

Клиническое руководство Европейской Ассоциации эндокринологов по длительному наблюдению пациентов, оперированных по поводу феохромоцитомы или параганглиомы

Расширенный реферат статьи Plouin P.F., Amar L., Dekkers O.M., et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma // Eur J Endocrinol., 2016, 174 (5), G1–G10.

Реферат подготовлен Т.Т. Дзигуа.

Резюме

Феохромоцитома (ФХЦ) и параганглиома (ПГ) относятся к редким нейроэндокринным опухолям, стандартное лечение которых — хирургическое. После резекции первичной опухоли пациенты с ФХЦ и ПГ находятся в группе риска развития новых опухолевых случаев. Целью данного руководства является предложить стандартизированный клинический подход к длительному наблюдению пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ и ПГ. Руководство разработано Европейской ассоциацией эндокринологов на основе принципов Системы классификации и оценки качества рекомендаций (GRADE). Мы провели систематический обзор литературы и проанализировали базу данных Европейской сети исследований опухолей надпочечников (ENS@T). Риск рецидива сохранялся в течение длительного времени и был выше у пациентов с генетической или синдромной патологией. В опубликованных работах и в базе ENS@T динамическое наблюдение не было стандартизированным и всесторонним, что привело к систематическим ошибкам и низкой статистической мощности через 10 лет после оперативного вмешательства. В связи с низким качеством доказательной базы для информирования пациентов и медицинских работников рабочая группа подготовила рекомендации на основе экспертного консенсуса. Ключевые рекомендации в следующем: у всех пациентов с ФХЦ и ПГ рассмотреть возможность проведения генетического анализа; ежегодное исследование уровня метанефринов в плазме/моче для скрининга локального или метастатического рецидива и новых опухолевых случаев; мы предлагаем динамическое наблюдение всех пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ и ПГ в течение как минимум 10 лет. Пациентам с высоким риском (молодой возраст, наличие генетического заболевания, опухоль большого размера и/или параганглиома) должно быть предложено пожизненное динамическое наблюдение.

1. Обзор рекомендаций

Рекомендации изложены в двух вариантах: 1) рекомендовано (сильная рекомендация) или 2) предложено (слабая рекомендация). Мы поставили цель официально классифицировать только данные, лежащие в основе долговременных наблюдений. Значимость/качество данных, стоящих за рекомендациями, классифицировано следующим образом: очень низкое (+000), низкое (++00), среднее (+++0) или сильное (++++) (см. раздел 3.3).

1.1. Диагностика злокачественности

Р. 1.1. Мы рекомендуем определять злокачественность феохромоцитомы (ФХЦ) или параганглиомы (ПГ) по наличию метастазов в лимфоузлах или в отдаленных местах.

Р. 1.2. Мы предлагаем по возможности в предоперационном периоде у пациентов с ПГ, ФХЦ и повышенным уровнем 3-метилгистамина (3-МТ) в плазме/моче, генетической мутацией гена SDHB проводить скрининг на метастатическое пораже-

ние с [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозой позитронно-эмиссионной томографии ([¹⁸F]-ФДГ) ПЭТ / компьютерной томографии (КТ).

1.2. Периоперационное обследование

Р. 2.1. Мы рекомендуем рассмотрение вопроса о проведении генетического анализа всем пациентам с ФХЦ и ПГ.

Р. 2.2. Мы рекомендуем исследование хромогранина А в предоперационном периоде у пациентов с нормальным уровнем метанефрина, нормметанеф-

рина (МН) и 3-МТ в плазме/моче.

Р. 2.3. Мы рекомендуем исследование уровня МН и 3-МТ в плазме/моче через 2–6 недель после оперативного вмешательства у пациентов с повышенным уровнем МН в предоперационном периоде.

Р. 2.4. Мы рекомендуем исследование уровня хромогранина А через 2–6 недель после оперативного вмешательства у пациентов с нормальным уровнем МН, 3-МТ и повышенным уровнем хромогранина А до операции.

Р. 2.5. Мы рекомендуем проведение топической диагностики через три месяца после проведенной по поводу ФХЦ/ПГ операции у пациентов с повышенным уровнем МН и 3-МТ в послеоперационном периоде, а также у пациентов с нормальным уровнем МН и 3-МТ в предоперационном периоде и при отсутствии данных об исследовании МН и 3-МТ в предоперационном периоде.

