

# Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты

К.м.н. М.Ю. ЮКИНА\*, проф. Е.А. ТРОШИНА, д.м.н. Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ, д.м.н. А.Н. ТЮЛЬПАКОВ, М.А. ЛЫСЕНКО

## Pheochromocytoma/paraganglioma: clinical and genetic aspects

M.YU. YUKINA, E.A. TROSHINA, D.G. BELTSEVICH, A.N. TYULPAKOV, M.A. LYSENKO

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Проведено ретроспективное описательно-аналитическое исследование 167 пациентов, разделенных на три группы: две группы пациентов с генетически-детерминированной феохромоцитомой (1-я — синдром множественной эндокринной неоплазии — МЭН 2-го типа и 2-я — болезнь фон Гиппеля—Линдау) и 3-я группа со спорадической феохромоцитомой. Медиана возраста выявления феохромоцитомы в 1-й группе составила 25 лет, во 2-й группе — 18 лет, в 3-й группе — 47 лет. Для пациентов 1-й группы характерен преимущественный адреналиновый тип секреции, для 2-й — норадреналиновый, для 3-й группы — смешанный. В 1-й группе выявлена положительная корреляция между размером опухоли и экскрецией метилированных катехоламинов; у 82% пациентов имелось двустороннее поражение надпочечников и у 58% — мультифокальное поражение. Во всех случаях опухоль локализовалась вне надпочечников. Во 2-й группе вненадпочечниковая локализация выявлена у 16,4% пациентов, у 6,6% выявлены метастазы феохромоцитомы. В 1-й и в 3-й группах метастазов феохромоцитомы не выявлено. Пациентам моложе 40 лет, пациентам с двусторонней и мультицентрической феохромоцитомой, с отягощенным семейным анамнезом необходимо исключение генетической причины заболевания с учетом синдромальных проявлений. При изолированной экскреции норметанефрина обследование в отношении синдрома МЭН 2-го типа нецелесообразно. При синдроме МЭН 2-го типа и/или при изолированной экскреции метанефрина поиск метастазов и вненадпочечниковой локализации феохромоцитомы нецелесообразен.

*Ключевые слова:* феохромоцитома, параганглиома, болезнь фон Гиппеля—Линдау, множественная эндокринная неоплазия 2-го типа, катехоламины.

The present retrospective descriptive and analytical study included 167 patients divided into three groups. Two groups were comprised of the patients with genetically predetermined pheochromocytoma (type 2 MEN syndrome and von Hippel—Lindau disease respectively), the third group consisted of the patients presenting with sporadic pheochromocytoma. The median age at which pheochromocytoma was diagnosed was 25 years in group 1, 18 years in group 2, and 47 years in group 3. Adrenalin-type secretion was predominated in group 1 in contrast to the noradrenalin-type and mixed-type secretion in the patients of groups 2 and 3 respectively. The patients of group 1 showed positive correlation between the tumour size and excretion of methylated catecholamines. 82% of these patients exhibited bilateral adrenal lesions and 58% suffered multifocal lesions; no cases of extra-adrenal localization of the tumour were documented. The extra-adrenal localization of pheochromocytomas was observed in 16.4% of the patients in group 2, where 6.6% of the patients had metastases. No metastases of pheochromocytoma were found in the patients of groups 1 and 3. It is concluded that the patients under the age of 40 presenting with bilateral and multicentric pheochromocytoma with the aggravated familial history need the genetic predetermination of the disease to be excluded taking into account syndromal symptoms. Examination for the detection of type 2 MEN is not required in the patients showing isolated normetanephrin excretion. Nor is the search for metastases of pheochromocytoma and its extra-adrenal localization necessary in the patients presenting with type 2 MEN syndrome and/or exhibiting isolated metanephrin excretion.

*Key words:* pheochromocytoma, paraganglioma, Hippel—Lindau disease, type 2 multiple endocrine neoplasia, catecholamines.

В последние годы установлено, что наследственная причина хромаффинных опухолей выявляется отнюдь не у 10% пациентов, как представлялось ранее, а у значительно большего числа больных (30—42%) [1—3]. К настоящему времени идентифицированы мутации шести генов, которые обуславливают наследственные катехоламинпродуцирующие феохромоцитомы: *RET*, *VHL*, *NFI*, *SDHD*, *SDHC* и *SDHB*. При некоторых наследственных формах феохромоцитомы, имеющих наибольший потенциал злокачественности и склонность к рецидивированию, общее состояние пациентов и прогноз заболевания отягощается наличием сопутствующей опухолевой патологии. Своевременная диагностика фео-

хромоцитомы и сопутствующих синдромальных проявлений определяет прогноз заболевания, тактику лечения и наблюдения.

Спектр генетических исследований у больных с феохромоцитомой — вопрос дискуссионный. Исследование всех генов, ассоциированных с феохромоцитомой, экономически необоснованно. В связи с этим для планирования генетического скрининга важное значение имеет определение фенотипических признаков наследственных заболеваний (клиническая картина, секреторные и топические особенности опухоли).

