

Феохромоцитомы: клинические рекомендации I Международного симпозиума (ISP)

Karel Pacak, Graeme Eisenhofer, Hakan Ahlman, Stefan R. Bornstein, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Ashley B. Grossman, Noriko Kimura, Massimo Mannelli, Anne Marie McNicol and Arthur S. Tischler

Подготовлено и переведено по материалам I Международного Симпозиума Бельцевичем Д.Г.

РЕЗЮМЕ

В рамках I Международного симпозиума по феохромоцитоме (ISP), проведенного в октябре 2005, была обсуждена концепция в отношении катехоламин-продуцирующих опухолей. Были выработаны рекомендации по биохимической и топической диагностике, генетическому обследованию и лечению. В качестве главного диагностического теста и самого точного метода скрининга было рекомендовано определение плазменных или мочевых фракций метанефринов; доверительные интервалы значений метанефринов продемонстрировали наибольшую чувствительность и специфичность. Выбор методов топической диагностики должен основываться на принципе клинической целесообразности. Предоперационная фармакологическая блокада при феохромоцитоме признана обязательной. Генетическое тестирование больных является необходимым в связи с тем, что приблизительно четверть наблюдений феохромоцитом являются результатом герминальных мутаций в пяти вероятных генах; тем не менее этот метод должен применяться по клиническим показаниям, т.к. в настоящее время проверка каждого гена у каждого пациента экономически неэффективна. Показания к конкретному варианту генетического исследования формируются на основании оценки опухолевой локализации, множественности опухолевого поражения, наличия метастазов и типу преобладающей гормональной секреции. Важными проблемами, требующими дальнейшего решения, являются отсутствие адекватных методов дифференциального диагноза злокачественных и доброкачественных опухолей и неудовлетворительные результаты лечения злокачественных опухолей.

ВВЕДЕНИЕ

Классификация эндокринных опухолей ВОЗ (2004) определяет феохромоцитому как опухоль из хромоафинных клеток мозгового слоя надпочечника, продуцирующую катехоламины – надпочечниковая параганглиома. Вненадпочечниковые опухоли симпатических и парасимпатических параганглиев классифицированы как вненадпочечниковые параганглиомы. Несмотря на произвольность такой номенклатуры, она подчеркивает схожесть свойств этих опухолей независимо от их

локализации. В отличие от надпочечниковых и вненадпочечниковых симпатических параганглиом, парасимпатические параганглиомы (в основном локализующиеся в шейно-головном отделе) редко вырабатывают существенные, с клинической точки зрения, количества катехоламинов.

Значительные изменения в понимании генетики и биологии этих опухолей с одной стороны, бурное развитие аналитической химии, генетики, молекулярной биологии, биотехнологии и ядерной медицины с другой – привели в последнее время к значительному улучшению результатов как топической и лабораторной диагностики, так и лечения больных с феохромоцитомой. Неэффективность лечения злокачественных опухолей, неадекватность дифференциального диагноза злокачественных и доброкачественных опухолей являются причиной отсутствия единого мнения по вопросам применения новейших научно-медицинских достижений. Важной нерешенной проблемой остается улучшение результатов диагностики, лечения и прогноза у больных с феохромоцитомой.

В данной статье рассматриваются возможные пути развития и рекомендации для улучшения клинической диагностики и лечения пациентов с катехоламин-секретирующими параганглиомами; обсуждение проведено в рамках I Международного симпозиума по феохромоцитоме (ISP), проведенного 20–23 октября 2005 в Bethesda, MD, США. В форме рекомендаций изложены положения, которые должны способствовать решению основных актуальных проблем (блок 1). Эти положения сформулированы ключевыми лидерами в указанной сфере медицины на основании анализа репрезентативных групп пациентов. Более подробное обсуждение последовательно изложено ниже.

Учитывая отсутствие больших рандомизированных, двойных слепых, мультицентрических клинических исследований, предлагаемые экспертные рекомендации представляются ценным практическим руководством к действию для клиницистов. В результате обсуждения стало ясно, что изложенные рекомендации зависят от соответствующих международных отличий в лечебных и диагностических подходах. Рекомендации могут быть дополнены, являются клиническим мнением и не могут считаться неизменной догмой.

Блок 1. Нерешенные проблемы при феохромоцитоме и параганглиомах

БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Какие биохимические исследования являются предпочтительными для исключения и подтверждения хромаффинной опухоли? Какие финансовые аспекты необходимо учитывать?

Какие факторы и лекарственные взаимодействия необходимо учитывать, чтобы минимизировать число ложно-положительных результатов при биохимическом исследовании?

ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

При каких симптомах показано применение методов топической диагностики?

Какой алгоритм топической диагностики должен быть применен при хромаффинных опухолях?

ГЕНЕТИКА

Все ли пациенты с феохромоцитомой и параганглиомами должны быть обследованы на предмет типичных генетических изменений, или эти исследования должны быть выборочными?

Какие финансовые соображения необходимо учесть при генетическом исследовании?

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Каковы основные принципы ведения больных в до-, интра- и послеоперационном периоде?

Какие препараты и в каких дозах должны использоваться, и какие клинические параметры должны учитываться?

Какие хирургические доступы должны быть рассмотрены для надпочечниковых и вненадпочечниковых опухолей?

Какой метод оптимален для наблюдения пациентов после хирургического лечения?

МОРФОЛОГИЯ

Какую из стратегий необходимо рассматривать для определения высокого риска рецидива и/или метастазирования опухоли?

Можно ли использовать морфологическое исследование для диагностики генетических нарушений?

Какие вспомогательные иммуногистохимические исследования должны быть выполнены для оценки фенотипического риска?

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ФЕОХРОМОЦИТОМА И ПАРАГАНГЛИОМА

Чем можно помочь пациентам со злокачественными опухолями?