1.3. Продолжительность динамического наблюдения

Р. 3.1. Мы предлагаем динамическое наблюдение всех пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ в течение как минимум 10 лет с целью скрининга на метастатическое поражение и новообразования. Пациентам с высоким риском (молодой возраст, наличие генетического заболевания, опухоль большого размера / параганглиома) должно быть предложено пожизненное динамическое наблюдение (+ООО).

1.4. Методы наблюдения

Р. 4.1. Мы рекомендуем ежегодное исследование МН и 3-МТ в плазме/моче для скрининга локального или метастатического рецидива и новых опухолевых случаев (+ООО).

Р. 4.2. Мы предлагаем ежегодное исследование уровня хромогранина А в плазме у пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, с нормальным уровнем МН, 3-МТ и повышенным уровнем хромогранина А для скрининга локального или метастатичес-

кого рецидива и новых опухолевых случаев (+ООО).

Р. 4.3. Мы предлагаем проведение топической диагностики один раз в 1–2 года у пациентов с биохимически неактивной ФХЦ/ПГ для скрининга локального или метастатического рецидива и новых опухолевых случаев (+ООО).

2. Общее представление о заболевании

2.1. Феохромоцитомы и параганглиомы

ФХЦ и ПГ — редкие нейроэндокринные опухоли, образующиеся из клеток нервного гребешка симпатической и парасимпатической нервной системы [1, 2]: ФХЦ состоит из клеток мозгового слоя надпочечников, а ПГ — из параганглиев вне мозгового слоя надпочечников [2]. ПГ встречаются в брюшной полости, малом тазу, в грудной клетке, в голове, области шеи и по своему происхождению классифицируются на симпатические или парасимпатические. ФХЦ и большинство ПГ грудной, брюшной и тазовой полостей имеют симпатическое происхождение. В большинстве ФХЦ/ПГ хромаффинные клетки продуцируют один или больше катехоламинов, которые потом метаболизируются в МН и 3-МТ [1, 3]. Большинство парасимпатических ПГ обнаруживается в области головы и шеи и обычно не продуцирует катехоламины. В настоящее время около 40 % случаев ФХЦ/ПГ обусловлено генетической патологией.

2.2. Злокачественность ФХЦ/ПГ

Как минимум 10 % ФХЦ и симпатических ПГ являются злокачественными, хотя процент злокачественности различается в зависимости от генетической предпосылки [1, 4–10]. В отличие от большинства опухолей, не существует молекулярных, клеточных или гистологических маркеров злокачественности ФХЦ/ПГ [1, 2, 6]. По этой причине злокачественность определяется по наличию метастазов при первичной диагностике или в периоде динамического наблюдения, где ме-

тастазы — наличие хромаффинной ткани в нехромаффинных органах [1, 4–10]. Наиболее частыми местами метастазирования являются лимфоузлы, кости, печень и легкие [7].

2.3. Рецидивы ФХЦ/ПГ

После резекции первичной опухоли у пациентов с ФХЦ/ПГ существует риск персистенции опухоли или новых опухолевых случаев. Персистенция опухоли — результат неполного хирургического удаления, особенно в случае злокачественной первичной опухоли, ПГ головы, шеи или разрыва опухоли во время операции [11, 12]. Новые опухолевые случаи — рецидивы после полного удаления первичной опухоли или новые опухоли [8, 13–15]. Рецидив может быть локальным (на месте первичной опухоли) или метастатическим. Новые опухоли — это ФХЦ или ПГ, возникающие в контрлатеральном надпочечнике или в ранее не пораженном параганглии. Локальный рецидив может возникнуть из ускользнувших от терапевтического воздействия микроскопических клеток первичной опухоли, которые позже обнаруживаются в первоначальном месте. Персистенция или рецидив обычно выявляются с помощью биохимических тестов или топической диагностики после оперативного вмешательства [6, 8, 16]. При сочетании ФХЦ/ПГ с такими синдромными заболеваниями, как Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром), множественная эндокринная неоплазия 2 типа (МЭН-2), нейрофиброматоз I типа (НФ-1) или наследственная ПГ, у пациентов также могут развиваться другие опухоли: рак почки, медуллярный рак щитовидной железы и др. [1, 4].

