

## **Тривале комбіноване лікування злоякісних пухлин мозкового шару надниркових залоз**

**А. Є. Коваленко, А. М. Кваченюк, М. Ю. Болгов, Ю. М. Тарашченко, П. П. Зінич,  
О. В. Омельчук, Б. Б. Гуда**

Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ

## **Malignant tumours of the medulla adrenal glands, possibility of the protracted combined treatment**

**A. Ye. Kovalenko, A. M. Kvachenyuk, M. Yu. Bolgov, Yu. M. Tarashchenko, P. P. Zynych,  
O. V. Omelchuk, B. B. Guda**

Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Kyiv

Злоякісні пухлини мозкового шару надниркових залоз (НЗ) – феохромобластоми є досить рідкісною патологією, характеризуються складною діагностикою, достовірних морфологічних критеріїв їх злоякісності немає, а отже, немає і чітких протоколів лікування [1 – 6]. Феохромоцитоми і феохромобластоми в популяції зустрічаються з частотою, що не перевищує 1:200 000 на рік, а захворює не більше 1 людини на 2 млн. населення. До теперішнього часу стовідсоткова прижиттєва діагностика хромафінних пухлин НЗ неможлива. За зведеними даними літератури, у 30 – 70% пацієнтів діагноз «феохромоцитома» встановлюють посмертно. П'ятирічна виживаність становить 34 – 60%. Приблизно 10 – 15% феохромоцитом є злоякісними [2]. Імовірність злоякісності висока у разі значного збільшення екскреції дофаміну з сечею, розмірів пухлини понад 6 см і наявність ознак позанадниркового росту. Морфологічні критерії злоякісності катехоламінпродукуючих пухлин складні, а очевидність малигнізації може проявитися через кілька років після успішного хірургічного втручання. Єдиним абсолютним доказом злоякісності є метастазування в ті анатомічні області, в яких у нормі немає парангангліїв [3, 5]. Наводимо спостереження.

Хворий Г., 1968 р. н., вперше госпіталізований в хірургічне відділення Інституту 06.04.1998 р. зі скаргами на підвищення артеріального тиску (АТ), нудоту, блювання на висоті кризи, головний біль, запаморочення, зниження маси тіла на 10 кг, погіршення зору.

Анамнез захворювання. Вважає себе хворим протягом 1 міс, відтоді, коли з'явився гіпертонічний криз з підвищенням АТ до 26,7/16,3 кПа (200/130 мм рт. ст.). Захворювання ні з чим не пов'язує. Приймав гіпотензивні препарати.

На момент госпіталізації загальний стан хворого середньої тяжкості. Ріст – 183 см, маса тіла – 92 кг, індекс маси тіла – 28. Підшкірна клітковина розподілена рівномірно. Шкірні покриви нормальної вологості. Патологічної пігментації і трофічних змін шкіри немає. Щитоподібна залоза не збільшена. Серцеві тони приглушені. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 120 за 1 хв, АТ – 25,3/16,3 кПа (190/130 мм рт. ст.) (S = d). У легенях везикулярне дихання. Живіт м'який, безболісний.

Печінка не збільшена. Пальпація області нирок безболісна. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Застосовані інструментальні методи дослідження. Ультразвукове дослідження (УЗД) НЗ: НЗ не візуалізуються; додаткових утворень в проекції НЗ не виявлено. Огляд вкрай утруднений через підвищену пневматизацію кишечника. В області воріт печінки не можна виключити додаткове утворення розміром близько 50 мм. Рекомендована комп'ютерна томографія (КТ) НЗ. Електрокардіографія: синусова тахікардія; ЧСС – 120 за 1 хв; гіпертрофія та систолічне перевантаження лівого шлуночка; виражені порушення метаболізму в міокарді.

Результати лабораторних методів дослідження: 17–кортикостероїди – 64,0 мкмоль/добу, 17–оксикортикостероїди – 17,1 мкмоль/добу, адреналін – 85,41 нмоль/добу, норадреналін – 1060,8 нмоль/добу, дофамін – 4777,5 нмоль/добу, ванілілмигдальна кислота (ВМК) – 102,1 нмоль/добу. Електроліти плазми: калій – 4,44 ммоль/л, натрій – 133,0 ммоль/л, кальцій – 2,4 ммоль/л. Глюкоза крові: 5,0 ммоль/л.

