

О. П. Богатырев, Г. А. Полякова, Т. А. Бритвин, Г. С. Молчанова, В. И. Шумский
 Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

ВНЕАДПОЧЕЧНИКОВЫЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

Проанализированы клинико-морфологические особенности 82 надпочечниковых и 13 внеадренальных феохромоцитом у оперированных в 2002–2012 гг. больных в отделении хирургической эндокринологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Не выявлено принципиальных клинических и морфологических различий в зависимости от локализации (надпочечниковая или внеадренальная) хромаффинных опухолей. К приоритетным, но окончательно нерешенным проблемам диагностики последних, относится верификация их злокачественности.

Ключевые слова: феохромоцитома, топическая диагностика, морфологическая верификация.

Феохромоцитомы (ФХ) относятся к опухолям, развивающимся из хромаффинных клеток симпатических ганглиев и медуллярного вещества надпочечника. В Международной гистологической классификации (ВОЗ, Женева, 2004 г.) они включены в раздел ортосимпатических параганглиом. Главным их патобиохимическим признаком является массивная секреция катехоламинов, а преобладающим клиническим симптомом – тяжелая артериальная гипертензия. В 60–92% ФХ развиваются в надпочечниках, из них в 7–10% в обоих, в 8–12% вне надпочечников. Наиболее частая (90%) их локализация в брюшной полости. На орган Цуекеркандля приходится до 53% внеадренальных ФХ [Donahue J. et al., 2008; Madani R. et al., 2007; Subramanian A, Maker V., 2006], далее по частоте следуют ворота печени и почек, мочевого пузыря, грудная клетка (включая кардиальные параганглии), анальный сфинктер, влагалище, яичко [Kein-Seong M. U. et al., 2009; Schwartz E. L. et al., 1975]. К наиболее редким локализациям относятся стенка нижней полой вены, щитовидная железа, орбита, полость носа, внутреннее ухо, тонкий кишечник, поджелудочная железа, конский хвост, турецкое седло, мостомозжечковый угол. Хромаффинные опухоли являются частым элементом синдромов множественных эндокринных неоплазий.

Злокачественные ФХ составляют до 10% всех наблюдений, однако не определены официальные принципы балльной оценки степени злокачественности. Абсолютная уверенность в ней – наличие метастазов в кости, легкие, печень и лимфатические узлы [Thompson L.D., 2002; Wu D. Et all. 2009]. К прогностическим градациям относят следующие факторы: гистоструктура, клеточность, коагуляционные некрозы, васкулярную капсулярную инвазию, Ki-67 иммунореактивность и превалирование секреции норадреналина [Заривчацкий М. Ф. и др., 2011]. Опухоли с инвазией крупных венозных стволов (селезеночной и нижней полой

вен) являются клинически злокачественными, даже если морфологические критерии малигнизации низкие [Wu D. Et all. 2009]. Иммуногистохимические маркеры, используемые для диагностики ФХ (синаптофизин, белок S-100, пролиферативный индекс с использованием моноклональных антител к Ki67/MIB-1), не всегда являются достаточно надежными. Информации об экспрессии и значении теназина «С» при ее диагностике относительно мало [Казанцева И. А., Безуглова Т. В., Полякова Г. А., 2008], но этот маркер включен в протокол исследования так как он рассматривается возможным активатором метастатического процесса. Надпочечниковые ФХ злокачественными оказываются приблизительно в 10%, а внеадренальные – в 30–40%.

Клиническая картина надпочечниковых и внеадренальных ФХ ничем не различается и хорошо известна, поэтому необходимости специально останавливаться на ней нет. Хорошо известен и алгоритм обследования больных, у которых подозревается ФХ. Подчеркнем лишь исключительную значимость лучевых методов визуализации (УЗИ, РКТ, МРТ) для уточнения внеадренальной локализации ФХ. При них осматривают не только область надпочечников, но и типичные регионы внеадренальной локализации хромаффинном (по ходу аорты, ее бифуркации). В отдельных случаях, при неубедительных или отрицательных результатах визуализации, проводится скинтиграфия с метйодбензилгуанидином (MIBG-I123), с меченым октреотидом и позитронно-эмиссионная томография.

Методом выбора при любых ФХ является хирургическое лечение, заключающееся в удалении опухоли с оставлением, если это возможно, интактного надпочечника при внеадренальной локализации ФХ.