Отсутствует также единое мнение относительно объема оперативного вмешательства у пациентов с

наследственным вариантом опухоли. Органосохраняющие операции сопряжены со значительным возрастанием риска местного рецидива опухоли (при наследственном синдроме каждая хромоаффинная клетка обладает высоким опухолевым потенциалом), а также интра- и послеоперационных осложнений при повторных вмешательствах. С другой стороны, при тотальном удалении надпочечников (в случаях с двусторонней феохромоцитомой) необходимость пожизненного регулярного приема кортикостероидов приводит к существенному ухудшению качества жизни [4].

Метастазы при феохромоцитоме выявляются в 3—36%. Злокачественные феохромоцитомы при синдроме множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2-го типа обнаруживаются в 0—10% случаев [5]. Таким образом, актуальным является определение метастатического потенциала различных вариантов генотипических поражений. Прогнозирование злокачественного потенциала поможет установить адекватный алгоритм наблюдения.

Для определения распространенности поражения используют дорогостоящие визуализирующие методы исследования с различной лучевой нагрузкой — компьютерную, магнитно-ядерную и позиционно-эмиссионную томографию, скintiграфию с метайодбензилгуанидином и др. Однако остаются неясными показания к применению методов топической диагностики и объем исследования при различных генетических вариантах феохромоцитомы.

Таким образом, для разработки оптимальной тактики ведения данной категории пациентов необходим многосторонний анализ генетически-детерминированных феохромоцитом.

## Материал и методы

В ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ЭНЦ) проведено ретроспективное описательно-аналитическое сравнительное исследование 167 пациентов с феохромоцитомой. Пациенты обследованы и оперированы с 1979 по 2010 г. Во всех случаях диагноз феохромоцитомы был подтвержден результатами гистологического исследования. Пациенты были разделены на две группы: спорадическая ( $n=40$ ) и генетически-детерминированная феохромоцитомы ( $n=127$ ). Группа с генетически-детерминированной феохромоцитомой далее была разделена на две группы: 1-я — синдром МЭН 2-го типа и 2-я — болезнь фон Гиппеля—Линдау. В группу синдрома МЭН 2-го типа входили 66 пациентов и в группу болезни фон Гиппеля—Линдау — 61 пациент, у которых диагноз был подтвержден генетически и/или клинически (в отсутствие генетического исследования для постановки диагноза необходимо наличие как минимум двух классических компонентов синдрома). Критериями включения в груп-

пы со спорадической феохромоцитомой (3-я группа) были односторонняя надпочечниковая феохромоцитомы без отягощенного семейного анамнеза и заболеваний, ассоциированных с феохромоцитомой в рамках генетических синдромов.

Гистологическое исследование послеоперационного материала проводилось в отделении патоморфологии ЭНЦ. Использовалась окраска препаратов гематоксилином и эозином. Для верификации корковых структур использовали окраску суданом-III или суданом черным. Диагноз формулировался в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей ВОЗ в редакции 1983 г.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в различных генетических лабораториях, в том числе в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ЭНЦ. Кровь пациентов собиралась в пробирки с ЭДТА. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью мини-комплекта QIAMP DNA (QIAGEN, «Hilden», Германия). Гены *RET* (экзоны 10, 11 и 16) и *VHL* проанализированы посредством ПЦР — с последующим секвенированием.

Экскреция метанефрина и норметанефрина в суточной моче определялась в лаборатории гормонального анализа ЭНЦ методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов фирмы IBL (Германия). Суточную мочу собирали с консервантом в холодовом режиме. За нормальные показатели суточной экскреции метилированных производных катехоламинов были приняты значения для метанефрина 20—312 мкг/сут и для норметанефрина — 30—440 мкг/сут. Эти показатели были выработаны на случайной выборке лиц общей популяции.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартных методов с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики. Результаты представлены как медиана и границы интерквартильного отрезка (IQR); при необходимости указан минимум—максимум и стандартное отклонение ( $\pm SD$ ). Количественные данные в группах проверяли на нормальность распределения с помощью теста Шапиро—Уилка, затем проверяли гипотезу о равенстве дисперсий с помощью теста Левена. Поскольку во всех случаях распределение отличалось от нормального, применяли непараметрические методы анализа. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных признаков несвязанных групп использовался критерий Манна—Уитни, а качественных —  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Линейную связь между параметрами оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среди наших пациентов были 64 (38%) мужчины и 103 (62%) женщины ( $p < 0,00001$ ). В группе пациентов с синдромом МЭН 2-го типа ( $n=66$ ) были 24 (36%) мужчины и 42 (64%) женщины ( $p=0,0017$ ); в группе пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау ( $n=61$ ) — 32 (53%) мужчины и 29 (47%) ( $p > 0,05$ ) женщин; в группе пациентов со спорадической феохромоцитомой ( $n=40$ ) — 8 (20%) мужчин и 32 (80%) женщины ( $p < 0,00001$ ). Эти данные сопоставимы с данными других исследований и свидетельствуют о встречаемости феохромоцитомы как у мужчин, так и у женщин, причем у женщин несколько чаще [6].