2.4. Длительное наблюдение при ФХЦ/ПГ

Эндокринное общество США недавно опубликовало клиническое руководство по периоперационному ведению пациентов с ФХЦ/ПГ [1]. Однако долговременное наблюдение в послеоперационном периоде не было детально рассмотрено.

Существуют данные о том, что у пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, может развиться новая опухоль или рецидив, который в большинстве случаев метастатический [1, 4–8, 14–16]. Несмотря на существование данных о прогностическом значении различных клинических, биохимических, генетических, визуальных и патологических признаков, нет достоверных прогностических индикаторов для диагностики рецидивов у пациентов с ФХЦ/ПГ [8]. Исключением является высокая вероятность новых опухолевых случаев у пациентов с наследственными новообразованиями, моложе по возрасту, опухолями большего размера, несколькими опухолями и образованиями вне надпочечниковой локализации [4, 6–8, 16]. Не проводилось ни одного рандомизированного исследования по оптимизации динамического наблюдения. Таким образом, до сих пор многие клинически важные вопросы остаются без ответа: длительность динамического наблюдения, так как новые опухолевые случаи могут возникнуть через десятилетия после первоначальной операции; распределение опухоли на рецидив (локальный или метастатический) и новый случай; тесты, позволяющие выявлять и наблюдать рецидивы.

3. Методы

3.1. Рабочая группа

Клинический комитет Европейского общества эндокринологов (ESE) и рабочая группа по эндокринной гипертензии Европейского общества гипертензии создают данное руководство (впоследствии — рабочая группа руководства) для оценки риска новых случаев необходимости динамического наблюдения пациентов с ФХЦ/ПГ.

3.2. Цель руководства и целевая группа

Целью данного руководства является улучшение и стандартизация лечения, усиление взаимодействия между врачами и пациентами, находящимися на длительном

динамическом наблюдении после операции по поводу ФХЦ/ПГ. Данные рекомендации дополняют практическое руководство, опубликованное Эндокринологическим обществом [1].

3.3. Методика создания руководства

Использованные для создания данного руководства методы были описаны ранее [17]. Вкратце, руководство было разработано на основе принципов Системы классификации и оценки качества рекомендаций (GRADE), систематического подхода для обзора доказательств и классификации рекомендации [17, 18]. Ниже перечисленные факторы были учтены в окончательном варианте рекомендаций: а) качество данных; б) ценности и предпочтения (предпочтения пациента, цели в отношении здоровья, затраты, медицинские ресурсы, возможность практической реализации и др.). Рекомендации сформулированы следующим образом: рекомендовано (сильная рекомендация) или предложено (слабая рекомендация). Значение сильной рекомендации можно определить так: достаточно информированные лица (клиницисты, пациенты и политики) предпочтут тактику ведения в соответствии с данной рекомендацией. В случае слабой рекомендации большинство будет поступать в соответствии с рекомендацией, но значительного количества нет. Мощность/качество доказательств, лежащих в основе рекомендаций, классифицируется следующим образом: очень низкое (+000), низкое (++00), среднее (+++0) или сильное (++++).

3.4. Систематический обзор литературы

Для систематического обзора были изучены данные PubMed и Embase с 1988 по 2011 г. о распространенности и факторах, ассоциированных с рецидивами или новыми опухолевыми случаями после полной резекции ФХЦ и ПГ. Обзор включил 38 групп (опубликованных на английском языке) пациентов, прооперирован-

ных по поводу ФХЦ/ПГ с полной резекцией опухоли и динамическим наблюдением более месяца, а также рецидивом / новыми опухолевыми случаями, подтвержденными патолого-анатомическими, гормональными или визуализирующими тестами.

