

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

МАЛОАКТИВНЫЕ И «НЕМЫЕ» ФЕОХРОМОЦИТОМЫ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ*

Белошицкий М. Е., Бритвин Т. А., Котова И. В.

*ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия
mbelosh1@mail.ru*

Феохромоцитома (ФХЦ) — это опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоаффинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин). Она может быть надпочечниковой и внемозгочечниковой (параганглиома), односторонней и двухсторонней, доброкачественной и злокачественной [1, 2]. В большинстве случаев ФХЦ имеет характерные клинические проявления пароксизмального характера (артериальная гипертензия (АГ), тахикардия, головная боль, профузная потливость, психо-эмоциональное возбуждение и др.), что позволяет заподозрить ее уже на начальном этапе обследования.

Однако по данным литературы от 10 до 20 % хромоаффинных опухолей являют-

ся малоактивными или бессимптомными («немыми») [3, 4]. Как правило, они выявляются «случайно» при проведении визуализирующих исследований и относятся на начальном этапе диагностики к группе так называемых инциденталом надпочечников [5]. Их функциональная активность в большинстве случаев проявляется лишь во время операции серьезными гемодинамическими нарушениями, к которым должен быть готов, как хирург, так и анестезиолог.

В связи с этим крайне важно на дооперационном этапе выявить клинические, лабораторные и структурные изменения позволяющие заподозрить истинный характер опухоли и выбрать адекватный вид и объем оперативного вмешательства.

* Работа выполнена в соответствии с плановой НИР отделения хирургической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского» «Разработка инновационных технологий в диагностике, лечении, реабилитации и мониторинге пациентов с эндокринными опухолями», тема № 38 в разделе «Онкология».

Учреждением, финансирующим исследование, является Министерство Здравоохранения Московской области.

Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 05.03.2018.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2007–2017 гг. в ГБУЗ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского по поводу клинически малоактивных опухолей надпочечников, морфологически и иммуногистохимически верифицированных как феохромоцитомы, оперированы 31 пациент (муж. — 6, жен. — 25), в возрасте от 31 до 71 лет (средний возраст — $49,5 \pm 4,2$ лет). Диагностическая программа включала: рутинные лабораторные анализы; исследование гормонального гомеостаза, суточной экскреции с мочой адреналина, норадреналина и их метилированных производных (ме-

танефрина, норметанефрина); суточный мониторинг АД; визуализирующие исследования (УЗИ, РКТ, МРТ); скintiграфию всего тела с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (у трех); морфологические и иммуногистохимические исследования удаленных опухолей.

«Открытые» операции выполнялись с использованием стандартного набора хирургических инструментов для адреналэктомии, видеоэндоскопические с помощью оборудования фирмы «KARL STORZ» и «WISAP» (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Классической клинической картины характерной для активной феохромоцитомы у больных исследуемой группы не наблюдалось. Тем не менее, у 25 (80,6 %) была зафиксирована артериальная гипертензия, и лишь у 6 (19,4 %) — ее отсутствие. У 14 (56 %) она носила лабильный характер с периодическими подъемами АД до 140–160 / 90–100 мм рт. ст. и не вызывала заметного нарушения самочувствия. У 7 (28 %) была постоянной с уровнем АД 180–200 / 90–110 мм рт. ст., имела длительный анамнез (от 3 до 9 лет, средний

срок — 4,6 лет) и расценивалась как гипертоническая болезнь по поводу которой проводилась гипотензивная терапия. У 4 (16 %) был диагностирован пароксизмальный (кризовый) характер артериальной гипертензии, с редкими подъемами АД до 160–200 / 90–110 мм рт. ст. и нормальным уровнем АД в межприступный период, которые у 3 были зарегистрированы впервые лишь при проведении суточного мониторинга АД, так как не вызывали нарушения самочувствия и оставались незамеченными самими больными.