Для определения вероятности возникновения генетических синдромов, ассоциированных с феохромоцитомой, времени их манифестации и агрессивности течения, тактики ведения пациентов, выявления больных родственников необходимо генетическое исследование.

При проведении молекулярно-генетического исследования у большинства пациентов с МЭН 2-го типа выявлена мутация в 634 кодоне 11 экзона ( $n=36$ ) и в 918 кодоне 16 экзона ( $n=12$ ), что характерно для наиболее агрессивного течения медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) (67 и 22% соответственно). Также были пациенты с мутацией в 611 ( $n=1$ ), 791 ( $n=2$ ) кодонах и с делецией в 632—636 кодонах ( $n=2$ ).

В группе пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау молекулярно-генетическое исследование проведено 15 пациентам: 2 пациента имели мутацию в 157 кодоне, 2 — в 161 кодоне, 2 — в 163 кодоне, 1 — в 167 кодоне, 1 — в 213 кодоне. У 7 пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау мутации, подтверждающей диагноз, выявлено не было. Известно, что чувствительность метода определения мутации гена *VHL* не всегда достигает 85%. Таким образом, диагностика данной патологии у пациентов без генетического исследования/подтверждения основывалась на совокупности 2 признаков и более, ассоциированных с этими синдромами [7].

У всех пациентов 1-й группы в анамнезе имел место МРЩЖ. Самая ранняя клиническая манифестация медулярного рака (узловой зоб) выявлена в 12 лет (при мутации в 918 и 634 кодонах), в 17 лет (при делеции в 632—636 кодонах), в 44 года (при мутации в 791 кодоне) и в 54 года (при мутации в 611 кодоне). Медиана возраста проведения тиреоидэктомии — 24 года ( $n=66$ ; min/max 4—65 лет;  $SD \pm 15,99$  года). Превентивная тиреоидэктомия проведена 1 пациенту в 4 года (мутация в 634 кодоне); гистологических признаков медулярного рака не выявлено. Через 10 лет после тиреоидэктомии уровень кальция оставался в пределах нормальных значений.

Таким образом, мы отметили позднюю диагностику медулярного рака и почти полное отсутствие

практики «профилактической тиреоидэктомии» в России в предыдущие десятилетия. Выявление МРЩЖ на манифестной стадии означает высокую вероятность наличия метастазов [8—10].

*Первичный гиперпаратиреоз* диагностирован у 4 пациентов с синдромом МЭН 2-го типа, медиана возраста выявления — 30 лет (min/max 22—37 лет;  $SD \pm 6,95$  года). По нашему мнению, низкая частота выявления гиперпаратиреоза, может быть обусловлена хирургической травмой околощитовидных желез в ходе тиреоидэктомии по поводу медулярного рака щитовидной железы. Все пациенты имели мутацию в 634 кодоне, что соответствует данным других исследований: в рамках синдрома МЭН 2-го типа первичный гиперпаратиреоз встречается наиболее часто при мутации в 634 кодоне *RET* [11]. Учитывая мягкое течение заболевания, оперативное лечение предпринято не было.

Известно, что *кожный амилоидоз* (лихеноид) может указывать на наличие мутации в 634 кодоне *RET* [12]. Нами выявлен один пациент с мутацией в 634 кодоне, которому проводили гистологическое исследование кожных изменений, трактовавшихся ранее как псориаз. Пациент по этому поводу получал различную терапию, в том числе и цитостатики (метотрексат), без положительного эффекта. После получения результатов гистологического исследования (кожный амилоидоз) назначено симптоматическое лечение. Таким образом, при правильной постановке диагноза нет необходимости в пожизненной изнурительной терапии с применением цитостатических и иммуносупрессивных препаратов у данных пациентов.

У пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау помимо феохромоцитомы выявлялась следующая сопутствующая патология: эритроцитоз — у 26 пациенток, ангиоматоз сетчатки — у 25, гемангиобластомы центральной нервной системы — у 23, поликистоз — у 10 и рак почки — у 3, новообразования поджелудочной железы — у 12 и у 1 — синдром Бругада.

Для сравнительной оценки были проанализированы сопутствующие заболевания и уровень эритроцитов в других группах. В группе с синдромом МЭН 2-го типа эритроцитоз выявлен у 2 пациентов ( $p < 0,00001$ ), поликистоз почки — у 1 ( $p=0,003$ ). У пациентов со спорадической феохромоцитомой эритроцитоз выявлен у 3 пациентов ( $p=0,001$ ), поликистоз почки — у 1 ( $p=0,03$ ). Других компонентов, ассоциированных с болезнью фон Гиппеля—Линдау, в 1-й и 3-й группах выявлено не было. Таким образом, у пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау встречаются вышеперечисленные заболевания чаще, чем у больных 1-й и 3-й групп.