Цель исследования: изучение морфологических вариантов строения внеадренальных феохромоцитом.

Матеріал и методи

Исследованы опухоли у 95 больных (жен. – 61, муж. – 34; возраст 20–71 лет), оперированных в МОНИКИ в 2002–2013 гг. Из них у 13 (жен. – 9, муж. – 4; возраст 22–66 лет) верифицирована внепочечниковая ФХ. У 5 опухоль располагалась в воротах почки, у 3 – между нижней полой веной и аортой, у 3 других исходила из органа Цукеркандля, а у 2 – из-за очень больших размеров точно определить локализацию не представлялось возможным. Размеры удаленных опухолей варьировали от 3 см до 35,0x20 см, а их масса от 40 до 1500 г.

В 8 наблюдениях опухоль выявлена программно – при обследовании в связи с наличием артериальной гипертензии, а в 5 – при случайном проведении УЗИ или РКТ. Только у 6 больных до операции предполагалась внепочечниковая локализация опухоли. Диагноз ФХ в 10 наблюдениях установлен до операции, а в 3 – во время ее выполнения. Алгоритм обследования включал рутинные лабораторные и инструментальные исследования, определение суточной экскреции с мочой катехоламинов и их метаболитов, проведение УЗИ, РКТ и/или МРТ.

Проводя гистологические исследования учитывали главные параметры малигнизации ФХ: крупные гнезда клеток или диффузный их рост, центральные или обширные очаги некроза, клеточный мноморфизм, веретенообразные клетки, фигуры митоза > 3/10 в поле зрения, атипические митозы, прорастание в жировую ткань, инвазию сосудов и капсулы опухоли [14]. Избирательно, в сложных для диагностики случаях, выполняли иммуногистохимические (ИГХ) исследования, применяя непрямой пероксидазно-антипероксидазный метод. Использовали антитела фирмы «Дако» к хромогранину А – (маркер нейроэндокринных гранул, протеину ядер пролиферирующих клеток Ki-67 (клон М1В-1), а также маркер экспрессии стромального белка тенастина «С» (Novocastra, UK, клон 49). Отсутствие реактивности обозначали как «–»; минимальную реактивность как «+»; среднюю (умеренную) как «++»; максимальную как «+++». Критерии иммунореактивности представлены в таблице 1.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении экскреции с мочой катехоламинов и метанефринов выявлено, что при надпочечниковой локализации ФХ уровень метанефрина был увеличен в 4 раза, а норметанефрина – почти в 7 раз. При внепочечниковой локализации опухоли уровень экскреции адреналина был повышен в 1,5 раза, а норадреналина – в 3 раза. Из 82 ФХ надпочечниковой локализации в 2 наблюдениях выявлена инвазия капсулы, в 2 – признаки атипии ядер, а в 2 других опухоли верифицированы как злокачественные. В 9 наблюдениях внепочечниковых ФХ гистоструктура соответствовала доброкачественной опухоли, что в 3 из них было подтверждено иммунофенотипированием. Как уже указывалось, вес опухолей варьировал от 40 до 1500 г. Для крупных опухолевых новообразований были характерны ангиоматоз, кровоизлияния, кисты (иногда диаметром более 10 см).

В 3 наблюдениях внепочечниковые ФХ охарактеризованы как опухоли с потенциальной злокачественностью. Такое заключение основывалось на экспрессии тенастина «С» в строении опухоли, которая наблюдалась в виде сети, оплетающей отдельные клетки, при этом окрашивание было умеренно выражено. В одном из наблюдений опухоль (43 г, диаметром 4 см) располагалась на адвентиции аорты и удалена единым блоком с надпочечником (весом 23 г), в коре которого отмечалась выраженная узелковая гиперплазия.

Особый интерес представляет наблюдение внепочечниковой комбинированной опухоли, морфологически верифицированной как феохромоцитом-ганглионеврома-шваннома. Речь идет о больном Ш. 45 лет, который около 1 года отмечал повышение АД. Удалена опухоль (6x4x3,5 см, весом 65 г), прилежащая к нижней полой вене. На разрезе: в центре узла киста 5x2 см с гладкой поверхностью. Надпочечник прилежит к опухоли. Гистологически на большем протяжении опухоль имела строение ФХ (дискомплексированной вариант). Отмечались очаги некроза, кровоизлияний и кисты, а также обширные поля разрастания Шванновских элементов с включением ганглиозных клеток.