Есть ли необходимость в использовании химиотерапии или радионуклидного лечения с применением метайодбензилгуанидина? Можно ли добиться

улучшения результатов адьювантной терапии, если учитывать индивидуальные опухолевые характеристики?

Какие новые подходы необходимо применить для выявления новых направлений в лечении хромаффинных опухолей?

БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

В качестве причины гипертонии феохромоцитомы и вненадпочечниковые параганглиомы зачастую бывают пропущены, что связано с их редкой встречаемостью. Тем не менее эти опухоли должны быть исключены при первичной диагностике гипертонии. Наиболее широко используемым методом является определение мочевого экскреции катехоламинов и их метаболитов, также используется измерение уровня катехоламинов в плазме (1–3).

Предыдущие рекомендации о предпочтительных биохимических исследованиях при феохромоцитоме в большей степени основаны на эмпирическом опыте, чем на принципе доказательной медицины. В настоящий момент эти рекомендации пересматриваются в свете новых технических достижений и изменения патогенетического понимания метаболизма катехоламинов [4]. В настоящий момент известно, что катехоламины внутри хромаффинных клеток метаболизируются в неактивные метилированные производные (адреналин в метанефрин, норадреналин в норметанефрин). Внутриопухолевый процесс метилирования катехоламинов происходит постоянно и не зависит от времени выброса катехоламинов в сосудистое русло. Исследования, проведенные в соответствии с этой концепцией, показали, что фракционированное определение метанефринов (то есть раздельное определение метанефрина и норметанефрина) в моче или плазме обладает наибольшей диагностической чувствительностью по отношению к изначальному (т.е. истинному опухолевому) количеству катехоламинов [5–11].

Исходя из вышеуказанных исследований, основной рекомендацией, поддерживаемой ISP, является необходимость измерения фракционированных метилированных производных катехоламинов в плазме и/или моче (зависит от доступности теста). В настоящий момент отсутствует единое мнение о предпочтительности мочевого или плазменного определения уровня фракционированных метанефринов. Метанефрины плазмы определяются, как правило, в свободной форме (как и при продукции опухоли), тогда как мочевые фракции представлены конъюгированными сульфатными формами в результате реакции с желудочно-кишечными ферментами. Таким образом, уровень экскреции метанефринов определяется после деконъюгации. Это является объяснением того, что в некоторых исследованиях отмечают диагностические преимущества плазменного измерения по сравнению с мочевого экскрецией [8,11]. Тем не менее, выявленные различия, несущественны по сравнению с преимуществами любого метода определения фракционированных метанефринов по отношению к ранее используемым методам определения катехоламинов. Гораздо важнее при выборе того или иного метода определения фракционированных метанефринов учитывать факторы, приведенные в Блоке 2.

Мочевые метанефрины	Свободные метанефрины плазмы
Определение уровня метанефринов выполняется после этапа деконъюгации, в значительной степени отражает уровень конъюгированных, а не свободных метаболитов	Отражают уровень свободных метаболитов, произведенных в опухоли
Хорошо изученный, широко используемый тест	Относительно новый метод с постоянно улучшаемыми характеристиками
Концентрация в моче (200–2000 нмоль/л) определяется относительно легко	Концентрация в плазме (0,1–0,5 нмоль/л) затруднительна для анализа
Сбор мочи в течение 24 часов обременителен для больного	Метод относительно удобен для пациентов
Возможны проблемы с определением суточного диуреза	Забор крови и определение концентрации достаточно надежны
Трудно оценить влияние функции симпато-адреналовой системы и диеты	Легко контролировать влияние симпатоадреналовой системы и диеты
У детей 24-часовой сбор мочи сложен, затруднительна интерпретация результатов суточной экскреции из-за отсутствия возрастных референсных значений	У детей забор крови связан со стрессом, однако результаты легче интерпретировать без принятых возрастных референсных значений
Проведение теста не используется у пациентов с ХПН	Метод может быть использован у больных с ХПН

Блок 2. Факторы, влияющие на выбор метода измерения фракционированных метанефринов при феохромоцитоме и параганглиоме

В результате обсуждения на сессии по биохимической диагностике выработаны две рекомендации:

- референсные значения для плазменных и мочевых фракционированных метанефринов должны прежде всего гарантировать оптимальную диагностическую чувствительность, специфичность теста оценивается во вторую очередь. Это объясняется опасностью смертельных последствий пропущенного диагноза;

- диагностический алгоритм не должен упрощаться однозначной интерпретацией метода (когда результат признается положительным или отрицательным). Необходимо использовать повторные исследования, опирающиеся на динамический характер гормональных показателей.

Последняя рекомендация базируется на признании того, что высокая чувствительность неизменно связана с ухудшением специфичности, значительно повышая число ложноположительных результатов. Принятие серьезных лечебных решений должно базироваться на степени превышения верхней границы референсных значений. Незначительное превышение верхней границы нормальных значений как плазменных, так и мочевых фракционированных метанефринов связано с незначительной вероятностью феохромоцитомы, в то время как четырехкратное превышение ассоциируется с почти 100%-ой вероятностью опухоли (12). Фактический уровень повышения метилированных производных катехоламинов должен использоваться для определения показаний к дальнейшему топическому обследованию.

Общим мнением экспертов является необходимость дальнейшей топической диагностики при вероятности ложноположительного заключения. Тем не менее, отсут-

ствует единое понимание о методах, которые стоит предпочесть. Несмотря на необходимость топического диагноза, необходимо рассмотреть возможные причины, повлиявшие на появление ложноположительного результата. Например, сидячее положение при заборе крови является фактором, повышающим вероятность ложноположительного результата, поэтому рекомендован забор крови в положении лежа.

ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Группа экспертов ISP пришла к четкому заключению, что топическая диагностика феохромоцитомы или параганглиомы может быть начата только в случае клинической необходимости и обоснованного подозрения на хромаффинную опухоль. Если такие подозрения связаны с повышенным уровнем катехоламинов, то результаты должны значительно превышать нормальные значения. У пациентов с наследственным предрасположением или наличием феохромоцитомы в анамнезе – даже сомнительные результаты гормонального исследования являются показанием к топической диагностике.

В отношении топической диагностики являются важными следующие соображения:

- в результате изучения наследственной предрасположенности к феохромоцитоме и параганглиоме выявлены гены, являющиеся причиной заболевания (см. ниже), при их генетической верификации – установлены показания к ранней топической диагностике, которая позволяет выявлять опухоли, небольшие по размеру и в нетипичных местах;

- из-за широкого распространения методов топической диагностики инциденталомы надпочечников стали клинической проблемой, при которой необходимо исключение хромаффинной природы опухоли независимо от клинических проявлений;

- понимание природы надпочечниковой и вненадпочечниковой локализации опухоли при различном генотипе и фенотипе обуславливает выбор определенного топического алгоритма обследования, что уменьшает необоснованные затраты, лучевую нагрузку и время, требуемое для выявления опухоли.

КТ и МРТ являются равноправными методами при выборе способа первичной диагностики, кроме детей, беременных и пациентов с аллергией. Общим мнением является то, что первичное исследование сосредоточено на брюшной полости и малом тазе. Если опухоль не найдена, то необходимо исследование грудной клетки и шеи. Необходимо понимать, что при такой тактике метастатическое поражение трубчатых костей может быть пропущено.

Несмотря на высокую чувствительность КТ и МРТ анатомический подход к топической диагностике неспецифичен. В некоторых наблюдениях крайне важна идентификация хромаффинной природы опухоли. В настоящее время наибольшая специфичность функциональной топической диагностики отмечена при применении скинтиграфии метайодбензилгуанидином, меченным изотопом I^{123} (МИБГ– I^{123}) [13,14]. Группа экспертов пришла к единому мнению о несомненной пользе этого исследования, тем не менее остается дискутируемым вопрос о применении скинтиграфии с МИБГ– I^{123} для всех опухолей и в последовательности его применения по отношению к КТ или МРТ.

Применение скintiграфии с МИБГ- I^{123} обосновано двумя основными позициями:

- возможность дифференциального диагноза феохромоцитомы и параганглиомы с опухолями иного происхождения;

- метод позволяет определить степень распространенности поражения (диагностика множественных опухолей и метастазов).

От выполнения скintiграфии с МИБГ- I^{123} можно воздержаться при выявленных опухолях надпочечника <5 см в диаметре, при которых отмечается существенное повышение уровня метанефрина в плазме или моче. Это объясняется тем, что небольшие опухоли редко метастазируют, а опухоли с преимущественной секрецией адреналина в подавляющем большинстве расположены в надпочечнике (15). Если после проведенного полноценного топического обследования остаются диагностические сомнения, в качестве дополнительного исследования может быть использован поэтажный забор крови и/или сравнительное определение уровня адреналина и норадреналина при суперселективной катетеризации надпочечниковых вен.

Несмотря на преимущества скintiграфии с МИБГ- I^{123} , ее чувствительность оставляет желать лучшего, особенно в диагностике метастатического поражения. В связи с этим используются другие методы функционального отображения. При проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для диагностики феохромоцитомы используют новые многообещающие специфичные радионуклиды $6-[^{18}F]$ – фтордопамин, $[^{18}F]$ – дигидрокси-фенилаланин (ДОФА), $[^{11}C]$ – гидроксифедрин, или $[^{11}C]$ – адреналин [16–21]. Последние исследования продемонстрировали превосходство этих методов по сравнению с скintiграфией с МИБГ- I^{123} и МИБГ- I^{131} (17). В качестве методов первого ряда топической диагностики не рекомендованы такие методы накопительной диагностики, как октреоскан и ПЭТ с $[^{18}F]$ фтордезоксиглюкозой [14, 22]. Эти варианты обследования могут применяться у больных с отрицательным результатом скintiграфии с МИБГ- I^{123} , при быстро растущих опухолях, имеющих высокую метаболическую активность или имеющих рецепторы к соматостатину [23, 24].

ГЕНЕТИКА

К настоящему моменту идентифицированы мутации пяти генов, которые обуславливают наследственные катехоламинпродуцирующие феохромоцитомы и параганглиомы:

- RET-протоонкоген как причина синдромов множественной эндокринной неоплазии 2а и 2б типа (МЭН 2а и 2б);

- VHL-ген, мутации обуславливают синдром фон Хиппеля-Линдау;

- NF1-ген, мутации ассоциированы с болезнью фон Реклингхаузена (нейрофиброматоз I типа);

- SDHD- и SDHB-гены, кодирующие экспрессию сукцинатдегидрогеназы, ее D и В субъединицы – связаны с семейными внесиндромными феохромоцитомами и параганглиомами [25–36]. Мутация в шестом гене, кодирующим С субъединицу сукцинатдегидрогеназы (SDHC), обуславливает возникновение парасимпатических параганглиом (хемодектом).

В настоящее время рутинно проводимое генетическое исследование четырех из вышеуказанных генов (RET, VHL, SDHB, и SDHD) ярко продемонстрировало, что наследственная причина хромоафинных опухолей выявляется отнюдь не у 10% пациентов, как представлялось ранее, а у значительно большего числа больных [15, 37–39]. Необходимо отметить, что у 7,5–27,0% опухолей без очевидного семейного синдрома или семейного анамнеза выявлены мутации в одном из этих четырех генов (таб. 1) [29, 31, 36, 40, 41]. Наследственная предрасположенность при феохромоцитоме оценивается приблизительно в 20–30%. Высокая распространенность скрытых мутаций указывает на необходимость широкого использования генетического исследования у пациентов с хромоафинными опухолями. В настоящее время генотипирование при феохромоцитоме является стандартом диагностики.

