

УДК 616.45-006-07-089

DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154856

Кваченюк А.Н., Кваченюк Д.А.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Особенности ведения больных со злокачественными опухолями мозгового слоя надпочечных желез

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):756-760. doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154856

Резюме. Феохромобластома (ФБ) — опухоль, которая развивается из мозгового слоя надпочечников. Заболевание характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью (15 %). Его тяжесть обусловлена не только наличием злокачественной опухоли, но и гиперпродукцией катехоламинов. Авторы проанализировали результаты оперативного лечения 60 больных с ФБ, которые находились на лечении в хирургической клинике в 1968–2017 гг. Наиболее эффективный метод лечения — хирургическое вмешательство. Методом выбора является люмботомный внебрюшинный доступ. Онкологическая радикальность требует не только целостного удаления первичной опухоли в единой капсуле вместе с надпочечником, но и проведения ревизии паранефральной, паракавальной и парааортальной клетчатки. Из 60 больных радикальное вмешательство с последующей длительной ремиссией было выполнено у 38 (63,3 %). Еще у 3 (5 %) ремиссии удалось достичь при повторных вмешательствах. Двое больных (3,3 %) живут с персистенцией болезни, которая легче контролируется медикаментозно, чем до операции. У 8 (13,3 %) пациентов был констатирован распространенный метастатический процесс, и они были направлены для симптоматической терапии по месту жительства. Появление рецидива опухоли после первичной операции — неблагоприятный прогностический фактор. Большинство больных (55,8 %) при возникновении рецидива являются некурабельными. В остальных случаях оперативное лечение вызывает ремиссию болезни только у 71,9 % больных.

Ключевые слова: злокачественные опухоли; феохромобластома; надпочечники; диагностика; хирургическое лечение

Введение

Феохромобластома (ФБ) представляет собой редкую опухоль хромаффинной ткани. В большинстве случаев ФБ является гормонально-активной и способна продуцировать адреналин, норадреналин и дофамин [1–3]. Именно гиперпродукция катехоламинов вызывает симпатoadrenalовые кризы, которые и определяют тя-

жесть клинического течения. Характерные кризы зачастую являются основанием для поиска и относительно ранней диагностики опухоли [1, 4, 5]. Летальность больных с ФБ связана не столько с общеонкологической симптоматикой, сколько с сердечно-сосудистыми нарушениями, вызванными гиперкатехоламинемией [2, 6, 7]. Целью хирургического лечения является не только

по возможности радикальное удаление опухоли, но и хирургическое купирование артериальной гипертензии (АГ). В большинстве случаев симпатоадреналовые пароксизмы проходят после оперативного лечения и артериальное давление (АД) нормализуется. Если даже опухоль не удастся радикально удалить, в послеоперационном периоде АД становится более управляемым медикаментозными средствами [8, 9]. Сохранение или появление АГ после операции может говорить о персистенции, рецидиве болезни или наличии региональных или отдаленных метастазов [9, 10]. По сравнению с феохромоцитомами ФБ имеют более выраженную картину симпатоадреналовых кризов, труднее купирующихся адrenoблокаторами. Клиническое течение в большинстве случаев имеет смешанный характер: на фоне постоянно повышенного АД наблюдаются выраженные симпатоадреналовые кризы [1, 11].

Целью настоящей работы является анализ результатов ведения пациентов с ФБ, изучение причин рецидивов и персистенции болезни, выработка наиболее эффективной тактики лечения.

Материалы и методы

Авторы проанализировали результаты лечения 60 больных с ФБ, которые находились на лечении в клинике института в 1968–2017 гг. В структуре хирургической патологии надпочечников на их долю приходится 9 %. В составе этой группы было 40 женщин и 20 мужчин; индекс Ленц-Бауэра равнялся 1,5. Средний возраст больных составил $37,9 \pm 5,2$ года. У 31 больного была опухоль правого надпочечника; у 27 — левого и у двух — двусторонняя опухоль надпочечников. Всем больным проводились лабораторные исследования для выявления гормональной активности опухоли и ее метастазов, а также функции надпочечника после операции: исследование уровня катехоламинов и ванилилминдальной кислоты, 11- и 17-оксикортикостероидов, 17-кетостероидов в суточной моче; уровня кортизола, аденокортикотропного гормона (АКТГ) в крови.

