

Феохромоцитома і парагангліома

Клінічні настанови Ендокринологічного товариства*

Частина 3

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 слугувати 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.

4.0. ПЕРІОПЕРАЦІЙНИЙ МЕДИЧНИЙ СУПРОВІД

Рекомендація

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 α -адренорецепторів (2|⊕⊕○○).

4.1. Доказова база

Відсутні дані рандомізованих контрольованих клінічних досліджень щодо порівняння ефективності неселективних α - і $\alpha 1$ -селективних блокаторів адренорецепторів [46, 62, 78]. Водночас ретроспективні дослідження підтримують використання блокаторів α -адренорецепторів як класу препарату першого вибору, щоб мінімізувати післяопераційні ускладнення [31, 54, 59, 57, 62, 78, 83]. Ретроспективні дослідження показали, що селек-

*Початок у № 4, 2014, с. 48–63, № 1, 2015, с. 55–61.

тивні блокатори $\alpha 1$ -адренорецепторів асоціюються з нижчим передопераційним діастолічним тиском, нижчою інтраопераційною частотою серцевих скорочень, кращим післяопераційним відновленням гемодинаміки [61] і меншою кількістю побічних ефектів, таких як реактивна тахікардія та стійка післяопераційна гіпотонія, ніж неселективні адреноблокатори [36]. Інші дослідження не показали ніякої різниці між селективними і неселективними блокаторами α -адренорецепторів [43].

Блокатори кальцієвих каналів найчастіше використовуються як додатковий клас препаратів для подальшого поліпшення контролю артеріального тиску в пацієнтів, які вже отримували блокатори α -адренорецепторів [16, 45, 74] (табл. 9); однак у деяких дослідженнях припустили, що цей клас препаратів може бути використаний як перший вибір [11]. Монотерапія блокаторами кальцієвих каналів не рекомендується, доки пацієнти мають дуже м'яку передопераційну гіпертензію або є тяжка ортостатична гіпотензія під час терапії блокаторами α -адренорецепторів.

Передопераційне одночасне призначення блокаторів β -адренорецепторів необхідне для контролю тахікардії тільки після введення блокаторів α -адренорецепторів. Використання блокаторів β -адренорецепторів за відсутності блокаторів α -адренорецепторів не рекомендується, враховуючи ризик гіпертонічного кризу, оскільки в такому разі не відбувається опору стимуляції α -адренорецепторів. Відсутні докази на підтримку переваги $\beta 1$ -селективних адреноблокаторів над неселективними β -адреноблокаторами. Лабеталол з його фіксованою, більш потужною β -, ніж α -, антагоністичною дією ($\alpha : \beta$ як 1 : 5) не слід використовувати як початкову терапію, тому що це може призвести до парадоксальної гіпертензії або навіть гіпертонічного кризу [12].

α -Метил-паратирозин (метирозин) пригнічує синтез катехоламінів і може бути використаний у поєднанні з блокаторами α -адренорецепторів про-

тягом короткого періоду до операції з подальшою стабілізацією артеріального тиску для зменшення втрати крові і виснаження її об'єму під час операції [58, 69].

За даними одного звіту, передопераційна блокада $\alpha 1$ -адренорецепторів не показала жодної користі у підтримці інтраопераційної гемодинаміки у пацієнтів з ФХПГ з нормальним артеріальним тиском [66]. Попри те, Комітет вважає, що для таких пацієнтів блокатори α -адренорецепторів і/або блокатори кальцієвих каналів залишаються рекомендованими для запобігання непередбачуваному підвищенню артеріального тиску під час операції [80].

4.1. Цінності та переваги

Наша рекомендація щодо початку адренергічної блокади перед операцією бере до уваги більшу важливість потенційної вигоди від цих препаратів у запобіганні непередбачуваній нестабільності артеріального тиску під час операції і відносно низьку важливість можливих несприятливих ефектів, пов'язаних з медикаментами.

Рекомендація

4.2. Ми рекомендуємо проводити передопераційне лікування протягом 14 днів, щоби було достатньо часу для нормалізації артеріального тиску і частоти серцевих скорочень. Лікування також повинне передбачати 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 $\oplus\oplus\oplus\circ$).

4.2. Доказова база

Дані рандомізованих контрольованих досліджень недоступні. Ретроспективні дослідження повідомляють, що блокатори α -адренорецепторів слід починати мінімум за 7 днів до операції, щоб нормалізувати артеріальний тиск і не допустити

Таблиця 9
Передопераційна медична підготовка

Препарат	Час початку	Початкова доза	Кінцева доза ^б
Підготовка 1 феноксibenзамін або доксазозин	10–14 днів до операції 10–14 днів до операції	10 мг два рази на добу 2 мг на добу	1 мг/кг на добу 32 мг на добу
Підготовка 2 ніфедипін ^а або амлодипін ^а	Як доповнення до підготовки 1, коли необхідно Як доповнення до підготовки 1, коли необхідно	30 мг на добу 5 мг на добу	60 мг на добу 10 мг на добу
Підготовка 3 пропранолол або атенолол	Щонайменше 3–4 дні після підготовки 1 Щонайменше 3–4 дні після підготовки 1	20 мг три рази на добу 25 мг на добу	40 мг три рази на добу 50 мг на добу

^а Додати, коли артеріальний тиск не змінюється під впливом α -адреноблокатора (препарат 1). ^б Високі дози зазвичай не потрібні.

