

О.А. Товкай

ФЕОХРОМОЦИТОМА: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

ВСТУП

Щонайменше 10% усіх випадків артеріальної гіпертензії спричинено ендокринними патологіями, серед яких досить рідкісним, але вкрай небезпечним захворюванням є феохромоцитома – пухлина мозкового шару надниркових залоз (НЗ), що виробляє велику кількість біологічно активних речовин (адреналін, норадреналін, дофамін), клінічно проявляється синдромом артеріальної гіпертензії різного ступеня та різноманітними метаболічними розладами.

У загальній популяції пухлина, що походить із хромафінної тканини, – феохромоцитома, – трапляється з частотою 1:10 000. Частота виявлення феохромоцитоми серед осіб, які мають артеріальну гіпертензію, є значно більшою і складає 0,5-1%. Феохромоцитома виявляється у 0,3% випадків патологоанатомічних досліджень. Слід зазначити, що наведені дані про поширеність феохромоцитоми не повною мірою співпадають з офіційними показниками захворюваності у зв'язку з очевидними труднощами її діагностики. За 50 років спостережень у клініці Мейо феохромоцитому за життя не було діагностовано у 76% випадків [4]. Е. Bravo наводить дані американських та австралійських вчених про те, що 37% феохромоцитом розпізнаються лише на секції, попри наявну типову клінічну картину у 76% випадків. У Швеції вірний діагноз у 40% випадків було встановлено лише під час розтину [2]. Серед причин, що пояснюють помилки діагностики, найчастіше зазначають відсутність усього спектру клінічних ознак захворювання, існування безсимптомної пухлини або пухлини з атипичною клінічною картиною: з мінімальними ознаками, маскуючим впливом супутніх захворювань, клінічна симптоматика яких змінює картину захворювання [1].

Розмаїття клінічних проявів катехоламін-секретуючих пухлин робить дуже широким коло захворювань, з якими необхідно проводити диференційну діагностику. Саме цей факт унемож-

ливає встановлення діагнозу феохромоцитом лише на підставі скарг, анамнезу та фізикального обстеження хворого. Для цього потрібні чіткі лабораторні та топічні дані. Практично всі феохромоцитомы розташовані у надниркових залозах, і лише в поодиноких випадках вони виявляються ретроперитонеально (походять з екстраадреналової хромафінної тканини: симпатичних і парааортальних гангліїв, органа Цуккеркандля тощо) [6].

Приблизно у 15-20% випадків феохромоцитома виявляється у складі спадкових синдромів – множинних ендокринних неоплазій типу 2a (МЕН 2a) і типу 2b (МЕН 2b). Крім цього, феохромоцитома також спостерігається за нейрофіброматозу Реклінгаузена (варіант NF-1) і за хвороби Гіпеля-Ліндау [3], яка поєднує множинні кісти та пухлини острівцевої тканини підшлункової залози, ангіоми сітківки, гемангіобластоми центральної нервової системи, кісти нирок, рак нирок (гіпернефрому). Велику групу спадкових ізольованих варіантів феохромоцитом і парагангліом пов'язано з мутаціями гена сукцинатдегідрогенази (SDHB і SDHD типи). Ці захворювання успадковуються аутосомно-домінантно. У літературі описано спостереження одночасного розвитку пухлин коркового та мозкового шарів надниркових залоз. Одночасна гіперфункція коркового та мозкового шарів НЗ трапляється зрідка [5].

У цій роботі на підставі власних спостережень і публікацій сучасної світової літератури проаналізовано особливості діагностики та лікування феохромоцитом з характерною клінічною картиною.

Мета роботи – клінічна оцінка діагностики та лікування феохромоцитом у сучасних умовах медицини в Україні на прикладі досвіду провідної спеціалізованої установи ендокринної хірургії.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проаналізовано результати лікування 154 пацієнтів із феохромоцитомою в Українському

науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (УНПЦХТЕОТ) протягом 2001-2011 рр. із застосуванням міні-інвазивних і відкритих хірургічних втручань.

Усі пацієнти мали характерну для феохромоцитоми клінічну картину, високий рівень катехоламінів у сироватці крові, метанефринів і катехоламінів у добовій сечі та пройшли топічну діагностику за даними ультразвукового дослідження (УЗД), спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ).

