

Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы

Мельниченко Г.А.^{1,2}, Трошина Е.А.¹, Бельцевич Д.Г.¹, Кузнецов Н.С.¹, Юкина М.Ю.¹

¹ ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва

² ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”, Москва

В Клинических рекомендациях обсуждаются современные подходы к диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы.

Ключевые слова: феохромоцитома, параганглиома, скрининг, метанефрины, жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ¹³¹I-метайодбензилгуанидин, сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография, ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, множественная эндокринная неоплазия, МЭН, SDH, SDHB, лапароскопическая адреналэктомия, дистанционная лучевая терапия.

Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma

Mel'nichenko G.A.^{1,2}, Troshina E.A.¹, Bel'tsevich D.G.¹, Kuznecov N.S.¹, Iukina M.Iu.¹

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Russian clinical practice guidelines are dedicated to the management of patients with pheochromocytoma and paraganglioma.

Key words: pheochromocytoma, paraganglioma, screening, plasma free metanephrines, urinary fractionated metanephrines, liquid chromatography, mass spectrometry, computed tomography, magnetic resonance imaging, ¹²³I-metaiodobenzylguanidine, ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose, positron emission tomography, genetic testing, succinate dehydrogenase mutations, SDH, SDHB, multiple endocrine neoplasia, minimally invasive adrenalectomy, laparoscopic adrenalectomy, external beam radiation therapy.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ВМК – ванилилминдальная кислота
 КТ – компьютерная томография
 МАО – моноаминоксидаза
 МЙБГ – метайодбензилгуанидин
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 МЭН – множественная эндокринная неоплазия
 ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
 ФДГ – фтордезоксиглюкоза
 ФДОФА – фтордофамин
 ФХЦ/ПГ – феохромоцитома и параганглиома
 ЦНС – центральная нервная система
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 НУ – единица Хаунсфилда
 NF1 – нейрофиброматоз I типа
 SDH – сукцинатдегидрогеназа
 VHL – болезнь фон Гиппеля–Линдау

МЕТОДОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В основу клинических рекомендаций положены существующие консенсусы и рекомендации: классификация опухолей эндокринной системы Всемирной организации здравоохранения (WHO) 2004 г., клинические рекомендации по феохромоцитоме и параганглиоме Международного эндокринологического общества (The Endocrine Society) 2014 г., а также научные работы по данной проблематике в Российской Федерации и других странах.

МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА И СИЛЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ: КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ

Оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (система GRADE): для выражения качества определенных рекомендаций использованы термины “рекомендовано” для тезисов, выработанных на основании подавляющего большинства мнения экспертов (помечается как 1), и “предлагается” для рекомендаций, которые не сопровождаются подавляющей поддержкой экспертов (помечается как 2). По критериям доказательной медицины обозначение (+----) использовано при низком уровне доказательности рекомендации, (++) – при среднем, (+++) – при высоком и (+++++) – при абсолютном.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

1.0. Диагностика феохромоцитомы и параганглиомы (ФХЦ/ПГ)

Показания к диагностике ФХЦ/ПГ

1.1. Показаниями для диагностики феохромоцитомы являются:

- симптомы ФХЦ/ПГ, особенно пароксизмального типа (артериальная гипертензия, тахикардия, головная боль, профузная потливость);
- инциденталомы надпочечника (независимо от наличия артериальной гипертензии);
- симптомы ФХЦ/ПГ, спровоцированные медикаментозно (антагонисты допамина, опиоиды, ингибиторы МАО, ингибиторы об-

ратного захвата норадреналина и серотонина, кортикостероиды и т.д.) или повышением давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация);

- отягощенный семейный анамнез;
- наличие ФХЦ/ПГ в анамнезе у пациента;
- наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ.

Лабораторная диагностика

1.2. В качестве метода первичной диагностики ФХЦ/ПГ рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи.

1.3. Наибольшей диагностической точностью в определении метилированных производных катехоламинов (метанефрина, норметанефрина и метокситирамина) в биологических жидкостях обладает метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией или электрохимический анализ.

1.4. Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения с использованием соответствующих референсных интервалов.

1.5. Всем пациентам с положительным результатом тестирования необходимо углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ.

Топическая диагностика

1.6. Топическая диагностика ФХЦ/ПГ рекомендована только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов.

1.7. Методом выбора в топической диагностике ФХЦ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза является компьютерная томография (КТ), обладающая лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования при сравнении с магнитно-резонансной томографией (МРТ).

1.8. МРТ показана пациентам при параганглиомах головы и шеи, а также при строгом индивидуальном ограничении лучевой нагрузки.

1.9. Сцинтиграфия с ^{123}I - или ^{131}I -метайодбензилгуанидином (I-МЙБГ) показана

при подозрении на метастатическое поражение, внематочниковую (за исключением ФХЦ/ПГ головы и шеи) или рецидивирующую ФХЦ/ПГ, при перспективе терапевтического использования ^{131}I -МЙБГ.

1.10. Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в сочетании с КТ (ПЭТ/КТ-18F-ФДГ) обладает большей чувствительностью при метастатической ФХЦ/ПГ по сравнению со сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ.

2.0. Генетическое тестирование

2.1. Всем пациентам с ФХЦ/ПГ показано рассмотрение вопроса о проведении генетического обследования. Генетический поиск должен основываться на конкретных фенотипических признаках заболевания и данных семейного анамнеза.

2.2. Пациентам с внематочниковой параганглиомой первично необходимо исключать весь спектр SDH-мутаций, при метастатическом поражении – мутацию SDHB.

2.3. Необходимо разъяснять пациентам смысл и результат генетического тестирования до и после его проведения, важность обследования всех прямых родственников.

3.0. Предоперационное ведение

3.1. Всем пациентам с подозрением на ФХЦ/ПГ показана предоперационная подготовка α -адреноблокаторами. Исключением являются пациенты с гормонально неактивными опухолями головы и шеи.

3.2. Предоперационная подготовка α -адреноблокаторами и, по показаниям, β -адреноблокаторами проводится до достижения критериев ее эффективности, которые включают: нормализацию уровня артериального давления, достижение целевой частоты сердечных сокращений, ликвидацию индуцированного избытком катехоламинов гиповолемического синдрома.

4.0. Оперативное лечение

4.1. Пациентам с надпочечниковой феохромоцитомой необходимо проводить лапароскопическую адреналэктомию. Для больших (более 8 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежа-

ние повреждения капсулы опухоли и ее диссеминации. Эндоскопическое удаление внематочниковых ФХЦ/ПГ рекомендуется только в специализированных ведущих хирургических центрах, исключительно для неинвазивных внематочниковых параганглиом малого размера.

4.2. С целью предотвращения хронической надпочечниковой недостаточности при наследственной двусторонней ФХЦ/ПГ возможно проведение с одной из сторон частичной адреналэктомии (предпочтительнее слева). Пациенту должны быть разъяснены негативные аспекты этой тактики (высокая вероятность местного рецидива и повторной операции в условиях рубцового процесса).

5.0. Лечение злокачественной феохромоцитомы

5.1. Для постановки диагноза злокачественной ФХЦ/ПГ необходимо наличие метастатического поражения паренхиматозных органов или костей.

5.2. При злокачественной ФХЦ/ПГ симптомы гормональной гиперпродукции должны быть купированы блокаторами адренергических рецепторов или ингибиторами тирозинкиназы (α -метилпаратирозином).

5.3. Для воздействия на опухолевый рост при злокачественной ФХЦ/ПГ необходимо рассмотреть возможность хирургического лечения, радиотаргетной терапии, при костных метастазах – дистанционной лучевой терапии.

6.0. Персонализированное ведение пациента

6.1. Пациентам с наследственной ФХЦ/ПГ необходим персонализированный подход к обследованию и лечению в соответствии с фенотип-генотипическими особенностями заболевания.

6.2. Пациенты с ФХЦ/ПГ должны быть обследованы и пролечены в специализированных центрах экспертного уровня.

6.3. Показано ежегодное лабораторное обследование для исключения рецидива и метастазирования ФХЦ/ПГ, лечение сопутствующих заболеваний в рамках выявленных наследственных синдромов.

ВВЕДЕНИЕ

Феохромоцитомы – это опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоафинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин). Параганглиома – это опухоль, состоящая из вненадпочечниковой хромоафинной ткани симпатических паравертебральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза. Мозговой слой надпочечника является одним из крупных параганглиев, поэтому надпочечниковые феохромоцитомы являются частным случаем параганглиомы. Параганглиомы также могут развиваться в парасимпатических ганглиях шеи и основания черепа вдоль языкоглоточного и блуждающего нервов, они не продуцируют катехоламины. Примерно 80–85% опухолей хромоафинной ткани являются феохромоцитомой, в то время как 15–20% – параганглиомой [1].

