

# Феохромоцитома і парагангліома

## Клінічні настанови Ендокринологічного товариства

### Частина 1

**Цільова робоча група:** Jacques W.M. Lenders, Quan-Yang Duh, Graeme Eisenhofer, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Stefan K.G. Grebe, Mohammad Hassan Murad, Mitsuhide Naruse, Karel Pacak and William F. Young, Jr.

*Radboud University Medical Center (J.W.M.L.), 6500 HB Nijmegen, The Netherlands; VA Medical Center and University of California, San Francisco (Q.-Y.D.), San Francisco, California 94121; University Hospital Dresden (G. E.), 01307. Dresden, Germany; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique (A.-P.G.-R.), F-75015 Paris, France; Université Paris Descartes (A.-P.G.-R.), F-75006 Paris, France; Mayo Clinic (S.K.G.G., M.H.M.), Rochester, Minnesota 55905; National Hospital Organisation Kyoto Medical Center (M.N.), Kyoto 612-8555; Japan; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development (K.P.), Bethesda, Maryland 20892; and Mayo Clinic (W.F.Y.), Rochester, Minnesota 55905.*

**Асоціації-співзасновники:** Американська асоціація із клінічної хімії (American Association for Clinical Chemistry), Європейське ендокринологічне товариство (European Society of Endocrinology).

**Відмова від відповідальності.** Клінічні настанови розроблено з метою допомоги ендокринологам та іншим спеціалістам у галузі охорони здоров'я наставляти та надавати рекомендації в конкретних сферах їхньої практики. Настанови не слід розглядати як такі, що враховують усі належні підходи або методи, або такі, що не враховують інших. Настанови не можуть служити гарантією сприятливого результату і не є стандартом медичної допомоги. Керівні принципи не призначені диктувати лікування конкретного пацієнта. Рішення щодо лікування необхідно приймати з урахуванням незалежного судження лікарів та індивідуальних особливостей кожного пацієнта.

Ендокринологічне товариство не дає жодних гарантій, прямих або непрямих, щодо Настанови, зокрема заперечує будь-які гарантії комерційної цінності та придатності для конкретних цілей і завдань. Товариство не несе відповідальності за прямі, непрямі, спеціальні, випадкові або подальші збитки, пов'язані з використанням інформації, що міститься в цьому документі.

**Мета** полягає в розробці практичних клінічних настанов із феохромоцитоми й парагангліоми (ФХПГ).

**Учасники.** Цільова група складалася з голови, обраного підкомітетом Ендокринологічного товариства з клінічних настанов (Clinical Guidelines Subcommittee, CGS), семи експертів у цій галузі й методиста. Автори не отримали корпоративного фінансування або винагороди.

**Доказова база.** Ці настанови на основі фактичних даних було розроблено з використанням принципу GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) — градації рекомендацій, оцінки та експертизи ступеня їх обґрунтованості — для опису як ступеня переконливості рекомендацій, так і якості доказової бази. Цільова група розглянула основним доказом і два повноважних додаткових систематичних огляди.

**Процес узгодження.** Одна нарада групи, кілька конференц-зв'язків, а також спілкування електронною поштою забезпечили досягнення консенсусу. Комітети та члени Ендокринологічного товариства,

Європейського ендокринологічного товариства й Американської асоціації з клінічної хімії розглянули проекти цих керівних настанов.

**Висновки.** Цільова група рекомендує, що первинний біохімічний аналіз крові для ФХПГ повинен передбачати визначення в плазмі вільних або в сечі фракціонованих метанефринів. Слід розглянути преаналітичні чинники, що ведуть до хибно-позитивних або хибно-негативних результатів. Усі позитивні результати вимагають подальшого спостереження. Комп'ютерна томографія рекомендована для початкової візуалізації, але МРТ — краща опція в пацієнтів із раком, що метастазує, або коли опромінення має бути обмеженим. Сцинтиграфія з  $^{123}\text{I}$ -метайодобензилгуанідином — корисний метод візуалізації метастатичних ФХПГ. Ми рекомендуємо генетичне тестування всіх пацієнтів із проведенням тестування в акредитованих лабораторіях. Пацієнти з парагангліомою повинні бути перевірені на наявність мутацій SDHx<sup>1</sup>, і ті, у кого є метастази, — на мутації SDHB. Усім пацієнтам із функціональними ФХПГ необхідно проводити передопераційну блокаду для запобігання післяопераційним ускладненням. Підготовка має включати дієту з високим вмістом натрію і рідини, щоб запобігти післяопераційній гіпотензії. Ми рекомендуємо проводити для більшості феохромоцитом мінімально інвазивну адреналектомію, а для більшості парагангліом — відкриту резекцію.

Для деяких пацієнтів варіантом є часткова адреналектомія. Пропонується безперервне спостереження для виявлення захворювання, що рецидивує або метастазує. Ми пропонуємо для забезпечення сприятливих результатів персоналізований менеджмент у сфері оцінки та лікування за участю мультидисциплінарних команд із відповідною кваліфікацією (J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2014. — 99. — P. 1915–1942).

#### Скорочення:

КТ — комп'ютерна томографія;  
 $^{18}\text{F}$ -FDG —  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза;  
 $^{18}\text{F}$ -FDOPA —  $^{18}\text{F}$ -фтордегідрокси-феніланін;  
 LC-ECD — рідинна хроматографія з електрохімічним детектуванням; LCMS/MS — рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією;  
 MEN2 — множинна ендокринна неоплазія типу 2;  
 MIBG — метайодбензилгуанідин;

MPT — магнітно-резонансна томографія;  
 NF1 — нейрофіброматоз типу 1;  
 ПЕТ — позитронно-емісійна томографія;  
 ФХПГ — феохромоцитома і парагангліома;  
 ROC — робоча характеристика приймача;  
 SDH — сукцинатдегідрогеназа;  
 VHL — фон Гіппеля — Ліндау;  
 ВМК — ванілілмигдальна кислота;  
 VUS — варіант невідомого значення.

## КОРОТКИЙ ВИКЛАД РЕКОМЕНДАЦІЙ

### 1.0. БІОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ФЕОХРОМОЦИТОМИ І ПАРАГАНГЛІОМИ (ФХПГ)

**1.1.** Ми рекомендуємо, що первинне біохімічне дослідження для ФХПГ повинно передбачати вимірювання вільних метанефринів плазми або фракціонованих метанефринів у сечі (1|⊕⊕⊕⊕).

**1.2.** Ми рекомендуємо використовувати рідинну хроматографію з мас-спектрометричним або електрохімічним методами виявлення, але не інші лабораторні методи, щоб встановити біохімічний діагноз ФХПГ (2|⊕⊕⊕⊕).

**1.3.** Для вимірювання метанефринів плазми ми пропонуємо здійснювати забір крові в положенні пацієнтів лежачи на спині й використовувати референтні інтервали показника саме для такого положення (2|⊕⊕⊕⊕).

**1.4.** Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти з позитивними результатами дослідження перебували під відповідним подальшим спостереженням за-

лежно від ступеня збільшення показника та клінічної картини (1|⊕⊕⊕⊕).

### 2.0. ВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**2.1.** Ми рекомендуємо, щоб дослідження для візуалізації локалізації ФХПГ проводились одразу після того, як виявлені біохімічні дані щодо наявності ФХПГ (1|⊕⊕⊕⊕).

**2.2.** Ми рекомендуємо комп'ютерну томографію (КТ), а не магнітно-резонансну томографію (МРТ) як перший вибір для візуалізації внаслідок її кращої просторової можливості огляду для грудної клітки, живота й таза (2|⊕⊕⊕⊕).

**2.3.** Ми рекомендуємо проводити МРТ пацієнтам із метастатичними ФХПГ з метою виявлення парагангліом основи черепа та шиї, у хворих із хірургічними затискачами, які спричиняють артефакти під час використання КТ, у пацієнтів з алергією на контраст для проведення КТ і в пацієнтів, у яких рівень радіаційного опромінення має бути обмеженим (діти, вагітні, хворі з відомими гермінативними мутаціями, особи з нещодавньою надмірною експозицією опромінення) (1|⊕⊕⊕⊕).

<sup>1</sup> SDH — сукцинатдегідрогеназа — мітохондріальний ферментний комплекс, SDHx — сукцинатдегідрогеназа, яка об'єднує субодиниці В (SDHB), D (SDHD) і С (SDHC) (прим. перекладача).

**2.4.** Ми пропонуємо використовувати сцинтиграфію з  $^{123}\text{I}$ -метайодобензилгуанідином (MIBG) як функціональний метод візуалізації в пацієнтів із метастатичними ФХПГ, виявленими за допомогою інших методів діагностики, коли планується променева терапія з використанням  $^{131}\text{I}$ -MIBG, а іноді й у деяких пацієнтів з підвищеним ризиком метастазування внаслідок великого розміру первинної пухлини або позанадниркової, мультифокальної локалізації (за винятком ФХПГ основи черепа та шиї) чи з рецидивом захворювання (2|⊕○○○).

**2.5.** Ми пропонуємо використовувати в пацієнтів з метастазами позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) / КТ з  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозою ( $^{18}\text{F}$ -FDG). У пацієнтів з відомою метастатичною ФХПГ кращим методом візуалізації є ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -FDG, ніж сцинтиграфія з  $^{123}\text{I}$ -MIBG (2|⊕⊕⊕○).

### 3.0. ГЕНЕТИЧНЕ ТЕСТУВАННЯ

**3.1.** Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти з ФХПГ брали участь у спільному прийнятті рішення щодо генетичного тестування (1|⊕⊕⊕○).

**3.2.** Ми рекомендуємо використовувати клінічний діагностичний алгоритм feature-driven<sup>1</sup> з метою встановлення пріоритетів для специфічного генетичного тестування пацієнтів з ФХПГ з підозрою на гермінативні мутації (1|⊕⊕⊕○).

**3.3.** Ми пропонуємо пацієнтам із парагангліомою проходити тестування на наявність мутацій сукцинатдегідрогенази (SDH) і пацієнтам з метастатичною хворобою проходити тестування на мутації SDHB (2|⊕⊕⊕○).

**3.4.** Ми рекомендуємо генетичне тестування для ФХПГ здійснювати в межах медичної допомоги. Зокрема, мають бути доступними дотестове й післятестове консультування. Усі тести для генетичного тестування ФХПГ мають бути виконані в акредитованих лабораторіях (Рекомендація низького ступеня).

### 4.0. ПЕРІОПЕРАЦІЙНИЙ МЕДИЧНИЙ СУПРОВІД

**4.1.** Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти з гормонально-активною ФХПГ проходили передопераційну блокаду, щоб запобігти післяопераційним серцево-судинним ускладненням (1|⊕⊕○○).