3.5. Объединение базы ENS@T

Наличие или отсутствие мутации в одном из предрасполагающих к ПГ генов половых клетках является потенциальным прогностическим фактором долговременного исхода (см. раздел 2.4). Так как большинство потенциально «причастных» генов было обнаружено недавно [4, 9], во многих опубликованных статьях с 1980 г. до настоящего времени не обсуждается наличие или отсутствие наследственных заболеваний. Большинство пациентов с опухолями их хромаффинной ткани в базе данных ENS@T проходили скрининг на известные генетические заболевания, включающие ФХЦ/ПГ. В связи с этим рабочая группа получила согласие руководителя исполнительного комитета ENS@T Felix Beuschlein и членов рабочей группы по ФХЦ/ПГ ENS@T использовать данные ENS@T для дополнения имеющихся литературных данных.

Данные 6 центров и 1153 пациентов были объединены, включая 701 с а) резекцией первичной опухоли, б) отсутствием данных о персистенции заболевания при обследовании в послеоперационном периоде, в) документированным динамическим наблюдением сроком 6 месяцев и более. Детали будут опубликованы позднее.

3.6. Клинические вопросы

Несистематический обзор, представленный на третьей встрече организации, поддерживающей изучение ФХЦ и ПГ [8], был использован для создания комплекса вопросов, которые были утверждены рабочей группой. Данные вопросы были отобраны для систематического обзора литературы:

- какова распространенность рецидивов (локального или метастатического) или новых опухо-

левых случаев у пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, с полной резекцией опухоли?

- какие факторы ассоциированы с рецидивами (локальными или метастатическими) или новым опухолевыми случаями у пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, с полной резекцией опухоли?

4. Заключение и интерпретация данных

4.1. Систематический обзор

Результаты литературного обзора будут представлены в следующей статье [19]. Были детально проанализированы 42 статьи, содержащие информацию по 38 группам пациентов с ФХЦ и ПГ грудного, брюшного и тазового отделов. Общее количество пациентов было 2509, из них 53 % — женщины, а средний возраст установления диагноза составил 27–53 года. 14 исследований включали только пациентов с ФХЦ, в других 23 группах содержалась информация о локализации опухоли, из них только у 89 % была ФХЦ. В 4 исследования вошли пациенты только с синдромной патологией (такие как болезнь фон Гиппеля-Линдау, МЭН-2, НФ-1), в другие 28 групп были включены пациенты с фенотипической и/или генетической информацией, синдромной или наследственной патологией и/или мутацией гена, предрасполагающего к развитию ФХЦ/ПГ, задокументированной только у 27 %. 2396 пациентов подверглись радикальному хирургическому лечению.

По результатам многофакторного анализа как минимум в одном исследовании следующие факторы были ассоциированы с повышенным риском рецидива: синдромная патология, опухоль большого размера и ПГ (в сравнении с ФХЦ). Ни в одном из этих исследований не проводился сравнительный анализ результатов динамического наблюдения с применением гормонального или инструментального методов обследования или

различных интервалов наблюдения.

На основании данных 34 групп суммарная частота послеоперационных новых опухолевых случаев составила 0,95 (95 % ДИ 0,68–1,25) на 100 человеко-лет. При условии стабильности данного показателя в динамике частота новых случаев в течение 5 лет составит 4,7 % (95 % ДИ 4,0–6,1) и будет распределяться следующим образом: новые опухоли — 22 %, локальные рецидивы — 23 %, метастатические — 55 %. По данным исследований, включающих как синдромную, так и несиндромную патологию, распространенность новых опухолевых случаев составила 0,87 (95 % ДИ 0,59–1,14) на 100 человеко-лет и 2,06 (95 % ДИ 1,37–2,75) на 100 человеко-лет при исследовании только пациентов с синдромной патологией ($p = 0,005$ для различий).

4.2. Данные ENS@T

Нам был предоставлен доступ к индивидуальным данным базы ENS@T и возможность проведения однофакторного и многофакторного анализов потенциальных прогностических маркеров. Результаты будут опубликованы в следующей статье. Проанализированы истории болезни 701 пациента, у которых отсутствовали признаки персистенции опухоли в течение 6 и более месяцев наблюдения после оперативного вмешательства. 54 % среди них были женщины, из которых у 80 % как минимум была ФХЦ, а у 34 % — генетическая или синдромная

патология. Средний возраст оперированных пациентов был 46 лет (интерквартильный интервал (ИР) 33–57). Средний размер опухоли — 44 мм (ИР 30–60), в 44 % случаев размер опухоли превышал 50 мм. Средняя длительность динамического наблюдения составила 54 месяца (ИР 25–101). В течение первых 5 лет динамического наблюдения риск новых опухолевых случаев составил 10 % (95 % ДИ 8–14): новых опухолей — 42 %, локальных рецидивов — 13 %, метастатических опухолей — 45 %. Риск новых опухолевых случаев в ходе 5-летнего наблюдения в отдельных группах приведен в **таблице**. Частота новых опухолевых случаев не снижалась после 5 лет динамического наблюдения, однако прогнозы через 10 лет наблюдения могут быть ошибочны из-за малого количества исходных данных.