зменшення об'єму крові [50, 80]. Внутрішньовенне вливання феноксibenзаміну протягом 5 годин на добу впродовж 3 діб до операції, як повідомляється, є одним з ефективних заходів [15, 39].

Дані рандомізованих контрольованих досліджень, в яких лікування має також містити дієту з високим вмістом натрію і споживання рідини, не доступні [46]. Ретроспективні дослідження показують, що приєднання дієти з високим вмістом натрію через кілька днів після початку блокування α -адренорецепторів не допускає скорочення об'єму крові, запобігає ортостатичній гіпотензії перед операцією і знижує ризик значної гіпотонії після операції [51, 54]. Також корисне безперервне введення фізіологічного розчину (1–2 л), починаючи з вечора напередодні операції. Було показано, що лікування тільки блокаторами α -адренорецепторів запобігає скороченню об'єму крові тільки близько у 60 % хворих [32]. Необхідна обережність для навантаження об'ємом у хворих із серцевою або нирковою недостатністю.

Відсутні докази, отримані в рандомізованих контрольованих дослідженнях, для визначення оптимального рівня артеріального тиску. На підставі ретроспективних досліджень та організаційного досвіду доцільним можна вважати цільовий артеріальний тиск менше 130/80 мм рт. ст. в положенні пацієнта сидячи і систолічний — понад 90 мм рт. ст. в положенні стоячи з частотою пульсу 60–70 за 1 хвилину в положенні сидячи і 70–80 ударів на хвилину — у положенні стоячи [51, 54]. Ці цілі слід коригувати для кожного пацієнта залежно від віку й супутніх серцево-судинних захворювань [11, 49, 51]. Слід зазначити, що повного запобігання інтраопераційній гіпертензії і тахікардії неможливо досягти за допомогою будь-яких доз і комбінацій антигіпертензивних та інших лікарських засобів.

4.2. Цінності та переваги

Рекомендація щодо використання блокаторів α -адренорецепторів принаймні 7 діб до операції має вищу потенційну вигоду від запобігання непередбачуваній нестабільності артеріального тиску під час операції і відносно низьку значущість можливих побічних ефектів, пов'язаних з препаратами. Рекомендація щодо передопераційного навантаження об'ємом вагоміша для профілактики тяжкої і сталої гіпотензії після видалення пухлини і нижче значення мають можливі несприятливі ефекти, такі як збільшення артеріального тиску.

Рекомендація

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

4.3. Доказова база

Основні потенційні післяопераційні ускладнення — гіпертензія, гіпотензія і зворотна гіпоглікемія. Наша рекомендація, що артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і рівень глюкози в плазмі слід ретельно контролювати впродовж 24–48 годин, головним чином заснована на ретроспективних дослідженнях і установленому досвіді [42, 54]. Через потенційну недостатність надниркових залоз особливу увагу слід приділяти пацієнтам, які проходять: 1) двобічну адреналектомію; 2) двобічну кортикально-щадну адреналектомію; або 3) однобічну кортикально-щадну адреналектомію зі збереженою єдиною наднирковою залозою. Найвні численні повідомлення про випадки післяопераційної гіпоглікемії, але відсутні дослідження, які б задокументували її точну поширеність.

4.3. Цінності та переваги

Рекомендація Комітету надає велике значення запобіганню змінам артеріального тиску, нестабільності серцевого ритму й післяопераційній гіпоглікемії.

Рекомендація

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

4.4. Доказова база

Дані рандомізованих контрольованих досліджень недоступні. Ці рекомендації залежать від особистого й інститутського досвіду. У кількох дослідженнях було повідомлено про високу частоту рецидивів або метастазування після хірургічної резекції [4, 59, 60, 82].

4.4. Цінності та переваги

Наша рекомендація щодо вимірювання щорічно після операції рівня метанефринів у плазмі крові або сечі вбачає більше значення у виявленні рецидиву пухлини або метастазів і менше значення — у запобіганні додатковим витратам на біохімічне тестування.

4.4. Примітки

Для документування успішного видалення пухлини біохімічні дослідження слід проводити після відновлення пацієнта після операції (наприклад, 2–4 тижні після операції).

5.0. ХІРУРГІЯ

Рекомендація

5.1. Ми рекомендуємо виконувати мінімально інвазивну адреналектомію (наприклад, лапаро-

скопичну) для більшості надниркових феохромоцитом. (1|⊕⊕○○). Ми рекомендуємо відкриту резекцію у 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|⊕○○○).

5.1. Доказова база

Відсутні рандомізовані дослідження, які би порівнювали лапароскопічну і відкриту адреналектомію з приводу феохромоцитом. Кілька великих досліджень, проведених в окремих інститутах (деякі з історичним контролем), показують, що лапароскопічна адреналектомія була пов'язана з меншим болем, меншою втратою крові, меншою кількістю лікарняних днів і меншими хірургічними ускладненнями, ніж відкрита адреналектомія [1, 67]. Відсутні дані щодо будь-якої різниці між частотою рецидивів після відкритої або лапароскопічної адреналектомії. Смертність становить близько 1 %, а ступінь трансформації і передачі – близько 5 % (частота переведення до відкритої резекції залежить від розміру пухлини і досвіду лікаря). Оскільки феохромоцитоми рідкісні, проведення проспективного рандомізованого дослідження щодо порівняння відкритої та лапароскопічної резекції малоімовірно.