Распространенность феохромоцитомы/параганглиомы (ФХЦ/ПГ) среди пациентов с гипертензией составляет 0,2–0,6%. ФХЦ/ПГ может не диагностироваться при жизни. По данным аутопсии ФХЦ/ПГ выявляется у 0,05–0,1% пациентов. Примерно у 5% пациентов с инциденталомой надпочечника, обнаруженной во время анатомического вскрытия, диагностировали феохромоцитому. У детей с гипертензией распространенность ФХЦ/ПГ выше – около 1,7%. По меньшей мере у трети пациентов с ФХЦ/ПГ причиной заболевания является наследственная мутация. У пациентов с наследственным синдромом, ассоциированным с ФХЦ/ПГ, фенотипическая пенетрантность опухоли составляет 50% случаев, которая отличается мультифокальным ростом и более ранним возрастом манифестации, чем у пациентов со спорадической феохромоцитомой [2].

Известно, что ФХЦ/ПГ в большинстве случаев вырабатывает в больших количествах катехоламины и отсутствие лечения может привести к сердечно-сосудистым и церебральным катастрофам, вплоть до смертельного исхода. Со временем увеличивающаяся в размерах опухоль может вызвать компрессионный синдром. Выявление ФХЦ/ПГ в рамках наследственных синдромов может быть поводом для своевременной диагностики и лечения других членов семьи

пробанда. Распространенность злокачественной феохромоцитомы составляет 10–17%. Злокачественность феохромоцитомы определяют не по обычным морфологическим и иммуногистохимическим критериям, а по наличию метастазов в нехромоафинной ткани. При мутациях в гене, кодирующем субъединицу В сукцинатдегидрогеназы (*SDH-B*), ФХЦ/ПГ имеет злокачественный характер более чем в 40% наблюдений [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ФХЦ/ПГ

Наиболее важный этап диагностики ФХЦ/ПГ – своевременно распознать признаки, симптомы и другие проявления заболевания, которые могут указывать на необходимость лабораторного обследования. Заподозрить ФХЦ/ПГ можно при симптомах, проявляющихся после приема некоторых препаратов (табл. 1) [4].

Также показаниями для диагностики феохромоцитомы являются отягощенный семейный анамнез, наличие ФХЦ/ПГ у пациента в анамнезе, наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ (табл. 2) [2].

1.0. ДИАГНОСТИКА ФЕОХРОМОЦИТОМЫ И ПАРАГАНГЛИОМЫ

Показания к диагностике ФХЦ/ПГ

1.1. Показаниями для диагностики феохромоцитомы являются:

- симптомы ФХЦ/ПГ, особенно пароксизмального типа (артериальная гипертензия (АГ), тахикардия, головная боль, профузная потливость);
- инциденталома надпочечника (независимо от наличия АГ);
- симптомы ФХЦ/ПГ, спровоцированные медикаментозно (антагонисты дофамина, опиоиды, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, кортикостероиды и т.д.) или при повышении давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация);
- отягощенный семейный анамнез;

Таблица 1. Лекарства, способные вызвать эпизод повышения АД или тахикардии у пациентов с ФХЦ/ПГ

Группа препаратов	Пример
Блокаторы дофаминовых D ₂ -рецепторов (включая некоторые противорвотные препараты и нейролептики (антипсихотические средства))	Метоклопрамид, сульпирид, амисульпирид, тиопирид, хлорпромазин, прохлорперазин, дроперидол
Блокаторы β-адренорецепторов (неселективные и в больших дозах – селективные)*	Пропранолол, соталол, тимолол, надолол, лабеталол
Симпатомиметики	Эфедрин, псевдоэфедрин, фенфлурамин, метилфенидат, фентермин, дексамфетамин
Опиоидные анальгетики	Морфин, трамадол, петидин
Ингибиторы обратного захвата норадреналина (включая трициклические антидепрессанты)	Амитриптилин, имипрамин
Ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин, флуоксетин
Ингибиторы MAO	Транилципромин, моклобемид, фенелзин
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, бетаметазон
Пептиды	Адренотропный гормон, глюкагон
Миорелаксанты	Сукцинилхолин, тубокурарин, атракурий

* – при блокаде β₂-адренорецепторов, обладающих литическим действием при сокращении гладких мышц сосудов, возникает парадоксальное повышение АД (феномен проявляется при адреналиновом типе опухолевой секреции).

Таблица 2. Клинические признаки синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ

МЭН 2А	Медулярный рак щитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, кожные амилоидные лихенификации
МЭН 2Б	Медулярный рак щитовидной железы, деформации скелета, ганглионейроматоз
Болезнь фон Гиппеля–Линдау (VHL-синдром)	Гемангиобластомы центральной нервной системы (ЦНС) и сетчатки, карцинома почки, кисты и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль эндолимфатического мешочка среднего уха, папиллярная цистаденома придатка яичка и широкой связки матки
Нейрофиброматоз I типа	Кожный нейрофиброматоз, гиперпигментация подмышечной и/или паховой области, пигментные пятна цвета “кофе с молоком”, гамартомы радужной оболочки глаза (узелки Лиша), костные аномалии, глиомы ЦНС

- наличие ФХЦ/ПГ в анамнезе у пациента;
- наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ. (2/++--)

Лабораторная диагностика

1.2. В качестве метода первичной диагностики ФХЦ/ПГ рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи. (1/++++)

Новые технические достижения и углубленное изучение метаболизма катехоламинов позволили доказать значительное преимущество исследования свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов мочи по сравнению с другими

тестами. Метанефрины вырабатываются хромоаффинными клетками надпочечников или опухоли метилированием катехоламинов ферментом катехоламин-О-метилтрансферазой, который также является непосредственным продуктом синтеза катехоламинов [4, 5].

Измерение катехоламинов мочи и ванилилминдалевой кислоты (ВМК) компрометировало себя множеством ложноотрицательных результатов, тогда как анализ метанефринов мочи имел более точные результаты. В настоящее время нет никаких доказательств какого-либо преимущества исследования разовой мочи в отличие стандартной суточной мочи. Для подтверждения полноты суточного сбора необходимо определение креатинина мочи [6].

J.W.M. Lenders и соавт. впервые подтвердили преимущество исследования свободных метанефринов плазмы для диагностики ФХЦ/ПГ. Диагностическая специфичность была схожа с другими тестами, однако чувствительность значительно выше. При наследственной ФХЦ/ПГ также отмечена очень высокая чувствительность – 97%, в то время как при использовании старых тестов она составила лишь 47–74%. В итоговом отчете этого исследования, проведенного на 800 пациентах, установлено, что преимущество определения метанефринов плазмы неоспоримо, даже по сравнению с комбинацией нескольких “старых” тестов. Высокая точность метода исследования свободных метанефринов плазмы в настоящее время подтверждена 15 независимыми исследованиями [7].

В пяти из 15 исследований было проведено сравнение определения свободных метанефринов плазмы и фракционированных метанефринов мочи. Результаты показали большую специфичность плазмы, чем мочи, однако все эти исследования имели разные ограничения и не сравнивались исключительно в рамках спектрометрических измерений [8].

1.3. Наибольшей диагностической точностью в определении метилированных производных катехоламинов (метанефрина, норметанефрина и метокситирамина) в биологических жидкостях обладает метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией или электрохимический анализ. (2/++--)

Фракционированные метанефрины могут определяться при помощи жидкостной хроматографии электрохимическими, флуориметрическими детекторами (LC-ECD) или тандемными масс-спектрометрами (LC-MS/MS), а также при помощи иммунологического метода.

При сравнении результатов исследований, восемь из которых проведены с помощью LC-ECD и семь – посредством иммунологического метода, определено, что диагностическая чувствительность последнего является более низкой. В другом межлабораторном исследовании также показано, что иммунологический метод не только неточен, но и может значительно занижать плазмен-

ные концентрации метанефринов по сравнению с LC-ECD и LC-MS/MS. Таким образом, для диагностики ФХЦ/ПГ следует применять более точные и достоверные лабораторные методы [9].

1.4. Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения с использованием соответствующих референсных интервалов. (2/++--)

Забор крови для определения метанефринов плазмы для диагностики ФХЦ/ПГ необходимо проводить в положении лежа на спине. Это обусловлено быстрым клиренсом метаболитов катехоламинов и выраженным влиянием активации симпатической нервной системы при вертикальном положении на стимуляцию выработки норадреналина. J.W.M. Lenders и соавт. проанализировали результаты тестов, проведенных у 60 пациентов с эссенциальной гипертензией в положении лежа (после 30 мин покоя) и сидя. Отмечено снижение норметанефрина в положении лежа. При проведении дальнейших исследований на 872 пациентах подсчитано, что при проведении анализа крови в положении сидя ложноположительных результатов в 2,8 раза больше, чем в положении лежа [10].