Таблица 1

Иммунореактивность феохромоцитом

Внепочечниковые Феохромоцитомы	Интенсивность реакции		Индекс Ki67
	Хромогранин А	Тенастин С	
Доброкачественные (n=3)	+++	–	0,5–3%
с неопределенным потенциалом (n=2) малигнизации	(–) – (++)	(–) – (++)	3–10%
Злокачественные (n=1)	(–) – (+)	+++	>10%

В одном из 13 наблюдений малигнизация венадпочечниковой ФХ с солитарной псевдокистой подтверждена активной экспрессией теназина «С». Больная С., 54 лет, отмечала нарастающую слабость, кризовое повышение АД (до 280/110 мм рт. ст.), боли в правой поясничной области, похудание. Во время операции выявлена забрюшинная опухоль (вес 420 г, 13x11x9 см), которая удалена вместе с почкой и надпочечником. Из-за разрыва кистозного компонента опухоли возникло массивное кровотечение. В результате острой сердечной недостаточности, развившейся на фоне постгеморрагической анемии, наступила смерть. ИГХ исследование: наряду со стромальной выявлена выраженная внутриклеточная экспрессия теназина «С». Теназин-позитивные волокна выявлялись в крупных септах, разделяющих ткань опухоли и в опухолевых клетках.

В 3 наблюдениях венадпочечниковая ФХ имела место у беременных женщин. Эти данные иллюстрируются в отдельном сообщении, также представленном в материалах.

Выводы

Проблема хромаффинных опухолей не ограничивается сложностью клинико-лабораторно-инструментальной диагностики и хирургиче-

ского лечения, не менее важным ее аспектом, особенно в прогностическом плане, является диагностика морфологическая. Независимо от локализации (надпочечниковая или венадпочечниковая), ФХ отличаются исключительным гистологическим полиморфизмом. Полиморфизм присущ не только клеткам и ядрам, но и структуре опухоли. Вместе с этим, даже резко выраженный полиморфизм не коррелирует с клиническими и катанестическими признаками злокачественности. Более того и данные иммуногистохимического исследования, убедительно доказывающие гормональную активность опухолей, не позволяют уверенно дифференцировать злокачественную или доброкачественную их природу. Абсолютным признаком злокачественности остается наличие массивной инвазии в сосуды и окружающие ткани.

Особый интерес, не только в плане морфологической верификации, но и с клинических позиций, представляют смешанные опухоли надпочечника, состоящие одновременно из кортикальных и медуллярных элементов. Такой симбиоз объясняется «нейроэндокринным трансгенезом», устанавливаемым иммуногистохимическими методами. Клиника смешанных опухолей может характеризоваться не только симптомами гиперкатехоламинемии, но и гиперкортизолизма.

Стаття надійшла до редакції: 25. 07. 2013

*О. П. Богатирьев, Г. А. Полякова, Т. А. Бритвін, Г. С. Молчанова, В. І. Шумський
Московський обласний науково-дослідний клінічний інститут ім. М. Ф. Володимирського*

ПОЗНАДНИРНИКОВІ ФЕОХРОМОЦИТОМИ

Проаналізовано клініко-морфологічні особливості 82 наднирників і 13 позанаднирникових феохромоцитом у оперованих у 2002–2012 рр. хворих у відділенні хірургічної ендокринології МОНДІ ім. М. Ф. Володимирського. Не виявлено принципових клінічних і морфологічних відмінностей в залежності від локалізації (надниркова або позанаднирникова) хромофінних пухлин. До пріоритетних, але остаточно невіршених проблем діагностики останніх, відноситься верифікація їх злоякісності.

Ключові слова: феохромоцитома, топічна діагностика, морфологічна верифікація.

*О. P. Bogatiryov, G. A. Polyakova, T. A. Britvin, G. S. Molchanova, V. I. Shumsky
Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named M. F. Vladimirsky*

EXTRAADRENAL PHEOCHROMOCYTOMA

The analysis of clinical and morphological features at 95 patients pheochromocytoma, operated in 2002–2012 in MRSRCI named M. F. Vladimirskogo. It is not revealed basic clinical and morphological distinctions depending on localization хромаффинных tumours. To priority, but to finally unresolved problems of diagnostics of the last their verification malignancy growth concerns.

Keywords: pheochromocytoma, topic diagnostics, morphological verification.