Два найпоширеніших лапароскопічних підходи – латеральний трансабдомінальний/трансперитонеальний підхід (Gagner) і задній заочеревинний підхід (Walz). Перший дає можливість внутрішньочеревної оцінки і має більше простору для видалення великих пухлин [26, 67]. Останній може бути кращим для пацієнтів, які мали попередні абдомінальні оперативні втручання, або ж для тих, які потребують двобічної адреналектомії [17, 77]. Парагангліоми мають більшу ймовірність бути злоякісними і часто розташовуються в місцях, складних для лапароскопічної резекції; таким чином, парагангліоми більш імовірно, ніж феохромоцитом, вимагають відкритої резекції, але деякі з них можуть бути безпечно видалені лапароскопічно досвідченими хірургами [30].

5.1. Цінності та переваги

Пацієнти зазнають меншого болю, швидшого одужання і коротшої госпіталізації, які можливі в разі лапароскопічної хірургії.

5.1. Примітки

Для безпечної лапароскопічної адреналектомії необхідні хірурги з навичками і досвідом у галузі передової лапароскопічної хірургії та центри, які мають відповідний досвід щодо передопераційно-

го і післяопераційного ведення феохромоцитом, зокрема щодо анестезії, ендокринології та інтенсивної терапії [64]. Лапароскопічна адреналектомія може бути виконана трансперитонеально або ретроперитонеально, залежно від уподобань і досвіду хірурга [67, 77].

Відсіви й рецидиви пухлин у ложі надниркових залоз або у всій черевній порожнині можуть статися, якщо феохромоцитоми руйнуються під час дисекції [47], що вимагає точного й акуратного розтину. Мішечки для зразків, що використовують для вилучення пухлини, не повинні рватися. Операцію слід перевести у відкриту резекцію, якщо лапароскопічним методом провести її складно. На розсуд хірурга можна використовувати допомогу асистента або робота, які можуть бути корисними у пацієнтів з великими пухлинами, котрим тяжко провести резекцію [13].

Рекомендація

5.2. Ми пропонуємо проводити часткову адреналектомію в окремих пацієнтів, наприклад, зі спадковою феохромоцитомою, з невеликими пухлинами, в яких уже було проведено повну контралатеральну адреналектомію, щоб зберегти кору надниркових залоз і запобігти незворотному гіпокортицизму (2|⊕○○○).

5.2. Доказова база

Часткове видалення надниркових залоз безпечно, без будь-яких збільшених хірургічних ризиків порівняно з тотальною адреналектомією [37]. Використання енергетичних пристроїв, таких як ультразвукові ножиці й біполярні герметики, знижує ризик кровотечі з обрізаних країв надниркових залоз. Є спроби вибіркового видалення медулярної тканини, залишаючи тільки кортикальну тканину, але, як правило, деякі фрагменти медулярної тканини залишаються, що може призвести до рецидиву пухлини.

У пацієнтів з попередніми контралатеральними адреналектоміями адекватна часткова адреналектомія, яка зберігає достатньо кори надниркових залоз, може запобігти післяопераційній недостатності надниркових залоз і виникненню потреби в замісній терапії глюкокортикоїдами й мінералокортикоїдами [7, 40, 63]. Близько 90 % пацієнтів можуть залишатися гормонально-незалежними [2, 76]. Великі пухлини призводять до зменшення залишків надниркових залоз і менших шансів для незалежності від стероїдів. Парціальна адреналектомія збільшує ризик рецидиву пухлини від залишку. Очікувана частота рецидивів становить 10–15 % протягом 10 років для пацієнтів VHL [7, 76]. Сукупний показник рецидивів для пацієнтів з MEN2 після щадної хірургії надниркових залоз за 5 і 10 років становить 38,5 %, у тому числі іпсилатерального і контралатерального рецидиву залози [5]. У нещодавньому обстеженні групи з 96 паці-

ентів зі спадковими білатеральними феохромоцитомами, переважно MEN2 і VHL, частота рецидивів за 3 роки в залишку надниркових залоз становила 7 %, а гормональна незалежність була у 78 % [33].

Ризик хірургічних ускладнень при резекції рецидивної пухлини в зоні попередньої операції може бути вищим, ніж у разі первинної резекції; для повторної операції може бути необхідною відкрита адреналектомія.

5.2. Цінності та переваги

Деякі хірурги виступають за часткову адреналектомію навіть для початкової феохромоцитоми у пацієнтів, які мають високий ризик наступної контрлатеральної адреналектомії з приводу феохромоцитоми. Рішення про проведення часткової адреналектомії залежить від відносної значущості двох конкуруючих проблем. Повна двобічна адреналектомія призводить до гіпокортицизму з довічною залежністю від гормональної терапії і необхідності коригування доз стероїдів під час фізіологічного і патологічного стресу. Часткова адреналектомія неминуче залишає деяку частину медулярної тканини надниркових залоз із ризиком рецидиву феохромоцитоми. У результаті можливість повторних операцій (які можуть бути складнішими, з більшою частотою перетворення й ускладнень) має бути збалансована з ризиками, пов'язаними із хронічним лікуванням надниркової недостатності. На жаль, група пацієнтів, які виграють від часткової адреналектомії, така ж, як і група, яка має вищий ризик рецидиву феохромоцитоми в залишку надниркової залози.