Забор крови в положении лежа отнимает больше времени и приводит к дополнительным затратам. До проведения забора крови пациенты должны находиться в положении лежа не менее 30 мин. В случаях, когда по какой-то причине выполнение этой рекомендации невозможно, альтернативным вариантом является исследование фракционированных метанефринов мочи [6].

1.5. Всем пациентам с положительным результатом тестирования необходимо углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ. (1/++--)

Несмотря на высокую чувствительность лабораторной диагностики, специфичность методов определения фракционированных метанефринов заставляет желать лучшего; положительные результаты не всегда подразумевают наличие опухоли. Согласно ретроспективным анализам, проведенным R. Yu и M. Wei на 1896 пациентах, ложноположительные результаты составляют 19–21% [11].

Таблица 3. Перечень препаратов, влияющих на показатели метанефринов плазмы и мочи (ложноположительный результат)

Препарат (группа препаратов)	Плазма		Моча	
	Нормметанефрин	Метанефрин	Нормметанефрин	Метанефрин
Ацетаминофен	++	-	++	-
Лабетолол	-	-	++	++
Соталол	-	-	++	++
α-Метилдопа	++	-	++	-
Трициклические антидепрессанты	++	-	++	-
Буспирон	-	++	-	++
Феноксифензамин	++	-	++	-
Ингибиторы MAO	++	++	++	++
Симпатомиметики	+	+	+	+
Кокаин	++	+	++	+
Сульфасалазин	++	-	++	-
Леводопа	+	+	++	+

++ – высокое увеличение; + – умеренное увеличение; – – без увеличения.

Более чем 75% всех ФХЦ/ПГ могут быть правильно диагностированы в зависимости от уровня повышения и характера секреции метанефринов. Например, совместное повышение нормметанефрина и метанефрина редко является ложноположительным результатом и определяется по меньшей мере в половине случаев у пациентов с феохромоцитомой надпочечника. Выявление трехкратного повышения либо нормметанефрина, либо метанефрина также обладает высокой специфичностью и не требует подтверждающих тестов [6].

Значимой проблемой интерпретации положительного результата теста являются невысокие показатели метанефринов, в которые попадают и четверть пациентов с ФХЦ/ПГ, и в гораздо большей степени пациенты без опухоли или с опухолью надпочечника иного происхождения. В большинстве случаев причиной ложноположительного результата является нарушение техники проведения исследования, что требует повторного определения. Если же при повторном тестировании вновь получен положительный результат с невысокими показателями метанефринов, одним из методов дифференциальной диагностики является подавляющий тест с клонидином с измерением нормметанефрина плазмы. Клонидин – центральный α₂-адреномиметик, который ингибирует высвобождение норадреналина из периферических нервных окончаний, но не влияет на

автономную опухолевую секрецию катехоламинов. Предполагается высокая специфичность теста – 100%, чувствительность 97%, однако эти данные не подтверждены в проспективных исследованиях [6].

Условием проведения теста с клонидином является отмена не менее чем за 48 ч симпатолитиков (в том числе адреноблокаторов). Тест выполняется при артериальном давлении (АД) более 110/60 мм рт. ст. и отсутствии постуральной гипотензии. Венозный забор крови на базальный нормметанефрин плазмы выполняется в положении лежа на 20-й минуте. Затем клонидин принимают внутрь в дозе 0,3 мг/70 кг массы тела, через 3 ч после приема препарата проводят повторный забор крови, пробирки немедленно помещают в лед. ФХЦ/ПГ наиболее вероятно при повышенном уровне нормметанефрина плазмы через 3 ч после приема клонидина.

В некоторых случаях при получении “серой зоны” уровня метанефринов приемлемая выжидательная тактика – повторное тестирование через 6 мес.

Некоторые препараты, которые оказывают влияние на методы измерения (например, ацетаминофен, мезаламин, сульфасалазин в LC-ECD методе) или непосредственно на катехоламины (например, трициклические антидепрессанты), могут иногда значительно искажать результаты лабораторного теста (табл. 3) [12].

Возможной причиной ложноположительного результата может быть физиологический стресс на фоне тяжелого заболевания и интенсивной терапии и просто лабораторная ошибка. В таких случаях необходимо повторное тестирование после исключения всех возможных факторов влияния на показатели [6].

Некоторые специалисты предлагают исследование комбинации уровня хромогранина А крови и фракционированных метанефринов мочи [13].

При определении метаболита дофамина – 3-метокситирамина плазмы необходимо придерживаться специальной диеты. Забор крови должен быть сделан сразу после ночного сна [14].

Таким образом, всем пациентам с положительным результатом тестирования показано проведение дальнейшего диагностического обследования. Выбор дополнительного лабораторного исследования или переход на следующий уровень диагностики (визуализация) зависит от многосторонней клинической оценки [4].

Топическая диагностика

1.6. Топическая диагностика ФХЦ/ПГ рекомендована только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов. (1/+++)

Рекомендация основана на высокой отрицательной прогностической ценности современных биохимических тестов. Во избежание финансовых затрат и ненужной лучевой нагрузки необходимо лабораторное подтверждение ФХЦ/ПГ до проведения визуализирующих исследований. Исключение могут составлять некорректно проводимое биохимическое тестирование, когда очень высокий уровень метаболитов катехоламинов определяется как нормальный в результате лабораторного “hook”-эффекта (“оглушения”).

Однако, как известно, некоторые параганглиомы не проявляются повышением уровня метанефринов. Параганглиомы головы и шеи не имеют механизма биосинтеза катехоламинов и могут достигать больших размеров [15].

1.7. Методом выбора в топической диагностике феохромоцитомы органов грудной

клетки, брюшной полости и малого таза является компьютерная томография (КТ), обладающая лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования при сравнении с магнитно-резонансной томографией (МРТ). (2/+++)

КТ с контрастированием является превосходным визуализирующим методом для уточнения локализации ФХЦ/ПГ с чувствительностью 88–100%. По данным КТ ФХЦ/ПГ может быть гомогенной или гетерогенной, солидной или кистозной структуры, с участками некроза и кальцинатами. 87–100% ФХЦ/ПГ имеют нативную плотность более 10 HU, процент “вымывания” (washout) может составлять более 60 через 15 мин [16].

В последние годы появился ряд исследований, в которых в качестве верифицирующего теста по отношению к “серой зоне” метанефринов предлагается оценка нативной плотности тканевого компонента опухоли надпочечника при КТ. При показателях менее 10 HU вероятность феохромоцитомы крайне мала, отрицательная прогностическая ценность низкой нативной плотности опухоли приближена к абсолютным значениям. На основании исследований ставится под сомнение необходимость исследования метанефринов у нормотензивных пациентов с низкой плотностью инциденталомы надпочечников. Полученные данные требуют дальнейших исследований [2].

ФХЦ/ПГ по данным МРТ отличается сигналом высокой интенсивности в T2-взвешенных изображениях, однако недавнее исследование показало, что феохромоцитомы по данным МРТ диагностируются достаточно редко.

Использование нейодного контрастирования относительно безопасно для пациента с ФХЦ/ПГ и может проводиться без предварительной подготовки. Современные сканеры способны обнаруживать опухоли размерами от 5 мм и более. Так как большинство ФХЦ/ПГ локализуется в брюшной полости, в первую очередь должна быть проведена КТ брюшной полости. КТ предпочтительнее МРТ для поиска метастазирования в легкие [6].

1.8. МРТ показана пациентам при параганглиомах головы и шеи, а также при стро-

гом индивидуальном ограничении лучевой нагрузки. (1/++++)

По результатам некоторых исследований, чувствительность КТ при вненадпочечниковой, рецидивирующей, метастатической опухоли и остаточной ткани составляет 57%, что ниже, чем у МРТ. Для параганглиом головы и шеи чувствительность МРТ составляет 90–95% [15].

1.9. Сцинтиграфия с ^{123}I - или ^{131}I -метайодбензилгуанидином (I-МЙБГ) показана при подозрении на метастатическое поражение, вненадпочечниковую (за исключением ФХЦ/ПГ головы и шеи) или рецидивирующую ФХЦ/ПГ, при перспективе терапевтического использования ^{131}I -МЙБГ. (2/+---)

В редких случаях ФХЦ/ПГ может не выявляться методом анатомической визуализации вследствие нестандартной локализации, небольшого размера, наличия хирургических артефактов или послеоперационных изменений. Такие опухоли могут быть обнаружены только функциональными методами исследования.

