

УДК 616.45-006-07-091

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОМАФФИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Л.П. Котельникова¹, А.Н. Федачук², Г.Ю. Мокина²,¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. А.Е. Вагнера»,²ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая больница»*Котельникова Людмила Павловна – e-mail: splaksin@mail.ru*

Изучены особенности клинической картины у 30 больных опухолях хромаффинной ткани. Результаты сопоставлены с данными морфологического исследования удаленной опухоли, которое проведено с применением шкалы балльной оценки PASS. Среди ОХТ в 30% верифицированы феохромоцитомы с потенциально агрессивным течением с суммой баллов по шкале PASS от 4 до 8. Оказалось, что гендерное соотношение, возраст, количество пациентов со скрытым течением заболевания, гормональная активность, а также размеры опухоли и ее плотность в группе пациентов с доброкачественными феохромоцитомами (1-я группа) и с потенциально агрессивным течением (2-я группа) статистически значимых различий не имели. Обнаружено, что во 2-й группе в 2 раза меньше пациентов с «классической» пароксизмальной формой течения артериальной гипертензии, преобладают персистирующая и смешанная, а количество гетерогенных образований по данным КТ было статистически значимо выше.

Ключевые слова: феохромоцитома, феохромобластома, шкала оценки потенциала злокачественности опухоли PASS, адреналэктомия.

We studied clinical features in 30 patients with tumors of chromaffin tissue (CTT). The results are compared with data on morphological research of the removed tumor, which is carried out using the scale scoring PASS. Among all CTT in our research 30% verified pheochromocytoma with potentially aggressive with the amount of points on the scale PASS from 4 to 8. It turned out that there were no statistically significant differences in the gender ratio, age, the number of patients with latent disease, hormonal activity, and tumor size and its density in the group of patients with benign pheochromocytoma (group 1) and in the group with potentially aggressive tumor (group 2). It was found that there was 2 times less patients with «classic» paroxysmal form of the arterial hypertension in group 2, persistent and mixed forms prevailed, and the number of heterogeneous neoplasms in CT was statistically significantly higher.

Key words: pheochromocytoma, malignant pheochromocytoma, pheochromocytoma of the adrenal gland Scaled Score (PASS), adrenalectomy.

В настоящее время основным и наиболее эффективным способом лечения феохромоцитом признана адреналэктомия [1]. Своевременная диагностика, адекватная предоперационная подготовка и рациональный выбор хирургического доступа позволяют успешно оперировать больных опухолями хромаффинной ткани (ОХТ). В то же время вариabельность клинической картины, трудности выявления и дифференциальной диагностики, тяжесть, а зачастую и фатальность, возможных сосудистых осложнений в бассейне сердечных или мозговых артерий, особенности течения и риски оперативных вмешательств, а также послеоперационного периода, обуславливают актуальность дальнейшего изучения этой проблемы.

По данным литературы имеются значительные различия в оценке частоты встречаемости ОХТ [1, 2, 3, 4]. Популяционная частота феохромоцитом колеблется от 1 на 10 тыс. [1] до 1 на 200 тыс. населения, а заболеваемость – 1 на 2 млн населения в год [5]. Среди больных с повышенным артериальным давлением (АД) количество находок

ОХТ выше, в среднем достигает 5%. По морфологической структуре большинство из них доброкачественные. Встречаемость феохромобластомы, злокачественного варианта ОХТ, колеблется от 10 до 50% при синдроме МЭН-2 [2, 3, 6, 7]. При этом опухоль, развивающаяся из дифференцированных хромаффинных клеток, как правило, обладает гормональной активностью и имеет клиническую симптоматику. Феохромобластома из менее дифференцированных клеток может протекать скрыто, проявляться лишь общими признаками неопластического процесса и представлять большие трудности для диагностики.