Катехоламины (дофамин, адреналин, норадреналин) являются производными L-тирозина в серии ряда ферментативных реакций. Дофамин является предшественником в синтезе норадреналина и адреналина. Все три катехоламина являются важнейшими нейромедиаторами центральной нервной системы и играют важную роль в вегетативной регуляции многих гомеостатических функций, а именно сосудистого тонуса, тонуса гладких мышц кишечника и бронхов, частоты и силы сердечных сокращений, метаболизма глюкозы [12]. Их действие опосредовано альфа-, бета- и дофаминергическими рецепторами. Адреналин, норадреналин, дофамин действуют через эти рецепторы, но действие норадреналина связано преимущественно с влиянием на альфа-адренорецепторы, в то время как адреналин действует на альфа- и бета-рецепторы. Активация опреде-

ленного вида рецепторов обуславливает определенный биологический эффект. Циркулирующий в крови адреналин секретируется мозговым веществом надпочечников, норадреналин большей частью происходит из симпатических нервных окончаний, около 7 % — из мозгового слоя надпочечников; меньшая часть дофамина крови образуется в нервной системе, менее 2 % составляет вклад надпочечников, существенная часть дофамина, поступающая в циркуляцию, образуется в желудочно-кишечном тракте [12]. Катехоламины, как правило, присутствуют в плазме в небольших количествах, но их уровни могут резко и быстро увеличиваться в ответ на изменение положения тела, температуры окружающей среды, физическое и эмоциональное напряжение, гиповолемию, потерю крови, гипотонию, гипогликемию. У больных с ФБ плазменные уровни катехоламинов могут быть постоянно или эпизодически повышены. Это приводит к эпизодическому или постоянному повышению АД, приступам сердцебиения, аритмии, головной боли, потливости, бледности, беспокойства, тремора и тошноты [12].

Соотношение фракций катехоламинов важно для определения локализации и характера катехоламин-секретирующих опухолей. Клетки, аналогичные хромоаффинным клеткам мозгового вещества надпочечников, обнаруживаются и в других тканях, островки подобной ткани функционируют аналогично мозговому веществу надпочечников и подвержены сходным патологическим изменениям. Длительность действия циркулирующих катехоламинов небольшая, поэтому взятие крови для данного исследования проводили в момент ярких клинических проявлений (гипертонический криз и др.) [12]. При феохромоцитоме секреция катехоламинов увеличивалась в десятки, а при ФБ иногда и в сотни раз. При гипертонической болезни уровень катехоламинов в крови находится на верхней границе нормы или увеличен в 1,5–2 раза. Для доброкачественных феохромоцитом надпочечникового происхождения характерен рост уровня и адреналина, и норадреналина, вненадпочечниковые опухоли повышают обычно только содержание норадреналина, а увеличение содержания дофамина характерно именно для ФБ. Исследование уровня катехоламинов в динамике позволяет осуществлять контроль эффективности проводимой терапии. Радикальное удаление опухоли всегда сопровождается быстрой нормализацией показателей, а рецидивирование процесса приводит к повторному увеличению концентрации катехоламинов в крови [12].

Измерение суточной экскреции с мочой фракционных метанефринов (метанефрин и норметанефрин) является чувствительным скрининговым исследованием при подозрении на ФБ [12]. Катехоламины внутри хромоаффинных клеток метаболизируются в неактивные производные (адреналин в метанефрин, норадреналин в норметанефрин) под действием фермента 3,4-кате-

хол-О-метилтрансферазы. Внутриопухолевый процесс метилирования происходит постоянно и не зависит от времени выброса катехоламинов в сосудистое русло [12]. Фракционное определение метанефринов (то есть раздельное определение метанефрина и норметанефрина) в моче или плазме обладает наибольшей диагностической чувствительностью по отношению к изначальному (т.е. истинно опухолевому) количеству катехоламинов. Метанефрины плазмы определяют в свободной форме, мочевые фракции представлены конъюгированными сульфатными формами в результате реакции с желудочно-кишечными ферментами. Уровень экскреции метанефринов определяется после деконъюгации. Уровень метилированных производных катехоламинов (МПК) является интегративным показателем опухолевой активности за 24 часа [12]. Метод определения свободных МПК в плазме обладает высокой чувствительностью и специфичностью и достигает 95–100 % [12]. Исследование метанефринов мочи практически не уступает чувствительности и специфичности определения уровня свободных метанефринов плазмы. Если в опухоли преобладает синтез адреналина, то отмечается повышение суточной экскреции метанефрина, если преобладает опухолевый синтез норадреналина, то возрастает экскреция норметанефрина, при смешанном типе опухолевой продукции возможно повышение обоих показателей МПК [12]. Незначительное превышение верхней границы как плазменных, так и мочевых фракционированных метанефринов связано с малой вероятностью наличия феохромоцитомы, четырехкратное превышение ассоциируется почти со 100% вероятностью опухоли [12].