Для выявления ФХЦ/ПГ предпочтительнее использовать сцинтиграфию с ^{123}I -МЙБГ по сравнению с ^{131}I -МЙБГ. Необходимо иметь в виду, что в 50% случаев отмечается физиологическое накопление изотопа в здоровых надпочечниках, которое также может быть асимметричным [17].

Чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ составляет 85–88% для феохромоцитомы и 56–75% для параганглиомы, в то время как специфичность – 70–100 и 84–100% соответственно. Чувствительность метода для выявления метастатической ФХЦ/ПГ варьирует в пределах 56–83%, а для рецидивирующей составляет примерно 75%. Результаты метаанализа показали, что чувствительность и специфичность для ФХЦ равны 90%, тогда как чувствительность относительно параганглиомы составила 98%, а злокачественной ФХЦ/ПГ – 79%. Согласно результатам другого метаанализа (15 исследований) ФХЦ/ПГ, чувствительность метода составила 94%, а специфичность – 92%. Для ФХЦ/ПГ, связанной с дефектом фермента SDH (в особенности субъединицы В), чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ составляет менее 50%. Подобные

значения чувствительности указаны относительно параганглиомы головы и шеи, грудной клетки, мочевого пузыря и для рецидивирующей ФХЦ/ПГ [18].

Недавние исследования предположили, что эффективность сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ/однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) схожа с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) с ^{18}F -фтордофамином (^{18}F -ФДОФА), ПЭТ с ^{18}F -фтордигидроксифенилаланином и ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) для поиска ФХЦ/ПГ. Для параганглиомы или злокачественной феохромоцитомы сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ менее предпочтительна, чем ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -ФДОФА и сканирование рецептора соматостатина с ^{111}In -пентетриотидом [15].

Для пациентов с метастазами ФХЦ/ПГ, имеющих противопоказания к оперативному лечению, результат сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ важен для принятия решения о возможности лечения ^{131}I -МЙБГ.

Некоторые медицинские препараты могут снижать накопление ^{123}I -МЙБГ: 1) симпатомиметики; 2) вещества, блокирующие транспорт катехоламинов (например, кокаин и трициклические антидепрессанты); 3) блокаторы кальциевых каналов и некоторые α - и β -адреноблокаторы (например, лабеталол). Таким образом, необходимо отменить вышеперечисленные лекарственные средства примерно за 2 нед до исследования. Накопление ^{123}I -МЙБГ значительно снижено в некротизированных опухолях. Применение сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ у беременных противопоказано [6].

1.10. Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в сочетании с КТ (ПЭТ/КТ- ^{18}F -ФДГ) обладает большей чувствительностью при метастатической ФХЦ/ПГ по сравнению со сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ. (2/++++)

В пилотном исследовании В.Л. Shulkin и соавт. [19] общая чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ составила 76%, но она была выше у пациентов со злокачественной опухолью (88%) по сравнению с пациентами с доброкачественной (58%) ФХЦ/ПГ. Дальнейшие исследования также показали превосходство ПЭТ с ^{18}F -ФДГ по сравнению со сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ для обнаружения мета-

статической ФХЦ/ПГ. Общая чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ составляла 74–100%, с преимуществом для злокачественной ФХЦ/ПГ, особенно при мутации *SDHB* [20].

Применение ПЭТ для беременных женщин противопоказано. Кроме того, есть данные, что некоторые препараты могут значительно уменьшить накопление радиоактивных веществ, применяемых для проведения ПЭТ, но информация крайне ограничена и необходимы дальнейшие исследования.

2.0. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

2.1. Всем пациентам с ФХЦ/ПГ показано рассмотрение вопроса о проведении генетического обследования. Генетический поиск должен основываться на конкретных фенотипических признаках заболевания и данных семейного анамнеза. (1/+++)

С 1990 г. были открыты 14 генов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ: *NF1*, *RET*, *VHL*, *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *EGLN1/PHD2*, *KIF1β*, *SDH5/SDHAF2*, *IDH1*, *TMEM127*, *SDHA*, *MAX* и *HIF2α*. Роль мутации *EGLN1/PHD2*, *KIF1β* и *IDH1* как основная причина наследственной ФХЦ/ПГ не была подтверждена в других исследованиях. Роль мутации в *HIF2α*, отмеченной у некоторых пациентов, также требует подтверждения [6].

Существует несколько причин необходимости генетического тестирования у всех пациентов с ФХЦ/ПГ [2]:

1) более трети всех пациентов с ФХЦ/ПГ имеют наследственные мутации;

2) у более чем 40% пациентов с мутацией *SDHB* выявляется злокачественная ФХЦ/ПГ;

3) диагностирование наследственного синдрома у пробанда – залог своевременной диагностики и лечения других членов семьи;

4) возможность использования предимплантационной и пренатальной диагностики.

Пациенты с ФХЦ/ПГ могут иметь особенности, указывающие на высокую вероятность наследственного заболевания: отягощенный семейный анамнез, другие синдромальные проявления, мультифокальная, двусторонняя, рецидивирующая, вненадпочечниковая и злокачественная ФХЦ/ПГ [2].

После сообщения Н.Р.Н. Neumann и соавт. [21] типирование основных генов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ (*SDHB*, *SDHD*, *VHL*, *RET*), проведено еще в восьми исследованиях, в общей сложности у 3694 пациентов с 1250 наследственными мутациями (33,8%). Самая распространенная мутация в гене – *SDHB* (10,3%), далее *SDHD* (8,9%), *VHL* (7,3%), *RET* (6,3%) и *NF1* (3,3%). Наследственные мутации *SDHC*, *SDHA*, *MAX* и *TMEM127* выявлялись с частотой менее 2%. При обследовании 315 пациентов с очевидно спорадической ФХЦ/ПГ не было выявлено ни одного случая мутации *SDHAF2* [22].

Примечательно, что в обзоре литературы, который включал только очевидно “спорадических” пациентов, распространенность мутации составила 11,6% [23].

Таким образом, необходимость генетического исследования должна быть оценена для каждого пациента с ФХЦ/ПГ. Учитывая высокую стоимость, тотальный скрининг всех точек возможных мутаций нецелесообразен, исследование должно выполняться по определенному алгоритму, основанному на клинических, топических, лабораторных и анамнестических данных конкретного больного [2].

Минимум шесть различных синдромов, наследуемых по аутосомно-доминантному типу, имеют четкие клинические признаки: нейрофиброматоз 1-го типа, синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2-го типа, болезнь фон Гиппеля–Линдау (см. табл. 2), *SDHB*-параганглиомы (рак почек), триада Карни (параганглиомы, эпителиоидная лейомиосаркома желудка, хондромы легких) и синдром Карни–Стратакиса (параганглиомы и стромальная карцинома желудка). Нет необходимости в определении мутации *NF1*, так как диагноз может быть поставлен на основании наличия минимум двух признаков синдрома. Тем не менее есть сообщения, что у некоторых пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа отмечается мягкое течение заболевания, когда можно предположить спорадическую ФХЦ/ПГ. Таким образом, необходим тщательный клинический поиск у всех пациентов с ФХЦ/ПГ для предположения наличия определенной мутации [2].