Ми пропонуємо як препарати першого вибору блокатори β-адренорецепторів (2|⊕⊕○○).

**4.2.** Ми рекомендуємо проводити передопераційне лікування протягом 14 днів, щоби було достатньо часу для нормалізації артеріального

тиску й частоти серцевих скорочень. Лікування також має охоплювати дієту з високим вмістом натрію і споживання рідини, щоб усунути катехоламін-індуковане скорочення об'єму крові перед операцією для запобігання тяжкій гіпотонії після видалення пухлини (1|⊕⊕○○).

**4.3.** Ми рекомендуємо проводити моніторинг артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і рівня глюкози в крові з додаванням коригувальної терапії в ранній післяопераційний період (1|⊕⊕○○).

**4.4.** Ми пропонуємо вимірювати у плазмі рівень метанефринів у крові або в сечі під час подальшого спостереження з метою діагностики персистенції хвороби. Ми пропонуємо довічно здійснювати щорічний біохімічний аналіз крові для виявлення рецидиву або метастатичної хвороби (2|⊕⊕○○).

### 5.0. ХІРУРГІЯ

**5.1.** Ми рекомендуємо виконувати мінімально інвазивну адреналектомію (наприклад, лапароскопічну) для більшості надниркових феохромоцитом (1|⊕⊕○○).

Ми рекомендуємо відкриту резекцію в разі феохромоцитом великого розміру (наприклад, > 6 см) або інвазивних, щоб забезпечити повну резекцію пухлини, запобігти розриву пухлини й уникнути локального рецидиву (1|⊕○○○).

Ми пропонуємо проводити відкриту резекцію парагангліом, проте лапароскопічна резекція може виконуватися для малих, неінвазивних парагангліом у хірургічно сприятливій локалізації (2|⊕○○○).

**5.2.** Ми пропонуємо виконувати часткову адреналектомію в окремих пацієнтів, наприклад, зі спадковою феохромоцитомою, з невеликими пухлинами, в яких уже була проведена повна контрлатеральна адреналектомія, щоб зберегти кору надниркових залоз і запобігти незворотному гіпокортицизму (2|⊕○○○).

### 6.0. ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ СУПРОВІД

**6.1.** Усвідомлюючи генотипічно-фенотипічну відмінність презентації спадкових форм ФХПГ, ми рекомендуємо індивідуальний підхід до медичного супроводу пацієнта (тобто біохімічного тестування, візуалізаційних досліджень, хірургічного лікування й подальшого спостереження) (Рекомендація низького ступеня).

**6.2.** Ми рекомендуємо для забезпечення успішного результату обстеження й лікування пацієнтів з ФХПГ здійснювати за участю мультидисциплінарних команд у центрах із відповідною кваліфікацією. Зокрема, пацієнти повинні бути прикріп-

<sup>1</sup> Feature driven development (FDD, розробка, керована функціональністю). Основна мета цієї методології – розробка реального, дієвого програмного забезпечення систематично, у визначені терміни (прим. перекладача. Інформацію взято із сайту Вікіпедії).

лені до таких центрів, де мають бути вирішені проблеми вагітності, метастазів або питання щодо складності чи труднощів біохімічної діагностики; визначення локалізації; проведення та інтерпретації генетичного тестування; передопераційної підготовки; хірургічного лікування; подальшого спостереження (Рекомендація низького ступеня).

### Методичні розробки науково обґрунтованих клінічних рекомендацій

Підкомітет з розробки клінічних рекомендацій Ендокринологічного товариства вважає діагностику й лікування феохромоцитоми й парагангліоми одним із пріоритетних напрямків, що потребує практичних керівних правил, і призначили цільову робочу групу для опрацювання науково обґрунтованих рекомендацій. Цільова робоча група використовувала підхід, рекомендований робочою групою з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE), міжнародної групи, яка має досвід у розробці та впровадженні науково обґрунтованих рекомендацій [1]. Детальний опис схеми розробки було опубліковано в іншому документі [2]. Цільова робоча група використовувала докази на основі наявних досліджень, щоб розробити деякі рекомендації. Цільова робоча група також застосовувала погоджену термінологію та графічні описи як для переконливості рекомендацій, так і для якості доказової бази. Відповідно до ступеня переконливості рекомендацій переконливі рекомендації містять фразу «ми рекомендуємо» та цифру 1, а непереконливі рекомендації містять фразу «ми пропонуємо (припускаємо)» та цифру 2. Кола із хрестиками всередині вказують на якість доказової бази, наприклад, ⊕○○○ означає дуже низьку якість доказової бази; ⊕⊕○○ означає низьку якість; ⊕⊕⊕○ — середню якість; ⊕⊕⊕⊕ — високу якість доказової бази. Цільова робоча група вважає, що люди, які отримують допомогу відповідно до переконливих рекомендацій, отримають у середньому більше користі, ніж шкоди. Непереконливі рекомендації потребують ретельнішого вивчення обставин хвороби, показників та вподобань пацієнта, щоб визначити найкращий курс лікування. До кожної рекомендації додається опис доказової бази та показники, які члени групи враховують для надання рекомендацій; у деяких випадках зазначено зауваження — розділ, в якому експерти пропонують технічні пропозиції для тестування умови, дозування й моніторингу. Ці технічні коментарі відображають найкращі доступні докази стосовно лікування типового пацієнта. Часто доказ походить від безсистемних спостережень учасників дискусії і їх досвіду та вподобання, тому ці зауваження слід розглядати як пораду.

Ендокринологічне товариство постійно суворо контролює можливість конфлікту інтересів у роз-

робці настанов клінічної практики. Усі члени цільової робочої групи повинні декларувати будь-які потенційні конфлікти інтересів, які розглядаються, перш ніж вони будуть затверджені до складу цієї групи, й періодично — під час розробки настанови. Форми конфлікту інтересів перевірені Підкомітетом клінічних настанов (Clinical Guidelines Subcommittee, CGS), перш ніж членів цільової робочої групи затверджено радою Товариства брати участь у розробці настанов. Серед учасників розробки настанови має бути більшість осіб без конфлікту інтересів у цьому досліджуваному питанні. Учасники з конфліктом інтересів можуть брати участь у розробці настанови керівництва, але вони повинні розкрити всі конфлікти. CGS і цільова робоча група розглянули всі розкриття для цієї настанови керівництва й ухвалили або відкоригували всі виявлені конфлікти інтересів.

Конфлікти інтересів визначаються винагородою в будь-якій кількості від комерційного інтересу(ів) у вигляді грантів; підтримки досліджень; консультаційних послуг; зарплати; частки участі (наприклад, акції, премії на акції або частка участі, за винятком диверсифікованих пайових інвестиційних фондів); гонорари чи інші платежі за участь у бюро доповідачів, консультативних радах або радах директорів; інші фінансові вигоди. Заповнені форми доступні в офісі Ендокринологічного товариства.

Фінансування розробки цього керівництва було отримане винятково від Ендокринологічного товариства, і, отже, цільова робоча група не отримала фінансування або винагороди від комерційних чи інших осіб.

### Визначення, поширеність і клінічне значення феохромоцитоми і парагангліоми

#### Визначення феохромоцитоми і парагангліоми (ФХПГ)

Феохромоцитома — це пухлина, що виникає з хромафінних клітин мозкової речовини надниркових залоз, які зазвичай продукують один або більше катехоламінів — адреналін, норадреналін і допамін. Зрідка ці пухлини є біохімічно німими. Парагангліома — це пухлина, яка походить з позанадниркових хромафінних клітин симпатичних паравертебральних гангліїв грудної клітки, живота й таза. Парагангліоми виникають також із парасимпатичних гангліїв, розташованих уздовж язикоглоткового і блукального нервів у ділянці шиї і в основі черепа [3]; вони не продукують катехоламінів. Ці останні парагангліоми в ділянці шиї і в основі черепа отримали мінімальне висвітлення в цій клінічній настанові. Близько 80–85 % пухлин із хромафінних клітин є феохромоцитомами, у той час як 15–20 % є парагангліомами [4]. Разом вони називатимуться тут ФХПГ.

## Поширеність ФХПГ

Поширеність ФХПГ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у звичайних поліклініках коливається між 0,2 і 0,6 % [5–8]. Діагноз ФХПГ може бути пропущений при житті; дослідження автопсій показують, що недиагностовані пухлини наявні у 0,05–0,1 % пацієнтів [9–11]. У дітей з артеріальною гіпертензією поширеність ФХПГ становить приблизно 1,7 % [12]. Майже у 5 % хворих утворення в надниркових залозах, випадково виявлені під час анатомічної візуалізації, — це феохромоцитоми [13, 14]. Принаймні в однієї третини всіх пацієнтів з ФХПГ є гермінативні мутації (спадкові мутації, наявні у всіх клітинах організму), які спричиняють зазначену патологію. Поширеність ФХПГ в осіб, які є носіями гермінативних мутацій генів схильності до ФХПГ, може становити близько 50 %. У пацієнтів зі спадковими ФХПГ зазвичай присутні мультифокальні хвороби, хворі мають молодший вік, ніж ті, у яких пухлини спорадичні [15, 16].

## Клінічне значення ФХПГ

Важливо запідозрити, підтвердити, визначити локалізацію, лікувати й виконати резекцію цих пухлин із кількох причин. Більшість із цих пухлин надмірно секретують катехоламіни, і в разі відсут-

ності лікування спостерігається висока серцево-судинна захворюваність і смертність [17–21]. Крім того, розміри ФХПГ із часом збільшуються, що може призвести до симптомів мас-ефекту внаслідок посягання на прилеглі тканини й органи або розширення в них. Інша причина заохочувати виявлення випадків хвороби — те, що в разі її сімейної форми результатом виявлення пухлини у пробанда може бути рання діагностика й лікування патології в інших членів сім'ї. Урешті, деякі ФХПГ мають злоякісний потенціал. Злоякісність визначається як наявність метастазів у нехромафінних тканинах; поширеність коливається від 10 до 17 % [22]. Мутації в гені, що кодує субодиницю В SDH (SDHB), можуть призвести до метастатичної хвороби у 40 % або більше пацієнтів [23, 24].