Группа экспертов ISP пришла к общему заключению, что несмотря на необходимость генетического исследования при феохромоцитоме и параганглиоме, нецелесообразно его проведение по всему спектру возможных генетических нарушений у каждого пациента. Было подчеркнуто, что решение о характере генетического исследования принимается из клинических соображений. Некоторые факторы, влияющие на спектр генотипирования, отображены на рис.1.

Для того чтобы выделить потенциальную зону генетического исследования и получить согласие пациентов, группа экспертов подчеркнула важность полноценной клинической и анамнестической оценки ситуации, специализированной генетической консультации. Наличие у прямых родственников больного феохромоцитомой факта внезапной смерти вследствие недиагностированных прижизненно сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает вероятность наследственного характера заболевания. В настоящее время считается, что, по крайней мере, 50% катехоламинпродуцирующих опухолей при жизни остаются недиагностированными. Клинические симптомы заболевания так же могут указывать на различные варианты генетического поражения (например, мутация VHL-гена при гемангиоматозе сетчатки).

Время манифестации опухолевых и гормональных проявлений является важным фактором для генетически детерминированных феохромоцитом, так как наследственные феохромоцитомы и параганглиомы чаще, чем спорадические, выявляются в молодом возрасте [31, 32]. По крайней мере, у 36% детей с феохромоцитомами и параганглиомами выявляется генетическая причина болезни, что подчеркивает потенциальную важность генетического исследования в педиатрической практике при этом типе опухолей [42]. У молодых пациентов со спорадическими опухолями (по клиническим данным) вероятность генетического поражения выше, чем у пожилых. Тем не менее, почтенный возраст пациента не исключает семейного характера заболевания. Например, описано наблюдение 73-летней женщины с клинически спорадической феохромоцитомой, у которой выявлена мутация, характерная для МЭН 2а, дальнейшее обследование выявило медулярный рак щитовидной железы [43].

Группа экспертов выработала рекомендации, исходя из которых целесообразно принять решение об ис-

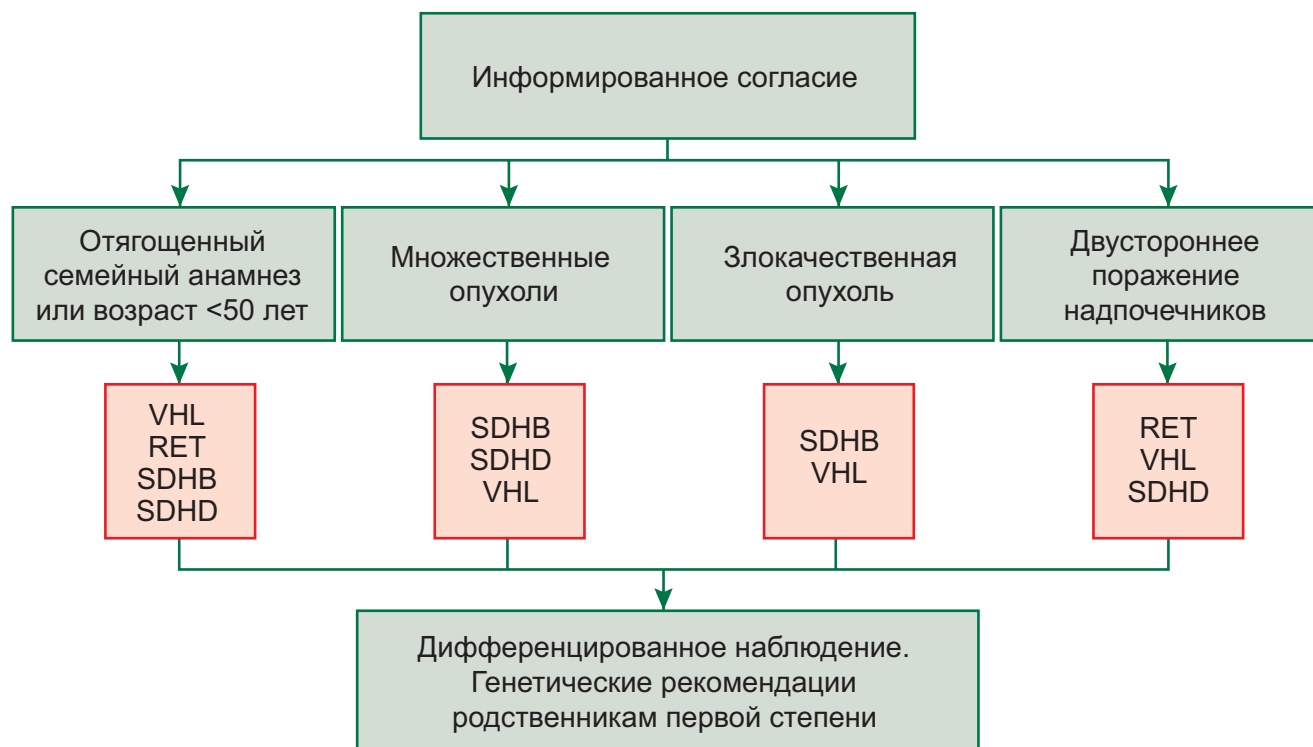


Рис. 1. Алгоритм генетического исследования при феохромоцитоме

следовании конкретного гена. Такими факторами являются: локализация опухоли, наличие метастатического поражения, преимущественный тип опухолевой секреции. Исключения составляют больные с очевидными клиническими проявлениями семейных опухолей (например, медулярный рак щитовидной железы у пациентов с МЭН 2 типа). Хотя SDHB- и SDHD-мутации встречаются при солитарных опухолях надпочечниковой локализации, у пациентов с этим типом генетического поражения наиболее часто выявляются вненадпочечниковые параганглиомы и множественные опухоли [28, 29, 39–41, 44]. Исследование на SDHD и SDHB-мутации у пациентов с вненадпочечниковыми опухолями особенно актуальны. Это обусловлено более высоким злокачественным потенциалом при SDHB-мутации; наиболее вероятно выявление этого типа мутации у пациентов с вненадпочечниковой параганглиомой и наличием метастазов (рис. 1) [29, 40, 41].