У ході виконання трансперитонеального доступу (як праворуч, так і ліворуч) хворого укладали на бік, протилежний ураженню, згинали тулуб на 15-20°, нахиляли стіл у бік ніг. Після накладання карбоксиперитонеума вводили 3 основних ендопорти. За лівобічної адреналектомії ендоскоп розташовували латерально на рівні передньої пахвової лінії на 3-4 см нижче від реберної дуги, а інструменти – більш медіально на такій же відстані від реберної дуги і на відстані 6-8 см один від одного. У ході операцій на лівій наднирковій залозі, як правило, необхідності в постановці додаткового 4-го порту для ретрактора не виникало. Для мобілізації лівої НЗ використовували силу тяжіння та ваги селезінки. Після початкового перетину сплено-парієтальної та сплено-ренальної зв'язок поступово виділяли медіальну поверхню НЗ із пухлиною, починаючи від селезінки та хвоста підшлункової залози у напрямку знизу вгору. НЗ із пухлиною залишалися фіксованими до задньої та латеральної поверхні черевної стінки. Як правило, такого прийому було досить, аби селезінка разом із хвостом підшлункової залози поступово зміщувалися медіально і вперед, відтягуючи своєю вагою рихлі тканини та відкриваючи зону для маніпуляцій на центральній вені надниркової залози. Пошук центральної вени полегшує відстеження ходу діафрагмальної вени від діафрагми донизу – обидві вени зливаються за 2-3 см до впадіння у ліву ниркову вену. Якщо пошук і перетинання кліпсованої центральної вени НЗ на цьому етапі були успішними, то мобілізацію пухлини з надниркових залоз продовжували за ходом годинникової стрілки від ниркової вени догори, далі відокремлювали препарат від діафрагми та заочеревинних зв'язок, далі – з латерального боку, від верхнього полюса нирки та по задній поверхні.

За правобічних адреналектомій виникала необхідність постановки додаткового порту медіальніше від робочих інструментів (по серединній лінії між мечоподібним відростком і пупком) для ретрактора, яким відводили праву частку печінки медіально і догори. Операція розпочиналася з максимальної мобілізації правої частки печінки аж до печінкових вен. Після цього виявляли медіальну стінку нижньої порожнистої вени та поступово виділяли медіальну поверхню НЗ із пухлиною знизу догори, від верхнього полюса нирки і правої ниркової вени вздовж нижньої порожнистої вени проти ходу годинникової стрілки. Права центральна вена НЗ відрізняється малою довжиною (1-2 см) і великим діаметром (0,5-1,5 см), що вимагає дуже обережних і вивірених дій у ході її виділення та перетискання. Після перетину кліпсованої центральної вени НЗ продовжували виділення пухлини від печінки догори і латерально, у напрямку проти ходу годинникової стрілки, потім – від задньої черевної стінки та діафрагми, з латерального боку – від парієтальної очеревини та від верхнього полюса нирки.

В усіх випадках препарат видаляли за допомогою "сачка" з кисетним пластиковим мішечком-резервуаром, трохи розширюючи отвір у черевній стінці. Обов'язково встановлювали трубчастий дренаж до місця операції, який служив не лише для контролю гемостазу, але й для прискорення евакуації газу з черевної порожнини.

Технічне оснащення для лапароскопічної адреналектомії включало стандартний набір обладнання (контролер камери, інсуфлятор, аспіратор-іригатор "Visap", ксеноновий освітлювач "Karl Storz", монітор "Sony" 20", прилад високочастотної електрокоагуляції "Soring-601" виробництва Німеччини) та інструментів. Виконання останніх 35 операцій істотно полегшив ультразвуковий скальпель-дисектор "Ultracision" ("Ethicon", США), який дозволяв надійно коагулювати і перетинати невеликі судини (до 3-4 мм) без накладання кліпс.

У хірургічній клініці УНПЦХТЕОТ за 2001-2011 рр. виконано 154 адреналектомії з приводу феохромоцитом, з них за лапароскопічною методикою – 146 (95%).

На передопераційному етапі всім хворим виконували ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію з обов'язковим вимірюванням щільності новоутворення або магнітно-резонансну томографію з T1 і T2 зваженими

зрізами, екскреторну урографію. Для підтвердження гормональної активності досліджували вміст кортизолу (базальний і після нічної дексаметазонової проби), дигідроепіандростерону сульфату, альдостерону та реніну активного у крові, вміст метанефринів, катехоламінів, вініл-ліл-мигдалевої кислоти (маркера нейробластоми) та кортизолу у добовій сечі.