Цель исследования: изучить особенности клинической картины при опухолях хромаффинной ткани и сопоставить их с результатами морфологического исследования удаленной опухоли.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 30 пациентов, поступивших в первое хирургическое отделение Пермской краевой клинической больницы

в период с 1996 по 2014 год с диагнозом феохромоцитомы и параганглиома. Оценивали клиническую картину, обращая особое внимание на наличие артериальной гипертензии, степень ее тяжести, характер и длительность заболевания. Изучали результаты гормонального исследования, а также данные УЗИ и КТ. Всем больным была выполнена адреналэктомия – «открытая» или лапароскопическая. При оценке злокачественности ОХТ учитывали клинико-морфологические критерии шкалы Pheochromocytoma of the adrenal gland Scaled Score (PASS). Результаты морфологического исследования сопоставили с клиническим течением заболевания. Анализ полученных результатов проводили с помощью стандартных прикладных компьютерных программ Statistica for Windows 6,0, Excel 2003. Изучаемые количественные признаки приближенно нормального распределения представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение. Для выявления значимых различий в рассматриваемых группах использовали стандартные методы непараметрической статистики. Взаимосвязь между отдельными парами признаков и степень ее выраженности устанавливали с помощью множественного регрессионного анализа, вычисляли коэффициенты корреляции (r) Спирмена, а также уровни их значимости. Пороговый уровень статистической значимости (p) принят 0,05.

Результаты и их обсуждение

За последние 18 лет в Пермской краевой клинической больнице оперировано 30 пациентов по поводу опухоли хромаффинной ткани, что составило 16,4% от всех больных, перенесших адреналэктомию. Количество хромаффинных опухолей среди других новообразований надпочечников уменьшилось с 25,0% в 1996 году до 11,1% в 2013 году, что, вероятно, связано с улучшением топической диагностики инциденталом надпочечников [6, 8].

Единственным абсолютным доказательством злокачественности феохромоцитомы пока остается метастазирование [2]. При оценке злокачественности ОХТ, с учетом клинико-морфологических критериев шкалы PASS, у 70% оперированных (21) диагностированы доброкачественные феохромоцитомы (сумма баллов по PASS менее 4) и параганглиома. В 9 случаях (30%) верифицированы феохромоцитомы с потенциально агрессивным течением (сумма баллов по PASS от 4 до 8), а у 1 пациента из них в удаленных парааортальных лимфоузлах обнаружены метастазы феохромоцитомы.

Среди оперированных больных женщин было 24 (80%), мужчин – 6 (20%), их соотношение – 4:1. Средний возраст составил $42,9 \pm 14,8$ года. Пациенты поступали в отделение как в экстренном порядке с тяжелой некомпенсированной гипертензией и развившимися сосудистыми осложнениями (3,3%), так и в плановом, после обследования в амбулаторных условиях или в отделениях терапевтического профиля (96,7%). Диагноз ОХТ на дооперационном этапе был установлен лишь у 14 (46,7%) пациентов. Двое оперированы дважды, т. к. после удаления феохромоцитомы у них был выявлен рецидив заболевания. В одном случае через пять лет после адреналэктомии справа обнаружена опухоль в противоположном надпочечнике. Во втором случае диагностирован рецидив опухоли парааортально

на стороне выполненной адреналэктомии через 9 месяцев после первичного вмешательства.

Из 30 пациентов ОХТ характерные клинические проявления в виде гипертонических кризов или персистирующего подъема АД обнаружены у 23 (76,7%), скрытое течение – у двоих (6,7%) и немая форма – еще у двоих (6,7%). Пациентка со скрытым течением находилась на диспансерном наблюдении у эндокринолога по поводу сахарного диабета, при УЗИ выявлено очаговое образование надпочечника диаметром 45 мм, а при лабораторном обследовании установлен в 10 раз повышенный уровень сывороточных адреналина и норадреналина. У второй пациентки со скрытым течением поводом для обследования послужил болевой синдром в поясничной области слева, по данным УЗИ и КТ выявлена опухоль в проекции левого надпочечника около 70 мм в диаметре. При исследовании гормонального фона выявлено повышение экскреции адреналина в моче в 2,5 раза, норадреналина – в 1,5 раза. Также условно к «немым» формам отнесли еще троих (10%) больных, у которых гормональный фон исследован не был и повышения АД не обнаружено.

При рецидиве ОХТ важную роль в постановке правильного диагноза сыграло наличие адреналэктомии в анамнезе по поводу феохромоцитомы. В обоих случаях клинических проявлений заболевания не было, а рецидив новообразования обнаружен при диспансерном осмотре по результатам контрольного УЗИ и КТ. При исследовании гормональной активности отклонений от нормальных показателей катехоламинов и их производных в сыворотке крови или моче у них не обнаружено.