В то же время вненадпочечниковая локализация опухолей и злокачественные проявления практически не встречаются при синдромах МЭН 2 типа. Таким образом, при наличии этих симптомов исследование на RET-мутацию будет нецелесообразно. Кроме того, феохромоцитомы у больных с МЭН 2 типа всегда производят адреналин, в связи с этим отсутствует необходимость исследования на RET-мутацию при изолированном повышении плазменного или мочевого норметанефрина [45]. В отличие от феохромоцитомы при МЭН 2 типа опухоль при VHL-синдроме не производит существенные количества адреналина. Исследование на VHL-мутацию является необоснованным при изолированном повышении метанефрина в плазме или моче [45].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Правильное ведение пациентов с феохромоцитомой основано на тесном сотрудничестве различных специа-

Таблица.
Относительная частота генетических нарушений при спорадических (по клиническим данным) феохромоцитоме и параганглиомах в различных европейских странах.

Ген	Страна и автор			
	Германия и Польша (39)	Голландия WNM Dinjens, персональное сообщение	Франция (40)	Испания М. Robledo персональное сообщение
VHL	11	4,4	3,5	6
SDHB	4	1,5	7	10
SDHD	4	1,6	0,8	10
RET	5	0	0,4	1

листов [38, 46–49]. В большинстве наблюдений успешным признано оперативное лечение. Даже если клиническое течение феохромоцитомы было бессимптомным, высокий уровень циркулирующих катехоламинов во время операции приводит к гипертензивным кризам, аритмиям. В связи с этим рекомендуется всем пациентам с биохимически подтвержденной феохромоцитомой и параганглиомой проводить предоперационную подготовку, целью которой является нивелирование воздействия циркулирующих катехоламинов.

Из-за того что существуют неравнозначные подходы в оценке эффективности терапии, различия методик применения лекарственных средств, группа экспертов не смогла выработать единые рекомендации о предпочтительном препарате для дооперационной α -блокады; среди рекомендованных групп препаратов антагонисты α -адренорецепторов [46, 47, 49], блокаторы кальциевых каналов и блокаторы ангиотензиновых рецепторов [50]. При тахикардиях рекомендованы блокаторы α -адренорецепторов и блокаторы кальциевых каналов [46]. От-

дельно подчеркнута, что использование α -адреноблокаторов возможно только после адекватной предварительной α -адреноблокады. Рекомендовано увеличение объема циркулирующей жидкости до и после оперативного лечения.

Необходимо, чтобы операцию выполнял хирург, обладающий опытом подобных вмешательств: только специалист, понимающий биологический характер хромаффинных новообразований, понимает, насколько важно учитывать тип, локализацию, размер и наследственный фон опухоли [51]. При первичном вмешательстве, при множественных брюшных феохромоцитомах и парагангиомах небольшого размера эндоскопическая адреналэктомия признается методом выбора [52]. В настоящее время опухоли до 10 см могут быть удалены лапароскопически. При наследственном варианте опухолей, когда существует высокая вероятность двустороннего поражения, считается возможным выполнение органосохраняющих операций с оставлением коры надпочечника, однако необходимо понимать, что такой объем операции сопряжен со значительным возрастанием риска местного рецидива опухоли [53–56].

Все специалисты согласились с необходимостью биохимического тестирования через 2 недели с момента операции для подтверждения адекватности лечения. Тем не менее, отмечено, что нормальные послеоперационные показатели не исключают наличия незначительного количества хромаффинной ткани, которое приведет к рецидиву заболевания. В связи с этим фактом сообщение пациентам о полном выздоровлении признано неоправданным.

Ранжированность послеоперационного наблюдения остается значительной проблемой. Наблюдение является особенно важным для пациентов с характерными мутациями. В настоящее время ни один из существующих методов исследования удаленного материала не позволяет исключить потенциал злокачественного развития болезни или рецидив опухоли. В связи с вышесказанным отдаленное периодическое наблюдение считается обязательным для всех случаев феохромоцитомы и парагангиомы.

МОРФОЛОГИЯ

Задачей патоморфологического исследования является дифференциация первичных феохромоцитомы и парагангиомы и их метастазов от другой эндокринной и неэндокринной опухоли, а также выявление особенностей строения опухоли, повышающих вероятность злокачественного развития или наследственного характера болезни. Такими факторами могут быть мультицентричность, сопутствующая гиперплазия мозгового слоя или морфологические результаты, ассоциированные с VHL-синдромом [57]; к сожалению, такие данные можно выявить не всегда.

Для оптимальной информативности, заключение морфологического исследования должно содержать стандартные элементы. По критериям ВОЗ, опубликованным в 2004 году [58] злокачественное строение опухоли из хромаффинной ткани определяется наличием метастазов, а не местной инвазией. Даже обширная инвазия является неотчетливым показателем возможного метастазирования, в то же время инкапсулированные опухоли не исключают появления отдаленных отсеков. Та-

ким образом, в сообщениях о морфологических типах феохромоцитом и парагангиом выделяют два типа агрессивного поведения опухолей, которые обусловлены различными биологическими характеристиками и требуют разных лечебных подходов.