## Причини підозрювати ФХПГ

Найважливіший крок у діагностиці ФХПГ — насамперед визнати можливість пухлини. Як було детально розглянуто в інших публікаціях [4, 7, 25, 26], це ключ до того, щоб розпізнавати ознаки й симптоми та інші вияви або клінічні параметри, які можуть сигналізувати про необхідність біохімічного тестування на ФХПГ (табл. 1; 2). Проведення біохімічних досліджень також обґрунто-

Таблиця 1

### Клінічні установки для діагностування ФХПГ

Ознаки й симптоми ФХПГ, особливо якщо симптоми пароксизму ФХПГ провокуються вживанням ліків, асоційованих із несприятливими наслідками (див. табл. 2)
Надниркова інсіденталомія з гіпертензією або без гіпертензії
Спадкова схильність або ознаки синдрому, який може припускати спадкову ФХПГ
Попередній анамнез наявності ФХПГ

Таблиця 2

### Ліки, які можуть викликати побічні реакції в пацієнтів з феохромоцитомою і прискорити кризу

Клас препаратів	Приклади препаратів
Антагоністи рецепторів допаміну D2 (зокрема деякі протиблювотні агенти й антипсихотичні засоби)	Метоклопрамід, сульпірид, амисульприд, тіаприд, хлорпромазин <sup>1</sup> , прохлорперазин, дроперидол
Блокатори β-адренорецепторів <sup>a</sup>	Пропранолол, соталол, тимолол, надолол, лабетолол
Симпатоміметики	Ефедрин, псевдоефедрин, фенфлурамін, метилфенідат, фентермін, дексамфетамін
Опіїдні анальгетики	Морфін, петидин, трамадол
Інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (зокрема трициклічні антидепресанти)	Амітриптилін, іміпрамін
Інгібітори зворотного захоплення серотоніну (рідкі повідомлення)	Пароксетин, флуоксетин
Інгібітори моноамінооксидази	Транілципромін, моклобемід, фенелзин
Кортикостероїди	Дексаметазон, преднізолон, гідрокортизон, бетаметазон
Пептиди	АКТГ, глюкагон
Нервово-м'язові блокувальні агенти	Сукцинілхолін, тубокурарин, атракуриум

<sup>a</sup> Хоча більшість повідомлень щодо β-адренорецепторів стосуються неселективних блокувальних препаратів, селективні β1-адреноблокатори можуть також посилити кризу, оскільки у вищих дозах вони можуть втратити β1-селективність.

<sup>1</sup> Хлорпромазин — діюча речовина препарату «Аміназин» (прим. перекладача).

Таблиця 3

**Клінічні вияви, пов'язані із синдромом ФХПГ**

Множинна ендокринна неоплазія типу 2А	Медулярний рак щитоподібної залози, первинний гіперпаратиреоз і шкірний лишайниковий амілоїдоз
Множинна ендокринна неоплазія типу 2В	Медулярний рак щитоподібної залози, слизові невриноми, деформації скелета (наприклад, кіфосколиоз або лордоз), слабкість суглобів, мієлінізація нервів рогівки й гангліоневроми кишечника (хвороба Гіршпрунга)
Синдром фон Гіппеля — Ліндау	Гемангіобластома (враховуючи мозочок, спинний мозок або стовбур мозку), ангіоми сітківки, світло-клітинна карцинома клітин нирок, нейроендокринні пухлини підшлункової залози й серозні кістоаденоми, пухлини ендолімфатичного мішка середнього вуха, папілярні кістоаденоми придатків яєчок і широкої зв'язки
Нейрофіброматоз типу 1	Нейрофіброми, численні плями кольору кави з молоком, пахові та пахові веснянки, гамартоми райдужки (Lisch nodule <sup>1</sup> ), аномалії кісток, гліоми центральної нервової системи, макроцефалія і когнітивна недостатність

вано в разі синдромальних форм ФХПГ, які можуть бути визначені за допомогою специфічних клінічних ознак (табл. 3).

## 1.0. БІОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ФЕОХРОМОЦИТОМИ І ПАРАГАНГЛІОМИ (ФХПГ)

**1.1.** Ми рекомендуємо, що первинне біохімічне дослідження для ФХПГ повинно передбачати вимірювання вільних метанефринів плазми або фракціонованих метанефринів у сечі (1|⊕⊕⊕⊕).

### 1.1. Доказова база

Існують переконливі докази, що вимірювання в плазмі вільних або в сечі фракціонованих метанефринів — найкращий тест для виявлення надлишку катехоламінів з метою діагностики ФХПГ; теоретична основа для цього забезпечується кращим розумінням метаболізму катехоламінів [27–29]. Відповідно до цього розуміння вільні метанефрини продукуються в хромафінних клітинах надниркових залоз (або пухлинах, які походять із цих клітин) завдяки мембранозв'язувальній катехол-О-метилтрансферазі. Відсутність цього ферменту в симпатичних нервах, основному місці початкового метаболізму норадреналіну, означає, що О-метильовані метаболіти виступають специфічними маркерами хромафінних пухлин. Найважливіше, що ці метаболіти виробляються в пухлинах безперервно, за допомогою механізму, який не залежить від вивільнення катехоламінів шляхом екзоцитозу, що в деяких пухлинах відбувається з низькою швидкістю або в природі є епізодичним.

Вищу чутливість метанефринів сечі, ніж катехоламінів і ванілілмигдальної кислоти (ВМК), для діагностики ФХПГ вперше було запропоновано в метааналізі P. Manu і L.A. Runge [30]. За цим аналізом з'явилися доповіді, що розкривають

хибно-негативні результати у вимірюваннях катехоламінів і ВМК в сечі та підвищену точність у вимірюваннях метанефринів у сечі [31–36].

Головні докази того, що вимірювання вільних метанефринів у плазмі має переваги в діагностиці ФХПГ порівняно з іншими тестами, уперше навели J.W. Lenders та співавт. [37]. Діагностична специфічність була еквівалентною іншим тестам, але діагностична чутливість була вищою. Друге дослідження Національного інституту здоров'я США (НИН) за участю пацієнтів, яким проводили скринінг на спадковий ФХПГ, встановило його високу чутливість — 97 %, а для решти тестів — від 47 до 74 % [38]. Фінальний звіт НИН із сукупним досвідом більше ніж у 800 пацієнтів продемонстрував, що перевага визначення метанефринів у плазмі для діагностики залишалася значною, навіть порівняно з комбінаціями інших тестів [39].

Висока діагностична точність вимірювань вільних метанефринів плазми тепер підтверджена 15 незалежними дослідженнями [39–53] (табл. 4).

Зони під кривими, визначеними робочими характеристиками наборів тестів (ROC), що представлені в дев'яти із цих досліджень, були обмежені від 0,965 до 1. Серед досліджень, під час яких проводилося порівняння з іншими біохімічними тестами, усі, окрім двох, показали кращу чутливість і специфічність для метанефринів плазми, ніж для катехоламінів або ВМК (n = 1) у плазмі (n = 4) і в сечі (n = 7). До цих винятків належить одне дослідження, в якому комбінацію в сечі катехоламінів і загальних метанефринів (норметанефрин і метанефрин вимірювали одночасно за допомогою спектрофотометрії) оцінювали відповідно до зон, що перебувають під кривими ROC, і запропонували аналогічну діагностичну точність для вимірювань метанефринів плазми [41]. П'ять із 15 досліджень присвячені порівнянню вільних метанефринів плазми із фракціонованими метанефринами сечі [39, 42, 46, 48, 53].

<sup>1</sup> Lisch nodule — це пігментовані гамартомні вузли зі зкупченням дендритних меланоцитів, що ушкоджують рогівку (прим. перекладача).

Підсумкові характеристики 15 діагностичних досліджень з визначення вільного нормметанефрину й метанефрину в плазмі для діагностики ФХПГ

Перший автор, рік (№ послання)	Метод дослідження	Положення при наборі крові	URL NMN, нмоль/л	URL MN, нмоль/л	Діагностична чутливість	Діагностична специфічність	Зона вище кривої ROC	Порівняльні аналітичні тести
Raber, 2000 [40]	LC-ECD	На спині	0,66	0,30	100 % (17/17)	100 % (14/14)	nd	UC
Lenders, 2002 [39]	LC-ECD	На спині	0,61	0,31	99 % (211/214)	89 % (575/644)	0,985	UFM, UTM, UC, UV, PC
Sawka, 2003 [41]	LC-ECD	Сидячи	0,90	0,50	97 % (30/31)	85 % (221/261)	0,965	UTM, UC
Unger, 2006 [42]	RIA	Сидячи	0,69 <sup>a</sup>	0,19 <sup>a</sup>	96 % (23/24)	79 % (54/68)	nd	UFM, UC, PC
Giovanella, 2006 [43]	LC-ECD	Не вказано	0,50	Sum NMN & MN	95 % (42/44)	94 % (140/148)	nd	CgA
Vaclavik, 2007 [44]	LC-ECD	На спині	0,61	0,31	100 % (25/25)	96,7 % (1194/1235)	nd	Відсутні
Сао, 2008 [45]	EIA	На спині	0,73	0,47	97 % (29/30)	86 % (44/51)	0,965	Відсутні
Hickman, 2009 [46]	LC-ECD	Не вказано	0,90	0,60	100 % (22/22)	98 % (40/41)	0,993	UFM, UC, UV, PC
Proscopiu, 2009 [47]	EIA	Не вказано	1,09	0,46	91 % (20/22)	100 % (156/156)	0,987	UC
Grouzmann, 2010 [48]	LC-ECD	На спині	1,39	0,85	96 % (44/46)	89 % (102/114)	0,993	UFM, PC
Peaston, 2010 [49]	LC-MS/MS	Сидячи	1,18	0,51	100 % (38/38)	96 % (108/113)	1,000	PM by EIA
Mullins, 2011 [50]	EIA	Сидячи	0,98	0,46	100 % (13/13)	88 % (51/60)	0,969	PM by LC-MS/MS
Sarathi, 2011 [51]	EIA	Сидячи	0,98	0,46	94 % (32/34)	94 % (62/66)	nd	Відсутні
Christensen, 2011 [52]	EIA	Сидячи	1,09	0,46	91 % (10/11)	99 % (172/174)	0,970	UC
Unger, 2012 [53]	EIA	Сидячи	0,91 <sup>a</sup>	0,13 <sup>a</sup>	90 % (17/19)	90 % (54/60)	nd	UFM, CgA

Примітка. CgA — хромогранін А; EIA — імуноферментний; MN — вільний метанефрин у плазмі; nd — відсутні дані; NMN — вільний нормметанефрин у плазмі; PC — плазма catecholamines; PM — метанефрини в плазмі; RIA — радіоімунологічний; UC — катехоламіни в сечі; UFM — фракціоновані метанефрини в сечі; URL — верхня референтна межа; UTM — загальні метанефрини в сечі; UV — ВМК в сечі.  
<sup>a</sup>URL визначена кривими робочих характеристик наборів (receiver operating characteristic, ROC), що розміщені всередині цих імуноферментних наборів.