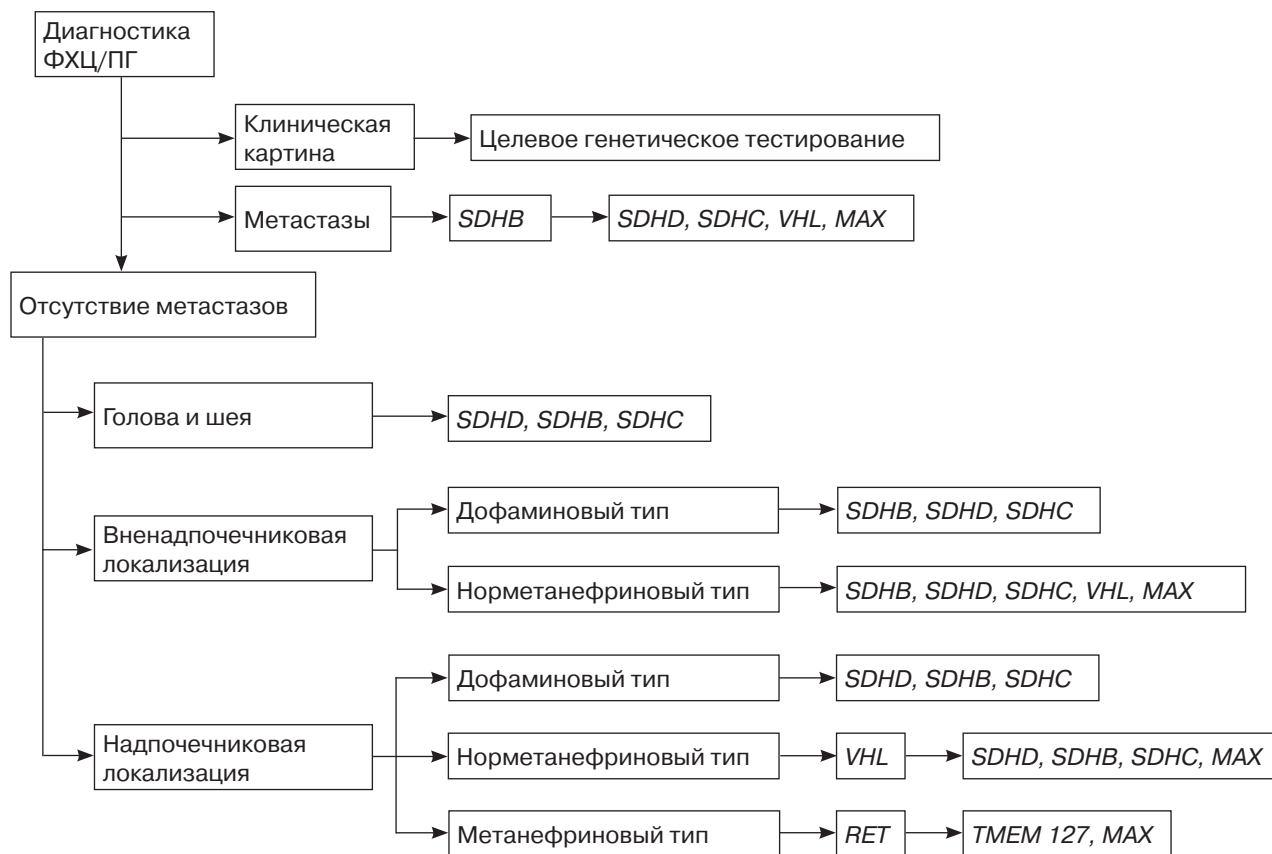


Схема 1. Алгоритм генетического тестирования пациентов с ФХЦ/ПГ.

В обзоре В. Pasini и С.А. Stratakis [24] сообщено, что распространенность мутации гена *SDHB* зарегистрирована у 36% пациентов со злокачественной ФХЦ/ПГ. Кроме того, более высокий риск наблюдался в педиатрической практике. Тем не менее метаанализ 12 исследований показал, что заболеваемость и распространенность злокачественного варианта ФХЦ/ПГ у пациентов с мутацией гена *SDHB* составили 17 и 13% соответственно [6]. Таким образом, проведение генетического тестирования на мутацию гена *SDHB* обязательно для пациентов с метастазами ФХЦ/ПГ.

Доказано, что пациенты с наследственными мутациями заболевают в более молодом возрасте, чем пациенты со спорадической ФХЦ/ПГ [2]. Вероятность мутации у пациентов с ФХЦ/ПГ среди больных моложе 45 лет в 5 раз выше. Распространенность

наследственных мутаций среди детей с ФХЦ/ПГ особенно высока [25], скрининг в подобных случаях наиболее актуален.

Неоднократно подтверждена высокая распространенность наследственных мутаций среди пациентов с двусторонней и мультифокальной ФХЦ/ПГ. Мутации в гене *SDHB* ассоциируются главным образом с вненадпочечниковой локализацией опухоли [6].

В работе В. Pasini и С.А. Stratakis [24] подробно изучены генотип-фенотипические корреляции, связанные с мутацией гена *SDHx*. Множественные опухоли головы и шеи, наличие отягощенного семейного анамнеза по отцовской линии указывают на мутацию гена *SDHD*. При мутации гена *SDHB* чаще диагностируется солитарная вненадпочечниковая опухоль при неотягощенном семейном анамнезе. Редкие мутации гена *SDHC* отличаются почти 100-процентной пене-

трантность клинических признаков заболевания. Мутации генов *SDHA* и *SDHAF2* были описаны только у нескольких пациентов. Отрицательный результат определения мутации гена *SDHB* в опухолевых тканях предполагает наличие мутации в одном из других *SDHx* генах. Гормонально активные ФХЦ/ПГ, связанные с мутацией гена *SDHx*, лабораторно проявляются преимущественным повышением метокситирамина, реже – норметанефрина [26].

Наследственные ФХЦ/ПГ вследствие мутаций генов *TMEM127* или *MAX* встречаются у пациентов с отягощенным семейным анамнезом, диагностируются в зрелом возрасте, с локализацией опухоли в надпочечниках. Обычно ФХЦ/ПГ, ассоциированные с мутацией *TMEM127*, синтезируют адреналин, в то время как пациенты с мутацией *MAX* имеют смешанный тип секреции [27].

2.2. Пациентам с вненадпочечниковой параганглиомой первично необходимо исключить весь спектр SDHx-мутаций, при метастатическом поражении – мутацию SDHB. (2/+++ -)

2.3. Необходимо разъяснять пациентам смысл и результат генетического тестирования до и после его проведения. (неклассифицированная рекомендация)

Все молекулярно-генетические исследования должны быть проведены в аккредитованных лабораториях в целях обеспечения гарантии качества. Предварительно должно быть получено подписанное информированное согласие пациента на исследование. Пациент должен быть проконсультирован до и после проведения тестирования и проинформирован о подозреваемых наследственных синдромах, их диагностике и лечении, о диагностических результатах соответствующего генетического тестирования и риске передать заболевание своим детям.

Неверная оценка генетического тестирования или неправильные результаты могут привести к опасным последствиям для пациента и его семьи. Каждый результат должен интерпретироваться с осторожностью. Результат генетического тестирования при ФХЦ/ПГ может быть положительным (когда четко определена мутация), отрицательным (когда не обнаружено ни мутации, ни поли-

морфизма в последовательности ДНК) или неопределенным, когда обнаружен так называемый вариант неизвестного значения (VUS) [28]. Оценка каждого результата должна быть проведена с учетом клинической ситуации и индивидуального подхода к пациенту.

ЛЕЧЕНИЕ

3.0. Предоперационное ведение

3.1. Всем пациентам с подозрением на ФХЦ/ПГ показана предоперационная подготовка α -адреноблокаторами. Исключением являются пациенты с гормонально неактивными опухолями головы и шеи. (2/+++ -)

Несмотря на то что рандомизированные контролируемые клинические исследования для сравнительной оценки эффективности неселективных и селективных α -адреноблокаторов еще не проводились, имеются ретроспективные данные, поддерживающие применение в первую очередь α -адреноблокаторов для снижения риска периоперационных осложнений. Исследования подтвердили, что применение α_1 -адреноблокаторов связано с более низкими предоперационным диастолическим АД и интраоперационной частотой сердечных сокращений (ЧСС), лучшим исходом послеоперационного периода и меньшим количеством побочных эффектов, таких как реактивная тахикардия и плохо управляемая постоянная послеоперационная гипотония. Однако имеются исследования, которые не показали различий в применении селективных и неселективных α -адреноблокаторов.

Блокаторы кальциевых каналов чаще всего применяются в качестве дополнительного препарата для дальнейшего улучшения контроля АД у пациентов, которым уже были назначены α -адреноблокаторы (табл. 4). Некоторые специалисты предполагают их использовать как препарат первой линии.

β -адреноблокаторы назначаются предоперационно при тахикардии и только после предварительного применения α -адреноблокаторов. Применение β -адреноблокаторов без предварительного использования α -адреноблокаторов может привести к со-

Таблица 4. Лекарственные препараты предоперационного периода

Препарат	Начало применения	Начальная дозировка	Максимальная дозировка
Препараты первой линии			
Доксазозин	10–14 дней до операции	2 мг в сутки	32 мг в сутки
Препараты второй линии			
Нифедипин	Добавляется к препаратам первой линии при необходимости	30 мг в сутки	60 мг в сутки
Амлодипин		5 мг в сутки	10 мг в сутки
Препараты третьей линии			
Пропранолол	Минимум через 3 дня после назначения препаратов первой линии	20 мг 3 раза в сутки	40 мг 3 раза в сутки
Атенолол		25 мг в сутки	50 мг в сутки

стоянию неуправляемой гемодинамики. Не существует обоснованных доказательств предпочтительного применения селективных β -адреноблокаторов над неселективными. Не рекомендуется применение лабеталлола в качестве первоначальной терапии вследствие более мощного β -эффекта ($\alpha : \beta$ в соотношении 1: 5).

α -Метил-паратирозин (метирозин) подавляет синтез катехоламинов и может быть применен в комбинации с α -адреноблокаторами на небольшой период времени перед операцией [6].

Некоторые специалисты считают, что пациентам с нормальным АД могут не назначаться α 1-адреноблокаторы [29]. Тем не менее таким пациентам настоятельно рекомендуется назначение α -адреноблокаторов для предотвращения непредсказуемого подъема АД в ходе операции.