Как уже отмечалось, не у всех пациентов в нашем исследовании определена мутация, подтверждающая болезнь фон Гиппеля—Линдау, либо из-за

низкой чувствительности метода выявления мутации гена *VHL*, либо из-за отказа пациента, либо из-за отсутствия возможности проведения данного исследования (в России диагностика болезни фон Гиппеля—Линдау внедрена только с середины 2000-х годов). Таким образом, диагностика у пациентов без генетического исследования основывалась на совокупности 2 признаков и более, ассоциированных с этими синдромами. В проведенном исследовании диагноз «болезнь фон Гиппеля—Линдау» основывался на сочетании феохромоцитомы и ангиоматоза сетчатки и/или гемангиобластом центральной нервной системы, карциномы почки или новообразования в поджелудочной железе. Выявление эритроцитоза, поликистоза поджелудочной железы и почек с учетом их частой встречаемости в общей популяции не являлось основанием для диагноза. В литературе имеются немногочисленные данные о сочетании редкого синдрома Бругада, характеризующегося частыми эпизодами политопной желудочковой тахикардии и синкопальными состояниями, с болезнью фон Гиппеля—Линдау. В связи с этим сочетание данного синдрома с феохромоцитомой, по нашему мнению, недостаточно для постановки диагноза без генетического подтверждения. Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса. В целом наличие вышеперечисленных сопутствующих заболеваний у пациента должно ориентировать врача на исследования в отношении выявления феохромоцитомы и болезни фон Гиппеля—Линдау.

У 33 (50%) пациентов 1-й группы наличие феохромоцитомы заподозрено на основании клинической симптоматики, у 20 (30%) — после выявления МРЩЖ, у 7 (11%) исходно выявлена инциденталом надпочечника и у 6 (9%) феохромоцитома была диагностирована на основании известного семейного анамнеза, который при целенаправленном опросе зафиксирован у 29 (44%) пациентов.

У 49 (80%) пациентов 2-й группы феохромоцитомы заподозрены на основании клинической симптоматики, у 9 (15%) первично выявлена инциденталом надпочечника, и у 3 (5%) феохромоцитомы диагностированы на основании известного семейного анамнеза, который при тщательном опросе пациентов прослеживался у 18 (29%) пациентов.

Таким образом, диагностика феохромоцитомы (как при МЭН 2-го типа, так и при болезни фон Гиппеля—Линдау) в большинстве случаев инициируется жалобами пациентов. У больных с МЭН 2-го типа более ранней диагностике феохромоцитомы способствует первичное выявление МРЩЖ. Среди пациентов с генетически-детерминированными синдромами феохромоцитома выявлялась при плановом обследовании на основании известного отягощенного семейного анамнеза лишь у 9 (7%). Однако при целенаправленном опросе о заболеваниях родственников возможно заподозрить феохромоци-

тому у 47 (37%) пациентов. Представленные данные подтверждают необходимость обследования родственников пациентов с генетически-детерминированной феохромоцитомой.

В 3-й группе у 65% пациентов феохромоцитома заподозрена на основании клинической симптоматики; у 35% основанием для обследования послужило выявление инциденталомы надпочечника, что в целом подтверждает высокую частоту выявляемости инциденталомы в настоящее время.

У всех пациентов возраст первичного оперативного лечения феохромоцитомы соответствовал возрасту установления диагноза феохромоцитомы. У пациентов с синдромом МЭН 2-го типа медиана возраста, при котором выполнено первичное хирургическое вмешательство по поводу феохромоцитомы, составляла 25 лет ( $n=66$ ; min/max 18—57 лет; [21; 40]; SD 11,6 года). Самое раннее оперативное вмешательство по поводу феохромоцитомы у пациентов этой группы выполнено в возрасте 18 лет. У пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау медиана возраста, при котором выполнено первичное хирургическое вмешательство по поводу феохромоцитомы, составляла 18 лет ( $n=61$ ; min/max 7—57 лет [13; 29]; SD 11,63 года). Самое раннее оперативное вмешательство по поводу феохромоцитомы у пациентов этой группы выполнено в возрасте 7 лет. У пациентов со спорадической феохромоцитомой медиана возраста, при котором выполнено первичное хирургическое вмешательство по поводу феохромоцитомы, составляла 47 лет ( $n=40$ ; min/max 30—68 лет [39,5; 53]; SD 9,64 года). Самое раннее оперативное вмешательство по поводу феохромоцитомы у пациентов в этой группе выполнено в возрасте 30 лет.

Известно, что в популяции пациентов без генетического исследования средний возраст манифестации феохромоцитомы составляет 40—50 лет [13]. По нашим данным, генетически-детерминированные феохромоцитомы чаще встречаются в более молодом возрасте, а спорадические — в возрасте более 39 лет. Мы считаем возраст менее 40 лет показанием для исключения генетической причины феохромоцитомы. Так, у пациентов с МЭН 2-го типа феохромоцитома выявляется значительно раньше, чем у пациентов со спорадической феохромоцитомой ( $p>0,0000001$ ). У пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау феохромоцитома выявляется еще раньше (49% — в детском возрасте), чем у пациентов с МЭН 2-го типа ( $p=0,000004$ ) и тем более чем у пациентов со спорадической феохромоцитомой ( $p>0,0000001$ ). Высокая частота выявления генетической причины болезни у детей (до 40% [14]) подчеркивает важность генетического исследования в педиатрической практике при этих опухолях. По нашему мнению, у носителей мутации гена *RET* ежегодный скрининг феохромоцитомы должен прово-

даться не позднее 18-летнего возраста, а у пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау не позднее 7-летнего возраста.