С целью дооперационной топической диагностики опухоли, регионарных и отдаленных метастазов, распространенности процесса, операбельности опухоли проводилось ультразвуковое исследование, рентгенография грудной клетки, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Наиболее детальное исследование регионального распространения опухоли проводилось при оперативном вмешательстве и последующем гистологическом исследовании удаленного материала.

Результаты и обсуждение

У большинства больных клиника симпатоадреналовых кризов сопровождалась повышением АД, тахикардией, потливостью, головной болью, полиурией в конце приступа. У многих больных при кризе отмечалось беспокойство, головокружение, тремор конечностей, тошнота, парестезии, боли в животе, диспноэ, боли в грудной клетке, расстройство зрения, гипертермия. Согласно клинической картине, определяемой по характеру гиперпродукции катехоламинов, выделяют пароксизмальную, постоянную и смешанную форму ФБ. При пароксизмальной форме наблюдаются симпатоадреналовые кризы при нормальных гемодинамических показателях вне криза. При постоянной форме —

постоянно высокий уровень АД без выраженных кризов. И наконец, при смешанной форме на фоне постоянно повышенного АД наблюдаются выраженные симпатоадреналовые кризы. Кроме того, встречается и «немая» форма ФБ, которая протекает с нормальным уровнем катехоламинов и АД. Смешанная форма ФБ наблюдалась у 44 (73,3 %) больных, пароксизмальная — у 12 (20,0 %) больных. У 4 (6,7 %) пациентов уровень АД не повышался, роста уровня катехоламинов зарегистрировано не было, и ФБ протекала только с общеонкологической симптоматикой («немая» форма). Семеро (11,7 %) больных перенесли острое нарушение мозгового кровообращения до постановки диагноза ФБ и 6 (10 %) — нарушение коронарного кровообращения.

У большинства больных первичная опухоль была больших размеров. У 9 (15 %) больных опухоль была менее 4 см; у 15 (25 %) — 4–8 см в диаметре; у 36 (60 %) больных ФБ была более 8 см. По данным нашей клиники [10], большинство доброкачественных опухолей хромаффинной ткани (60 %) имело размер менее 8 см в поперечнике. Следовательно, несмотря на выраженную клинику, большинство ФБ диагностируются при относительно больших размерах первичной опухоли, в отличие от феохромоцитом.

Из 60 больных региональное метастазирование было отмечено лишь у 8 (13,3 %), что значительно меньше аналогичного показателя для злокачественных опухолей коры надпочечника [10]. Наиболее частая зона локализации регионарных метастазов — лимфоузлы ворот почек, паранефральная, парааортальная и паракавальная клетчатка. Отдаленное метастазирование также было отмечено у 8 больных (13,3 %): у двух — метастазы в легкие; у 2 — в печень, у 2 — в контралатеральный надпочечник; у 1 — в малый сальник и у одного — распространенный метастатический процесс в легких, печени, позвоночнике, костях таза и ключице.

Основным методом лечения является хирургический. Операцией выбора является адреналэктомия с удалением опухоли. Оптимальным доступом мы считаем подреберную внебрюшную люмботомию, которая по показаниям дополняется резекцией XI или XII ребра. Не следует отказываться в операции больным с большими опухолями, т.к. их операбельность нередко может быть установлена лишь в процессе оперативного вмешательства. Не является противопоказанием наличие регионарных метастазов, единичных метастазов в печени, легких, которые могут быть в последующем удалены. С целью обеспечения радикальности операции необходимо удаление всей паранефральной клетчатки соответствующей половины забрюшинного пространства, сохранение целостности капсулы опухоли. Регионарные лимфоузлы удалялись при наличии явных метастазов. Иногда приходилось прибегать к нефрэктомии, резекции печени, поджелудочной железы, участков диафрагмы, брюшины, плевры. Особенно сложна операция при пра-

восторонней локализации опухоли, вовлекающей в процесс нижнюю полую вену.