З урахуванням скарг хворого, даних анамнезу захворювання, клінічного обстеження, а також результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження хворому встановили діагноз: феохромоцитома правого наднирника.

Під час підготовки до операції 09.04.98 р. у хворого на тлі відносного благополуччя розвинувся синдром некервованої гемодинаміки. АТ підвищився до 37,3/20,0 кПа (280/150 мм рт. ст.), виникли різкий головний біль, нудота, блювання, тахікардія, погіршення зору. Після внутрішньом'язового введення 10 мл реджітіну АТ короткочасно знизився до 14,7/9,4 кПа (110/70 мм рт. ст.), а потім знову підвищився до 34,7/18,7 кПа (260/140 мм рт. ст.). Після повторного введення реджітіну АТ знизився до 18,7/13,3 кПа (140/100 мм рт. ст.), а потім знову підвищився до 34,7/20,0 кПа (260/150 мм рт. ст.).

З огляду на стан хворого в екстреному порядку проведено оперативне лікування: правостороння люмботомія, ревізія заочеревинного простору.

Протокол операції. Виконана правобічна люмботомія. Під час ревізії в області верхнього полюсу правої нирки виявлено щільний конгломерат з пухлини заочере-

винного простору, нижньої порожнистої вени (НПВ), верхнього полюсу нирки, який інвазує парієтальний листок очеревини. На даному етапі визначити розміри пухлини, ступінь поширення пухлинного процесу не можливо. Виконана резекція правого ребра. З великими технічними труднощами мобілізована і видалена права нирка. Під час подальшої ревізії виявлено щільну, горбисту пухлину правого наднирника, з ділянками розпаду, без чітких контурів, яка поширюється в черевну порожнину, інвазує нижню поверхню печінки, НПВ на значній протяжності. Розміри пухлини 7 × 10 × 15 см. В області воріт печінки виявлено метастази пухлини розмірами 2–3 см. Пухлина визнана неоперабельною.

Перебіг післяопераційного періоду без особливостей. Пацієнту призначено курс дистанційної променевої терапії на область правого наднирника.

01.07.1998 р. хворий повторно госпіталізований в хірургічне відділення з метою планового обстеження. У хворого були скарги на слабкість, сонливість, відсутність апетиту, рідкісні запаморочення, періодичне підвищення температури тіла до 37,5–38 °С. Гіпертонічні кризи виникали приблизно 1 раз на місяць, минали самостійно. Хворому проведено КТ НЗ. КТ–картина покращилася; пухлина в проекції правого наднирника зменшилася, також зменшився інфільтрат; структура печінки неоднорідна, можливо вторинне ураження печінки. НПВ диференціюється, розміри її не збільшилися. Дослідження гормонів у сечі: рівні адреналіну, норадреналіну, дофаміну, ВМК підвищені.

МРТ заочеревинного простору 16.10.2000 р.: в ложі правого наднирника і нирки виявлено утворення неправильної форми, гетерогенної структури, розмірами 28,8 × 42,7 × 49,5 мм, яке прилягає до НПВ. Рівні адреналіну, норадреналіну, дофаміну, ВМК підвищені. З огляду на наявність утворення, неефективність попереднього лікування (виникнення гіпертонічних кризів, підвищення рівнів катехоламінів у добовій сечі) хворому призначено курс внутрішньопухлинної хіміотерапії адриабластіном. Також під час контрольної ангіографії виконана оклюзія судин правого наднирника. Після лікування стан хворого поліпшився, різко зменшилась частота гіпертонічних кризів. Під час контрольного обстеження за даними КТ ознак прогресування основного захворювання не виявлено. У сечі неодноразово виявляли підвищення рівнів адреналіну, норадреналіну, дофаміну, ВМК.

У жовтні 2001 р., враховуючи розміри пухлини, відносну неінвазивність процесу за даними МРТ, неефективність попередніх курсів хіміотерапії, хворому виконали операцію – видалення пухлини з наднирником за життєвими показаннями. Правостороння адреналектомія з пухлиною. Патогістологічний висновок: феохромобластома, трабекулярний варіант, з ділянками розпаду пухлинної тканини.