Наиболее частые *клинические симптомы* заболевания (классическая триада) включают приступы головной боли, повышенной потливости и учащенного сердцебиения (40—80%). Гипертензия выявляется более чем у 90% пациентов (либо впервые диагностированная, либо ухудшение тяжести имеющейся гипертензии, чаще всего пароксизмального характера). Все эти клинические симптомы широко распространены в общей популяции и не являются диагностически значимыми [15].

В нашем исследовании артериальная гипертензия и панические расстройства чаще выявлялись у пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау. Головная боль чаще наблюдалась у пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау и у пациентов со sporadической феохромоцитомой. Для пациентов с синдромом МЭН 2-го типа более характерны эпизоды гипотензии в отсутствие какой-либо клинической симптоматики.

Различия в клинических симптомах связаны с особенностями патогенеза заболеваний. Известно, что опухоли при синдроме МЭН 2-го типа вырабатывают фенилэтаноламин-N-метилтрансферазу, преобразующую норадреналин в адреналин, а в опухолях при болезни фон Гиппеля—Линдау имеет место гипоксия и активация ангиогенеза. Опухоли при синдроме МЭН 2-го типа секретируют в фоновом режиме преимущественно адреналин; в пароксизмальном режиме отмечается смешанная экскреция адреналина и норадреналина. Феохромоцитома у пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау имеет более постоянный катехоламиновый профиль — норадреналиновый [16]. При синдроме МЭН 2-го типа опухоли содержат меньший запас катехоламинов и быстрее инактивируют их путем метилирования, чем опухоли при болезни фон Гиппеля—Линдау. Это объясняет низкую клиническую активность опухолей небольших размеров. Различия в секреции норадреналина и адреналина при этих двух типах опухолей (влияние катехоламинов на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы) определяют различия в клинической картине синдромов [16—18]. Более частая встречаемость артериальной гипертензии при болезни фон Гиппеля—Линдау обусловлена постоянным катехоламиновым (норадреналиновый) профилем. При пароксизмальной секреции при синдроме МЭН 2-го типа повышенное АД не всегда успевают фиксировать и чаще диагностируют гипотензию. Головная боль сопровождает повышение АД, которое чаще встречается во 2-й группе. Норадреналиновый тип секреции, возможно, также играет роль в более частой встречаемости данной симптоматики, так как норадреналин снижает церебральный кровоток. Гиперактивация симпатиче-

ской нервной системы и выброс именно норадреналина является причиной панических атак у пациентов с норадреналиновым типом секреции опухоли (болезнь фон Гиппеля—Линдау).

При анализе пациентов с синдромом МЭН 2-го типа без клинических проявлений феохромоцитомы было отмечено, что размер опухоли у данных пациентов не превышал 2 см. Нами проведен анализ корреляции между размером опухоли и экскрецией метилированных катехоламинов. Для пациентов из 1-й группы характерен преимущественно адреналиновый тип секреции (метанефриновый); в большинстве случаев (82, или 18%) уровень метанефрина превышал уровень норметанефрина ( $p < 0,00001$ ). У пациентов этой группы средний уровень метанефрина превышал верхнюю границу нормы (средняя по группе амплитуда/кратность превышения верхней границы нормы) в 6,6 раза (2285 мкг/сут), а уровень норметанефрина — в 3,7 раза (1628 мкг/сут). Для пациентов 2-й группы характерен преимущественный норадреналиновый тип секреции (норметанефриновый). Во всех случаях уровень норметанефрина превышал уровень метанефрина. У пациентов этой группы средний уровень метанефрина превышал верхнюю границу нормы в 1,04 раза (358 мкг/сут), а норметанефрина — в 14,5 раза (6389 мкг/сут). Для пациентов 3-й группы преобладания определенного вида секреции выявлено не было (смешанный тип). Практически в равной степени определялся адреналиновый и норадреналиновый тип секреции (52 и 48% соответственно,  $p > 0,05$ ). У пациентов этой группы средний уровень метанефрина превышал верхнюю границу нормы в 8,3 раза (2877 мкг/сут), а норметанефрина — в 9,3 раза (4100 мкг/сут).

Таким образом, для феохромоцитомы в рамках синдрома МЭН 2-го типа характерен преимущественно адреналиновый тип секреции, для пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау — норадреналиновый, а для пациентов со sporadической феохромоцитомой — смешанный тип секреции. При сравнении разных групп отмечалась следующая тенденция: для пациентов с МЭН 2-го типа характерно низкоамплитудное повышение уровня норметанефрина на фоне среднеамплитудного повышения экскреции метанефрина. Для пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау характерно высокоамплитудное повышение уровня норметанефрина при низкоамплитудном повышении экскреции метанефрина, а для пациентов со sporadической феохромоцитомой — высокоамплитудное повышение экскреции как метанефрина, так и норметанефрина.