Таблиця 5

**Порівняння у 5 доступних дослідженнях діагностичної інформативності вільних метанефринів плазми з фракціонованими метанефринами в сечі**

Перший автор, рік (№ посилання)	Чутливість		Специфічність	
	Плазма	Сеча	Плазма	Сеча
Lenders, 2002 [39]	98,6 % (211/214)	97,1 % (102/105)	89,3 % (575/644)	68,6 % (310/452)
Unger, 2006 [42]	95,8 % (23/24)	93,3 % (14/15)	79,4 % (54/68)	75,0 % (39/52)
Hickman, 2009 [46] <sup>a</sup>	100,0 % (14/14)	85,7 % (12/14)	97,6 % (40/41)	95,1 % (39/41)
Grouzmann, 2010 [48]	95,7 % (44/46)	95,0 % (38/40)	89,5 % (102/114)	86,4 % (121/140)
Unger, 2012 [53]	89,5 % (17/19)	92,9 % (13/14)	90,0 % (54/60)	77,6 % (38/49)

Примітка. <sup>a</sup> Дані обмежені дослідженнями, які доступні з табл. 4 і в яких були зроблені всі вимірювання.

Отримані результати свідчать про вищу специфічність тестування плазми, ніж сечі (табл. 5); однак усі п'ять досліджень мали обмеження, і не було проведено жодних вимірювань за методом парних порівнянь з вимірюваннями на основі мас-спектрометрії.

Як показали С.С. Perry та співавтор. [54], вимірювання фракціонованих метанефринів у сечі за допомогою мас-спектрометрії забезпечує відмінну чутливість (97 %) і специфічність (91 %) для діагностики ФХПГ з площею під кривою ROC 0.991 у парі з вимірюваннями метанефринів плазми, як визначено іншими дослідженнями (див. табл. 4). Таким чином, поки доступні дані порівнюють безпосередні вимірювання плазми й сечі за допомогою золотого стандарту мас-спектрометричних методів, не може бути ніяких рекомендацій, що один тест кращий за інші. Це передбачає вимірювання вільних фракціонованих метанефринів у сечі як альтернативний тест [55–57]. Отже, усі вимірювання фракціонованих метанефринів залишаються рекомендованими як початкові скринінгові тести.

### 1.1. Цінності та переваги

Комітет визнає важливість високої діагностичної чутливості, щоб уникнути пропусків у діагностуванні потенційно летальних пухлин і звести до мінімуму необхідність додаткового тестування (наприклад, візуалізації), коли початкові результати тестів негативні. Наша рекомендація, що початкове тестування завжди має передбачати вимірювання вільних метанефринів плазми або фракціонованих в сечі й не виключає використання додаткових біохімічних досліджень під час початкового обстеження. Незважаючи на зручність однократної проби сечі, немає жодних свідчень того, що це має замінити стандартизований 24-годинний метод збору сечі.

#### 1.1. Примітки

При вимірюванні 24-годинної екскреції із сечею фракціонованих метанефринів для перевірки повноти збору сечі необхідно вимірювати креатинін у сечі.

## Методи вимірювання

### Рекомендація

**1.2.** Ми рекомендуємо використовувати рідинну хроматографію з мас-спектрометричним або електрохімічним методами виявлення, але не інші лабораторні методи, щоб встановити біохімічний діагноз ФХПГ (2|⊕⊕○○).

### 1.2. Доказова база

Фракціоновані метанефрини можна вимірювати за допомогою рідинної хроматографії з електрохімічним або флюорометричним виявленням (LC-ECD), рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS) або з використанням імунологічних методів аналізу. Накопичені дані показують, що діагностична ефективність цих методів варіює такою мірою, що це має бути обмірковано у виборі діагностичних тестів. Це свідчення містить порівняння результатів восьми досліджень, які використовують на сьогодні LC-ECD або LC-MS/MS, із сімома іншими дослідженнями, які використовують імунологічний метод аналізу (див. табл. 4). Ці дані показують нижчу діагностичну чутливість останнього, ніж попередніх методів вимірювання.

Інші докази містять результати міжлабораторних програм забезпечення якості, які встановили, що імунологічні аналізи не тільки страждають від неточності порівняно з LC-ECD і LC-MS/MS, а й істотно занижують концентрації в плазмі метанефрину й норметанефрину [58, 59]. Гіршу діагностичну продуктивність імунологічного методу аналізу, ніж вимірювання за допомогою LC-MS/MS, показали також два інших дослідження [49, 50]. Перше підтвердило нижчі показники вимірювань норметанефрину в плазмі за допомогою імуноаналізу, ніж LC-MS/MS, і у двох пацієнтів з виявленими феохромоцитомами повторні хибно-негативні результати вимірювань за допомогою імунологічного аналізу порівняно з підвищеними рівнями за методом LC-MS/MS [49].

### 1.2. Цінності та переваги

Комітет визнає, що наявність різних методів вимірювання коливається в різних регіонах. Таким

чином, наша рекомендація полягає в тому, що у виборі біохімічного тесту для діагностики PPGL слід брати до уваги метод вимірювання, що в основному стосується місць, де є вибір доступних методів. Там, де вибір обмежений, слід приділити увагу оновленню до більш правильних і точних методів вимірювання або направляти пацієнтів або зразки до спеціалізованих центрів, де такі методи є.

### Преаналітичні умови відбору проб і референтні інтервали

#### Рекомендація

**1.3.** Для вимірювання метанефринів плазми ми пропонуємо проводити забір крові в положенні пацієнтів лежачи на спині й використовувати референтні інтервали показника саме для такого положення (2|⊕⊕○○).

#### 1.3. Доказова база

Вимірювання метанефринів плазми для діагностики ФХПГ було встановлено з використанням зразків крові, зібраних у положенні пацієнта лежачи на спині; це враховує швидкий кліренс метаболітів у кровообігу, сильний вплив симпатичної активації, вертикальне положення для стимулювання вивільнення норадреналіну й метаболізму норметанефрину і, ймовірно, відсутність реакції в пацієнтів з ФХПГ [37–39, 60, 61]. Відсутність реакції норметанефрину плазми на вертикальне положення в пацієнтів з ФХПГ підтверджена W. Raber та співавт. [40], але була неправильно інтерпретована для обґрунтування набору зразків без урахування постурального або інших чинників, що впливають на симпатичну нервову систему й норметанефрин плазми [62, 63]. Визнаючи проблему для зразків у положенні пацієнта сидючи, J.W. Lenders та співавт. [64] узяли зразки крові у 60 пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією, які перебували в положенні сидючи і через 30 хв після відпочинку лежачи на спині, за якого було відмічене постійне зниження норметанефрину в плазмі. Використовуючи дані наступних 872 пацієнтів, обстежених на ФХПГ, було підраховано, що забір крові в положенні пацієнта сидючи призведе до 2,8-кратного збільшення хибно-позитивних результатів.

Вищі концентрації в плазмі метанефринів під час набору крові у вертикальному положенні пацієнта, ніж у положенні лежачи на спині, були підтвержені в інших дослідженнях [65, 66], що пояснює, чому верхня межа cutoff референтних інтервалів, яку визначали у зразках крові, забір яких здійснювали в положенні пацієнта сидючи [48, 62, 63, 67], виявилась у 2 рази вищою, ніж у зразках, набраних у положенні лежачи на спині [38]. Таким чином, у дослідженні J.W. Lenders та співавт. [64] було підраховано, що використання

верхніх меж референтних інтервалів, визначених зі зразків, набраних у положенні пацієнта сидючи замість положення лежачи на спині, призведе до зниження діагностичної чутливості, пов'язаної із 3-кратним збільшенням кількості хибно-негативних результатів. Оскільки в пацієнтів із ФХПГ не показано значного постурального збільшення метанефринів [40], небезпека, пов'язана із пропуском діагнозу в разі використання референтних інтервалів для набору крові в положенні пацієнта сидючи, рівною мірою стосується і зразків, набраних у пацієнтів як у положенні лежачи, так і сидючи.

Можливість неправильної діагностики, пов'язана із набором крові в положенні пацієнта сидючи, а не лежачи на спині, очевидна з огляду на дані, отримані у 5–7 відповідних дослідженнях із залученням зразків, забір яких здійснювався в положенні пацієнта лежачи і сидючи (див. табл. 4), в яких зразки, набрані у хворих у положенні сидючи, асоціювалися зі зниженою точністю діагностики. Тому припущено, що для діагностики ФХПГ кров має бути взята в пацієнта переважно в положенні лежачи на спині; у разі якщо внаслідок набору крові в положенні пацієнта сидючи отримано позитивний результат, слід повторити дослідження в положенні хворого лежачи на спині. Крім того, для інтерпретації результатів слід використовувати референтні інтервали, що не ставлять під загрозу діагностичну чутливість. Коригування на вік для верхніх cutoff як для підтримки діагностичної чутливості, так і мінімізації хибно-позитивних результатів, що пов'язані з вищими концентраціями в плазмі норметанефрину в пацієнтів літнього віку, забезпечить єдиний підхід [68].

#### 1.3. Цінності та переваги

Комітет визнає, що в більшості клінічних центрів забір зразка крові з вени зазвичай проводиться в положенні пацієнта сидючи. Відбір проб у положенні пацієнта лежачи на спині займає додатковий час і зусилля й тягне за собою додаткові витрати. Таким чином, кров може бути взято в положенні пацієнта сидючи, але з визнанням того, що це тягне за собою підвищену ймовірність хибно-позитивних результатів і необхідність подальшого спостереження з відбором проб у положенні пацієнта лежачи на спині. У ситуаціях, коли ця вимога не може бути дотримана, вимірювання фракціонованих метанефринів у сечі забезпечує корисну альтернативу, або пацієнти можуть бути скеровані до спеціалізованих центрів з досвідом рекомендованих процедур.

Комітет також визнає, що референтні інтервали для вільних метанефринів плазми часто повідомляють для зразків крові, узятих в осіб у положенні сидючи або відповідно до вкладкишів комерційних наборів (див. табл. 4). В обох випадках лікарі

Таблиця 6

**Протокол тесту пригнічення клофеліном**

Принцип	Клонідин — агоніст $\alpha_2$ -адренорецепторів, який пригнічує вивільнення норепінефрину нейронами в пацієнтів без ФХПГ, але не в пацієнтів з автономною секрецією катехоламінів пухлиною ФХПГ
Призначення	Щоб відрізнити під час тесту пацієнтів із помірно підвищеними результатами норметанефрину плазми внаслідок збільшення активності симпатичної нервової системи від пацієнтів із підвищеним результатом показника, пов'язаного з ФХПГ
Передтестові умови	Відмінити препарати симпатолітики (наприклад, $\beta$ -блокатори) щонайменше за 48 год перед процедурою тесту. Тест проводять у положенні пацієнта лежачи на спині. Тест скасовується, якщо базовий артеріальний тиск < 110/60 мм рт. ст., або у зневоднених пацієнтів
Процедура	Венозну канюлю вводять у літкову вену. Після того, як пацієнт полежав спокійно на спині 20 хв, проводять перший забір крові. Клофелін уводять перорально в дозі 300 мкг/ 70 кг маси тіла. Артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень вимірюють через рівні проміжки часу до і під час тесту. Через три години після введення препарату проводять другий забір крові. Пробірки зі зразками крові негайно поміщають на лід. Зразки крові аналізували на рівень норметанефрину плазми
Інтерпретація	Аномальний результат тесту, який указує на ФХПГ, включає високий рівень норметанефрину плазми на 3-ю год після прийому клонідину і зниження рівня менше ніж на 40 % порівняно з вихідним рівнем

повинні бути інформовані щодо підвищеної ймовірності хибно-негативних результатів.