У четырех пациентов (13,3%) выявлено субклиническое течение заболевания, без указаний на наличие гипертонических кризов в анамнезе или персистирующего повышения АД как самых ярких «классических» проявлений феохромоцитомы. Диагноз опухоли надпочечника у них был установлен при обследовании по поводу болевого синдрома в подреберье (у 1) и в поясничной области, обусловленного компрессией опухолью значительных размеров от 7,2 до 16 см в диаметре.

Пароксизмальная форма клинического течения ОХТ обнаружена только у 12 (40%) пациентов, персистирующая – у 6 (20%) пациентов, а у 5 (16%) – смешанная форма. Эпизоды кризового повышения АД до 160-260/120-160 мм рт. ст. чаще всего сопровождались сердцебиением (16), головной болью, головокружением (15), тошнотой, рвотой (15), потливостью (15), режой – безотчетным страхом (7), давящими болями за грудиной (4), слабостью (4), болями в пояснице на стороне поражения (3). У трех пациентов со смешанной формой течения отмечены эпизоды как гипертонических кризов, так и гипотонии до 70 мм рт. ст. после резкого повышения АД. При наличии характерного клинического симптомокомплекса диагноз феохромоцитомы был установлен еще до оперативного вмешательства ($r=0,39$, $p=0,03$).

Лабораторные исследования гормонального фона показали повышение уровня экскреции адреналина ($71 \pm 66,5$ пг/мл), норадреналина ($122,7 \pm 106,2$ пг/мл) и дофамина ($1420 \pm 1095,9$ пг/мл) в 64,7%, при этом оценить время прошедшее после криза до забора анализа не представлялось возможным. Уровень метанефринов как наиболее

достоверный показатель активности ОХТ [9], был определен у пяти пациентов с доказанным морфологическим исследованием диагнозом ОХТ. В двух наблюдениях он укладывался в референтный интервал. В одном из этих случаев клинических проявлений феохромоцитомы не обнаружено, в то время как второй пациент страдал персистирующей формой артериальной гипертензии.

По данным проведенной всем пациентам компьютерной томографии размеры опухоли колебались от 21 мм до 156 мм, в среднем – $60,7 \pm 27,7$ мм. При нативном исследовании структура опухоли была гомогенной в 10 наблюдениях, гетерогенной с наличием участков пониженной плотности, некрозов, кистозных полостей – в 20. Плотность опухолевых узлов варьировала от 15 до 55 Н, в среднем – $35,5 \pm 11,1$ Н. При введении контраста отмечали его гетерогенное накопление во всех ОХТ с повышением плотности на 10-15 Н.

Мы сравнили клинические проявления, результаты лабораторных исследований и данные УЗИ, КТ пациентов с доброкачественными феохромоцитомами (1-я группа) и с потенциально агрессивным течением (2-я группа). Оказалось, что гендерное соотношение ($r=0,03$, $p=0,84$) в группах, возраст ($r=0,13$, $p=0,51$), количество пациентов со скрытым течением заболевания ($r=0,20$, $p=0,30$), гормональная активность ($r=0,15$, $p=0,61$), а также размеры опухоли ($r=0,01$, $p=0,95$) и ее плотность ($r=0,04$, $p=0,90$) статистически значимых различий не имели. Обнаружено, что в группе с потенциально агрессивным течением заболевания в 2 раза меньше пациентов с «классической» пароксизмальной формой течения артериальной гипертензии, преобладают персистирующая и смешанная, ($r=0,01$, $p=0,95$), а количество гетерогенных образований по данным КТ было статистически значимо выше ($r=0,11$, $p=0,65$)