4.3. Резюме и интерпретация данных литературы

У пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, с, по всей видимости, полной резекцией опухоли, риск новых опухолевых случаев сохраняется в течение длительного времени и повышен у лиц с генетической или синдромной патологией. Тем не менее в опубликованных группах и в базе данных ENS@T динамическое наблюдение не было стандартизированным и всесторонним, что привело к систематическим ошибкам и низкой статистической мощности через 10 лет после оперативного вмешательства. В связи с низким качеством

Таблица. Риск новых опухолевых случаев и количество пациентов, которых необходимо обследовать для выявления одного нового опухолевого случая в течение первых 5 лет наблюдения после хирургического лечения (NNS)

Группа/подгруппа	Риск новых опухолевых случаев, % (95 % ДИ)	NNS (95 % ДИ)
Всего	10 [8–14]	10 [7–13]
Локализация опухоли		
ФХЦ	8 [6–11]	12 [9–18]
Парагангиома грудного, брюшного и тазового отделов	18 [11–31]	5 [3–9]
Парагангиома головы и шеи	25 [11–57]	4 [2–9]
Возраст при операции		
≥ 20 лет	9 [7–12]	11 [8–15]
< 20 лет	27 [15–51]	4 [2,7]
Фенотипический и генетический статус		
Нет синдромной/ генетической патологии	7 [5–11]	13 [9–21]
Синдромная/генетическая патология	17 [12,24]	6 [4–9]
Размер опухоли		
< 150 мм	10 [7–14]	10 [7–14]
> 150 мм	26 [6–100]	4 [1–15]

вом доказательной базы для информирования пациентов и медицинских работников рабочая группа подготовила рекомендации на основе экспертного консенсуса.

5. Рекомендации и их обоснование

5.1. Диагностика

Р. 1.1. Мы рекомендуем определять злокачественность ФХЦ/ПГ по наличию метастазов в лимфоузлах или отдаленных местах.

Обоснование. Ни по одному клиническому, биохимическому или гистологическому признаку нельзя отличить злокачественную ФХЦ/ПГ от доброкачественной [1, 2, 6]. Мультипараметрическая гистологическая шкала PASS (Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score) ненадежна, а воспроизводимость недавно разработанной системы классификации ФХЦ и ПГ [21] требует подтверждения. Таким образом, метастазы определяются по наличию хромоаффинной ткани в органах, где ее быть не должно (см. раздел 2.2).

Замечание 1. Предложенное определение злокачественности основывается на наличии видимых метастазов: оно специфично, но нечувствительно. Однако нет данных, касающихся прогнозирования или предотвращения (например, назначение адъювантной терапии) распространения метастазов.

Замечание 2. Вышеуказанное определение относится к метастазам первичной опухоли и рецидивов. Поиск метастазов — цель предоперационного обследования [1], но пациенты с выявленными метастазами первичной опухоли не включены в данное руководство. Ведение пациентов с подтвержденной ФХЦ/ПГ с метастазами указано в литературе [6, 7].

Р. 1.2. Мы предлагаем по возможности в предоперационном периоде у пациентов с ПГ, ФХЦ и повышенным уровнем 3-метирокситирамина (3-МТ) в плазме/моче, генетической мутацией гена SDHB проводить скрининг на метастатическое поражение с

[¹⁸F]-фтордеоскиглюкозой позитронно-эмиссионной томографии.