**1.3. Примітки**

Для набору крові в положенні пацієнта лежачи на спині для вимірювання метанефринів плазми хворі повинні повністю лежати принаймні 30 хв до відбору проб.

**Інтерпретація результатів тестів і подальше спостереження****Рекомендація**

**1.4.** Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти з позитивними результатами дослідження перебували під відповідним подальшим спостереженням залежно від ступеня збільшення показника та клінічної картини (1⊕⊕○○).

**1.4. Доказова база**

Хоча висока діагностична чутливість вільних метанефринів плазми або фракціонованих у сечі означає, що майже всі випадки маніфестних катехоламін-продукувальних пухлин можуть бути виявлені завдяки позитивним результатам, це не означає, що всі позитивні результати вказують на наявність пухлини. Передтестова поширеність ФХПГ зазвичай менше 1 %, що в поєднанні із субоптимальною діагностичною специфічністю означає, що хибно-позитивних результатів набагато більше, ніж істинно позитивних результатів. Як повідомили R. Yu і M. Wei [69] у ретроспективному аналізі результатів лабораторних досліджень у 1896 пацієнтів, хибно-позитивні результати поширені із частотою 19–21 % як для вільних метанефринів плазми, так і для фракціонованих сечі. Проте

в ході аудиту пацієнтів з позитивними результатами досліджень було показано, що тільки 28 % хворих перебували під відповідним спостереженням [70]. Понад 75 % усіх ФХПГ можна легко визначити за ступенем і характером збільшення результатів [39, 71]. Наприклад, підвищення одночасно норметанефрину й метанефрину рідкісне для хибно-позитивних випадків, але відбувається принаймні в половині всіх пацієнтів із феохромоцитомами надниркових залоз. Тому до таких результатів слід ставитися з підозрою значної ймовірності. Так само виявлення окремого підвищення норметанефрину або метанефрину з перевищенням утричі або більше понад верхню межу cutoffs також рідкісне для хибно-позитивних випадків і в більшості випадків потребує подальшого спостереження із проведенням візуалізації для пошуку пухлин.

Серйозніша проблема інтерпретації позитивних результатів тестів стосується граничних, які охоплюють чверть усіх пацієнтів з ФХПГ, прихованих серед набагато більшої частки пацієнтів без пухлин і з так само підвищеними результатами тестів. У більшості випадків це стається внаслідок неправильного набору проб і легко вирішується повторним набором у положенні пацієнта лежачи на спині. Якщо результати залишаються підвищеними, пропонується проведення тесту пригнічення клонідином з вимірюванням норметанефрину плазми, який є одним із методів, щоб відрізнити справжнє позитивне від хибно-позитивного граничного підвищення цього метаболіту [71, 72]. Цей тест має ймовірну діагностичну специфічність 100 % із чутливістю 97 %, але досі це не було підтверджено в будь-якому проспективному дослідженні (табл. 6). Інші дослід-

ники запропонували комбінацію вимірювань хромограніну і фракціонованих метанефринів сечі для подальших досліджень у разі високого рівня метанефринів плазми [73]. У ситуаціях із граничними позитивними результатами тестів і низькою ймовірністю пухлини підхід очікування й повторного тестування може висвітлити підвищену ймовірність зростання невеликої пухлини, коли помірне початкове підвищення надалі продовжується через 6 міс і більше.

Ліки, які безпосередньо впливають на метод вимірювання (наприклад, ацетамінофен, мезаламін, сульфасалазин у методах LC-ECD) або заважають диспозиції катехоламінів (наприклад, трициклічні антидепресанти), можуть призвести до зростання — від помірного до помітного — значень результатів біохімічних досліджень (табл. 7) [74–77]. Фізіологічний стрес, пов'язаний із тяжкою хворобою, як і проведення інтенсивної терапії та лабораторна помилка, — це приклади, які мають бути розглянуті під час інтерпретації відміченого підвищення метанефринів плазми або сечі [69, 78]. У таких ситуаціях корисне повторне тестування після виключення цих джерел хибно-позитивних результатів.

Вільних метанефринів плазми під час вимірювання з дієтичних міркувань стосується тільки наявність метаболіту допаміну 3-метокситираміну [65]. Для таких вимірювань відбір проб слід здійснювати після нічного голодування.

#### 1.4. Цінності та переваги

Комітет рекомендує всі позитивні результати спостерігати надалі. Однак чи спочатку спостерігати за природою цього процесу з додатковими всебічними або із залученими процедурами біохімічного тестування, чи прийняти підхід очікування й повторного тестування, чи перейти безпосередньо до візуаліза-

ційних обстежень — залишається питанням клінічного судження, що базується на претестовій імовірності наявності пухлини, ступені й характері збільшення результатів тестів у зв'язку із представленням пацієнтів та інших преаналітичних міркуваннях, які впливають на інтерпретацію тесту.

## 2.0. ВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Рекомендація

**2.1.** Ми рекомендуємо дослідження для візуалізації локалізації ФХПГ проводити одразу після того, як виявлені біохімічні дані щодо наявності ФХПГ (1|⊕⊕○○).

### 2.1. Доказова база

Відсутні рандомізовані контрольовані дослідження, які підтримують обмеження використання візуалізації для пацієнтів із чіткими біохімічними свідченнями ФХПГ. Достатня сила цієї рекомендації заснована на високій діагностичній чутливості сучасних біохімічних тестів у разі їх правильного використання, як зазначено в попередніх розділах.

Проте існують ситуації, за яких клініцисти повинні бути інформовані про те, що ФХПГ може бути біохімічно негативною, навіть коли забір зразків і біохімічних показників працівниками виконано правильно: 1) парагангліоми основи черепа та ший часто біохімічно непоказові, і для їх діагностики візуалізація є основною; 2) парагангліоми в пацієнтів із мутаціями SDH. Нові дані показують, що деяким із цих парагангліом не вистачає можливостей біосинтезу для продукції катехоламінів і вони можуть мати біохімічно непоказові характеристики [80, 81]. Пухлини, проте, можуть досягати великих розмірів. Отже, тільки візуалізаційні дослідження можуть виявити наявність цих пухлин.

Таблиця 7

Основні ліки, які можуть призвести до помилкового підвищення результатів тестування метанефринів у плазмі та сечі

	Плазма		Сеча	
	NMN	MN	NMN	MN
Ацетамінофен <sup>a</sup>	++	—	++	—
Лабеталол <sup>a</sup>	—	—	++	++
Соталол <sup>a</sup>	—	—	++	++
Метилдопа <sup>a</sup>	++	—	++	—
Трициклічні антидепресанти <sup>b</sup>	++	—	++	—
Бупірон <sup>a</sup>	—	++	—	++
Феноксibenзамін <sup>b</sup>	++	—	++	—
Інгібітори MAO <sup>b</sup>	++	++	++	++
Симпатоміметики <sup>b</sup>	+	+	+	+
Кокаїн <sup>b</sup>	++	+	++	+
Сульфасалазин <sup>a</sup>	++	—	++	—
Леводопа <sup>c</sup>	+	+	++	+

Примітка. MAO — моноамінооксидаза; MN — метанефрин; NMN — норметанефрин; ++ явне збільшення; + помірне збільшення; — відсутність збільшення.  
<sup>a</sup> Аналітичний вплив на деякі, але не всі методи, що використовують LC-ECD. <sup>b</sup> Фармакодинамічний вплив призводить до збільшення рівнів, що впливають на всі аналітичні методи. <sup>c</sup> Аналітичний вплив на деякі аналізи LC-PMД, а також фармакодинамічна взаємодія збільшує метаболіт допаміну 3-метокситираміну, що впливає на всі аналітичні методи.

### 2.1. Цінності та переваги

З метою економічно ефективного підходу і щоб уникнути непотрібного опромінювання, існує необхідність у біохімічному підтвердженні ФХПГ до виконання візуалізаційного дослідження. Комітет визнає, що нині немає достатніх доказів, щоб сформулювати рекомендації про те, коли і як виконувати візуалізаційні дослідження в пацієнтів з ризиком біохімічно непоказової ФХПГ.

### Рекомендація

**2.2.** Ми рекомендуємо комп'ютерну томографію (КТ), а не магнітно-резонансну томографію (МРТ) як перший вибір для візуалізації через її кращу просторову можливість огляду для грудної клітки, живота й таза (2|⊕⊕⊕⊕○).

### 2.2. Доказова база

КТ з контрастуванням — найкращий початковий метод для визначення локалізації ФХПГ із чутливістю від 88 до 100 % [82–90]. КТ має відмінне томографічне розрішення, але йому, як і МРТ, не вистачає специфічності. На КТ ФХПГ може бути гомогенною або гетерогенною, некротичною з деякою кальцифікацією, солідною або кістозною. Хоча від 87 до 100 % ФХПГ демонструють середнє зниження щільності нижче 10 одиниць Хаунсфілда під час проведення КТ без контрастування, іноді ФХПГ може мати вимивання контрастних речовин понад 60 % на 15-й хвилині сканування [91–94]. На МРТ висока інтенсивність сигналу (світлий) на T2-зважених зображеннях може бути цінною для виявлення ФХПГ, проте недавнє дослідження показало, що для феохромоцитом ці ознаки порівняно рідкісні [95].

Використання неіонних контрастних речовин безпечно, а отже, КТ з контрастуванням може бути виконана в пацієнтів без блокади адренорецепторів [96, 97]. Сучасні КТ-сканування можуть виявити пухлини 5 мм і більше. Оскільки більшість ФХПГ розташовані в черевній порожнині, першим кроком має бути КТ органів черевної порожнини й малого таза. Деякі дослідження показали, що чутливість КТ для позанадниркових, резидуальних, рецидивних або метастатичних пухлин може становити 57 % і поступається МРТ [83, 86, 98–102]. КТ краща, ніж МРТ, для виявлення легневих метастазів [84]. Для виявлення парагангліом основи черепа та шиї чутливість МРТ коливається між 90 і 95 % [81]. Використання УЗД зазвичай не рекомендується через його субоптимальну чутливість.