Предоперационная подготовка с целью нормализации АД, ликвидации гиповолемии, коррекции углеводного обмена проведена 21 пациенту. Девять больных со скрытым субклиническим течением лечение до операции не получали. Последние пять лет предоперационную подготовку алфа-2 адреноблокаторами проводим всем пациентам с подозрением на феохромоцитому при повышении уровня метанефринов в суточной моче. При ретроспективном изучении медицинской документации выявлено, что ранее применяли разные группы гипотензивных препаратов, включая диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, сартаны. Наилучший эффект при классическом клиническом течении ОХТ, проявлявшийся в полной ликвидации кризов и стойком снижении фонового уровня АД, был достигнут при использовании доксазозина. В то же время при статистическом анализе обнаружено увеличение частоты колебаний гемодинамических показателей в ходе хирургического вмешательства у пациентов, получавших предоперационную подготовку любым из вышеперечисленных групп препаратов ($r=0,45$, $p=0,01$), что свидетельствует об отсутствии значимого ее влияния на изменения артериального давления во время операции. С другой стороны, предоперационное лечение получали наиболее тяжелые пациенты с «классической» пароксизмальной формой заболевания.

Все пациенты были оперированы. У 22 пациентов в качестве операционного доступа использована торакофрено-

люмботомия (ТФЛТ), у пяти - люмботомия, троим выполнена лапароскопическая адреналэктомия. Несмотря на сомнения в преимуществах лапароскопической адреналэктомии при феохромоцитомах, исследования последних лет показали хорошую переносимость пациентами пневмоперитонеума, а колебания артериального давления значимо не отличались от таковых при «открытых» операциях [8, 10, 11].

В 22 случаях (73,3%) в ходе вмешательства отмечены колебания артериального давления: повышение АД на этапе выделения опухоли с последующим его снижением после сосудистой изоляции ОХТ. Интраоперационные изменения АД были максимальными у пациентов с «классическим» течением феохромоцитомы ($r=0,01$, $p=0,98$), дооперационном повышением уровня катехоламинов или метанефринов в лабораторных тестах ($r=0,40$, $p=0,03$), наличием изменений на ЭКГ в виде нарушений сердечного ритма ($r=0,38$, $p=0,04$), получавших предоперационную подготовку ($r=0,45$, $p=0,01$) и оперированных «открытым» способом ($r=0,39$, $p=0,04$). Inabnet WB и соавт (2000) сравнили интраоперационные гемодинамические изменения при лапароскопических и «открытых» адреналэктомиях. Оказалось, что несмотря на увеличение эпизодов повышения артериального, центрального венозного давления, экстрасистолии во время лапароскопических операций, значимых различий в значениях кардиального индекса и функции левого желудочка не обнаружено [8].

После лапароскопических вмешательств послеоперационных осложнений не было, в то время как после ТФЛТ у 9 пациентов (40,9%) диагностировали послеоперационный плеврит, потребовавший пункционного лечения, а в одном случае – повторного дренирования плевральной полости и выполнения химического плевродеза. У двух пациентов после адреналэктомии отмечена гипотензия как проявление надпочечниковой недостаточности. На фоне введения симпатомиметиков и кортикостероидов в течение четырех дней АД стабилизировалось на нормальных цифрах. У этих пациентов клиническое течение ОХТ было типичным с повышением АД по кризовому и персистирующему варианту.

В 63,3% (19) раннем послеоперационном периоде достигнута стойкая нормотензия, не требующая медикаментозной коррекции. В 20,0% (6) сохранялась артериальная гипертензия, потребовавшая назначения гипотензивных препаратов. До операции у 4 гипертензия была персистирующей, а у 2 отмечено кризовое течение, у половины из них обнаружено повышение уровня катехоламинов в моче. При этом не установлено значимой зависимости длительности предшествовавшего анамнеза артериальной гипертензии и нормализации давления в послеоперационном периоде ($r=0,09$, $p=0,70$). Различий в частоте нормализации АД в послеоперационном периоде среди пациентов первой и второй групп также не обнаружено ($r=0,03$, $p=0,84$).

Послеоперационная летальность составила 6,67%. Две пациентки поступили в тяжелом состоянии с декомпенсированной миокардиодистрофией и сердечной недостаточностью, удаление опухоли привело к развитию катехоламинового шока с летальным исходом в раннем послеоперационном периоде. Экстренная адреналэктомия при

развитии катехоламиновой кардиомиопатии, злокачественной аритмии и отсутствии эффекта от интенсивной медикаментозной терапии в большинстве случаев остается единственным способом избежать летально исхода [12].