5.2. Примітки

Часткова адреналектомія у разі невеликих пухлин, що розташовані як на периферії, так і вбік від головної надниркової вени, найімовірніше дасть можливість достатнього функціонування кори надниркових залоз. Для того, щоб зберегти кортикальну функцію та уникнути гіпокортицизму, зазвичай необхідна одна третина (якщо зберігається центральна вена) з однієї половини однієї надниркової залози, хоча було встановлено, що для цього достатньо лише 15 % від надниркової залози [10].

6.0. ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ СУПРОВІД

Рекомендація

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).

6.1. Доказова база

Накопичені дані показують, що спадкові ФХПГ характеризуються різними клінічними виявами та відмінностями у біологічному поведженні й режимі передачі, які відображають основу мутацій [6, 8, 18, 21–25, 28, 52, 53, 65, 68, 71, 72, 79].

Мутації генів RET і NF1 майже завжди пов'язані з пухлинами надниркових залоз, які виробляють норметанефрин і метанефрин [19, 21]. Натомість пухлини внаслідок мутацій у генах VHL і SDHx не утворюють істотну кількість метанефрину [21]. Додаткове збільшення метокситираміну, метаболіту допаміну характерне для 70 % пухлин у пацієнтів з мутаціями генів SDHx [21]. Тому біохімічний скринінг та інтерпретація результатів тестування цих спадкових станів можуть бути корисними для індивідуального підходу, який розглядає генотип-біохімічні фенотипові взаємозв'язки.

У той час як VHL-асоційовані пухлини трапляються головним чином з локалізацією в надниркових залозах, пухлини, спричинені мутаціями генів SDHx, розташовані переважно поза наднирковими залозами, зокрема парагангліоми основи черепа та шиї, з деякими відмінностями залежно від особливості ушкодження субодиноці SDH [14, 52, 53, 68]. Пацієнти з мутаціями гена SDHB заслуговують на особливу увагу, оскільки вони мають високий ризик злоякісного захворювання, яке відображається у тому, що асоційовані пухлини зазвичай мають великі розміри й позанадниркове розташування [3, 20, 29, 52]. Обидва незалежних фактори ризику злоякісних ФХПГ — великий розмір пухлини й екстранадниркове розташування — слід розглядати в рамках персонального ведення кожного пацієнта з ФХПГ [20, 44]. Збільшення в плазмі рівня метокситираміну — також характерна риса пацієнтів з метастатичними ФХПГ і перспективний новий біомаркер для виявлення таких хворих [20, 56].

На додаток до індивідуального підходу до біохімічних досліджень та інтерпретації їх результатів наведені спостереження диктують необхідність персоналізованих підходів до локалізації пухлини. Ця необхідність підкріплюється додатковими висновками, що основна мутація і пов'язані з нею біологічні вияви впливають на вибір методу функціональної візуалізації [6, 29, 73] (рис. 2).

Якщо в пацієнтів з мутаціями RET і NF1 або в будь-якого пацієнта з підвищеними концентраціями метанефрину в плазмі крові чи сечі пошук розташування пухлини слід у першу чергу зосередити на надниркових залозах, то в пацієнтів із мутаціями генів SDHx під час обстеження необхідно вжити відповідні заходи для пошуку локалізації пухлин поза наднирковими залозами.

Останні дослідження підтверджують існування специфічного для генотипу підходу до візуалізації локалізації ФХПГ [73]. ПЕТ з ¹⁸F-FDOPA пере-