Из общего количества больных (60) потенциально радикальное удаление опухоли осуществлено у 47 (78,3 %). В 3 (5 %) случаях операция завершилась эксплоративной люмботомией. 5 (8,3 %) больным произведены паллиативные резекции опухоли. Двое больных (3,3 %) умерли интраоперационно (кровотечение и синдром неуправляемой гемодинамики). Еще 3 больных умерли в послеоперационном периоде. У троих (5 %) процесс был признан неоперабельным, и они были направлены на симптоматическую терапию по месту жительства. Сопутствующие нефрэктомии были проведены 5 (8,3 %) больным в связи с инвазией опухоли в почку и/или почечную ножку.

Рецидивы опухоли наблюдались у 9 (15 %) больных. У двоих больных рецидивы развились на месте удаленной опухоли: у одного рецидив не удалось удалить полностью при реоперации (больной умер после операции); еще один больной живет с персистенцией болезни, несмотря на повторные вмешательства, химио- и лучевую терапию. У 5 больных рецидив развился в забрюшинном пространстве вследствие нерадикальности вмешательства на регионарных лимфатических коллекторах: 4 больным были выполнены повторные операции (у 3 наблюдалась ремиссия болезни и у одной пациентки — персистенция с генерализацией процесса); один больной умер без повторной операции от сердечно-сосудистых осложнений. У 2 больных в послеоперационном периоде выявлен распространенный метастатический процесс, и они были направлены для симптоматической терапии по месту жительства. Таким образом, летальный исход при рецидивах феохромоblastомы наблюдался у 3 человек.

Таким образом, из 60 больных радикальное вмешательство с последующей длительной ремиссией было выполнено у 38 (63,3 %). Еще у 3 (5 %) ремиссии удалось достичь при повторных вмешательствах. Двое больных (3,3 %) живут с персистенцией болезни, которая легче купируется медикаментозно, чем до операции. У 8 (13,3 %) пациентов был констатирован распространенный метастатический процесс, и они были направлены для симптоматической терапии по месту жительства. Летальность составила 9 (15 %) больных.

Выводы

1. Злокачественные опухоли мозгового вещества надпочечников — серьезная онкологическая патология, характеризующаяся тяжелым течением и высокой летальностью (15 %).

2. Наиболее информативными показателями для гормональной верификации злокачественных опухолей мозгового вещества надпочечников является определение в плазме уровней метанефринов, норметанефринов и 3-метокситираминов, по кратности увеличения и соотношению которых можно заподозрить злокачественный генез образо-

вания. Данные показатели крайне важны и на всех дальнейших этапах лечения и наблюдения таких пациентов.

3. Наиболее эффективный метод лечения, с помощью которого возможно достижение длительной ремиссии, — хирургическое вмешательство. Методом выбора является люмботомный внебрюшинный доступ. Онкологическая радикальность требует не только целостного удаления первичной опухоли в единой капсуле вместе с надпочечником, но и резекции паранефральной, паракавальной и парааортальной клетчатки.

4. Появление рецидива опухоли после первичной операции — негативный прогностический признак. Большинство больных (55,8 %) при возникновении рецидива являются некурабельными. В остальных случаях оперативное лечение вызывает ремиссию болезни только у 71,9 % больных.

Конфликт интересов. Не заявлен.