Выводы

1. Среди ОХТ в 30% верифицированы феохромоцитомы с потенциально агрессивным течением с суммой баллов по шкале PASS от 4 до 8.

2. У пациентов доброкачественными феохромоцитомами и с потенциально агрессивным течением опухоли гендерное соотношение в группах, возраст, количество случаев скрытого течения заболевания, гормональная активность, а также размеры и плотность опухоли статистически значимых различий не имели.

3. В группе с потенциально агрессивным течением заболевания было в 2 раза меньше пациентов с «классической» пароксизмальной формой течения артериальной гипертензии, преобладают персистирующая и смешанная, а по данным КТ новообразования надпочечников имели гетерогенную структуру.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Феохромоцитомы как причина артериальной гипертензии // Журнал МедиАль. 2011. № 1. С. 6-7.
Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Feochromocytoma kak prichina arterial'noy gipertensii // Gurnal MediAl'. 2011. №1. S.6-7.
2. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Феохромоцитомы // Проблемы эндокринологии. 2010. Т. 56. № 1. С. 63-71.
Belcevic D.G., Troshina E.A., Yukina M.U. Feochromocytoma // Problemy endokrinologii. 2010. T. 56. № 1. S. 63-71.
3. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Феохромоцитомы // Consilium Medicum. 2008. Т. 10. № 9. С. 92-97.
Chihlaidze N.M., Chazova I.E. Feochromocytoma // Consilium Medicum. 2008. T. 10. № 9. S. 92-97.
4. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Лысенко М.А., Цаликова А.Т. Феохромоцитомы // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. № 9. С. 88-94.
Belcevic D.G., Kuznecov N.S., Lysenko M.A., Calikova A.T. Feochromocytoma // Consilium Medicum. 2007. T. 9. № 9. S. 88-94.
5. Казанцева И.А., Калинин А.П., Полякова Г.А. и др. Клиническая морфология кортикальных опухолей гиперплазии надпочечников // Пособие для врачей. – М. – 1998. – с.3–18.
Kazanceva I.A., Kalinin A.P., Polyakova G.A. i dr. Klinicheskaya morfologiya kortikal'nyh opuholey giperplazii nadpochechnikov // Posobie dlya vrachej. – M. – 1998. – s. 3-18.
6. Гиляутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., Курьянов Д.П. Клинико-лучевая диагностика опухолей надпочечников // Практическая медицина. 2007. № 2 (21). С. 13-16.
Gilyautdinov I.A., Hasanov R.Sh., Kur'yanov D.P. Kliniko-luchevaya diagnostika opuholey nadpochechnikov // Prakticheskaya medicina. 2007. №2 (21). S. 13-16.
7. Калинин А.П., Полякова Г.А., Богатырёв О.П., Лукьянчиков В.С., Батлаева Н.К., Молчанова Г.С. Отдаленные результаты хирургического лечения феохромоцитомы // Альманах клинической медицины. 1998. № 1. С. 252-257.
Kalinin A.P., Polyakova G.A., Bogatyrev O.P., Luk'yanchikov V.S., Batlaeva N.K., Molchanova G.S. Otdalennye resul'taty hirurgicheskogo lecheniya feochromocitoma // Al'manah klinicheskoy mediciny. 1998. № 1. S. 252-257.
8. Inabnet WB, Pitre J, Bernard D, Chapuis Y (2000) Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. // World J Surg 2000; 24:574-578.
9. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитомы // М. Практическая медицина, 2005 год.
Devov I.I., Belcevic D.G., Kuznecov N.S., Melnichenko G.A. Feochromocytoma // M. Prakticheskaya medicina, 2005 god.
10. Kalady M. F., McKinlay R., Olson Jr J. A. et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. A comparison to aldosteronoma and incidentaloma. // Surg Endosc (2004) 18: 621–625.
11. Matsuda T, Murota T, Oguchi N, Kawa G, Muguruma K. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a literature review. Biomed Pharmacother. 2002;56 Suppl 1:132-138.
12. Salinas C.L., Beltran O.G., Sanchez-Hidalgo J. et al. Emergency adrenalectomy due to acute heart failure secondary to complicated pheochromocytoma: a case report. // World Journal of Surgical Oncology 2011/