### 2.2. Цінності та переваги

Комітет визнає, що результати поточних і попередніх досліджень слід інтерпретувати з обереж-

ністю, беручи до уваги тип КТ або МРТ-сканування і дизайн дослідження, зокрема його критерії, вибір пацієнтів і груп контролю. Комітет визнає, що іноді ФХПГ не виявляються під час будь-яких анатомічних візуалізаційних досліджень через їх невеликий розмір і розташування, присутність хірургічних затискачів або післяопераційних змін і що такі пухлини можуть бути виявлені тільки за допомогою функціональних умов візуалізації.

### Рекомендація

**2.3.** Ми рекомендуємо проводити МРТ пацієнтам із метастатичними ФХПГ з метою виявлення парагангліом основи черепа та шиї, у хворих із хірургічними затискачами, які спричиняють артефакти під час використання КТ, у пацієнтів з алергією на контраст для проведення КТ і в пацієнтів, у яких рівень радіаційного опромінення має бути обмеженим (діти, вагітні, хворі з відомими гермінативними мутаціями, особи з нещодавною надмірною експозицією опромінення) (1|⊕⊕⊕⊕○).

### 2.3. Доказова база

Див. розділ 2.2.

### 2.3. Цінності та переваги

МРТ не слід проводити в пацієнтів, що мають кліпси при внутрішньочерепних аневризмах. Див. розділ 2.2.

### Рекомендація

**2.4.** Ми пропонуємо використовувати сцинтиграфію з <sup>123</sup>I-метайодобензилгуанідином (МІВГ) як функціональний метод візуалізації в пацієнтів із метастатичними ФХПГ, виявленими за допомогою інших методів діагностики, коли планується променева терапія з використанням I-МІВГ, а іноді й у деяких пацієнтів із підвищеним ризиком метастазування внаслідок великого розміру первинної пухлини або позанадниркової, мультифокальної локалізації (за винятком ФХПГ основи черепа та шиї) чи рецидивом захворювання (2|⊕○○○).

### 2.4. Доказова база

Оскільки <sup>123</sup>I-МІВГ має кращу чутливість, ніж <sup>131</sup>I-МІВГ, для виявлення ФХПГ [103–106], тільки перший агент рекомендується для проведення візуалізації. Ще одна перевага <sup>123</sup>I- над <sup>131</sup>I-міченим МІВГ — його корисність для візуалізації за допомогою SPECT<sup>1</sup>. Оскільки близько 50 % нормальних надниркових залоз демонструють фізіологічне поглинання <sup>123</sup>I-МІВГ, проблемою може стати отримання хибно-позитивних результатів [104, 107]. Асиметричне поглинання в нормальних над-

<sup>1</sup> SPECT — однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (прим. перекладача).

ниркових залозах може призвести до подальшої неправильної інтерпретації.

Чутливість  $^{123}\text{I}$ -MIBG для феохромоцитом коливається від 85 до 88 % і для парагангліом — між 56 і 75 %, тоді як специфічність перебуває в діапазоні 70–100 % і 84–100 % відповідно [108–111]. Чутливість для метастатичних ФХПГ — між 56 і 83 % [109, 112], у той час як для рецидивних ФХПГ — близько 75 % [113]. Результати метааналізу показали 90 % чутливість і специфічність для феохромоцитом, тимчасом як чутливість для парагангліом — 98 % зі зниженням до 79 % для злоякісних ФХПГ [114]. В іншому метааналізі 15 досліджень чутливість сцинтиграфії  $^{123}\text{I}$ -MIBG становила 94 %, специфічність — 92 % [115]. Для ФХПГ, зумовлених SDHx, зокрема для ФХПГ, пов'язаних із SDHB, загальна чутливість по  $^{123}\text{I}$ -MIBG становить менше 50 % [81, 116]. Щодо подібних результатів субоптимальної чутливості також повідомлялося для виявлення парагангліом основи черепа й шиї, грудної клітки, сечового міхура або рецидивних [107, 108, 111, 113, 117, 118]. SPECT з  $^{123}\text{I}$ -MIBG широко доступна, і недавні дослідження дали змогу припустити, що його продуктивність у виявленні феохромоцитоми аналогічна ПЕТ-скануванню з використанням  $^{18}\text{F}$ -фтордопаміну,  $^{18}\text{F}$ -фторгідрокси-фенілаланіну ( $^{18}\text{F}$ -FDOPA) або  $^{18}\text{F}$ -FDG [112, 119]. Для парагангліом або метастатичних захворювань, зокрема пухлин, зумовлених SDHx,  $^{123}\text{I}$ -MIBG поступається візуалізації ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -FDG, з  $^{18}\text{F}$ -FDOPA або сцинтиграфії соматостатинових рецепторів з  $^{111}\text{In}$ -діетилентріамін-пентаацетовою кислотою — пентатреотидом [81, 118, 120–123].

#### 2.4. Цінності та переваги

Створюючи цю рекомендацію, комісія взяла до уваги висновки Ендокринологічного товариства — спонсора систематичного огляду щодо функціональної візуалізації ФХПГ, а також викладених вище доказів, що сцинтиграфія з  $^{123}\text{I}$ -MIBG має обмежене застосування через відносно субоптимальну чутливість, особливо в пацієнтів із метастатичними ФХПГ і ФХПГ, пов'язаними із SDHx (J.P. Brito, N. Asi, C. Undavali та співавт., подано до друку). Проте в пацієнтів із метастатичними ФХПГ, у яких операція не розглядається, корисна сцинтиграфія з  $^{123}\text{I}$ -MIBG, оскільки в разі її позитивного результату може бути розглянуто лікування  $^{131}\text{I}$ -MIBG. Рекомендація щодо обмеженого використання MIBG у пацієнтів з наявністю або ризиком метастазування захворювання, таким чином, визнає його терапевтичну необхідність, широку доступність цього функціонального методу візуалізації, а також його обмежену корисність для ідентифікації уражень, не виявлених за допомогою звичайних методів візуалізації.

#### 2.4. Примітки

Кілька препаратів можуть спричинити зменшення накопичення  $^{123}\text{I}$ -MIBG: 1) симпатоміметики; 2) агенти, які блокують транспорт катехоламінів транспортерами норадреналіну, такі як кокаїн і трициклічні антидепресанти; 3) блокатори кальцієвих каналів і деякі комбіновані блокатори  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів, такі як лабеталол [125]. Таким чином, більшість цих препаратів мають бути відмінені приблизно за 2 тиж до проведення сцинтиграфії з  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Накопичення  $^{123}\text{I}$ -MIBG також значно знижується в некротичних пухлинах [89]. Використання сцинтиграфії з  $^{123}\text{I}$ -MIBG протипоказане вагітним жінкам. Комітет рекомендує виконувати сцинтиграфію з  $^{123}\text{I}$ -MIBG і оцінювати її результати досвідченим лікарям з ядерної медицини.

#### Рекомендація

**2.5.** Ми пропонуємо використовувати в пацієнтів з метастазами позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) / КТ з  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозою ( $^{18}\text{F}$ -FDG). У пацієнтів з відомою метастатичною ФХПГ кращим методом візуалізації є ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -FDG, ніж сцинтиграфія з  $^{123}\text{I}$ -MIBG (2|⊕⊕⊕).

#### 2.5. Доказова база

У першому дослідженні, проведеному B.L. Shulkin та співавт. [126], загальна чутливість ПЕТ із  $^{18}\text{F}$ -FDG становила 76 %, але вона була вищою в пацієнтів із метастатичними (88 %), ніж із доброякісними (58 %) ФХПГ. Це дослідження й кілька наступних показали перевагу ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -FDG порівняно зі сцинтиграфією з  $^{131}\text{I}$ -MIBG для виявлення метастазів ФХПГ [119, 120, 127–131]. У цілому було показано, що чутливість ПЕТ із  $^{18}\text{F}$ -FDG становить 74–100 % з вищою продуктивністю для метастатичних ФХПГ, особливо зумовлених SDHB [120, 122, 126, 128–130, 132–134].

#### 2.5. Цінності та переваги

Комітет визнає, що деякі дослідження показали, що ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -FDG доповнює інші функціональні візуалізаційні дослідження в деяких пацієнтів. Він також визнав існування обмежених даних щодо використання різних методів ПЕТ у хворих з різними генетичними мутаціями.

#### 2.5. Примітки

Використання ПЕТ для візуалізації протипоказаний вагітним жінкам. Є також кілька лікарських препаратів, які можуть суттєво зменшувати поглинання радіофармпрепаратів ФХПГ під час ПЕТ, але ці дані обмежені й потребують подальших досліджень.