Обоснование. Так как не существует специфичного биохимического маркера злокачественности, наличие метастазов должно быть доказано с помощью визуализирующих или патолого-анатомических методов исследования. В предоперационном периоде метастазы могут быть обнаружены с помощью КТ или МРТ органов грудной клетки и таза или в виде околоопухолевых лимфоузлов или обнаружить во время периоперационного обследования. При функциональном обследовании всего тела могут быть обнаружены отдаленные метастазы, которые не были выявлены при КТ/МРТ или во время операции. Описание серии случаев показало, что злокачественные первичные опухоли по сравнению с доброкачественными (ПГ в большей степени, чем ФХЦ) чаще бывают вненадпочечниковой локализации (обзор 8, раздел 4). У пациентов со злокачественным ФХЦ/ПГ обнаруживается высокий уровень 3-МТ [3, 10]. Первичная злокачественная опухоль и рецидивы часто сочетаются с мутацией генов SDHB, FH, MDH2 [1, 4–9]. Для исследования опухолевого статуса пациентов с ФХЦ/ПГ (с метастатической первичной опухолью или риском новых опухолевых случаев) мы предлагаем проводить КТ или МРТ с функциональной визуализацией.

Замечание 1. Существуют доказательства того, что для выявления метастатического поражения [¹⁸F]-ФДГ ПЭТ/КТ информативнее, чем скинтиграфия с ¹²³I-мета-йодбензилгуанидином (I-МЙБГ), особенно у пациентов с мутацией SDHB [22], но метод является дорогостоящим. Сквинтиграфия с ¹²³I-МЙБГ показана для диагностики заболевания, которое можно лечить с помощью ¹³¹I-МЙБГ.

Замечание 2. Исследование 3-МТ повышает достоверность диагностики злокачественных ФХЦ/ПГ [3, 10], но широко не распространено.

5.2. Периоперационное обследование

Р. 2.1. Мы рекомендуем рассмотрение вопроса о проведении генетического анализа всем пациентам с ФХЦ и ПГ.

Обоснование. Эта рекомендация есть в клиническом руководстве Эндокринного общества по ведению пациентов с ФХЦ/ПГ [1], так как более 1/3 пациентов с ФХЦ/ПГ имеют генетическую мутацию ФХЦ/ПГ чувствительного гена и наличие генетической мутации имеет большое значение для пациента и его семьи [4]. Систематический обзор литературы и осложнений в базе данных ENS@T показал, что у пациентов с генетической или синдромной патологией риск развития новых опухолевых случаев в 2 раза выше, чем у лиц со спорадической патологией (см. раздел 4). Кроме того, пациенты с мутацией гена SDHB имеют высокий риск злокачественности ФХЦ/ПГ как при постановке диагноза, так и в течение периода наблюдения [4–8].

Замечание. Результаты диагностических алгоритмов, возможные отрицательные последствия и стоимость генетических тестов требуют обсуждения и рассматриваются в [1].

Р. 2.2. Мы рекомендуем исследование хромогранина А в предоперационном периоде у пациентов с нормальным уровнем метанефрина, норметанефрина (МН) и 3-МТ в плазме/моче.

Обоснование. Концентрация хромогранина А в плазме может послужить альтернативным маркером функциональной активности у пациентов с ФХЦ/ПГ и нормальным уровнем МН и 3-МТ в предоперационном периоде. Следует отметить, что ФХЦ/ПГ брюшной локализации с нормальным уровнем МН в предоперационном периоде бывают крайне редко, а большинство опухолей среди ФХЦ/ПГ с нормальным МН оказываются параганглиомами головы и шеи.

Р. 2.3. Мы рекомендуем исследование уровня МН и 3-МТ в плазме/моче через 2-6 недель после оперативного вмешательства у па-

циентов с повышенным уровнем МН в предоперационном периоде.

Обоснование. Целью послеоперационного обследования является подтверждение полной резекции опухоли. У пациентов, прооперированных по поводу МН или 3-МТ секреторируемых опухолей, повышение МН или 3-МТ в послеоперационном периоде с большой вероятностью свидетельствует о персистенции заболевания. При таких результатах следующим шагом должны быть визуализирующие диагностические тесты для подтверждения наличия и уточнения локализации рецидивирующей катехоламин-секретирующей ткани [1, 3, 16].

Замечание 1. Определение уровней МН и 3-МТ следует выполнять через 2–6 недель после оперативного вмешательства. Условия забора крови и методы исследования МН и 3-МТ, желательны в одном образце, рассмотрены в [1, 3, 23].