Непрямими ознаками злоякісності вважали великі розміри (понад 5-6 см), нерівний контур пухлини, неправильну форму, неоднорідну та підвищену щільність за даними КТ (>40-50 HU), повільне вимивання контрасту.

Протягом 14-20 діб на передопераційному етапі всім хворим призначали доксазозин у дозі від 1 мг/добу до 8 мг/добу, на 1-2 приймання з початковою дозою 1-2 мг/добу. Обов'язково здійснювали моніторинг артеріального тиску у хворого. Після стабілізації артеріального тиску пацієнтам під ендотрахеальним наркозом виконували адреналектомію.

У 146 (95%) хворих виконано лапароскопічну адреналектомію та у 8 (5%) – відкритим доступом. Вік пацієнтів коливався від 2 до 78 років (середнє значення – 38 ± 3 роки), у тому числі до 18 років – 10 пацієнтів (7,5%). Жінок було 101 (66%), чоловіків – 53 (34%). Розмір пухлин коливався від 2 см до 25 см, у групі хворих, яким виконували лапароскопічну адреналектомію, – 2-16 см. У 31 (20%) випадках було діагностовано злоякісну феохромоцитому (феохромобластому).

Клініко-анамнестичні ознаки спадкового генезу пухлини (у складі відомих синдромів або ізольовано) спостерігались у 25 хворих (16%), хоча за відсутності можливості проведення точних генетичних досліджень цей показник можна вважати дещо заниженим.

У 7 випадках (4,5%) було виконано інтраопераційні конверсії у зв'язку зі злоякісним процесом з інвазією у сусідні органи та судини (2), великим розміром пухлини відносно малого об'єму черевної порожнини (3, один із них – дитина), кровотечею з судин пухлини (2). Ускладнень поопераційної рани після лапароскопічної адреналектомії ми не спостерігали. Травматизм таких операцій був значно меншим, а косметичний ефект набагато ліпшим порівняно з відкритими операціями. Поопераційної летальності не було. Тяжкі ускладнення спостерігали у групі відкритих операцій (панкреатична норія, тромбоемболія, кровотеча, нагноєння рани).

У 3 дорослих і 3 дітей із двобічним ураженням надниркових залоз виконано одномоментну лапароскопічну адреналектомію з одного боку та субтотальну резекцію надниркової залози з протилежного боку (з меншою пухлиною, переважно ліворуч).

Звертає на себе увагу висока частота двобічної феохромоцитом у дитячому віці, навіть за відсутності чіткого спадкового анамнезу. Так, на 10 випадків феохромоцитом у молодшому віці ми спостерігали 4 випадки (40%) двобічних уражень. Особливий інтерес викликали два з цих випадків. В одному з них (синдром МЕН 2а) було виконано одномоментну двобічну лапароскопічну адреналектомію (із залишенням частини коркової речовини з лівого боку) та тиреоїдектомію з приводу медулярного раку за тиждень після першого втручання. В іншому випадку хворому 8 років з ізольованою родинною двобічною феохромоцитомою (синдром феохромоцитом/парагангліоми, пов'язаний із мутацією гена сукцинатдегідрогенази) виконано лівобічну лапароскопічну адреналектомію, через 4 місяці – резекцію правої надниркової залози з феохромоцитомою (залишено близько 2-3 г коркової речовини), а ще через 2 місяці було діагностовано парагангліому діаметром 4 см заднього середостіння. Дитину було успішно прооперовано з бічного торакотомного доступу в клініці торакальної хірургії.

Ми вважаємо лапароскопічну адреналектомію операцією вибору для лікування феохромоцитом, за винятком дуже великих пухлин (понад 12-14 см) із високою підозрою на злоякісність або наявними ознаками інвазії чи метастазів.