Секреторная особенность опухоли может определять диагностическую концепцию и тактику дальнейшего обследования пациентов. При изолированной секреции норадреналина можно предполагать наличие болезни фон Гиппеля—Линдау, а при преимущественной секреции адреналина (высокая

вероятность наличия синдрома МЭН 2-го типа) необходимы исследование гена *RET* и обследования на предмет наличия МРЩЖ.

В 1-й группе медиана размера опухолевого узла составила 3 см ( $n=140$  [2; 4,5] min/max 0,7–10; SD 1,71), во 2-й группе — 3,3 см ( $n=139$  [2,29; 5] min/max 1–8; SD 1,73), в 3-й группе — 4,5 см ( $n=40$  [4; 5,5] min/max 2,5–12; SD 1,92). Различия этих показателей между 1-й и 2-й группой ( $p=0,019$ ), между 1-й и 3-й группой ( $p<0,0000001$ ), 2-й и 3-й группой ( $p=0,00018$ ) были статистически значимы.

Таким образом, максимальный размер опухоли выявлен у пациентов со спорадической феохромоцитомой. Возможно, более ранняя диагностика феохромоцитомы у пациентов с генетически-детерминированной феохромоцитомой еще на этапе малых размеров опухоли обусловлена прицельной курацией пациентов с известным отягощенным семейным анамнезом и с МРЩЖ. В целом представленные данные согласуются с данными других исследователей: в общей популяции пациентов с феохромоцитомой средний размер опухоли составляет 3–5 см [19].

Для пациентов с мультицентрическим вариантом поражения оценивался размер опухолевой ткани (сумма диаметров опухолевых узлов). В 1-й группе этот показатель составил 3,5 см ( $n=17$  [2; 6,7] min/max 1–18,5; SD 4,71), во 2-й группе — 6,75 см ( $n=18$  [4,5; 11,5] min/max 2–20; SD 4,65). В 3-й группе ( $n=40$ ) мультицентрическое поражение не встречалось и размер опухолевой ткани соответствовал размеру опухолевого узла (4,5 см). Статистически значимые различия между группами не выявлены. Определение размера опухолевой ткани проведено для последующего изучения корреляции между экскрецией метилированных катехоламинов и размером опухоли (опухолевая ткань). Разница по времени между исследованиями не превышала 17 дней.

Между экскрецией метилированных катехоламинов и размером опухолевой ткани во 2-й и 3-й группах корреляций выявлено не было. В 1-й группе выявлены положительные корреляции между размером опухолевой ткани и экскрецией метанефрина ( $r=0,77$ ;  $p=0,0003$ ) и норметанефрина ( $r=0,75$ ;  $p=0,0006$ ). Таким образом, при МЭН 2-го типа чем меньше размер опухоли, тем меньше экскреция метилированных катехоламинов. Отсюда следует, что у пациентов с синдромом МЭН 2-го типа любые повышенные показатели экскреции катехоламинов (в том числе и в пределах «серой зоны») следует расценивать как манифестацию феохромоцитомы, подтверждающие тесты необязательны.

У 29 (44%) пациентов с МЭН 2-го типа первично диагностировано двустороннее поражение надпочечников (синхронное). У 20 (30%) пациентов после хирургического лечения феохромоцитомы с одной стороны в дальнейшем развивалась опухоль в дру-

гом надпочечнике (метахронное поражение). У пациентов 1-й группы двустороннее поражение надпочечников выявлено у 49 (74%), а у 17 (26%) — на момент исследования диагностировано одностороннее поражение надпочечника.

У пациентов с болезнью фон Гиппеля—Линдау двустороннее поражение надпочечников выявлено в 90% случаев (46% синхронное и 44% — метахронное). У 6 (10%) пациентов этой группы диагностировано одностороннее поражение. У 104 (82%) пациентов с генетически-детерминированной феохромоцитомой выявлено двустороннее поражение надпочечников. Из них у 57 (45%) первично диагностировано двустороннее поражение, а у 47 (37%) после проведения хирургического лечения феохромоцитомы с одной стороны в дальнейшем развивалась опухоль в другом надпочечнике.

При генетически-обусловленных формах феохромоцитомы каждая нейроэндокринная клетка обладает потенциалом для развития опухоли. Это диктует необходимость обследования пациентов после первичной операции по поводу феохромоцитомы. В качестве рутинного исследования рекомендуется ежегодное определение экскреции метилированных катехоламинов.

В 1-й группе ни у одного пациента не выявлена вненадпочечниковая локализация феохромоцитомы. Во 2-й группе вненадпочечниковая локализация феохромоцитомы (параганглиома) выявлена у 16,4% пациентов. Из них у одного пациента обнаружена параганглиома грудной полости, и у 9 — параганглиомы забрюшинного пространства. Таким образом, для пациентов с синдромом МЭН 2-го типа характерна исключительно надпочечниковая локализация феохромоцитомы. В связи с этим топическая диагностика феохромоцитомы при синдроме МЭН 2-го типа (в отличие от норадреналинового типа секреции) может быть ограничена брюшной полостью, и проведение сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ и других визуализирующих методов, для поиска вненадпочечниковой феохромоцитомы нецелесообразно.