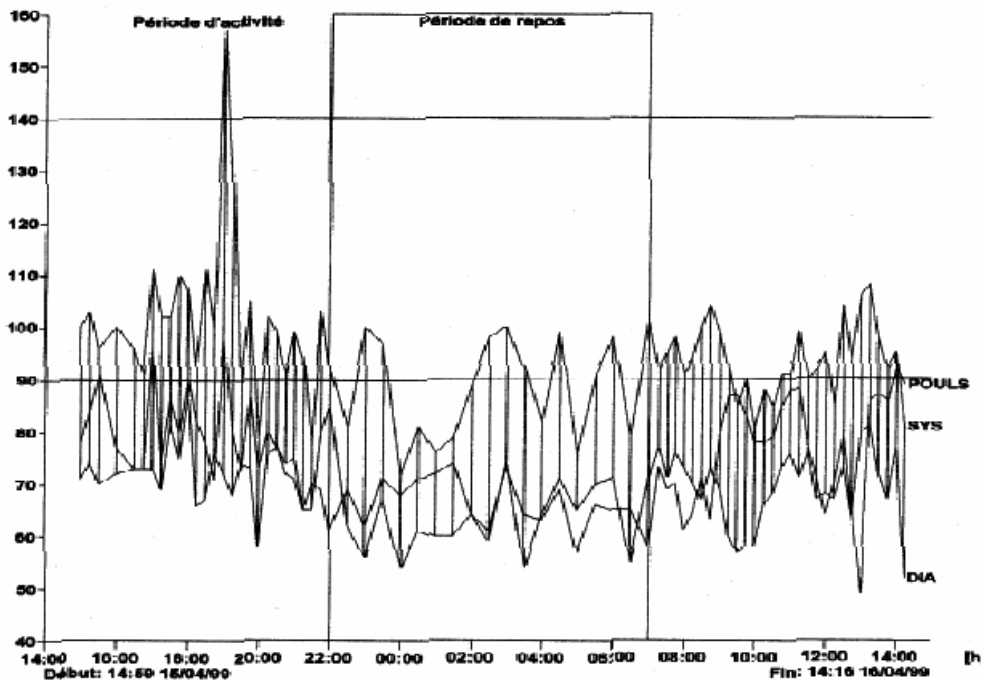


Рис. 1. Суточный мониторинг АД. Единичный пиковый подъем АД у больной с малоактивной ФЕО

Из неспецифических клинических симптомов у 11 (35,5 %) отмечались ноющие боли в поясничной области или животе (при этом размеры опухоли превышали 5 см в диаметре), умеренная слабость — у 6 (19,3 %), снижение массы тела менее 10 % — у 4 (12,9 %). У 5 (16,1 %) какие-либо жалобы отсутствовали.

Анализ рутинных лабораторных методов диагностики (включая клиническое и биохимическое исследование крови), показателей уровня гормонов в крови (АКТГ, кортизол, альдостерон) и активности ренина плазмы существенных изменений у больных в исследуемой группе не выявил. У 14 были выявлены повышение адреналина и/или норадреналина, при этом их показатели в большинстве случаев превышали верхнюю границу нормы не более чем в 1,5–2 раза. Уровень суточной экскреции адреналина варьировал от 24 до 110 нмоль/сут (норма 11–44 нмоль/сут) и был повышен у 9, норадреналина — от 59 до 1115 нмоль/сут (норма 47–236 нмоль/сут) и был повышен у 12 больных. В 7 наблюдениях отмечалось одновременное повышение адреналина и норадреналина, в 5 — только норадреналина, в 2 — адреналина. У 19 пациентов отмечено повышение метанефрина

и норметанефрина в 1,5–10 раза. Во всех случаях их уровень был одновременно повышен и варьировал от 473 до 1050 нмоль/сут (норма 25–312) у метанефрина, от 1100 до 4693 нмоль/сут (норма 30–440) у норметанефрина. У 10 больных экскреция катехоламинов и их метаболитов была синхронно повышена, у 7 при нормальных показателях адреналина и норадреналина отмечено повышение метанефрина и норметанефрина. Полученные нами результаты дают основание полагать, что показатели уровня экскреции метанефринов характеризуются большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с катехоламинами (адреналин, норадреналин) в диагностике феохромоцитомы, особенно малоактивной, что подтверждается данными других авторов [6, 7].

Таким образом, по совокупности клинических и лабораторных данных, результатов суточного мониторингирования АД малоактивная ФХЦ была заподозрена у 20 (64,5 %) больных. В остальных 11 (35,5 %) наблюдениях результаты обследования не дали оснований диагностировать ее до операции, в связи с чем ретроспективно она была расценена как «немая».