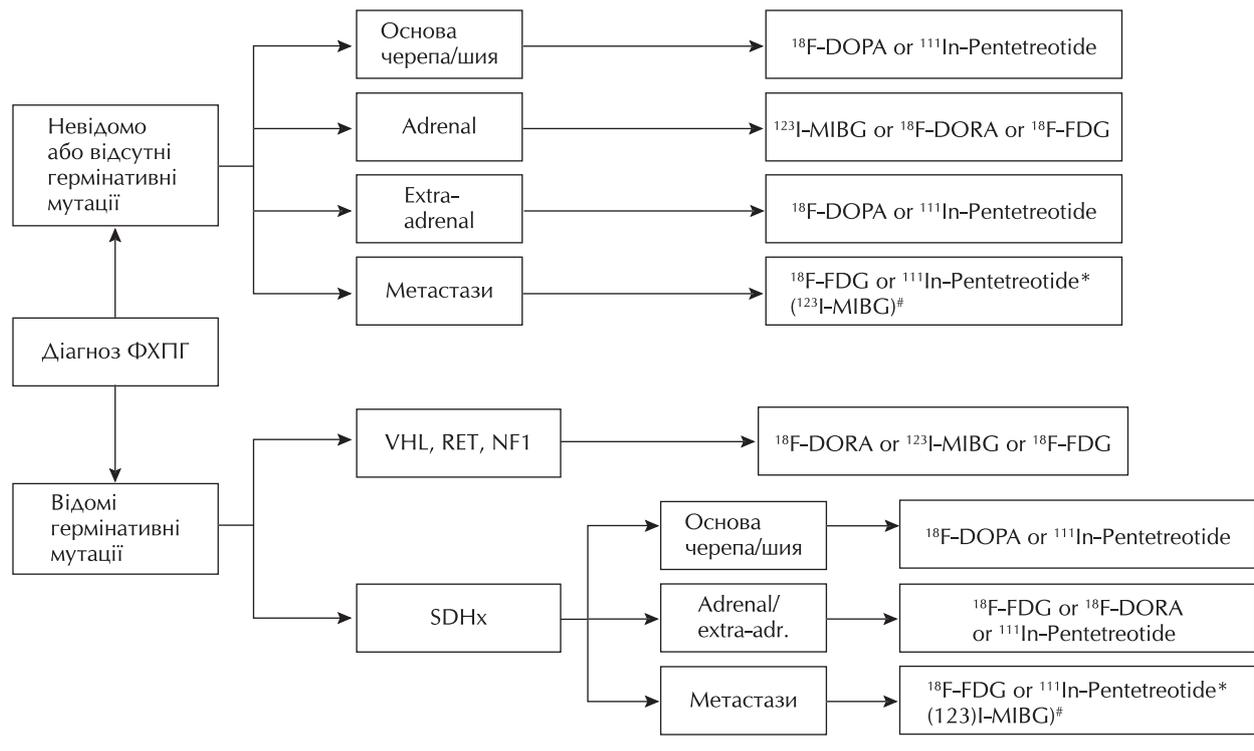


Рис. 2. Алгоритм прийняття рішень для функціональної візуалізації у хворих з доведеною ФХПГ. *Коли розглядається лікування міченими аналогами соматостатину. # Коли розглядається лікування з використанням ¹²³I-MIBG.

вершує КТ/МРТ або будь-які інші функціональні методи візуалізації для виявлення пов'язаних із SDHx- і не-SDHx первинних парагангліом основи черепа та шиї [35, 41]. ПЕТ з ¹⁸F-фтордопаміном — у цілому найчутливіший метод оцінки первинних (за винятком голови і шиї) ФХПГ [38, 70], але доступність методу обмежена. Було встановлено, що сцинтиграфія з ¹¹¹In-міченим діетилентріамінпента-ацетило-кислотним пентетреотидом («Октреоскан») — дуже гарний візуалізаційний метод виявлення ФХПГ у носіїв мутації SDHx, хоча гірший, ніж анатомічна візуалізація [29].

Хірургічний підхід повинен також бути персоналізованим не тільки за розміром пухлини і локалізації, а й з урахуванням мутації; хірургія, щадна для кори надниркових залоз, розглядається для двобічного ураження надниркових залоз, тимчасом як для пацієнтів з ризиком розвитку злоякісних пухлин унаслідок мутацій SDHx слід розглядати підходи, які зводять до мінімуму можливість рецидиву або метастазування захворювання [5, 48].

Урешті, усі носії мутацій повинні підлягати щорічному біохімічному нагляду за ФХПГ. Однак природа цього спостереження враховує особливості ураженого гена відповідно до взаємозв'язку генотип-фенотип, описаного вище, а також з міркувань пенетрантності й потенційної тяжкості захворювання.

Наприклад, оскільки пенетрантність ФХПГ в NF1 низька, скринінг на ці пухлини не потрібно

проводити, якщо відсутні ознаки або симптоми. Водночас висока захворюваність, пов'язана з недиагностованими ФХПГ у пацієнтів з мутаціями SDHx, потребує пильнішої уваги; на додаток до біохімічних досліджень слід проводити періодичну візуалізацію за допомогою МРТ, щоб виявити біохімічно мовчазні пухлини. Щоб уникнути іонізуючого опромінювання, КТ та методи візуалізації ядерної медицини мають бути зарезервовані для подальшого уточнення характеру виявлених пухлин.

6.1. Цінності та переваги

Комітет визнає, що нині відсутні дослідження, які би підтвердили, що індивідуальний підхід забезпечує кращий результат. Проте здається досить імовірним, що такі підходи корисні для пацієнтів, але їх слід враховувати відповідно до вартості. Як зазначено далі, відправною точкою для будь-якого аналізу витрат і вигод є те, що такі персональні підходи можливо здійснювати тільки за допомогою спеціалізованих центрів з відповідною багатопрофільною експертизою.

Рекомендація

6.2. Ми рекомендуємо, щоб для забезпечення успішного результату обстеження й лікування пацієнтів з ФХПГ проводилися за участю мультидисциплінарних команд у центрах з відповідною кваліфікацією. Зокрема, пацієнти повинні бути віднесені до таких центрів, де мають бути вирішені

проблеми вагітності, метастазів або питань щодо складності чи труднощів біохімічної діагностики; визначення локалізації; проведення та інтерпретації генетичного тестування; передопераційної підготовки; хірургічного лікування; подальшого спостереження. (Рекомендація низького ступеня).