3.2. Предоперационная подготовка α -адреноблокаторами, по показаниям, β -адреноблокаторами проводится до достижения критериев ее эффективности, которые включают: нормализацию уровня АД, достижение целевой ЧСС, ликвидацию индуцированного избытком катехоламинов гиповолемического синдрома. (1/++--)

Рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих необходимость определенного периода предоперационного лечения, в настоящее время нет. Однако, по данным ретроспективных исследований, α -адреноблокаторы должны быть назначены минимум за 7 дней до операции. Также некоторыми специалистами отмечена

эффективность внутривенного введения в течение 5 ч феноксibenзамина на протяжении 3 дней перед операцией [30].

Отсутствуют доказательства необходимости назначения диеты с высоким содержанием натрия и приема повышенного количества жидкости. Однако, согласно ретроспективным данным, включение в рацион диеты с высоким содержанием натрия через несколько дней после начала приема α -адреноблокаторов предотвращает снижение объема циркулирующей крови, развитие ортостатической гипотензии перед операцией и снижает риск значительной АГ после удаления опухоли. Внутривенное введение физиологического раствора (1–2 литра) также эффективно, особенно вечером накануне операции. Доказано, что применение только α -адреноблокаторов предотвращает потерю объема крови у 60% пациентов. Необходимо с осторожностью назначать водную нагрузку пациентам с сердечной и почечной недостаточностью. Контроль за гиповолемическим синдромом осуществляют посредством измерения центрального венозного давления, ультразвуковой оценки размера нижней полой вены и величиной ее уменьшения на вдохе, а также по клиническим признакам (ортостатическая проба).

Согласно ретроспективным исследованиям, оптимальный уровень АД должен составлять менее 130/80 мм рт. ст. в положении сидя и более чем 90 мм рт. ст. для систолического АД в положении стоя, при частоте пульса 60–70 ударов в минуту сидя для взрослых пациентов. Определение целевых

гемодинамических значений необходимо проводить в соответствии с возрастом и наличием сердечно-сосудистых заболеваний у пациента [6].

Особое внимание в послеоперационном периоде необходимо уделять контролю гликемии и оценке развития надпочечниковой недостаточности у пациентов, которым проведены:

- 1) двусторонняя адреналэктомия;
- 2) двусторонняя резекция надпочечников;
- 3) односторонняя резекция единственного оставшегося надпочечника;
- 4) при большом объеме кровопотери.

4.0. Оперативное лечение

4.1. Пациентам с надпочечниковой феохромоцитомой необходимо проводить лапароскопическую адреналэктомию. Для больших (более 8 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежание повреждения капсулы опухоли и ее диссеминирования. Эндоскопическое удаление вненадпочечниковых ФХЦ/ПГ рекомендуется только в специализированных ведущих хирургических центрах, исключительно для неинвазивных параганглиом малого размера. (2/+---)

Перспективные рандомизированные исследования относительно сравнения лапароскопической и открытой адреналэктомии при лечении феохромоцитомы не проводились. Однако большое количество крупных учреждений продемонстрировали, что лапароскопическая адреналэктомия ассоциируется со снижением числа послеоперационных осложнений и порога болевого синдрома, меньшей кровопотерей и сокращением количества койко-дней [31]. Данных относительно каких-либо различий в частоте рецидива после открытой и лапароскопической адреналэктомии в настоящее время нет. Смертность составляет приблизительно 1%, частота необходимости инверсии, расширения объема операции и обширных гемотрансфузий – около 5%.

Наиболее распространенные лапароскопические доступы – боковой трансабдоминальный (Gagner) и задний ретроперитонеальный (Walz). Первый доступ позволяет

адекватно оценить состояние брюшной полости и имеет больше возможностей для иссечения опухолей больших размеров. Задний ретроперитонеальный доступ предпочтителен для пациентов, которые оперируются повторно на органах брюшной полости, или для проведения двусторонней адреналэктомии при небольших опухолях. Параганглиомы чаще бывают злокачественными и локализируются в труднодоступных местах для лапароскопического доступа. Таким образом, при параганглиоме эндоскопическая операция требует большего опыта хирурга, в большинстве случаев предпочтительна открытая операция [32].

При разрыве капсулы опухоли диссеминированные участки образования могут имплантироваться в брюшной полости и стать причиной рецидива. В связи с этим для проведения эндоскопического доступа должны существовать разумные ограничения по размеру опухоли с учетом сохранения ее целостности при эвакуации из брюшной полости. В рекомендациях ENDO-2014 по ФХЦ/ПГ [6] предложено 6 см считать “порогом” для эндоскопических вмешательств. В этом случае около 50% пациентов должны оперироваться открытым способом, тем не менее известно, что в настоящий момент около 90% вмешательств в специализированных клиниках выполняются эндоскопически. 8 см – размер опухоли, при котором отказ от эндоскопического вмешательства в большей степени соответствует принятой на современном этапе хирургической тактике. Более целесообразно в каждом конкретном случае оценивать перспективу эндоскопического доступа исходя из тщательного анализа топических данных и критичной самооценки хирургического опыта в отношении ФХЦ/ПГ.

4.2. С целью предотвращения хронической надпочечниковой недостаточности при наследственной двусторонней ФХЦ/ПГ возможно проведение с одной из сторон частичной адреналэктомии (предпочтительнее слева). Пациенту должны быть разъяснены негативные аспекты этой тактики (высокая вероятность местного рецидива и повторной операции в условиях рубцового процесса) (2/+---).

Резекция надпочечника с сохранением части коры в сравнении с адреналэктомией связана с определенным риском кровотечения. Использование гармонического скальпеля снижает риск кровотечения из рассеянного надпочечника. Успешная частичная адреналэктомия у пациентов с предшествующей контралатеральной адреналэктомией в 90% случаев не влечет за собой развитие послеоперационной надпочечниковой недостаточности и назначения пожизненной заместительной терапии. Однако частичная адреналэктомия увеличивает риск рецидива опухоли из остаточной ткани мозгового слоя надпочечника. У пациентов с VHL в 10–15% случаев за 10 лет фиксируется рецидив опухоли. Совокупность частоты рецидива для пациентов с МЭН 2-го типа после резекции за 5 и 10 лет составила 38,5% [33]. Риск хирургических осложнений при резекции рецидивирующей опухоли в ранее оперированной области выше, чем при первичных операциях.

Развитие надпочечниковой недостаточности встречается реже при резекции небольших опухолей, расположенных ближе к периферии надпочечника и относительно далеко от надпочечниковой вены. В большинстве случаев при неповрежденной центральной вене $\frac{1}{3}$ одного надпочечника достаточно, чтобы сохранить функцию коры.

5.0. Лечение злокачественной феохромоцитомы

5.1. Для постановки диагноза злокачественной ФХЦ/ПГ необходимо наличие метастатического поражения паренхиматозных органов или костей (1/+++).

Вопрос о том, какие феохромоцитомы считать злокачественными, а какие – доброкачественными, является причиной неутраченной дискуссии. Почвой для такой дискуссии является то, что при феохромоцитоме выявляется несоответствие доброкачественного с морфологической точки зрения характера первичной опухоли и последующего метастатического поражения. При выявленном метастатическом поражении доброкачественный характер первичной опухоли констатируется примерно в половине наблюдений.

С другой стороны, при использовании критериев ядерного и клеточного полимор-

физма, атипии, наличия сосудистой и капсулярной инвазии частота злокачественного поражения составляет 35–65%, однако клинически агрессивное течение практически не встречается. Капсулярная и сосудистая инвазия, клеточная атипия, сходство с детской нейробластомой – ни один из перечисленных гистологических признаков, рассмотренный отдельно, не способен определить метастатический потенциал опухоли. Если использовать иные (клинические) критерии злокачественности – инфильтративное распространение опухолевой ткани на окружающие органы и ткани, верифицированные метастазы, то частота злокачественного процесса составляет 3–10%. В настоящее время метастазами феохромоцитомы считают поражение костей и паренхиматозных органов. Отдельно рассматривается возможное злокачественное течение заболевания при мутации *SDHB* и преимущественном допаминном типе секреции. Иные варианты распространения опухолевых масс в пределах брюшной и грудной полости необходимо интерпретировать как первично-множественное поражение в рамках генетически детерминированных феохромоцитом.

5.2. При злокачественной ФХЦ/ПГ симптомы гормональной гиперпродукции должны быть купированы блокаторами адренергических рецепторов или ингибиторами тирозинкиназы (α -метилпаратирозином). (1/+++)

Симптомы катехоламиновой секреции могут быть купированы адренергическими блокаторами или α -метилпаратирозином. Очевидно, что эти средства не оказывают влияния на рост опухоли и метастазирование. Алгоритм ведения пациентов в целом не отличается от алгоритма предоперационной подготовки больных, однако предпочтение отдается титрованным по клиническому эффекту минимальным дозам блокаторов адренергических рецепторов. При применении α -метилпаратирозина происходит снижение общего количества катехоламинов за счет блокады их синтеза и осложняется у части пациентов депрессивным состоянием. Несмотря на высокую эффективность, индивидуальное негативное психотропное влияние препарата ограничивает его применение.