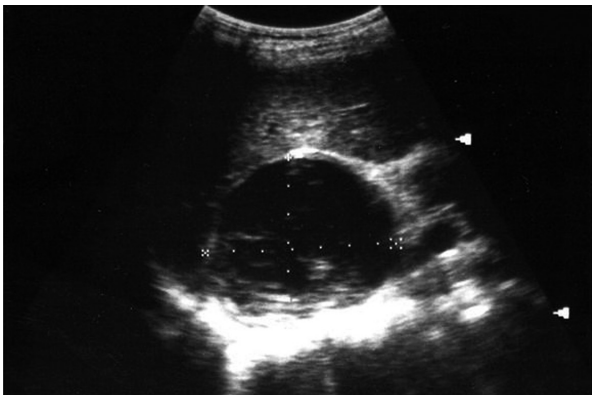


Рис. 2 а.

УЗИ больной И., 69 лет.

Клинический диагноз: опухоль правого надпочечника (киста?).

Артериальная гипертензия.

Морфологический диагноз: феохромоцитома с кистозной трансформацией.

При продольном сканировании забрюшинного пространства справа определяется объемное образование размерами 9×8 см, с ровными четкими контурами, анэхогенной жидкостной структуры с гиперэхогенными включениями.

Опухоль интимно прилежит и деформирует нижний край печени

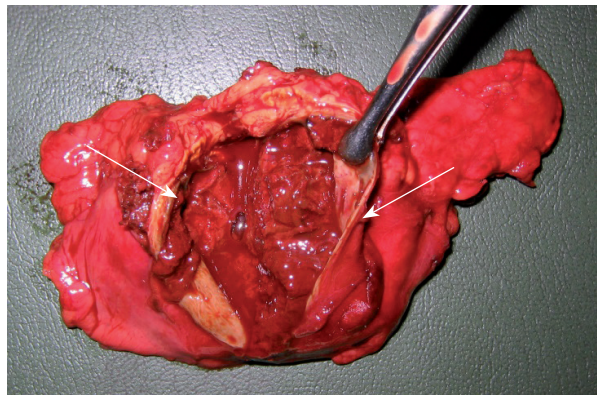


Рис. 2 б.

Макропрепарат опухоли надпочечника той же больной.

Морфологический диагноз: феохромоцитома с кистозной трансформацией.

Опухоль надпочечника с практически полным кистозным замещением, содержала жидкость бурого цвета.

Хромаффинная ткань надпочечника, толщиной от 2 до 4 мм, определялась по всему наружному контуру опухоли (указана стрелками)

УЗИ проведено всем 31 больным, РКТ — 26, МРТ — 5. У 19 объемный процесс определялся в правом надпочечнике, у 10 — в левом, у 2 имела место двухсторонняя локализация. Размеры опухолей варьировали от 2,7 до 21 см в диаметре (средний — $6,2 \pm 2,8$ см), форма большинства (61,1 %) была округлой, реже овальной или неправильно овальной, контуры четкие, ровные. При УЗИ эхогенность ФХЦ была пониженной в 50 %, средней — в 38,8 % и повышенной — в 11,2 %. Неоднородность их УЗ-структуры определялась в 44,4 % наблюдений, при этом в половине из них она была обусловлена наличием кистозного компонента, который в 3 (9,7 %) случаях преобладал над паренхиматозным составляющим опухолью и имитировал кисту надпочечника.

При РКТ плотность феохромоцитом в нативном изображении определялась в диапазоне от +16 до +54 HU (медиана $+34 \pm 9,8$ HU), увеличивающаяся при контрастировании в среднем в 1,5 раза (медиана амплитуды 36 ± 12 HU), средний процент вымывания контраста — $32,3 \pm 12,1$ HU. Неоднородность структуры отмечалась в 50 % наблюдений и была в основном обусловлена наличием множественных разнокалиберных, хаотично расположенных участков пониженной плотности, либо единичных зон пониженной жидкостной плотности (у трех пациентов), либо занимающих большую часть опухоли (феохромоцитома с кистозной трансформацией).

Характерной особенностью феохромоцитом при МРТ явилась их значительная гиперинтенсивность на T2 взвешенных изображениях (ОИС в ИП FAST SE от +1,05 до +1,98). Имеющиеся кистозные полости в структуре одной из феохромоцитом выглядели в МР-отображении как отдельные зоны с высокой интенсивностью сигнала.