З 2003 по 2007 р. проводили контрольні планові обстеження. Артеріальна гіпертензія зберігалася. Під час контрольних КТ, МРТ ознак рецидиву пухлини не виявлено. Під час УЗД НЗ не візуалізувалися, додаткових утворень не виявлено. В сечі підвищення рівнів адреналіну, норадреналіну, дофаміну, ВМК не виявляли. Ознак хронічної надниркової недостатності не було.

З осені 2007 р. стан хворого погіршився, знову з'явилися гіпертонічні кризи – АТ підвищувався до 26,6/16,0

кПа (200/120 мм рт. ст.). Під час проведення спіральної КТ з внутрішньовенним контрастуванням ділянок патологічного накопичення контрастної речовини, даних за продовжений ріст пухлини не виявлено. У сечі були підвищені рівні адреналіну, норадреналіну, дофаміну. Хворому призначені бісопролол 2,5 мг/добу, кардура 2 мг/добу.

З 2009 по 2016 р. пацієнт періодично виникали гіпертонічні кризи – підвищення АТ від 21,3/13,3 кПа (160/100 мм рт. ст.) до 26,7/18,7 кПа (200/140 мм рт. ст.). Постійно приймав метопролол 50–100 мг/добу, зоксон 2 мг/добу. В сечі періодично підвищувалися рівні адреналіну, норадреналіну, дофаміну, ВМК.

Під час проведення спіральної КТ у 2016 р. виявлено вторинне вогнище в печінці і в ділянці НПВ. На даний момент вирішується питання про проведення повторного оперативного втручання – резекції печінки і протезування ділянки НПВ.

Клінічний діагноз: феохромобластома правого наднирника рТ4NXM1; стан після правобічної адреналектомії, променевої терапії, поліхіміотерапії, правобічної нефректомії; вторинна артеріальна гіпертензія; гіпертонічна хвороба I ступеня; СН 0; єдина ліва нирка.

Єдиний радикальний метод лікування злоякісних катехоламінсекретуючих пухлин – хірургічний. Однак у разі первинно неоперабельної пухлини пацієнти можуть бути направлені на курси телегамматерапії і поліхіміотерапії, які зменшують ознаки пухлинної інвазії, що дає можливість повного хірургічного видалення пухлини.

Повторна спроба хірургічного видалення у хворого Г, 1968 р. н., після поліхіміотерапії і променевої терапії була успішною. Більше 10 років після виконаної операції пацієнт перебуває під наглядом, значимого локального рецидиву хвороби немає, біохімічна персистенція захворювання, у зв'язку з чим отримує адренергічні блокатори.

Наведене клінічне спостереження цікаве з точки зору можливості тривалого комбінованого лікування феохромобластоми, яке включає в себе хірургічні втручання, променеву терапію, поліхіміотерапію, ендovasкулярну оклюзію судин пухлини, і виживаності 19 років з моменту встановлення діагнозу.

## References

1. Pacak K, Linehan WM, Elsenhofer G. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, end treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001;134:315–29.
2. Ajallé R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Treatment of Malignant Pheochromocytoma. *Horm. Metab. Res.* 2009;41(9):687–96. Published online. 2009 Aug 11. doi: 10.1055/s-0029-1231025.
3. Branciková D, Mechl Z, Adam Z, Jandáková E, Pavlovský Z, Válek V, Andrašina Z. Patient with inoperable pheochromocytoma. *Curr. Oncol.* 2015;22(3):216–9. doi: 10.3747/co.22.2324.
4. Mohammed AA, El-Shentenawy AM, Sherisher MA, El-Khatib HM. Target Therapy in Metastatic Pheochromocytoma: Current Perspectives and Controversies. *Oncol. Rev.* 2014;8(2):249. doi: 10.4081/oncol.2014.249.
5. Tronko ND, Usenko AY, Kovalenko AE, Skums AV, Bolgov MYu, Gulko ON, et al. Opukholi nadpochechnykh zhelez: diagnostika, taktika khirurgicheskogo lecheniya. *Klinichna khirurgiya.* 2017;900(4):31–4. [in Russian].
6. Komisarenko IV, Rybakov SI, Kvachenyuk AN. Khirurgicheskoye lecheniye zlokachestvennykh opukholey nadpochechnykh zhelez. *Khirurgiya Ukrainy.* 2005;13(1):53–7. [in Russian].