Капсулярная и сосудистая инвазия, клеточная атипия, сходство с детской нейробластомой – ни один из перечисленных гистологических признаков, рассмотренный отдельно, не способен определить метастатический потенциал опухоли; тем не менее, многофакторный анализ может помочь идентифицировать опухоли со значительным риском метастазирования. Были предложены несколько вариантов комплексной оценки опухолевого роста исходя из данных об инвазии, гистологической структуры, цитологических особенностей, митотической активности и других характеристик [59–61]. Одно из исследований [59] определяет метастатический потенциал и клиническое течение болезни только у пациентов с имеющимися метастазами. Исследование Linnoila et al. [60] продемонстрировало, что более 70% злокачественных симпатoadренальных парагангиом могут быть выявлены на основании четырех факторов: вненадпочечниковая локализация, неровность контуров и неоднородность узла, наличие сливных некрозов и отсутствие гиалиновых включений. К сожалению, остальные сообщения не делают различий между внутринадпочечными и вненадпочечниковыми опухолями, что значительно снижает прогностическую ценность этих работ в отношении злокачественного роста. В некоторых исследованиях прослеживается корреляция между большим размером опухоли (> 5 см) и вероятностью метастатического поражения, однако как самостоятельный критерий злокачественности размер опухоли не может использоваться [15, 59–61]. В настоящее время консенсус о формальной оценочной шкале злокачественности не достигнут, тем не менее, существуют принятые критерии злокачественности в отдельных патоморфологических ассоциациях. Обычно в шкалу включают основные и дополнительные критерии. Прогнозирование потенциально благоприятных результатов лечения определяет необходимость наблюдения, тем не менее характер такого наблюдения остается неясным.

Ассоциация руководителей анатомической и хирургической патологии (ADASP) наблюдает за стандартизацией патологии в США. Рекомендации ADASP, сообщения об основных типах опухоли доступны в журналах патологии, в учебниках [62] и на web-сайте организации [63]. С целью унификации работы онкологических учреждений недавно были обновлены протоколы для надпочечниковых [64] и и вненадпочечниковых парагангиом [62]. В Великобритании Королевский Колледж Патологов недавно выпустил детализированный морфологический протокол [65], в основном опирающийся на сообщения Linnoila и al. [60].

В настоящее время морфологи опираются, главным образом, на интерпретацию обычных гистологических срезов с применением окраски гематоксилином-эозином. Дополнительное использование иммуногистохимии необходимо для дифференциального диагноза. Также метод используется в качестве вспомогательного для оценки злокачественного потенциала, однако результаты противоречивы [66]. Определение маркера пролиферации Ki-67 в парафиновых срезах с использованием мо-

ноклональных антител М1В-1 является наиболее коррелирующим показателем злокачественности [67]. Метод недавно предложен в качестве наиболее предпочтительного (59). Тем не менее, исследования с применением М1В-1 отличаются методологическими противоречиями, что не позволяет рекомендовать его для повсеместного применения. Иммуногистохимическое исследование с маркированием антител Ki-67 маркировка дает полезную информацию о злокачественности опухоли в качестве дополнительного аргумента, но в настоящее время зависит от качества выполнения методики.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ФЕОХРОМОЦИТОМА

Диапазон выявления метастатического поражения при феохромоцитоме (в зависимости от генетического фона и локализация опухоли) колеблется 3% до 36% [15, 68–71]. Длительность жизни зависит от локализации метастатического процесса. Тенденция к краткосрочной выживаемости (<5 лет) у пациентов с метастазами в печени и легких, долгосрочная выживаемость чаще отмечается при метастатическом поражении костей. 5-летняя выживаемость составляет 34–60% [69, 72]. Плохой прогноз актуализирует необходимость выделения группы больных с уже существующими или вероятными метастазами. Прогнозирование метастатической болезни во многом зависит от развития генетики и открытий, связанных со спецификой опухоли. В настоящее время при выявленной первичной опухоли, нет ни одного надежного маркера злокачественности, кроме мутации SDHB. Определенные надежды в выявлении биомаркеров злокачественности внушает современное развитие протеомики и генетики [66, 73].

Существуют несколько вариантов ведения пациентов с метастазами феохромоцитомы, однако ни один из методов не приводит к полному излечению. Уменьшение размера опухоли смягчает клинические проявления, однако влияние на выживаемость не доказано. Хирургическое уменьшение объема опухолевого поражения может облегчить последующую радиотерапию и/или химиотерапию. Дистанционная лучевая терапия и радиочастотная абляция – альтернативный метод в лечении костных метастазов. Химиотерапия с комбинацией циклофосфамид-инкристин-дакарбазин может дать регресс опухоли и клиническое улучшение у 50% пациентов, но результат лечения, к сожалению, краткосрочный [74–77]. Единственным методом, являющимся действенным дополнением к хирургическому лечению злокачественных феохромоцитом, является терапия МИБГ- I^{131} [78]. МИБГ- I^{131} имеет ограниченную эффективность, отсутствует единое мнение о целевом использовании РФП – для костных или органных метастазов. Мультицентрические исследования должны выработать консенсус по следующим вопросам: что эффективнее – высокая доза МИБГ- I^{131} или фракционированные средние дозы; монотерапия или комбинированное лечение с другими радионуклидами и химиотерапией (МИБГ- I^{131}) (79).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие технологий радикально меняет ведение пациентов с феохромоцитомой и параганглиомой. Будучи полезными и рентабельными, новые технологии должны быть разумно объединены в лечебном и диагностическом алгоритме с ранее применявшимися метода-

ми. Новые биохимические методы, использование масс-спектрометрии становятся доступными во многих лечебных центрах [80–83]. Улучшение топической диагностики в будущем вероятнее всего будет связано с комбинированием ПЭТ и КТ. Новый синтетический метод увеличит точность в выявлении локализации, позволит получить доказательство того, что опухоль является феохромоцитомой или параганглиомой и будет использоваться для выявления рецидива.