Таким образом, по результатам визуализирующих исследований 61 % выявленных опухолей по лучевым критериям соответствовали феохромоцитоме.

Сканирование всего тела с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (MIBG) было произведено у 3 пациентов. Учитывая высокую стоимость и трудоемкость данного исследо-



Рис. 3 а.

РКТ больной М., 41 год.

Клинический диагноз:

Гормонально-неактивная опухоль
правого надпочечника.Морфологический диагноз:
феохромоцитома.

В правом надпочечнике
определяется объемное образование
размерами 5,8×4,7×4,0 см,
овальной формы, с четкими контурами,
неоднородной структуры
(преимущественной плотностью
+27 — +35 HU,
с участком пониженной плотности
в центре опухоли)

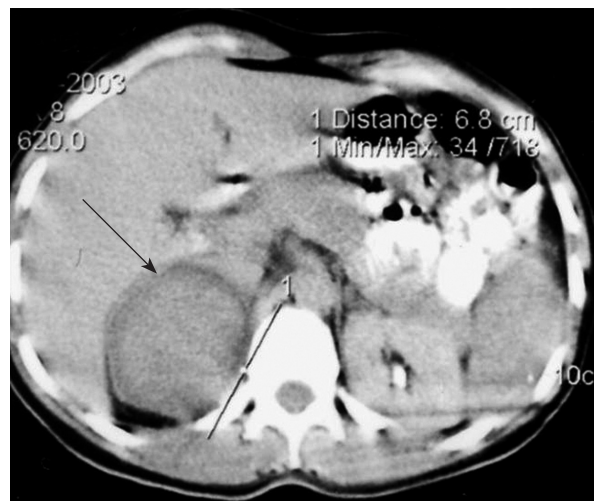


Рис. 3 б.

РКТ больной И., 69 лет.

Клинический диагноз:

Опухоль правого надпочечника (киста?).

Артериальная гипертензия.

Морфологический диагноз:
феохромоцитома

с кистозной трансформацией.

В правом надпочечнике определяется
объемное образование
относительно однородной структуры,
пониженной плотности (+12 — +14 HU),
округлой формы,
с четкими ровными контурами,
размерами 8,5×8,5×8,0 см

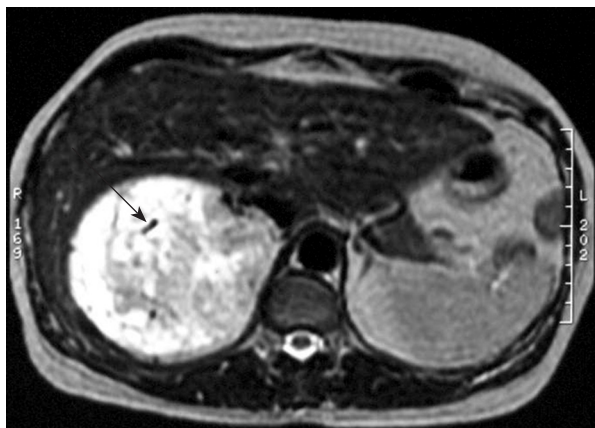


Рис. 4.

МРТ больной Н., 43 года.

Клинический диагноз:

Опухоль правого надпочечника.

Артериальная гипертензия.

Морфологический диагноз: феохромоцитома.

Аксиальная МР-томограмма,

T2 ВИ, ИП FAST SE: опухоль в проекции правого надпочечника неоднородной структуры, округлой формы, с четкими ровными контурами, размерами 11,5×11,5×10,0 см.

Отмечается значительная гиперинтенсивность сигнала от опухоли по отношению к паренхиме печени, ярко выражена негетерогенность ее структуры

вания его, прежде всего, целесообразно использовать при «немых» опухолях для подтверждения их хромаффинного характера, в случаях двухстороннего поражения с целью определения хирургической тактики, при подозрении на наличие метастазов ФХЦ [8]. В исследуемой группе пациентов показаниями к его проведению у 2 послужило наличие двухстороннего опухолевого поражения надпочечников, у 1 — подозрение на метастазы ФХЦ. В одном случае у пациентки с верифицированным медулярным раком щитовидной железы с целью исключения множественной эндокринной неоплазии 2 типа (МЭН 2) проведены УЗИ и РКТ брюшной полости, при которых выявлены опухоли обоих надпочечников (в правом 5×4 см неоднородной структуры с нативной плотностью +54 НУ, в левом надпочечнике 2 узла 17×14 мм и 15×14 мм плотностью +44 НУ). Артериальной гипертензии у пациентки не зафиксировано, а показатели катехоламинов и метанефринов находились в пределах нормы. С целью подтверждения хромаффинного характера новообразований проведено сканирование