5.3. Для воздействия на опухолевый рост при злокачественной ФХЦ/ПГ необходимо рассмотреть возможность хирургического лечения, радиотаргетной терапии, при костных метастазах – дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). (2/++- -)

В течение 5 лет после операции по поводу феохромоцитомы выживают обычно более 95% больных, а частота рецидивов не достигает 10%.

Стандартная химиотерапия дает неутешительные результаты. Большинство режимов использует препараты для лечения нейроblastомы.

ДЛТ опухолей из хромоафинных клеток до последнего времени считалась неэффективной, исключение составляют костные метастазы.

Все более многочисленными становятся сообщения об успешном лечении метастазов феохромоцитомы с помощью ^{131}I -МЙБГ. Количество наблюдений с регрессированием размеров опухоли и увеличением продолжительности жизни достигает $2/3$ пролеченных больных.

Экспрессия соматостатиновых рецепторов в хромоафинных опухолях – уникальная возможность целевого назначения радионуклидов, связанных с аналогами соматостатина. При ФХЦ/ПГ экспрессия соматостатиновых рецепторов отмечена в 80% наблюдений. Многообещающими являются сообщения о возможности применения при распространенных злокачественных формах феохромоцитомы радиотаргетной терапии с радиоизотопами ^{177}Lu -DOTA-octreotate и ^{90}Y -DOTA-octreotate (полный и частичный ответ достигается до 35% наблюдений, стабилизация опухолевого роста – до 75%).

Таким образом, злокачественные феохромоцитомы трудно поддаются терапии, однако на этом пути достигнуты определенные результаты. Возможно, что уникальные генетические характеристики феохромоцитомы будут в конечном счете использоваться в лечении агрессивных форм этой болезни.

6.0. Персонализированное ведение пациента

6.1. Пациентам с наследственной ФХЦ/ПГ необходим персонализированный подход

к обследованию и лечению в соответствии с фенотип-генотипическими особенностями заболевания (2/+---).

Известно, что характеристика (клинические признаки, тип секреции, локализация опухоли и др.) наследственной ФХЦ/ПГ зависит от типа мутации. Мутации генов *RET* и *NF1* почти всегда ассоциируются с опухолями надпочечников, которые продуцируют преимущественно адреналин (и соответственно метанефрин). При опухолях вследствие мутации генов *VHL* и *SDHx* отмечается преимущественная секреция норадреналина и его метилированного производного – норметанефрина. У пациентов с мутацией гена *SDHB* в 70% случаев отмечается выраженная секреция метокситирамина – метаболита дофамина. *VHL*-опухоли локализуются преимущественно в надпочечниках, но в 6–15% случаев возможна сочетанная с надпочечниковой вненадпочечниковая локализация. При мутации гена *SDHx* характерна главным образом вненадпочечниковая локализация, а также параганглиомы головы и шеи, в зависимости от мутации конкретной субъединицы *SDH*, чаще А и С. Пациенты с мутацией гена *SDHB* имеют большие вненадпочечниковые опухоли с высоким риском малигнизации. У пациентов с мутацией в гене *RET* и *NF1* или у пациентов с преимущественной секрецией метанефринов поиск феохромоцитомы должен начинаться с надпочечников. Описание вненадпочечниковой локализации или метастатического процесса при мутации *RET* – казуистика, как правило связанная с диагностическими ошибками вследствие рецидива после первичной операции с произвольно или непроизвольно сохраненной резидуальной тканью надпочечника. У пациентов с мутациями генов *SDHx* необходимо в первую очередь исключать вненадпочечниковую локализацию опухоли.

Таким образом, генетический скрининг, выбор метода функциональной визуализации и прочее должны проводиться персонализированно, с учетом мутации и связанной с ней характеристики ФХЦ/ПГ [15] (схема 2).

Визуализирующий метод выявления ФХЦ/ПГ специфичен для каждого генотипа. ПЭТ с применением ^{18}F -ФДОФА чувстви-

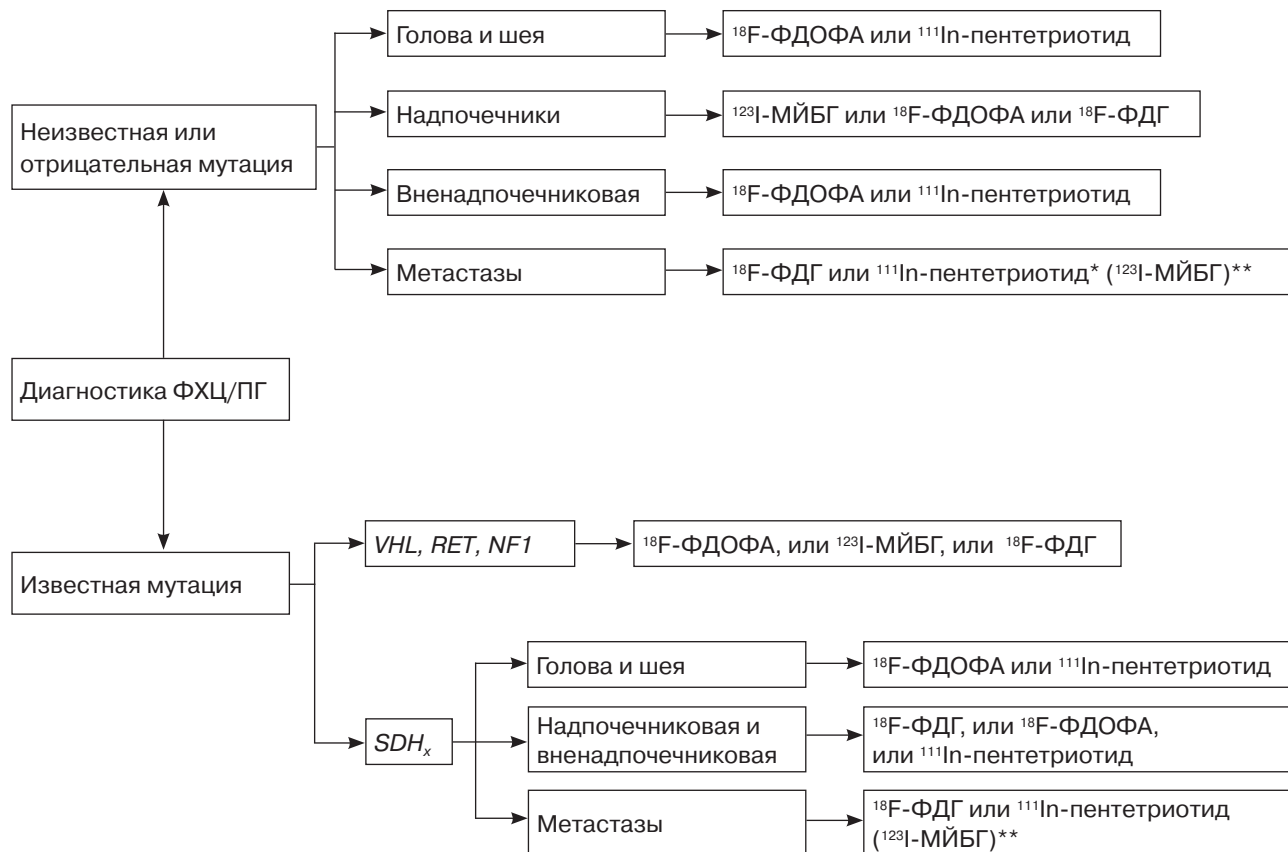


Схема 2. Алгоритм функциональной визуализации у пациентов с ФХЦ/ПГ. * – когда предполагается лечение аналогами соматостатина; ** – когда предполагается лечение ¹³¹I-МЙБГ.

тельнее, чем КТ, МРТ или любой другой метод функциональной диагностики, для обнаружения параганглиом головы и шеи. ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ – самый чувствительный метод в определении локализации любой ФХЦ/ПГ, кроме параганглиомы головы и шеи. Сцинтиграфия с ¹¹¹In-пентетриотидом (октреоскан) является хорошим визуализирующим методом для обнаружения ФХЦ/ПГ, ассоциированной с мутацией *SDHx* [15].