6.2. Доказова база

Відсутні дослідження, які показують, що наслідки в пацієнтів, яким діагностують і лікують ФХПГ у великих потужних центрах висококваліфіковані хірурги/багатопрофільні команди, перевершують результати лікування хворих у невеликих лікарнях, без виділеної команди експертів з різних медичних дисциплін. Проте кілька перехресних досліджень показали, що у великих потужних центрах була нижчою післяопераційна захворюваність і менший термін перебування в лікарні, ніж у центрах низького рівня [9, 27, 55, 75]. Деякі дослідження виявили вищу частоту ускладнень і розширення до лапаротомії в невеликих неспеціалізованих центрах, ніж у великих потужних центрах [9]. Ці дослідження, однак, не націлені на пацієнтів з феохромоцитомою.

Зазначені відмінності — не несподіванка, оскільки вони також були показані для інших складних

втручань, таких як судинна хірургія [34]. Сильний зворотний зв'язок між об'ємом випадку та післяопераційною смертністю хірургії раку стравоходу був заснований на можливостях лікарні, в якій ці складні втручання виконувалися [81].

6.2. Цінності та переваги

ФХПГ — це дуже рідкісний розлад, який виявляють менше ніж у п'яти пацієнтів на рік, навіть у великих медичних центрах. Клінічна картина і перебіг ФХПГ широко змінюються і можуть бути частиною мультисистемного синдрому з ураженням різних органів. Тому більшість лікарів навряд чи мають достатній конкретний досвід боротьби із цією патологією. Для правильного діагнозу лікарі повинні мати відповідний досвід в інтерпретації клінічних та лабораторних результатів, зокрема результатів генетичного тестування. Інші лікарі, такі як радіологи та фахівці з ядерної медицини, також відіграють важливу роль для надійного й точного тлумачення результатів досліджень візуалізації. Такі фахівці, як кардіологи, анестезіологи та лікарі інтенсивної терапії, повинні бути залучені до лікування, орієнтованого на конкретного пацієнта. Таким чином, Комітет вважає, що багатопрофільна група з досвідом роботи із цими пацієнтами показує кращі результати.

Підготувала Н.Б. Зелінська

ЛІТЕРАТУРА

- Agarwal G., Sadacharan D., Aggarwal V. et al. Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2012. — 397. — P. 1109–1116.
- Alesina P.F., Hinrichs J., Meier B. et al. Minimally invasive cortical-sparing surgery for bilateral pheochromocytomas // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2012. — 397. — P. 233–238.
- Amar L., Bertherat J., Baudin E. et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — 23. — P. 8812–8818.
- Amar L., Fassnacht M., Gimenez-Roqueplo A.P. et al. Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — 44. — P. 385–389.
- Asari R., Scheuba C., Kaczirek K., Niederle B. Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A // *Arch. Surg.* — 2006. — 141. — P. 1199–1205.
- Baez J.C., Jagannathan J.P., Krajewski K. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics // *Cancer Imaging.* — 2012. — 12. — P. 153–162.
- Benhamou J.N., Boris R.S., Pacak K. et al. Functional and oncologic outcomes of partial adrenalectomy for pheochromocytoma in patients with von Hippel-Lindau syndrome after at least 5 years of followup // *J. Urol.* — 2010. — 184. — P. 1855–1859.
- Benn D.E., Gimenez-Roqueplo A.P., Reilly J.R. et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 827–836.
- Bergamini C., Martellucci J., Tozzi F., Valeri A. Complications in laparoscopic adrenalectomy: the value of experience // *Surg. Endosc.* — 2011. — 25. — P. 3845–3851.
- Brauckhoff M., Gimm O., Thanh P.N. et al. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy // *Surgery.* — 2003. — 134. — P. 1020–1027.
- Bravo E.L. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma // *Endocr. Rev.* — 1994. — 15. — P. 356–368.
- Briggs R.S., Birtwell A.J., Pohl J.E. Hypertensive response to labetalol in phaeochromocytoma // *Lancet.* — 1978. — 1. — P. 1045–1046.
- Brunaud L., Ayav A., Zamegar R. et al. Prospective evaluation of 100 robotic-assisted unilateral adrenalectomies // *Surgery.* — 2008. — 144. — P. 995–1001.
- Bumichon N., Rohmer V., Amar L. et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 2817–2827.
- Chew S.L. Recent developments in the therapy of phaeochromocytoma // *Expert Opin. Investig. Drugs.* — 2004. — 13. — P. 1579–1583.
- Combemale F., Carnaille B., Tavernier B. et al. Exclusive use of calcium channel blockers and cardioselective-blockers in the preand per-operative management of pheochromocytomas. 70 cases [in French] // *Ann. Chir.* — 1998. — 52. — P. 341–345.
- Dickson P.V., Alex G.C., Grubbs E.G. et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy is a safe and effective alternative to transabdominal laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma // *Surgery.* — 2011. — 150. — P. 452–458.
- Eisenhofer G., Huynh T.T., Elkahoulou A. et al. Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 295. — P. E1223–E1233.
- 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., Lenders J.W., Siegert G. et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size,