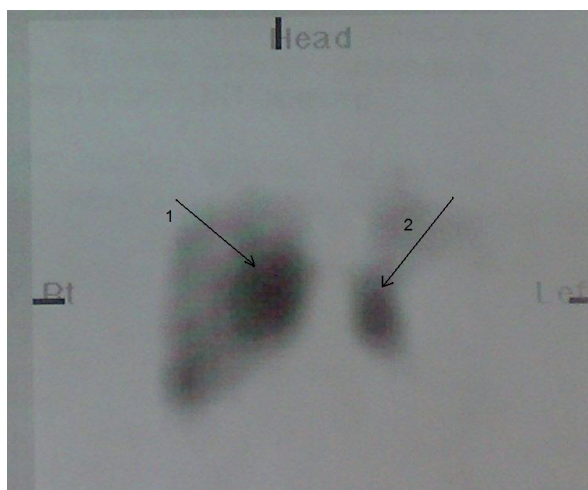


Рис. 5.

Сканирование с ^{123}I -MIBG больной М., 39 лет.

Феохромоцитомы обоих надпочечников

(1 — правого, 2 — левого)

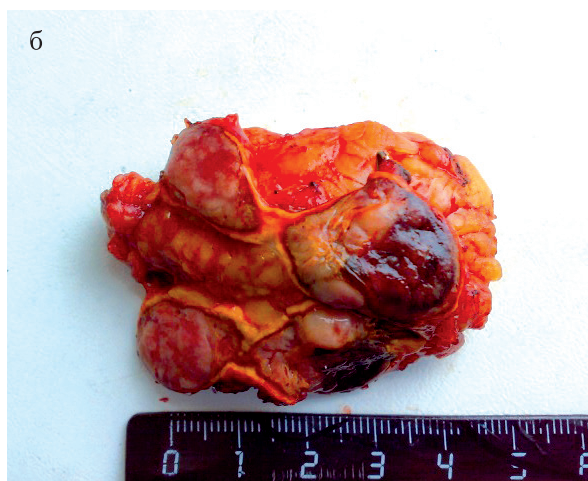


Рис. 6 а, б.

Макропрепарат двухсторонней феохромоцитомы той же больной (а — правого надпочечника, в — левого)

всего тела с $^{123}\text{MIBG}$: выявлена активная специфическая ткань нейроэндокринной природы (феохромоцитомы) в области обоих надпочечников, что позволило диагностировать МЭН-2А.

В другом наблюдении с двухсторонним поражением надпочечников (размеры опухолей справа 4 см в диаметре, слева 2,5 см) у больной выявлялись клиничко-лабораторные признаки малоактивной феохромоцитомы (единичные подъемы АД, повышение в 2 раза уровня метанефринов в суточной моче). При этом структура опухолей по данным КТ была различной: правом надпочечнике нативная плотность опухоли составляла +44 НУ, а слева +18 НУ. Для решения вопроса о необходимости выполнения одномоментной тотальной адреналэктомия проведено сканирование с $^{123}\text{-MIBG}$, подтвердившее хромоаффинный характер обоих новообразований.

Еще в одном наблюдении показанием к проведению сканирования всего тела с $^{123}\text{-MIBG}$ явилось подозрение на метастазирование опухоли. У больной имелись клиничко-лабораторные проявления характерные для малоактивной ФХЦ, по данным КТ в левом надпочечнике определялась опухоль 8×7 см по лучевым критериям соответствующая ФХЦ, при этом в печени выявлялись несколько очаговых образований от 1 до 2 см в диаметре (метастазы? гемангиомы?). По результатам сканирования диагностирована ФХЦ левого надпочечника, метастатический характер образований в печени не подтвердился.