В настоящее время полное излечение метастатической феохромоцитомы невозможно, отсутствуют надежные патоморфологические маркеры злокачественности и прогноза. Важной целью является исследование туморогенеза на уровне хромоафинной цитобиологии; тем не менее патоморфологическое исследование является проверенным временем и недорогим диагностическим средством. Комплексная оценка патоморфологического исследования с клиническим течением заболевания у конкретного пациента может помочь определить метастатический потенциал опухолей; возможно подключение к такому анализу результатов иммуногистохимии и уровня молекулярных маркеров. Будущая роль патоморфологии – в комбинации с генетическим исследованием [66, 67]. Это позволит оценить метастатический потенциал опухолей и определить лечебные задачи.

Изучение генной экспрессии и белкового профиля сможет облегчить поиск новых диагностических маркеров злокачественности. Использование определения ограниченного числа ассоциированных с болезнью генов быстро и точно диагностировать опухоль и оценить ее течение и прогноз. Невыявленные до настоящего времени морбидные гены, ответственные за образование феохромоцитомы и параганглиомы, будут выявлены, таким образом вновь изменится пропорция между наследственными и спорадическими опухолями. Наконец, моделирование семейных и метастатических феохромоцитом и параганглиом на животных поможет найти важные инструменты для проверки новых подходов к диагностике и лечению и уничтожению опухолевых предшественников.

КЛЮЧЕВЫЕ ПУНКТЫ

Феохромоцитома – внутринадпочечниковая параганглиома; номенклатура WHO резервирует термин феохромоцитома для параганглиом надпочечного происхождения.

Определение плазменных или мочевых фракционированных метанефринов является самой точной процедурой выявления феохромоцитомы. Топическое исследование проводится на разумных клинических и/или биохимических основаниях.

Несмотря на высокую чувствительность МРТ и КТ при выявлении опухолей, анатомический подход отличается неспецифичностью.

Функциональная топическая диагностика позволяет избежать недостатков анатомического подхода – методом выбора в настоящее время является скintiграфия с МИБГ- I^{123} .

Лапароскопическая адреналэктомия является методом выбора. Дооперационная фармакологическая блокада адренергических рецепторов обязательна.

Генетическое исследование в настоящее время рентабельно для каждого гена у каждого пациента; среди факторов, влияющих на принятие решения о спектре генетического исследования – локализация опухоли, множественные опухоли или метастазы, преимущественный тип секреции.

В настоящее время патоморфологическое исследование первичной опухоли не может определить ее злокачественность и метастатический потенциал.

ЛИТЕРАТУРА

- Bravo EL et al. (1979) Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. *N Engl J Med* 301: 682-686.
- Rosano TG et al. (1991) Advances in catecholamine and metabolite measurements for diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Chem* 37: 1854-1867.
- Young WF Jr (1997) Pheochromocytoma: issues in diagnosis & treatment. *Compr Ther* 23: 319-326.
- Eisenhofer G et al. (2003) Pheochromocytoma: rediscovery as a catecholamine-metabolizing tumor. *Endocr Pathol* 14: 193-212.
- Gardet V et al. (2001) Lessons from an unpleasant surprise: a biochemical strategy for the diagnosis of pheochromocytoma. *J Hypertens* 19: 1029-1035.
- Gerlo E and Sevens C (1994) Urinary and plasma catecholamines and urinary catecholamine metabolites in pheochromocytoma: diagnostic value in 19 cases. *Clin Chem* 40: 250-256.
- Guller U et al. (2006) Detecting pheochromocytoma: defining the most sensitive test. *Ann Surg* 243: 102-107.
- Lenders JW et al. (2002) Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 287: 1427-1434.
- Raber W et al. (2000) Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 160: 2957-2963.
- Sawka AM et al. (2003) 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* 88: 553-558.
- Unger N et al. (2006) Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 154: 409-417.
- Eisenhofer G et al. (2003) Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2656-2666.
- Furuta N et al. (1999) Diagnosis of pheochromocytoma using [123I]- compared with [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Int J Urol* 6: 119-124.
- van der Harst E et al. (2001) [(123I)]metaiodobenzylguanidine and [(111In)]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 685-693.
- O'Riordain DS et al. (1996) Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma. *World J Surg* 20: 916-921.
- Hoegerle S et al. (2002) Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET-initial results. *Radiology* 222: 507-512.
- Ilias I et al. (2002) 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [131I]- metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the evaluation of patients with pheochromocytoma. Abstract P3-511. Presented at the 84th Annual Meeting of the Endocrine Society: 2002 June 19-22; San Francisco, CA.
- Mann GN et al. (2006) [(11C)]methoxyephedrine and [(18F)]fluorodeoxyglucose positron emission tomography improve clinical decision making in suspected pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 13: 187-197.
- Pacak K et al. (2001) 6-[18F]fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 38: 6-8.
- Shulkin B et al. (1992) PET scanning with hydroxyephedrine: A new approach to the localization of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 33: 1125-1131.
- Trampal C et al. (2004) Pheochromocytomas: detection with 11C hydroxyephedrine PET. *Radiology* 230: 423-428.
- Shulkin BL et al. (1999) Pheochromocytomas: Imaging with 2-[Fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Nucl Med* 212: 35-41.
- Ilias I and Pacak K (2004) Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 479-491.
- Mamede M et al. (2006) Discordant localization of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in 6-[18F]- fluorodopamine- and [123I]-metaiodobenzylguanidine-negative metastatic pheochromocytoma sites. *Nucl Med Commun* 27: 31-36.
- Astuti D et al. (2001) Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma. *Lancet* 357: 1181-1182.
- Astuti D et al. (2001) Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 69: 49-54.
- Baysal BE et al. (2000) Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 287: 848-851.
- Baysal BE et al. (2002) Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 39: 178-183.
- Gimenez-Roqueplo AP et al. (2003) Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 63: 5615-5621.
- Maher ER et al. (1991) Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 28: 443-447.
- Neumann HPH et al. (2002) Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *New Engl J Med* 346: 1459-1466.
- Bryant J et al. (2003) Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 95: 1196-1204.
- Gagel RF et al. (1988) The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. *N Engl J Med* 318: 478-484.
- Mulligan LM et al. (1993) Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 363: 458-460.
- Zeiger MA et al. (1995) Loss of heterozygosity on the short arm of chromosome 3 in sporadic, von Hippel-Lindau disease-associated, and familial pheochromocytoma. *Genes Chromosomes Cancer* 13: 151-156.
- Jimenez C et al. (2006) Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2851-2858.
- Elder EE et al. (2005) Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. *J Surg Oncol* 89: 193-201.
- Lenders JW et al. (2005) Pheochromocytoma. *Lancet* 366: 665-675.
- Neumann HP et al. (2002) Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 346: 1459-1466.
- Amar L et al. (2005) Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 23: 8812-8818.
- Benn DE et al. (2005) Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 790-792.