- location and SDHB mutation status // *Eur. J. Cancer.* — 2012. — 48. — P. 1739–1749.
21. Eisenhofer G., Lenders J.W., Timmers H. et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma // *Clin. Chem.* — 2011. — 57. — P. 411–420.
22. Eisenhofer G., Pacak K., Huynh T.T. et al. Catecholamine metabolomics and secretory phenotypes in pheochromocytoma // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2011. — 18. — P. 97–111.
23. Eisenhofer G., Timmers H.J., Lenders J.W. et al. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. 375–384.
24. Eisenhofer G., Tischler A.S., de Krijger R.R. Diagnostic tests and biomarkers for pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: from routine laboratory methods to disease stratification // *Endocr. Pathol.* — 2012. — 23. — P. 4–14.
25. Eisenhofer G., Walther M.M., Huynh T.T. et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86. — P. 1999–2008.
26. Gagner M., Breton G., Pharand D., Pomp A. Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytomas? // *Surgery.* — 1996. — 120. — P. 1076–1079.
27. Gallagher S.F., Wahi M., Haines K.L. et al. Trends in adrenalectomy rates, indications, and physician volume: a statewide analysis of 1816 adrenalectomies // *Surgery.* — 2007. — 142. — P. 1011–1021.
28. 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.
29. Gimenez-Roqueplo A.P., Favier J., Rustin P. et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas // *Cancer Res.* — 2003. — 63. — P. 5615–5621.
30. Goers T.A., Abdo M., Moley J.F. et al. Outcomes of resection of extra-adrenal pheochromocytomas/paragangliomas in the laparoscopic era: a comparison with adrenal pheochromocytoma // *Surg. Endosc.* — 2013. — 27. — P. 428–433.
31. 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.
32. Grosse H., Schröder D., Schober O. et al. The importance of high-dose-receptor blockade for blood volume and hemodynamics in pheochromocytoma [in German] // *Anaesthesist.* — 1990. — 39. — P. 313–318.
33. Grubbs E.G., Rich T.A., Ng C. et al. Long-term outcomes of surgical treatment for hereditary pheochromocytoma // *J. Am. Coll. Surg.* — 2013. — 216. — P. 280–289.
34. Hernandez-Boussard T., McDonald K.M., Morton J.M. et al. Determinants of adverse events in vascular surgery // *J. Am. Coll. Surg.* — 2012. — 214. — P. 788–797.
35. Hoerger S., Ghanem N., Althoefer C. et al. 18F-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2003. — 30. — P. 689–694.
36. Hoffman B.B. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists / Hardman J.G., Limbird L.E., eds. *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* — Philadelphia; McGraw-Hill; 2001. — P. 215–268.
37. Iihara M., Suzuki R., Kawamata A. et al. Adrenal-preserving laparoscopic surgery in selected patients with bilateral adrenal tumors // *Surgery.* — 2003. — 134. — P. 1066–1072.
38. Ilias I., Chen C.C., Carrasquillo J.A. et al. Comparison of 6–18F-fluorodopamine PET with ¹²³I-metaiodobenzylguanidine and ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma // *J. Nucl. Med.* — 2008. — 49. — P. 1613–1619.
39. Jankovic R.J., Konstantinovic S.M., Milic D.J. et al. Can a patient be successfully prepared for pheochromocytoma surgery in three days? // *A case report. Minerva Anesthesiol.* — 2007. — 73. — P. 245–248.
40. Kaye D.R., Storey B.B., Pacak K. et al. Partial adrenalectomy: underused first line therapy for small adrenal tumors // *J. Urol.* — 2010. — 184. — P. 18–25.
41. King K.S., Chen C.C., Alexopoulos D.K. et al. Functional imaging of SDH-related head and neck paragangliomas: comparison of ¹⁸F-fluorodihydroxyphenylalanine, ¹⁸F-fluorodopamine, ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. 2779–2785.
42. Kinney M.A., Narr B.J., Warner M.A. Perioperative management of pheochromocytoma // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2002. — 16. — P. 359–369.
43. Kocak S., Aydinoglu S., Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytomas // *Int. Surg.* — 2002. — 87. — P. 191–194.
44. Korevaar T.I., Grossman A.B. Pheochromocytomas and paragangliomas: assessment of malignant potential // *Endocrine.* — 2011. — 40. — P. 354–365.
45. Lebuffe G., Dosseh E.D., Tek G. et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas // *Anaesthesia.* — 2005. — 60. — P. 439–444.
46. Lentschener C., Gaujoux S., Tesniere A., Dousset B. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal? // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — 165. — P. 365–373.
47. Li M.L., Fitzgerald P.A., Price D.C., Norton J.A. Iatrogenic pheochromocytomatosis: a previously unreported result of laparoscopic adrenalectomy // *Surgery.* — 2001. — 130. — P. 1072–1077.
48. Machens A., Brauckhoff M., Gimm O., Dralle H. Risk-oriented approach to hereditary adrenal pheochromocytoma // *Ann NY Acad. Sci.* — 2006. — 1073. — P. 417–428.
49. Malchoff C.D., MacGillivray D., Shichman S. Pheochromocytoma treatment / Mansoor G.A., ed. *Secondary Hypertension.* — Totowa, NJ: Humana Press, 2004. — P. 235–249.
50. Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2006. — 1073. — P. 405–416.
51. Melmed S., Polonsky K.S., Reed Larsen P., Kronenberg H.M. *Williams Textbook of Endocrinology.* 12th ed. — Philadelphia, PA: Elsevier; 2011.
52. Neumann H.P., Pawlu C., Peczkowska M. et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations // *JAMA.* — 2004. — 292. — P. 943–951.
53. Opocher G., Schiavi F. Functional consequences of succinate dehydrogenase mutations // *Endocr. Pract.* — 2011. — 17 (Suppl. 3). — P. 64–71.
54. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92. — P. 4069–4079.
55. Park H.S., Roman S.A., Sosa J.A. Outcomes from 3144 adrenalectomies in the United States: which matters more, surgeon volume or specialty? // *Arch. Surg.* — 2009. — 144. — P. 1060–1067.
56. Peitzsch M., Prejbisz A., Kroiss M. et al. Analysis of plasma 3-methoxytyramine, normetanephrine and metanephrine by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: utility for diagnosis of dopamine-producing metastatic pheochromocytoma // *Ann. Clin. Biochem.* — 2013. — 50. — P. 147–155.
57. Perry L.B., Gould A.B.Jr. The anesthetic management of pheochromocytoma effect of preoperative adrenergic blocking drugs // *Anesth. Analg.* — 1972. — 51. — P. 36–40.
58. Perry R.R., Keiser H.R., Norton J.A. et al. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine // *Ann. Surg.* — 1990. — 212:621–628.
59. 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.
60. Plouin P.F., Fitzgerald P., Rich T. et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — 44. — P. 390–399.
61. Prys-Roberts C., Fardon J.R. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma // *World J. Surg.* — 2002. — 26. — P. 1037–1042.
62. Ross E.J., Prichard B.N., Kaufman L. et al. Preoperative and operative management of patients with pheochromocytoma // *Br. Med. J.* — 1967. — 1. — P. 191–198.
63. Sanford T.H., Storey B.B., Linehan W.M. et al. Outcomes and timing for intervention of partial adrenalectomy in patients with a solitary adrenal remnant and history of bilateral pheochromocytomas // *BJU Int.* — 2011. — 107. — P. 571–575.
64. Scholten A., Cisco R.M., Vriens M.R. et al. Pheochromocytoma crisis is not a surgical emergency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98. — P. 581–591.
65. Shah U., Giubellino A., Pacak K. Pheochromocytoma: implications in tumorigenesis and the actual management // *Minerva Endocrinol.* — 2012. — 37. — P. 141–156.
66. Shao Y., Chen R., Shen Z.J. et al. Preoperative-blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary? // *J. Hypertens.* — 2011. — 29. — P. 2429–2432.
67. Shen W.T., Grogan R., Vriens M. et al. One hundred two patients with pheochromocytoma treated at a single institution since the introduction of laparoscopic adrenalectomy // *Arch. Surg.* — 2010. — 145. — P. 893–897.
68. Srirangalingam U., Khoo B., Walker L. et al. Contrasting clinical manifestations of SDHB and VHL associated chromaffin tumours // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2009. — 16. — P. 515–525.
69. Steinsapir J., Carr A.A., Prisant L.M., Bransome E.D.Jr. Metyrosine and pheochromocytoma // *Arch. Intern. Med.* — 1997. — 157. — P. 901–906.
70. Timmers H.J., Chen C.C., Carrasquillo J.A. et al. Comparison of