Согласно рекомендациям ВОЗ, злокачественность опухоли хромоаффинной ткани определяется наличием метастазов, а не обычными морфологическими критериями [20]. В 1-й и в 3-й группах метастазы феохромоцитомы у всех пациентов отсутствовали. Во 2-й группе у 4 (6,6%) пациентов выявлены метастазы феохромоцитомы в печени ( $n=2$ ), костях черепа ( $n=1$ ) и позвоночнике ( $n=1$ ). Таким образом, можно отметить низкий риск злокачественной феохромоцитомы у пациентов в рамках наследственных синдромов, причем у пациентов с синдромом МЭН 2-го типа злокачественная феохромоцитома не встречается. По нашему мнению, обследование с целью выявления метастазов феохромоцитомы, как и вненадпочечниковой локализации опухоли у па-

циентов с синдромом МЭН 2-го типа, нецелесообразно.

При гистологическом исследовании опухоли в 1-й группе в 20% случаев выявлена феохромобластома ( $n=13$ ), в 80% — феохромоцитома. Во 2-й группе в 31% случаев диагностирована феохромобластома ( $n=19$ ), в 69% — феохромоцитома. В 3-й группе феохромобластома диагностирована у одного пациента, что статистически значимо отличало данную группу от 1-й ( $p=0,01$ ) и 2-й ( $p=0,0004$ ) групп.

Необходимо отметить, что у 3 пациентов с метастазами феохромоцитомы первичная опухоль при гистологическом исследовании была расценена как доброкачественная феохромоцитома, а у 1 пациента при наличии верифицированного метастатического процесса — как феохромобластома. Это еще раз подчеркивает отсутствие в настоящее время четких критериев злокачественности феохромоцитом.

Органосохраняющая операция при феохромоцитоме (резекция надпочечника с опухолью) выполнена в 1-й группе у 5 пациентов (3 пациента с мутацией в 634 кодоне, 1 пациент с мутацией в 918 кодоне и 1 — без генетического исследования). У всех возник рецидив опухоли на оперированной стороне через 7 лет (min/max от 1 года до 25 лет; SD 9,69 года). Одной пациентке было проведено 6 оперативных вмешательств на одном и том же надпочечнике; при проведении последнего возникли пери- и послеоперационные осложнения, повлекшие смерть пациентки. Основная причина осложнений — выраженный рубцовый процесс в области операции.

Во 2-й группе 8 пациентам выполнена органосохраняющая операция. У всех наблюдался рецидив опухоли с оперированной стороны. Медиана времени до выявления рецидива — 13 лет (min/max от 1 года до 27 лет; SD 9,34 года). Пять пациентов были прооперированы повторно без осложнений. У 3 пациентов возникли пери- и послеоперационные осложнения (абсцесс, нижнедолевая пневмония, кровотечение). Таким образом, у 13 (10%) пациентов с генетически-детерминированной феохромоцитомой выполнена органосохраняющая операция, после которой у всех пациентов возник рецидив опухоли с оперированной стороны через ~10 лет (min/max от 1 года до 27 лет; SD 9,16 года). У 4 пациентов (более  $\frac{1}{3}$  всех пациентов с рецидивом) возникали пери- и послеоперационные осложнения. Основная причина осложнений — выраженный рубцово-спаечный процесс в области операции.

Для выяснения причин высокой частоты рецидивов был изучен характер поражения в пределах одного надпочечника. В 1-й группе мультифокальное поражение выявлено у 41 (62%) пациента, во 2-й группе — у 32 (53%). Мультифокальное поражение при генетически-детерминированных феохромоци-

томах отмечено в 58% случаев. Статистически значимые различия между 1-й и 2-й группой по данному признаку отсутствовали. В группе пациентов со sporadicческой феохромоцитомой данных за первичное множественное поражение не было. Таким образом, для наследственной формы феохромоцитомы характерно мультицентрическое поражение, предполагающее прогрессирование первично-множественного процесса из остатка мозгового слоя надпочечника после органосохраняющих операций. В связи с этим всем пациентам с генетически-детерминированной феохромоцитомой рекомендуется радикальный объем оперативного лечения — адреналэктомия с опухолью.

## Выводы

1. Генетически-детерминированные феохромоцитомы отличаются лабораторными и топическими особенностями, требующими дифференцированного подхода к диагностике и лечению.

2. При генетически-детерминированной феохромоцитоме отмечена ранняя манифестация опухоли (до 40 лет).

3. Для феохромоцитомы в рамках синдрома МЭН 2-го типа характерен преимущественный адреналиновый тип секреции, а для феохромоцитомы при болезни фон Гиппеля—Линдау — норадреналиновый.