Всем пациентам с известной мутацией, ассоциированной с ФХЦ/ПГ, нужно проводить ежегодный лабораторный скрининг. Необходимо учитывать вероятность фенотипического проявления мутации и ее клинической агрессивности. Например, вследствие низкой пенетрантности ФХЦ/ПГ при *NF1* скрининг должен проводиться только при наличии клинических признаков заболевания. С другой стороны, высокая смертность у пациентов с мутацией *SDHB*, связанная с высоким злокачественным потенциалом, поздней

клинической манифестацией, обусловленной поздней гиперсекрецией катехоламинов, требует более тщательного обследования – периодического проведения МРТ (чтобы избежать лишней лучевой нагрузки, КТ и функциональные методы топической диагностики должны применяться по строгим показаниям).

6.2. Пациенты с ФХЦ/ПГ должны быть обследованы и пролечены в специализированных центрах экспертного уровня. (2/++--)

Согласно данным проведенных исследований, определено, что специализированные медучреждения отличаются более низкой послеоперационной смертностью, меньшим количеством койко-дней, финансовых затрат при лечении пациентов с ФХЦ/ПГ и периоперационных осложнений, чем неспециализированные медицинские центры [6].

Клинические проявления ФХЦ/ПГ очень разнообразны и могут являться частью синдромов с полиорганным поражением.

Поэтому большинство врачей различных специальностей (кардиологи, анестезиологи, врачи отделения реанимации, акушеры-гинекологи и прочие) не имеют достаточного опыта работы с такими пациентами.

6.3. Показано ежегодное лабораторное обследование для исключения рецидива и метастазирования ФХЦ/ПГ, курация сопутствующих заболеваний в рамках выявленных наследственных синдромов. (2/++--)

Для констатации успешного удаления опухоли лабораторное обследование должно быть выполнено после восстановительного периода (через 2–4 нед после операции) [34]. Учитывая отсутствие надежных морфологических и иммуногистохимических признаков злокачественной феохромоцитомы до этапа метастазирования, за исключением ФХЦ/ПГ при мутации *SDHB*, целесообразно ежегодное лабораторное обследование всех пациентов.

Список литературы

- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs (IARC WHO Classification of Tumours)*. Lyon, France: World Health Organization; 2004.
- Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59. – №3 – С. 19–26. [Iukina Mlu, Troshina EA, Bel'tsevich DG, et al. Pheochromocytoma/paraganglioma: clinical and genetic aspects. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2013;59(3):19-26. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201359319-26.
- Stolk RF, Bakx C, Mulder J, et al. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1100-1106. doi: 10.1210/jc.2012-3669.
- Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю., и др. Инциденталома надпочечников. Диагностика и дифференциальная диагностика. Методические рекомендации для врачей первичного звена. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.; 2014. [Bel'cevich DG, Troshina EA, Iukina MJu, et al. *Incidentaloma nadpochechnikov. Diagnostika i differencial'naja diagnostika. Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej pervichnogo zvena*. Ed. by Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Moscow; 2014. (In Russ).]
- Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитома. – М.: Практическая медицина; 2005. [Dedov II, Bel'cevich DG, Kuznecov NS, Mel'nichenko GA. *Pheochromocytoma*. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2005. (In Russ).]
- Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498.
- Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *JAMA*. 2002;287(11). doi: 10.1001/jama.287.11.1427.
- Peitzsch M, Pelzel D, Glöckner S, et al. Simultaneous liquid chromatography tandem mass spectrometric determination of urinary free metanephrines and catecholamines, with comparisons of free and deconjugated metabolites. *Clinica Chimica Acta*. 2013;418:50-58. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.031.
- Mullins F, O'shea P, Fitzgerald R, et al. Enzyme-linked immunoassay for plasma-free metanephrines in the bio-chemical diagnosis of pheochromocytoma in adults is not ideal. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(1). doi: 10.1515/cclm.2011.742.
- Lenders JWM, Willemsen JJ, Eisenhofer G, et al. Is supine rest necessary before blood sampling for plasma metanephrines? *Clin Chem*. 2006;53(2):352-354. doi: 10.1373/clinchem.2006.076489.
- Yu R, Wei M. False positive test results for pheochromocytoma from 2000 to 2008. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118:577-585. doi: 10.1055/s-0029-1237699.
- Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma – don't be fooled by every elevated metanephrine. *N Engl J Med*. 2011;364:2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc1101502.
- Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Young WF, et al. Plasma chromogranin a or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):91-95. doi: 10.1210/jc.2007-1354.
- De Jong WHA, Eisenhofer G, Post WJ, et al. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: Implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2841-2849. doi: 10.1210/jc.2009-0303.
- Gimenez-Roqueplo A-P, Caumont-Prim A, Houzard C, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHX mutation carriers: A multicenter prospective study from the pgl.Eva investigators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):E162-E173. doi: 10.1210/jc.2012-2975.
- Luster M, Karges W, Zeich K, et al. Clinical value of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography (18F-dopa pet/ct) for detecting pheochromocytoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;37(3):484-493. doi: 10.1007/s00259-009-1294-7.
- Lev I, Kelekar G, Waxman A, et al. Clinical use and utility of metaiodobenzylguanidine scintigraphy in pheochromocytoma diagnosis. *Endocr Pract*. 2010;16(3):398-407. doi: 10.4158/ep09302.or.
- Fonte JS, Robles JF, Chen CC, et al. False-negative ¹²³I-MIBG spect is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop

- metastatic disease. *Endocr Relat Cancer*. 2011;19(1):83-93. doi: 10.1530/erc-11-0243.
19. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, et al. Pheochromocytomas: Imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-d-glucose PET1. *Radiology*. 1999;212(1):35-41. doi: 10.1148/radiology.212.1.r99j3035.
 20. Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-fdg) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(9):700-708. doi: 10.1093/jnci/djs188.
 21. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002;346(19):1459-1466. doi: 10.1056/NEJMoa020152.
 22. Jafri M, Whitworth J, Rattenberry E, et al. Evaluation of SDHB, SDHD and VHL gene susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromic phaeochromocytoma, paraganglioma and head and neck paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):898-906. doi: 10.1111/cen.12074.
 23. Brito JP, Asi N, Bancos I, et al. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(3):338-345. doi: 10.1111/cen.12530.
 24. Pasini B, Stratakis CA. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: Lesson from the phaeochromocytoma-paraganglioma syndromes. *J Intern Med*. 2009;266(1):19-42. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02111.x.
 25. Cascon A, Inglada-Perez L, Comino-Mendez I, et al. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in spanish pediatric patients. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(3):L1-L6. doi: 10.1530/erc-12-0339.
 26. Eisenhofer G, Lenders JWM, Timmers H, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem*. 2011;57(3):411-420. doi: 10.1373/clinchem.2010.153320.
 27. Burnichon N, Cascon A, Schiavi F, et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(10):2828-2837. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-12-0160.
 28. Houdayer C, Caux-Moncoutier V, Krieger S, et al. Guidelines for splicing analysis in molecular diagnosis derived from a set of 327 combined in silico/in vitro studies on brca1 and brca2 variants. *Hum Mutat*. 2012;33(8):1228-1238. doi: 10.1002/humu.22101.
 29. Shao Y, Chen R, Shen Z-J, et al. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma. *J Hypertens*. 2011;29(12):2429-2432. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d24d9.
 30. Jankovic RJ, Konstantinovic SM, Milic DJ, et al. Can a patient be successfully prepared for pheochromocytoma surgery in three days? A case report. *Minerva Anesthesiol*. 2007;73:245-248.
 31. Agarwal G, Sadacharan D, Aggarwal V, et al. Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: Comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;397(7):1109-1116. doi: 10.1007/s00423-011-0879-3.
 32. Goers TA, Abdo M, Moley JF, et al. Outcomes of resection of extra-adrenal pheochromocytomas/paragangliomas in the laparoscopic era: A comparison with adrenal pheochromocytoma. *Surg Endosc*. 2012;27(2):428-433. doi: 10.1007/s00464-012-2451-9.
 33. Alesina PF, Hinrichs J, Meier B, et al. Minimally invasive cortical-sparing surgery for bilateral pheochromocytomas. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;397(2):233-238. doi: 10.1007/s00423-011-0851-2.
 34. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res*. 2012;44(05):385-389. doi: 10.1055/s-0031-1301339.

Мельниченко Галина Афанасьевна – академик РАН, профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва, Россия. **Трошина Екатерина Анатольевна** – д.м.н., профессор, врач высшей категории, заведующая отделением терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва, Россия. **Бельцевич Дмитрий Германович** – д.м.н., главный научный сотрудник отделения хирургии ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва, Россия. **Кузнецов Николай Сергеевич** – д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва, Россия. **Юкина Марина Юрьевна** – кандидат медицинских наук, врач первой категории, старший научный сотрудник отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва, Россия.



Бельцевич Дмитрий Германович – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: beltsevich@rambler.ru