. *Cancer*. 1997; 79(2): 398—402.
11. Rao A.B., Koeller K.K., Adair C.F. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1999; 19: 1605—32.
12. Perel Y., Schlumberger M., Marguerite G. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a report of 24 cases of the French Society of Pediatric Oncology. *Pediatr Hematol. Oncol.* 1997; 14(5): 413—22.
13. Dedkov I.P., Zakharychev V.D. *Primary new growths of a Mediastinum. [Pervichnye novoobrazovaniya sredosteniya]*. Kiev. Zdorov'ya, 1982. (in Russian)
14. Mancini L., Roncaroli F. Malignant paraganglioma of the posterior mediastinum with 27 years follow-up. *Pathologica*. 1997; 98 (2): 184—8.
15. Tomita H., Yamashita H., Tamaki N. Malignant paraganglioma with intracranial metastasis: a case report. *No Shinkei Geka*. 1996; 24(11): 1045—8.
16. Kimura S., Iwai M., Fukuda T. et al. Combination chemotherapy for malignant paragangliom. *Intern. Med.* 1997; 36 (1): 35—9.
17. Liu Q., Djuricin G., Staren E.D., et al. Tumor angiogenesis in pheochromocytomas and paragangliomas. *Surgery*. 1996; 120(6): 938—42.
18. Ilias I., Pecack K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol.* 2004; 89 (2): 479—91.
19. Maurea S., Cuocolo A., Reynolds J.C. et al. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. *J. Nucl. Med.* 1996; 40(4): 365—71.
20. Wald O., Shapira O.M., Murar A., Ishar U. Paraganglioma of the mediastinum: challenges in diagnosis and surgical management. *J. Cardiovasc. Surg.* 2010; 5: 19—23.
21. Rana RS, Dey P, Das A. Fine needle aspiration cytology of extra-adrenal paragangliomas. *Cytopathology*. 1997; 8(2): 108—13.
22. Andrade C.F., Camargo S.M., Zachet M. et al. Nonfunctioning paraganglioma of the aortopulmonary window. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75 (6): 1950—1.
23. Williams K.S., Temeck B.K., Pass H.I. Intrapericardial pheochromocytoma complicated by massive intraoperativ hemorrhage. *Southern Med. J.* 1994; 87 (11): 1164—7.
24. Argiris A., Mellot A., Spies S. PET scan assessment of chemotherapy response in metastatic paraganglioma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2003; 26 (6): 563—6.
25. Huang H., Abraham J., Hung E. et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine/ recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer*. 2008; 113 (8): 2020—8.

Поступила 01.03.14

Received 01.03.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.33-006.04-033:611.95]-085.37-036.8

Титов К.С., Демидов Л.В., Шубина И.Ж., Киселевский М.В.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ВНУТРИБРЮШИНОЙ КЛЕТОЧНОЙ И ИЛ-2-ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫМИ АСЦИТНЫМИ ФОРМАМИ РАКА ЖЕЛУДКА

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва

Наиболее часто течение рака желудка сопровождается канцероматоз брюшины с опухолевым (метастатическим) асцитом (до 25%), что является жизнеугрожающими осложнениями опухолевого процесса, нередко рецидивируя после системной лекарственной терапии, которая не всегда вызывает длительные ремиссии, а также сопровождается выраженными побочными эффектами. Внутривнутрибрюшинная иммунотерапия метастатических асцитов интерлейкином-2 (ИЛ-2) в комбинации с аллогенными (донорскими) лимфокинактивированными киллерами и ИЛ-2 в монорежиме характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью у больных раком желудка. Объективный эффект данного лечения составил 50,0 и 42, % соответственно. Предложенный вид иммунотерапии может рассматриваться как один из этапов комбинированного лекарственного лечения больных, имеет хорошую переносимость и улучшает качество их жизни.

Ключевые слова: рак желудка; канцероматоз брюшины; опухолевые асциты; интерлейкин-2; лимфокинактивированные киллеры; внутривнутрибрюшинная иммунотерапия.