У випадку двобічних феохромоцитом ми вважаємо за можливе виконання операції з тотальним видаленням однієї НЗ (бажано праворуч) і залишенням частини коркового шару протилежної НЗ, хоча й не заперечуємо ймовірності рецидиву феохромоцитом за таких умов з огляду на можливість мультифокального росту. Звичайно, такі пацієнти у подальшому потребують диспансерного нагляду. Після 6 подібних операцій ми не спостерігали рецидивів захворювання. Водночас ці пацієнти досить легко компенсували надниркову недостатність замісною терапією невеликими дозами глюкокортикоїдів, а двоє обійшлися без неї. Ймовірність злоякісного переродження спадкової феохромоцитом є досить низькою. Ми спостерігали лише

1 випадок феохромобласти на 25 операцій з приводу спадкових варіантів захворювання.

Характерним є поступове збільшення гормональної активності на тлі зростання об'єму пухлини. Переважна більшість пацієнтів демонстрували симптоматику феохромоцитом, коли діаметр пухлини перевищував 3-4 см. Водночас зволікання з видаленням феохромоцитом є неприпустимим через можливість виникнення гіперкатехоламінових кризів у відповідь на фізичне, емоційне навантаження, операцію, пологи тощо.

ВИСНОВКИ

1. Спадкові форми феохромоцитом є поширеним варіантом хвороби, який охоплює щонайменше 20% випадків. Для спадкових форм феохромоцитом характерним є двобічне ураження у молодому віці, іноді у поєднанні з відомими синдромними ураженнями інших органів.

2. Оптимальним варіантом хірургічного лікування є лапароскопічна адреналектомія, яка дає можливість з мінімальною травмою видалити навіть двобічні та великі за розміром пухлини.

3. Протипоказаннями до лапароскопічної адреналектомії є спайкові та рубцеві зміни у зоні втручання, ознаки інвазії у сусідні анатомічні структури, наявність метастазів і дуже великі розміри пухлини (понад 12-14 см), коли має місце значне зміщення та деформація суміжних органів, порушується топографія та зменшується оперативний простір для маніпуляцій інструментами.

4. Пацієнти з феохромоцитомою та їх близькі родичі потребують диспансерного спостереження та свідомого активного скринінгу можливих генетичних синдромів, які уражають як надниркові, так і інші ендокринні залози.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Blake M.A., Kalra M.K., Maher M.M., et al.* Pheochromocytoma: an imaging chameleon // *Radiographics*. – 2004. – Vol. 24 (1). – P. S87-99.
2. *Bravo E.L.* Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma // *Endocr. Rev.* – 1994. – Vol. 15. – P. 356-368.
3. *Eisenhofer G., Lenders J.W., Linehan W.M., et al.* Plasma normetanephrine and metanephrine for

detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2 // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340 (24). – P. 1872-1879.

4. *Kudva Y.C., Sawka A.M., Young W.F. Jr.* Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88 (10). – P. 4533-4539.
5. *Luton J.P.* Cushing's syndrome and pheochromocytoma // *Nouv. Presse Med.* – 1977. – Vol. 6 (43). – P. 4053-4057.
6. *Neumann H.P., Berger D.P., Sigmund G., et al.* Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329 (21). – P. 1531-1538.

РЕЗЮМЕ

Феохромоцитома: современные подходы к диагностике и лечению

А.А. Товкай

В работе проведен анализ литературы и собственных данных (154 пациента), касающихся современных подходов к диагностике и лечению феохромоцитомы. Наиболее надежным лабораторным диагностическим тестом является определение метанефринов в суточной моче. Оптимальным вариантом хирургического лечения является лапароскопическая адреналэктомия, которая позволяет с минимальным травматизмом удалять даже двусторонние опухоли и опухоли размером 2-16 см. Абсолютными противопоказаниями к лапароскопической адреналэктомии являются инвазивный рост опухоли и наличие регионарных метастазов. Описана методика и техника лапароскопической правосторонней и левосторонней адреналэктомии.

Ключевые слова: феохромоцитома, надпочечник, лапароскопическая адреналэктомия.

SUMMARY

Adrenal pheochromocytoma: current approaches to diagnosis and treatment

O. Tovkay

The paper analyzed the literature data and own data concerning modern approaches to diagnostics and treatment of adrenal pheochromocytoma. The most reliable laboratory test is daily urinary metanephrines. The best option for surgical treatment is laparoscopic adrenalectomy which allows to remove even bilateral and very large (up to 16 cm) tumors with minimal injury. The technique and equipment of laparoscopic adrenalectomy on the right and left side are well described.

Key words: pheochromocytoma, adrenal glands, laparoscopic adrenalectomy.

Дата надходження до редакції 10.12.2011 р.