Все больные оперированы. Показаниями к операции являлись: у 21 (67,7 %) — подозрение на наличие малоактивной или «немой» феохромоцитомы (по данным клинических, лабораторных, визуализирующих и радиоизотопных исследований), у 10 — размеры опухоли более 4 см в диаметре (в этих наблюдениях опухоли расценивались как гормонально-неактивные). У 9 операция производилась из «открытых» доступов: у 8 при односторонней локализации опухоли — из торако-френо-люмботомического (5) и торако-лапаротомического (3), у 1 при двухсторонней — из срединно-го лапаротомического (выполнена одно-

моментная тотальная адреналэктомия). У 22 пациентов, у которых опухоль не превышала 7 см в диаметре, оперативное вмешательство производилось с помощью эндовидеохирургических методик. Лапароскопический доступ использовался при локализации опухоли справа во всех наблюдениях (17), слева, в тех случаях (4), когда подозревалась феохромоцитома, так как позволял сразу выделить и клипировать центральную вену надпочечника, снизив вероятность развития неуправляемой гипертензии. У 1 с отсутствием данных за хромоаффинный характер опухоли левого надпочечника адреналэктомия выполнена из бокового люмбоскопического (ретроперитонеального) доступа. В клиническом наблюдении с МЭН — 2А первым этапом произведена лапароскопическая двухсторонняя адреналэктомия, вторым (через 1 месяц) — тиреоидэктомия. Интраоперационных осложнений при использовании эндовидеохирургической и «открытой» методики адреналэктомии не наблюдалось. Послеоперационные осложнения развились у 3. У 1 после лапароскопической адреналэктомии был диагностирован пневмоторакс, ликвидированный дренированием плевральной полости с активной аспирацией, у 1 — экссудативный плеврит, у 1 развилась острая левожелудочковая недостаточность с развитием отека легких, потребовавшая лечения в условия реанимации. Летальных исходов не было.

Функциональная активность малоактивных и «немых» феохромоцитом проявлялась в виде выраженных гемодинамических расстройств у большинства больных (26 (83,8 %)) лишь во время операции. У 13 в процессе мобилизации опухоли отмечались эпизоды подъема АД от 180/110 до 260/140 мм рт. ст. сопровождавшиеся тахикардией (у 7 из них выполнялась «открытая» адреналэктомия), а у 18 — после перевязки центральной вены фиксировалось его снижение от 90/60 до 75/35 мм рт. ст. и брадикардия. Еще в одном наблюдении снижение АД до 85/50 мм рт. ст. отмечено через 14 часов после адреналэктомии. Лишь у 4 больных во время и после операции гемодинамических расстройств не за-

фиксировано. В этой связи, основываясь на анализе собственных данных и рекомендациях ряда других авторов, всем пациентам с подозрением на ФХЦ, включая

малоактивную, целесообразна предоперационная подготовка α -адреноблокаторами для предотвращения непредсказуемого подъема АД в ходе операции [9].

ВЫВОДЫ

При клинически малоактивных опухолях надпочечников, верифицированных после удаления как хромаффинные, в 67,7 % выявлены признаки, позволяющие заподозрить феохромоцитому до операции. В остальных наблюдениях их функциональная активность проявляется гемодинамическими нарушениями в «ответ» на хирургические манипуляции.

По данным визуализирующих исследований (УЗИ, РКТ, МРТ) к лучевым критериям позволяющим заподозрить феохромоцитому можно отнести: более высокую плотность по сравнению с аденомами; неоднородность структуры с наличием ки-

стозных полостей различных размеров, выявляемую в 50 % наблюдений; высокую интенсивность сигнала на T2 взвешенных изображениях.