References

1. Komisarenko IV, Rybakov SI, Kvacheniuk AN. Surgical treatment of malignant tumours of adrenal glands. *Surgery of Ukraine*. 2005;(13):53-57. (in Russian).
2. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma. Pheochromocytoma. Update on diagnosis, localization, and management. *Med Clin North Am*. 1995 Jan;79(1):131-53.
3. Bewn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):827-36. doi: 10.1210/jc.2005-1862.
4. Komisarenko IV, Rybakov SI, Kvacheniuk AN. Classification of malignant adrenal tumours. *Klinicheskaia khirurgiia*. 2004;(9):25-27. (in Russian).
5. Young WF Jr. Clinical practice: the incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007 Feb 8;356(6):601-10. doi: 10.1056/NEJMcп065470.
6. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):479-91. doi: 10.1210/jc.2003-031091.
7. Yu L, Fleckman AM, Chadha M, Sacks E, Levitan C. Radiation therapy of metastatic pheochromocytoma: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 1996 Aug;19(4):389-93.
8. Bouloux PM, Fakeeh M. Short-term fasting in obesity fails to restore the blunted GH responsiveness to GH-releasing hormone alone or combined with arginine. *Clin Endocrinol*. 1995;43(6):657-664. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb00531.x
9. Kim HY, Kim SG, Lee KW, et al. Clinical study of adrenal incidentaloma in Korea. *Korean J Intern Med*. 2005 Dec;20(4):303-9.
10. Kvacheniuk AN. Adrenal surgery: global advances in Ukraine. *Zdorov'ja Ukraïny*. 2011;(270):28. (in Russian).
11. Loh KC, Shlossberg AH, Abbott EC, Salisbury SR, Tan MH. Pheochromocytoma: a ten year survey. *QJM*. 1997 Jan;90(1):51-60.
12. Abasheva SN, Alekseev BM, Artemchuk, LV, et al, authors; Faksh VA, editor. *Laboratornyi spravochnik SINEVO [Synevo Laboratory reference book]*. Kyiv; 2015. 870 p. (in Russian).

Получено 12.11.2018 ■

Кваченюк А.М., Кваченюк Д.А.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Особливості ведення хворих зі злоякісними пухлинами мозкового шару надниркових залоз

Резюме. Феохромобластома (ФБ) — пухлина, що розвивається з мозкового шару надниркових залоз. Хвороба характеризується тяжким перебігом і високою летальністю (15 %). Її тяжкість обумовлена не тільки наявністю злоякісної пухлини, але й гіперпродукцією катехоламінів. Автор проаналізував результати оперативного лікування 60 хворих із ФБ, які знаходилися на лікуванні у хірургічній клініці в 1968–2017 рр. Найбільш ефективний метод лікування — хірургічне втручання. Методом вибору є люмботомний позаочеревинний доступ. Онкологічна радикальність потребує не тільки цілісного видалення первинної пухлини в єдиній капсулі разом з наднирковою залозою, але й ревізії паранефральної, паракавальної та парааортальної клітковини. Із 60 хворих радикальне втру-

чання з наступною тривалою ремісією було виконано у 38 (63,3 %). Ще у 3 (5 %) ремісії вдалося досягти при повторних втручаннях. Двоє хворих (3,3 %) живуть із персистенцією хвороби, яка легше контролюється медикаментозно, ніж до операції. У 8 (13,3 %) пацієнтів було констатовано поширений метастатичний процес, і вони були направлені для симптоматичної терапії за місцем проживання. Поява рецидиву пухлини після первинної операції — сприятлива прогностична ознака. Більшість хворих (55,8 %) при виникненні рецидиву є некурабельними. У решті випадків оперативне лікування викликає ремісію хвороби тільки у 71,9 % хворих.

Ключові слова: злоякісні пухлини; феохромобластома; надниркові залози; діагностика; хірургічне лікування

A.N. Kvachenyuk, D.A. Kvachenyuk

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The particularities of management of patients with malignant tumors of adrenal medulla

Abstract. Pheochromoblastoma is a tumor developing from adrenal medulla and characterizing the severe course and high mortality level (15 %). Its severity is due to presence of not only malignancy but also catecholamine hyperproduction. The authors analysed the results of surgical treatment of 60 patients with pheochromoblastoma who were treated in surgical clinic in 1968–2017. The most effective method of treatment is surgery. The method of choice is a lumbotomic extraperitoneal access. The oncological radicality demands the complete tumor removal in a single capsule with the adrenal gland and revision of paranephric, paracaval and paraaortal tissues. Thirty eight (63.3 %) of 60 patients had 38 radical surgical procedures

with following long-term remission. Three (5 %) patients had disease remission only after repeated surgery. Two patients live with the disease persistence, the drug management of which is easier than before surgery. Eight (13.3 %) patients had widespread metastatic process and they were referred for the symptomatic treatment. The recurrence after the primary surgery is a poor prognostic factor. The majority of patients (55.8 %) with the recurrence were incurable. In the rest of the cases, the operative treatment led to the long-term remission only in 71.9 % patients.

Keywords: malignant tumors; pheochromoblastoma; adrenal glands; diagnosis; surgical treatment