42. Barontini M et al. (2006) Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann NY Acad Sci* 1073: 30-37.
43. Weinhausel A et al. (2003) Long-term follow up of a "sporadic" unilateral pheochromocytoma revealing multiple endocrine neoplasia MEN2A-2 in an elderly woman. *Endocr Pathol* 14: 375-382.
44. Astuti D et al. (2003) Genetic analysis of mitochondrial complex II subunits SDHD, SDHB and SDHC in paraganglioma and phaeochromocytoma susceptibility. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59: 728-733.
45. Eisenhofer G et al. (1999) Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 340: 1872-1879.
46. Bravo EL and Tagle R (2003) Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 24: 539-553.
47. Kinney MA et al. (2002) Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16: 359-369.
48. Pacak K et al. (2001) Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 134: 315-329.
49. Prys-Roberts C (2000) Phaeochromocytoma-recent progress in its management. *Br J Anaesth* 85: 44-57.
50. Proye C et al. (1989) Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative and intraoperative control of pheochromocytomas: hemodynamics and free catecholamine assays in ten consecutive patients. *Surgery* 106: 1149-1154.
51. Plouin PF et al. (1997) Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension* 29: 1133-1139.
52. Janetschek G et al. (1998) Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol* 160: 330-334.
53. Brunt LM et al. (2002) Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic era. *Ann Surg* 235: 713-720.
54. Lee J et al. (1996) Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* 120: 1064-1070.
55. Nambirajan T et al. (2005) Laparoscopic adrenal surgery for recurrent tumours in patients with hereditary phaeochromocytoma. *Eur Urol* 47: 622-626.
56. Yip L et al. (2004) Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 198: 525-534.
57. Koch CA et al. (2002) Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease: Distinct histopathologic phenotype compared to pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr Pathol* 13: 17-27.
58. DeLellis RA et al. (Eds; 2004) *Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press.
59. Kimura N et al. (2005) Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol* 16: 23-32.
60. Linnoila RI et al. (1990) Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. *Hum Pathol* 21: 1168-1180.
61. Thompson LD (2002) 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* 26: 551-566.
62. Lack EE et al. (2003) Recommendations for the reporting of extra-adrenal paragangliomas. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 34: 112-113.
63. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology [<http://www.adasp.org>] (accessed 15 September 2006).
64. Lack EE (1999) Recommendations for the reporting of tumors of the adrenal cortex and medulla. *Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Virchows Arch* 435: 87-91.
65. The Royal College of Pathologists [<http://www.rcpath.org>] (accessed 15 September 2006)
66. Eisenhofer G et al. (2004) Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer* 11: 423-436.
67. August C et al. (2004) CGH and CD 44/MIB-1 immunohistochemistry are helpful to distinguish metastasized from nonmetastasized sporadic pheochromocytomas. *Mod Pathol* 17: 1119-1128.
68. Goldstein RE et al. (1999) Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 229: 755-764.
69. John H et al. (1999) Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology* 53: 679-683.
70. Proye CA et al. (1994) «The» pheochromocytoma: a benign, intra-adrenal, hypertensive, sporadic unilateral tumor. Does it exist? *World J Surg* 18: 467-472.
71. Whalen RK et al. (1992) Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 147: 1-10.
72. Mundschenk J and Lehnert H (1998) Malignant pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106: 373-376.
73. Brouwers FM et al. (2005) Low molecular weight proteomic information distinguishes metastatic from benign pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 12: 263-272.
74. Averbuch SD et al. (1988) Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 109: 267-273.
75. Rose B et al. (2003) High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer* 98: 239-248.
76. Safford SD et al. (2003) Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery* 134: 956-962.
77. Takahashi K et al. (1999) Malignant pheochromocytoma with multiple hepatic metastases treated by chemotherapy and transcatheter arterial embolization. *Intern Med* 38: 349-354.
78. Loh KC et al. (1997) The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 20: 648-658.
79. Mukherjee JJ et al. (2001) Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131I)-meta-iodobenzylguanidine [(131I)-mIBG]. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55: 47-60.
80. Chan EC and Ho PC (2000) High-performance liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometric method for the analysis of catecholamines and metanephrines in human urine. *Rapid Commun Mass Spectrom* 14: 1959-1964.
81. Crockett DK et al. (2002) Rapid analysis of metanephrine and normetanephrine in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Chem* 48: 332-337.
82. Lagerstedt SA et al. (2004) Measurement of plasma free metanephrine and normetanephrine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Chem* 50: 603-611.
83. Taylor RL and Singh RJ (2002) Validation of liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for analysis of urinary conjugated metanephrine and normetanephrine for screening of pheochromocytoma. *Clin Chem* 48: 533-539.