- ¹⁸F-fluoro-L-DOPA, ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose, and ¹⁸F-fluorodopamine PET and ¹²³I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 4757–4767.
71. Timmers H.J., Gimenez-Roqueplo A.P., Mannelli M., Pacak K. Clinical aspects of SDH-related pheochromocytoma and paraganglioma // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2009. — 16. — P. 391–400.
72. Timmers H.J., Kozupa A., Eisenhofer G. et al. Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype-phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytomas and paragangliomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92. — P. 779–786.
73. 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.
74. Ulchaker J.C., Goldfarb D.A., Bravo E.L., Novick A.C. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era // *J. Urol.* — 1999. — 161. — P. 764–767.
75. Villar J.M., Moreno P., Ortega J. et al. Results of adrenal surgery. Data of a Spanish National Survey // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2010. — 395. — P. 837–843.
76. Volkin D., Yerram N., Ahmed F. et al. Partial adrenalectomy minimizes the need for long-term hormone replacement in pediatric patients with pheochromocytoma and von Hippel-Lindau syndrome // *J. Pediatr. Surg.* — 2012. — 47. — P. 2077–2082.
77. Walz M.K., Alesina P.F., Wenger F.A. et al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 126 patients // *World J. Surg.* — 2006. — 30. — P. 899–908.
78. Weingarten T.N., Cata J.P., O'Hara J.F. et al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma // *Urology.* — 2010. — 76. — P. 508.e6–e11.
79. Welander J., Suderkvist P., Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2011. — 18. — P. R253–R276.
80. Williams D.T., Dann S., Wheeler M.H. Pheochromocytoma—views on current management // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2003. — 29. — P. 483–490.
81. Wouters M.W., Gooiker G.A., van Sandick J.W., Tollenaar R.A. The volume-outcome relation in the surgical treatment of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Cancer.* — 2012. — 118. — P. 1754–1763.
82. Wangberg B., Muth A., Khorram-Manesh A. et al. Malignant pheochromocytoma in a population-based study: survival and clinical results // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2006. — 1073. — P. 512–516.
83. Young W.F.Jr. Pheochromocytoma: 1926–1993 // *Trends Endocrinol. Metab.* — 1993. — 4. — P. 122–127.