При подозрении на наличие у больного феохромоцитомы эндовидеоскопическая адреналэктомия является операцией выбора (если опухоль не превышает 7 см), так как помимо известных преимуществ позволяет на начальном этапе мобилизации опухоли выделить и клипировать центральную вену надпочечника, что значительно минимизирует гемодинамические нарушения в виде неуправляемой гипертензии.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mel'nichenko GA, Troshina EA, Bel'ceovich DG, et al. *Jendokrinnaja Hirurgija* 2015;9(3): 15-33. doi: 10.14341/serg2015315_33.
2. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (6): 1915-1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498.
3. Volkova NI, Kit OI, Porkshejan MI, Dimitriadi SN. *Jendokrinnaja Hirurgija* 2015; 9 (2): 24-30. doi: 10.14341/serg2015224_30.
4. Martucci VL, Pacak K. *Curr Probl Cancer* 2014; 38: 7-41.
5. Belceovich DG, Troshina EA, Yukina MU. *Problemy Endokrinologii* 2010; 56 (1): 63-71.
6. Peitzsch M, Pelzel D, Glöckner S, et al. *Clinica Chimica Acta* 2013; 418: 50-58. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.031.
7. Carr JC, Spanheimer PM, Rajput M, et al. *Ann Surg Oncol* 2013;20(12): 3855-3861.
8. Lev I, Kelekar G, Waxman A, et al. *Endocr Pract* 2010; 16 (3): 398-407. doi: 10.4158/ep09302.or.
9. Shao Y, Chen R, Shen Z-J, et al. *J Hypertens* 2011; 29 (12): 2429-2432. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d24d9.

МАЛОАКТИВНЫЕ И «НЕМЫЕ» ФЕОХРОМОЦИТОМЫ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Белошицкий М. Е., Бритвин Т. А., Котова И. В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия
mbelosh1@mail.ru

В 2007–2017 гг. в МОНИКИ по поводу малоактивных и «немых» феохромоцитом оперированы 31 пациент. У 67,7 % были получены данные, позволяющие заподозрить феохромоцитому до операции. В 83,8 % их функциональная активность проявлялась гемодинамическими нарушениями в «ответ» на хирургические манипуляции. К значимым лучевым признакам характерным для феохромоцитомы можно отнести: высокую плотность, неоднородность структуры с наличием кистозных полостей различных размеров, высокую интенсивность сигнала на T2 взвешенных изображениях. При подозрении на наличие у больного феохромоцитомы эндовидеоскопическая адреналэктомия является операцией выбора, так как позволяет значительно минимизировать гемодинамические нарушения в виде неуправляемой гипертензии.

Ключевые слова: малоактивная и «немая» феохромоцитома, катехоламины, метанефрины, ¹²³I-метайодбензилгуанидин, лапароскопическая адреналэктомия.

МАЛОАКТИВНІ ТА «НІМІ» ФЕОХРОМОЦИТОМИ: ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Белошицкий М. Е., Бритвин Т. А., Котова И. В.

ДБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия
mbelosh1@mail.ru

У 2007–2017 рр. у МОИДКІ з приводу малоактивних і «німих» феохромоцитом прооперовано 31 пацієнт. У 67,7 % були отримані дані, що дозволяють припустити наявність феохромоцитом до операції. У 83,8 % їх функціональна активність проявлялась гемодинамічними порушеннями у «відповідь» на хірургічні маніпуляції. До значимих променевих ознак, характерних для феохромоцитом, можна віднести: високу щільність, неоднорідність структури з наявністю кистозних порожнин різного розміру, високу інтенсивність сигналу на T2 зображеннях. При підозрі на наявність у хворого феохромоцитоми ендовідеоскопічна адреналектомія є операцією вибору, так як дозволяє значно мінімізувати гемодинамічні порушення у вигляді некерованої гіпертензії.

Ключові слова: малоактивна та «німа» феохромоцитома, катехоламіни, метанефріни, ¹²³I-метайодбензилгуанидин, лапароскопічна адреналектомія.

LOW ACTIVITY AND «SILENT» PHEOCHROMOCYTOMA: FEATURES OF DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT

M. E. Beloshitsky, T. A. Britvin, I. V. Kotova

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia
mbelosh1@mail.ru

In 2007–2017 years in MONIKI about low-active and «silent» of pheochromocytomas were operated on 31 patients. At 67.7 % of the data were obtained that suggest pheochromocytoma before surgery. In 83.8 % their functional activity was manifested by hemodynamic disorders in «response» to surgical manipulations. Significant radiation signs characteristic of pheochromocytoma include: high density, inhomogeneity of the structure with the presence of cystic cavities of different sizes, high signal intensity on T2 weighted images. If the patient has pheochromocytoma, endovideoscopic adrenalectomy is a choice operation, as it allows to significantly minimizing hemodynamic disorders in the form of uncontrolled hypertension.

Key words: low-active and «silent» pheochromocytoma, catecholamines, metanephrines, ¹²³I-metaiodobenzylguanidine, laparoscopic adrenalectomy.