*Підготувала Н.Б. Зелінська*

## ЛІТЕРАТУРА

- Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*. — 2004. — 328. — P. 1490.
- Swiglo B.A., Murad M.H., Schünemann H.J. et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 666–673.
- DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs (IARC WHO Classification of Tumours). — Lyon, France: World Health Organization; 2004.
- Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M., Pacak K. Pheochromocytoma // *Lancet*. — 2005. — 366. — P. 665–675.
- Sinclair A.M., Isles C.G., Brown I. et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic // *Arch. Intern. Med.* — 1987. — 147. — P. 1289–1293.
- Anderson G.H.Jr., Blakeman N., Streeten D.H. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients // *J. Hypertens.* — 1994. — 12. — P. 609–615.
- Ariton M., Juan C.S., Avruskin T.W. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital // *Endocr. Pract.* — 2000. — 6. — P. 249–252.
- Omura M., Saito J., Yamaguchi K. et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan // *Hypertens. Res.* — 2004. — 27. — P. 193–202.
- Platts J.K., Drew P.J., Harvey J.N. Death from pheochromocytoma: lessons from a post-mortem survey // *J. R. Coll. Physicians Lond.* — 1995. — 29. — P. 299–306.
- Lo C.Y., Lam K.Y., Wat M.S., Lam K.S. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis // *Am. J. Surg.* — 2000. — 179. — P. 212–215.
- McNeil A.R., Blok B.H., Koelmeyer T.D. et al. Pheochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland // *Aust N Z J Med.* — 2000. — 30. — P. 648–652.
- Wyszynska T., Cichocka E., Wieteska-Klimczak A. et al. Asinglepediatriccenterexperiencewith1025childrenwith hypertension // *Acta Paediatr.* — 1992. — 81. — P. 244–246.
- Mantero F., Terzolo M., Amaldi G. et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 637–644.
- Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. The clinically in apparent adrenal mass: update in diagnosis and management // *Endocr. Rev.* — 2004. — 25. — P. 309–340.
- Neumann H.P., Bausch B., McWhinney S.R. et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — 346. — P. 1459–1466.
- Gimenez-Roqueplo A.P., Dahia P.L., Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — 44. — P. 328–333.
- Plouin P.F., Duclos J.M., Soppelsa F. et al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86. — P. 1480–1486.
- Khorram-Manesh A., Ahlman H., Nilsson O. et al. Mortality associated with pheochromocytoma in a large Swedish cohort // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2004. — 30. — P. 556–559.
- Prejbisz A., Lenders J.W., Eisenhofer G., Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma // *J. Hypertens.* — 2011. — 29. — P. 2049–2060.
- Zelinka T., Petrák O., Turková H. et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — 44. — P. 379–384.
- Stolk R.F., Bakx C., Mulder J. et al. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98. — P. 1100–1106.
- Plouin P.F., Fitzgerald P., Rich T. et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — 44. — P. 390–399.
- Brouwers F.M., Eisenhofer G., Tao J.J. et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 4505–4509.
- Amar L., Baudin E., Burnichon N. et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92. — P. 3822–3828.
- Manger W.M. The protean manifestations of pheochromocytoma // *Horm. Metab. Res.* — 2009. — 41. — P. 658–663.
- Melmed S., Polonsky K.S., Reed Larsen P., Kronenberg H.M. Williams Textbook of Endocrinology. — 12th ed. — Philadelphia, PA: Elsevier; 2011.
- Eisenhofer G., Keiser H., Friberg P. et al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — 83. — P. 2175–2185.
- Eisenhofer G., Huynh T.T., Hiroi M., Pacak K. Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2001. — 2. — P. 297–311.
- Eisenhofer G., Kopin I.J., Goldstein D.S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine // *Pharmacol. Rev.* — 2004. — 56. — P. 331–349.
- Manu P., Runge L.A. Biochemical screening for pheochromocytoma. Superiority of urinary metanephrines measurements // *Am. J. Epidemiol.* — 1984. — 120. — P. 788–790.
- Peaston R.T., Lai L.C. Biochemical detection of pheochromocytoma: should we still be measuring urinary HMMMA? // *J. Clin. Pathol.* — 1993. — 46. — P. 734–737.
- Stewart M.F., Reed P., Weinkove C. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: two instructive case reports // *J. Clin. Pathol.* — 1993. — 46. — P. 280–282.
- Gerlo E.A., Sevens C. Urinary and plasma catecholamines and urinary catecholamine metabolites in pheochromocytoma: diagnostic value in 19 cases // *Clin. Chem.* — 1994. — 40. — P. 250–256.
- Shawar L., Svec F. Pheochromocytoma with elevated metanephrines as the only biochemical finding // *J. La State Med. Soc.* — 1996. — 148. — P. 535–538.
- Hernandez F.C., Sánchez M., Alvarez A. et al. A five-year report on experience in the detection of pheochromocytoma // *Clin. Biochem.* — 2000. — 33. — P. 649–655.
- Gardet V., Gatta B., Simonnet G. et al. Lessons from an unpleasant surprise: a biochemical strategy for the diagnosis of pheochromocytoma // *J. Hypertens.* — 2001. — 19. — P. 1029–1035.
- Lenders J.W., Keiser H.R., Goldstein D.S. et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — 123. — P. 101–109.
- 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. — 340. — P. 1872–1879.
- Lenders J.W., Pacak K., Walther M.M. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? // *JAMA*. — 2002. — 287. — P. 1427–1434.
- Raber W., Raffesberg W., Bischof M. et al. Diagnostic efficacy of Unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — 160. — P. 2957–2963.
- Sawka A.M., Jaeschke R., Singh R.J., Young W.F.Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88. — P. 553–558.
- Unger N., Pitt C., Schmidt I.L. et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — 154. — P. 409–417.
- Giovanella L., Squin N., Ghelfo A., Ceriani L. Chromogranin A immunoradiometric assay in diagnosis of pheochromocytoma: comparison with plasma metanephrines and 123I-MIBG scan // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2006. — 50. — P. 344–347.
- Václavík J., Stejskal D., Lacnáč B. et al. Free plasma metanephrines as a screening test for pheochromocytoma in low-risk patients // *J. Hypertens.* — 2007. — 25. — P. 1427–1431.
- Gao Y.C., Lu H.K., Luo Q.Y. et al. Comparison of free plasma metanephrines enzyme immunoassay with (131I)I-MIBG scan in diagnosis of pheochromocytoma // *Clin. Exp. Med.* — 2008. — 8. — P. 87–91.
- Hickman P.E., Leong M., Chang J. et al. Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of pheochromocytoma // *Pathology.* — 2009. — 41. — P. 173–177.
- Procopiu M., Finney H., Akker S.A. et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for plasma-free metanephrines in the diagnosis of catecholamine-secreting tumors // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — 161. — P. 131–140.
- Grouzmann E., Drouard-Troalen L., Baudin E. et al. Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — 162. — P. 951–960.
- Peaston R.T., Graham K.S., Chambers E. et al. Performance of plasma free metanephrines measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of pheochromocytoma // *Clin. Chim. Acta.* — 2010. — 411. — P. 546–552.
- Mullins F., O'Shea P., FitzGerald R., Tormey W. Enzyme-linked

- immunoassay for plasma-free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma in adults is not ideal // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2012. — 50. — P. 105–110.
51. Sarathi V., Pandit R., Jagtap V. et al. Performance of plasma fractionated free metanephrines by enzyme immunoassay in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma // *Endocr. Pract.* — 2011. — 17. — P. 759–765.
  52. Christensen T.T., Frystyk J., Poulsen P.L. Comparison of plasma metanephrines measured by a commercial immunoassay and urinary catecholamines in the diagnosis of pheochromocytoma // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2011. — 71. — P. 695–700.
  53. Unger N., Hinrichs J., Deutschbein T. et al. Plasma and urinary metanephrines determined by an enzyme immunoassay, but not serum chromogranin A for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2012. — 120. — P. 494–500.
  54. Perry C.G., Sawka A.M., Singh R. et al. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2007. — 66. — P. 703–708.
  55. Davidson D.F. Pheochromocytoma with normal urinary catecholamines: the potential value of urinary free metadrenalines // *Ann. Clin. Biochem.* — 2002. — 39. — P. 557–566.
  56. Boyle J.G., Davidson D.F., Perry C.G., Connell J.M. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92. — P. 4602–4608.
  57. Peitzsch M., Pelzel D., Glöckner S. et al. Simultaneous liquid chromatography tandem mass spectrometric determination of urinary free metanephrines and catecholamines, with comparisons of free and deconjugated metabolites // *Clin. Chim. Acta.* — 2013. — 418. — P. 50–58.
  58. Pillai D., Ross H.A., Kratzsch J. et al. Proficiency test of plasma free and total metanephrines: report from a study group // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2009. — 47. — P. 786–790.
  59. Pillai D., Callen S. Pilot quality assurance programme for plasma metanephrines // *Ann. Clin. Biochem.* — 2010. — 47. — P. 137–142.
  60. Eisenhofer G., Rundquist B., Aneman A. et al. Regional release and removal of catecholamines and extraneuronal metabolism to metanephrines // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — 80. — P. 3009–3017.
  61. Eisenhofer G., Lenders J. Rapid circulatory clearances and half-lives of plasma free metanephrines // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2012. — 77. — P. 484–485.
  62. Lagerstedt S.A., O'Kane D.J., Singh R.J. Measurement of plasma free metanephrine and normetanephrine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for diagnosis of pheochromocytoma // *Clin. Chem.* — 2004. — 50. — P. 603–611.
  63. Heider E.C., Davis B.G., Frank E.L. Nonparametric determination of reference intervals for plasma metanephrine and nor metanephrine // *Clin. Chem.* — 2004. — 50. — P. 2381–2384.
  64. Lenders J.W., Willemsen J.J., Eisenhofer G. et al. Is supine rest necessary before blood sampling for plasma metanephrines? // *Clin. Chem.* — 2007. — 53. — P. 352–354.
  65. de Jong W.H., Eisenhofer G., Post W.J. et al. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 2841–2849.
  66. Deutschbein T., Unger N., Jaeger A. et al. Influence of various confounding variables and storage conditions on metanephrine and normetanephrine levels in plasma // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2010. — 73. — P. 153–160.
  67. de Jong W.H., Graham K.S., van der Molen J.C. et al. Plasma free metanephrine measurement using automated online solid-phase extraction HPLC tandem mass spectrometry // *Clin. Chem.* — 2007. — 53. — P. 1684–1693.
  68. Eisenhofer G., Latke P., Herberg M. et al. Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of pheochromocytoma // *Ann. Clin. Biochem.* — 2013. — 50. — P. 62–69.
  69. Yu R., Wei M. False positive test results for pheochromocytoma from 2000 to 2008 // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2010. — 118. — P. 577–585.
  70. Anas S.S., Vasikaran S.D. An audit of management of patients with borderline increased plasma-free metanephrines // *Ann. Clin. Biochem.* — 2010. — 47. — P. 554–558.
  71. Eisenhofer G., Goldstein D.S., Walther M.M. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true-from false positive test results // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88. — P. 2656–2666.
  72. Darr R., Lenders J.W., Stange K. et al. Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: the clonidine suppression test in patients with borderline elevations of plasma free normetanephrine [in German] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2013. — 138. — P. 76–81.
  73. Algeciras-Schimnich A., Preissner C.M., Young W.F. Jr. et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 91–95.
  74. Lenders J.W., Eisenhofer G., Armando I. et al. Determination of metanephrines in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection // *Clin. Chem.* — 1993. — 39. — P. 97–103.
  75. Ito T., Imai T., Kikumori T. et al. Adrenal incidentaloma: review of 197 patients and report of a drug-related false-positive urinary normetanephrine result // *Surg. Today.* — 2006. — 36. — P. 961–965.
  76. Bouhanick B., Fauvel J., Pont F. Biochemical misdiagnosis of pheochromocytoma in patients treated with sulfasalazine // *JAMA.* — 2010. — 304. — P. 1898–1901.
  77. Neary N.M., King K.S., Pacak K. Drugs and pheochromocytoma—don't be fooled by every elevated metanephrine // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 364. — P. 2268–2270.
  78. Leow M.K., Loh K.C., Kiat Kwek T., Ng P.Y. Catecholamine and metanephrine excess in intracerebral haemorrhage: revisiting an obscure yet common «pseudophaeochromocytoma» // *J. Clin. Pathol.* — 2007. — 60. — P. 583–584.
  79. Shao Y., Chen R., Shen Z.J. et al. Preoperative blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary? // *J. Hypertens.* — 2011. — 29. — P. 2429–2432.
  80. Timmers H.J., Pacak K., Huynh T.T. et al. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 4826–4832.
  81. Gimenez-Roqueplo A.P., Caumont-Prim A., Houzard C. et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDH mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL-EVA Investigators // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98. — P. E162–E173.
  82. Ganguly A., Henry D.P., Yune H.Y. et al. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. Detection by measurement of urinary norepinephrine excretion during sleep, plasma norepinephrine concentration and computerized axial tomography (CT-scan) // *Am. J. Med.* — 1979. — 67. — P. 21–26.
  83. Welch T.J., Sheedy P.F. 2nd, van Heerden J.A. et al. Pheochromocytoma: value of computed tomography // *Radiology.* — 1983. — 148. — P. 501–503.
  84. van Gils A.P., van der Mey A.G., Hoogma R.P. et al. Iodine-123-metiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with chemodectomas of the head and neck region // *J. Nucl. Med.* — 1990. — 31. — P. 1147–1155.
  85. Maurea S., Cuocolo A., Reynolds J.C. et al. Iodine-131-metiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI // *J. Nucl. Med.* — 1993. — 34. — P. 173–179.
  86. Jalil N.D., Pattou F.N., Combemale F. et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localisation of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC) and The French Association of Endocrine Surgeons (AFCE) // *Eur. J. Surg.* — 1998. — 164. — P. 23–28.
  87. Berglund A.S., Hulthén U.L., Manhem P. et al. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and computed tomography (CT) in clinical practice. Primary and secondary evaluation for localization of pheochromocytomas // *J. Intern. Med.* — 2001. — 249. — P. 247–251.
  88. Hoegerle S., Nitzsche E., Althoefer C. et al. Pheochromocytomas: detection with 18F-DOPA whole body PET-initial results // *Radiology.* — 2002. — 222. — P. 507–512.
  89. Lumachi F., Tregnaghi A., Zucchetta P. et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study // *Nucl. Med. Commun.* — 2006. — 27. — P. 583–587.
  90. Luster M., Karges W., Zeich K. et al. Clinical value of <sup>18</sup>F-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography (<sup>18</sup>F-DOPA PET/CT) for detecting pheochromocytoma // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2010. — 37. — P. 484–493.
  91. Ramsay J.A., Asa S.L., van Nostrand A.W. et al. Lipid degeneration in pheochromocytomas mimicking adrenal cortical tumors // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1987. — 11. — P. 480–486.
  92. Caoili E.M., Korobkin M., Francis I.R. et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT // *Radiology.* — 2002. — 222. — P. 629–633.
  93. Blake M.A., Krishnamoorthy S.K., Boland G.W. et al. Low-density pheochromocytoma on CT: a mimicker of adrenal adenoma // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2003. — 181. — P. 1663–1668.
  94. Motta-Ramirez G.A., Remer E.M., Herts B.R. et al. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2005. — 185. — P. 684–688.
  95. Jacques A.E., Sahdev A., Sandrasagara M. et al. Adrenal pheochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function // *Eur. Radiol.* — 2008. — 18. — P. 2885–2892.
  96. Mukherjee J.J., Peppercorn P.D., Reznick R.H. et al. Pheochromocytoma: effect of nonionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels // *Radiology.* — 1997. — 202. — P. 227–231.