4. У пациентов с синдромом МЭН 2-го типа выявлена положительная корреляция между размером опухоли и экскреции метилированных катехоламинов. Ложноотрицательные результаты лабораторной диагностики феохромоцитомы при синдроме МЭН 2-го типа могут быть обусловлены низкой активностью опухолей малых размеров.

5. У пациентов с синдромом МЭН 2-го типа и болезнью фон Гиппеля—Линдау двустороннее поражение надпочечников отмечено в 82% наблюдений (синхронное или метакхронное), причем для пациентов с синдромом МЭН 2-го типа злокачественное и вненадпочечниковое поражение нехарактерно.

6. У 58% пациентов с синдромом МЭН 2-го типа и болезнью фон Гиппеля—Линдау выявлен мультицентрический характер опухоли в пределах надпочечника, что явилось причиной 100% местных рецидивов после органосохраняющей операции.

*Статья выполнена при поддержке ФЦП Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009—2013 гг. (мероприятие 1.2.1 — I очередь), тема ПНИР: «Оптимизация методов диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей».*

## Участие авторов:

**Концепция и дизайн исследования** — М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Д.Г. Бельцевич

**Сбор и обработка материала** — М.Ю. Юкина  
**Статистическая обработка данных** — М.Ю. Юкина  
**Написание текста** — М.Ю. Юкина  
**Редактирование** — М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина,  
 Д.Г. Бельцевич, А.Н. Тюльпаков, М.А. Лысенко

**Конфликт интересов и финансовая заинтересо-  
 ванность авторов отсутствуют.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Amar L.* Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8812—8818.
2. *Benn D.E., Gimenez-Roqueplo A.P., Reilly J.R., Bertherat J., Burgess J., Byth K., Crosson M., Dahia P.L., Elston M., Gimm O., Henley D., Herman P., Murday V., Niccoli-Sire P., Pasieka J.L., Rohmer V., Tucker K., Jeunemaitre X., Marsh D.J., Plouin P.F., Robinson B.G.* Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 790—836.
3. *Jiménez C., Cote G., Arnold A., Gagel R.F.* Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 2851—2858.
4. *Yip L., Lee J.E., Shapiro S.E., Waguespack S.G., Sherman S.I., Hoff A.O., Gagel R.F., Arens J.F., Evans D.B.* Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 525—535.
5. *John H., Ziegler W.H., Hauri D., Jaeger P.* Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology* 1999; 3: 679—683.
6. *Klingler H.C., Klingler P.J., Martin J.K. Jr., Smallridge R.C., Smith S.L., Hinder R.A.* Pheochromocytoma. *Urology* 2001; 57: 1025—1032.
7. *Graff J.W.* VHL. Family Forum, Newsletter of the VHL Family Alliance and the Cancer Research Fund. *VHL* 2009; 17.
8. *Frank-Raue K., Machens A., Scheuba C., Niederle B., Dralle H., Raue F.* Difference in the development of medullary thyroid carcinoma among carriers of RET mutations in codon 790 and 791. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 259—263.
9. *Modigliani E., Cohen R., Campos J.M., Conte-Devolx B., Maes B., Boneu A., Schlumberger M., Bigorgne J.C., Dumontier P., Leclerc L., Corcuff B., Guilhem I.* Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma, results in 899 patients. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 265—273.
10. *Szinnai G., Meier C., Komminoth P., Zumsteg U.W.* Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics* 2003; 111: 132—139.
11. *Schuffenecker I., Virally-Monod M., Brohet R., Goldgar D., Conte-Devolx B., Leclerc L., Chabre O., Boneu A., Caron J., Houdent C., Modigliani E., Rohmer V., Schlumberger M., Eng C., Guillausseau P.J., Lenoir G.M.* Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83: 487—491.
12. *Kloos R.T., Eng C., Evans D.B., Francis G.L., Gagel R.F., Gharib H., Moley J.F., Pacini F., Ringel M.D., Schlumberger M., Wells S.A. Jr.* Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565—612.
13. *Pacak K., Linehan W.M., Eisenhofer G., Walther M.M., Goldstein D.S.* Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315—329.
14. *Barontini M., Levin G., Sanso G.* Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073: 30—37.
15. *Manger W.M.* The vagaries of pheochromocytomas. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1266—1270.
16. *Pacak K., Lenders J.W.M., Eisenhofer G.* Catecholamines and adrenergic receptors. In: pheochromocytoma: diagnosis, localization and treatment. Malden MA: Blackwell 2007; 41—71.
17. *Eisenhofer G., Walther M.M., Huynh T.T., Li S.T., Bornstein S.R., Vortmeyer A., Mannelli M., Goldstein D.S., Linehan W.M., Lenders J.W., Pacak K.* Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 1999—2008.
18. *Kaltsas G.A., Papadogias D., Makras P., Grossman A.B.* Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocrinol Relat Cancer* 2005; 12: 683—699.
19. *Pacak K., Lenders J.W.M., Eisenhofer G.* Introduction. In: pheochromocytoma diagnosis, localization and treatment. Malden MA: Blackwell 2007; 1—2.
20. *DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C.* WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press 2004; 147—150.