97. Baid S.K., Lai E.W., Wesley R.A. et al. Brief communication: radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — 150. — P. 27–32.
98. Quint L.E., Glazer G.M., Francis I.R. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: comparison of MR imaging with CT and <sup>131</sup>I-MIBG scintigraphy // *Radiology.* — 1987. — 165. — P. 89–93.
99. Maurea S., Cuocolo A., Reynolds J.C. et al. Role of magnetic resonance in the study of benign and malignant pheochromocytomas. Quantitative analysis of the intensity of the resonance signal [in Italian] // *Radiol. Med. Torino.* — 1993. — 85. — P. 803–808.
100. Maurea S., Cuocolo A., Reynolds J.C. et al. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison // *Q. J. Nucl. Med.* — 1996. — 40. — P. 365–371.
101. Goldstein R.E., O'Neill J.A.Jr., Holcomb G.W. 3rd et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma // *Ann. Surg.* — 1999. — 229. — P. 755–764.
102. Sahdev A., Sohaib A., Monson J.P. et al. CT and MR imaging of unusual locations of extraadrenal paragangliomas (pheochromocytomas) // *Eur. Radiol.* — 2005. — 15. — P. 85–92.
103. Shulkin B.L., Shapiro B., Francis I.R. et al. Primary extra-adrenal pheochromocytoma: positive <sup>123</sup>I-MIBG imaging with negative <sup>131</sup>I-MIBG imaging // *Clin. Nucl. Med.* — 1986. — 11. — P. 851–854.
104. Furuta N., Kiyota H., Yoshigoe F. et al. Diagnosis of pheochromocytoma using [<sup>123</sup>I]-compared with [<sup>131</sup>I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy // *Int. J. Urol.* — 1999. — 6. — P. 119–124.
105. Nakatani T., Hayama T., Uchida J. et al. Diagnostic localization of extra-adrenal pheochromocytoma: comparison of (<sup>123</sup>I)-MIBG imaging and (<sup>131</sup>I)-MIBG imaging // *Oncol. Rep.* — 2002. — 9. — P. 1225–1227.
106. Lev I., Kelekar G., Waxman A., Yu R. Clinical use and utility of metaiodobenzylguanidine scintigraphy in pheochromocytoma diagnosis // *Endocr. Pract.* — 2010. — 16. — P. 398–407.
107. Mozley P.D., Kim C.K., Mohsin J. et al. The efficacy of iodine-<sup>123</sup>-MIBG as a screening test for pheochromocytoma // *J. Nucl. Med.* — 1994. — 35. — P. 1138–1144.
108. Bhatia K.S., Ismail M.M., Sahdev A. et al. <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extraadrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2008. — 69. — P. 181–188.
109. Wiseman G.A., Pacak K., O'Dorisio M.S. et al. Usefulness of <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial // *J. Nucl. Med.* — 2009. — 50. — P. 1448–1454.
110. Fiebrich H.B., Brouwers A.H., Kerstens M.N. et al. 6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopamine L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (<sup>123</sup>I)-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 3922–3930.
111. Milardovic R., Corssmit E.P., Stokkel M. Value of <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in paraganglioma // *Neuroendocrinology.* — 2010. — 91. — P. 94–100.
112. Ilias I., Chen C.C., Carrasquillo J.A. et al. Comparison of 6–<sup>18</sup>F-fluorodopamine PET with <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine and <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma // *J. Nucl. Med.* — 2008. — 49. — P. 1613–1619.
113. Rufini V., Treglia G., Castaldi P. et al. Comparison of <sup>123</sup>I-MIBG SPECT-CT and <sup>18</sup>F-DOPA PET-CT in the evaluation of patients with known or suspected recurrent paraganglioma // *Nucl. Med. Commun.* — 2011. — 32. — P. 575–582.
114. van der Horst-Schrivers A.N., Kerstens M.N., Wolffenbuttel B.H. Preoperative pharmacological management of pheochromocytoma // *Neth. J. Med.* — 2006. — 64. — P. 290–295.
115. Jacobson A.F., Deng H., Lombard J. et al. <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 2596–2606.
116. Fonte J.S., Robles J.F., Chen C.C. et al. False-negative <sup>123</sup>I-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop metastatic disease // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2012. — 19. — P. 83–93.
117. King K.S., Chen C.C., Alexopoulos D.K. et al. Functional imaging of SDH-related head and neck paragangliomas: comparison of <sup>18</sup>F-fluorodihydroxyphenylalanine, <sup>18</sup>F-fluorodopamine, <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. 2779–2785.
118. Fottner C., Helisch A., Anlauf M. et al. 6–<sup>18</sup>F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 2800–2810.
119. Timmers H.J., Chen C.C., Carrasquillo J.A. et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) positron emission tomography // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2012. — 104. — P. 700–708.
120. Timmers H.J., Kozupa A., Chen C.C. et al. Superiority of fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — 25. — P. 2262–2269.
121. Koopmans K.P., Jager P.L., Kema I.P. et al. <sup>111</sup>In-octreotide is superior to <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas // *J. Nucl. Med.* — 2008. — 49. — P. 1232–1237.
122. Timmers H.J., Chen C.C., Carrasquillo J.A. et al. Comparison of <sup>18</sup>F-fluoro-L-DOPA, <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose, and <sup>18</sup>F-fluorodopamine PET and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 4757–4767.
123. Gabriel S., Blanchet E.M., Sebag F. et al. Functional characterization of nonmetastatic paraganglioma and pheochromocytoma by (<sup>18</sup>F)-FDOPA PET: focus on missed lesions // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2013. — 79. — P. 170–177.
124. Williams D.T., Dann S., Wheeler M.H. Pheochromocytoma — views on current management // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2003. — 29. — P. 483–490.
125. Solanki K.K., Bomanji J., Moyes J. et al. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG) // *Nucl. Med. Commun.* — 1992. — 13. — P. 513–521.
126. Shulkin B.L., Thompson N.W., Shapiro B. et al. Pheochromocytomas: imaging with 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET // *Radiology.* — 1999. — 212. — P. 35–41.
127. Mamede M., Carrasquillo J.A., Chen C.C. et al. Discordant localization of 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in 6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopamine- and [<sup>123</sup>I]-metaiodobenzylguanidine-negative metastatic pheochromocytoma sites // *Nucl. Med. Commun.* — 2006. — 27. — P. 31–36.
128. Mann G.N., Link J.M., Pham P. et al. [<sup>11</sup>C]methoxyephedrine and [<sup>18</sup>F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography improve clinical decision making in suspected pheochromocytoma // *Ann. Surg. Oncol.* — 2006. — 13. — P. 187–197.
129. Takano A., Oriuchi N., Tsushima Y. et al. Detection of metastatic lesions from malignant pheochromocytoma and paraganglioma with diffusion-weighted magnetic resonance imaging: comparison with <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy // *Ann. Nucl. Med.* — 2008. — 22. — P. 395–401.
130. Taneb D., Sebag F., Barlier A. et al. <sup>18</sup>F-FDG avidity of pheochromocytomas and paragangliomas: a new molecular imaging signature? // *J. Nucl. Med.* — 2009. — 50. — P. 711–717.
131. Timmers H.J., Eisenhofer G., Carrasquillo J.A. et al. Use of 6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopamine positron emission tomography (PET) as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma (PHEO) // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2009. — 71. — P. 11–17.
132. Taneb D., Tessonier L., Sebag F. et al. The role of <sup>18</sup>F-FDOPA and <sup>18</sup>F-FDG-PET in the management of malignant and multifocal pheochromocytomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2008. — 9. — P. 580–586.
133. Fathinul F., Nordin A.J., Zanariah H. et al. Localization and prediction of recurrent pheochromocytoma/paraganglioma (PCC/PGL) using diagnostic <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT // *Cancer Imaging.* — 2011. — 11. — P. S114–S115.
134. Timmers H.J., Taieb D., Pacak K. Current and future anatomical and functional imaging approaches to pheochromocytoma and paraganglioma // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — 44. — P. 367–372.