Замечание 2. При полной резекции МН или 3-МТ секреторирующей опухоли с нормальным уровнем МН и 3-МТ в послеоперационном периоде нет свидетельств за применение разных схем динамического наблюдения пациентов, прооперированных лапароскопическим или открытым доступом.

Р. 2.4. Мы рекомендуем исследование уровня хромогранина А через 2–6 недель после оперативного вмешательства у пациентов с нормальным уровнем МН, 3-МТ и повышенным уровнем хромогранина А до операции.

Обоснование. Уровень хромогранина А в плазме крови может быть альтернативным биохимическим маркером у пациентов с ФХЦ/ПГ и нормальным уровнем МН в предоперационном периоде (см. также Р. 4.2).

Р. 2.5. Мы рекомендуем проведение топоческой диагностики через три месяца после проведенной по поводу ФХЦ/ПГ операции у пациентов с повышенным уровнем МН и 3-МТ в послеоперационном периоде, а также у пациентов с нормальным уровнем МН и 3-МТ в предоперационном перио-

де и при отсутствии данных об исследовании МН и 3-МТ в предоперационном периоде.

Обоснование. Стойкое повышение концентрации МН и/или 3-МТ в послеоперационном периоде может свидетельствовать о неполноценной резекции опухоли и необходимости проведения топоческой диагностики для определения размера оставшейся опухоли [16]. У прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ пациентов с нормальным уровнем МН и 3-МТ до операции не ожидается изменения их уровня в послеоперационном периоде. Таким образом, визуализирующие тесты являются единственно полезными инструментами при динамическом наблюдении этих пациентов.

Замечание. Применение визуализирующих методов исследования при динамическом наблюдении не является рентабельным, хотя они могут являться дополнением к биохимическим тестам для пациентов с высоким риском неполной резекции опухоли.

5.3 Длительность динамического наблюдения

Р. 3.1. Мы предлагаем динамическое наблюдение всех пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ в течение как минимум 10 лет с целью скрининга на метастатическое поражение и новообразования. Пациентам с высоким риском (молодой возраст, наличие генетического заболевания, опухоль большого размера / параганглиома) должно быть предложено пожизненное динамическое наблюдение (+000).

Обоснование. Частота новых опухолевых случаев низкая — около одного на 100 человеко-лет, но более 40 % новых опухолевых случаев являются злокачественными рецидивами. Новые опухолевые случаи могут возникнуть спустя 5 лет ремиссии (см. раздел 4). При размере опухоли, превышающей 150 мм, 5-летний риск новых опухолевых случаев составляет 27 %, однако не существует «безопасного» размера опухоли, ниже которого риск новых опухолевых случаев отсутствует. Подобным обра-

зом 5-летний риск новых опухолевых случаев у молодых пациентов (моложе 20 лет) — 27 %, среди которых 20–25 % — параганглиомы. У пациентов с ФХЦ старшей возрастной группы риск новых опухолевых случаев через 5 лет наблюдения составляет около 10 %. Имеющиеся данные не позволяют выделить группу пациентов с ФХЦ/ПГ, у которых можно было прекратить динамическое наблюдение на каком-то этапе (см. раздел 4). У пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, следует оценить индивидуальный риск новых опухолевых случаев исходя из возраста, результатов генетического анализа, локализации и размера опухоли. Периодичность и продолжительность наблюдения должны учитывать не только данный риск, но и также психологические и финансовые затраты. Пациентам с высоким риском (молодой возраст, наличие генетического заболевания, опухоль большого размера и/или параганглиома) должно быть предложено пожизненное динамическое наблюдение. Так как качество жизни у пациентов с ФХЦ/ПГ снижено [24], должна быть предложена психологическая поддержка пациентам и их семьям.

Замечание. Пациентам с синдромной патологией в связи с повышенным риском опухолей не из хромоаффинной ткани требуется дополнительное специфическое динамическое наблюдение (см. раздел 2.3).

5.4. Методы наблюдения

Р. 4.1. Мы рекомендуем ежегодное исследование МН и 3-МТ в плазме/моче для скрининга локального или метастатического рецидива и новых опухолевых случаев (+000).

Обоснование. Существуют доказательства, что для диагностики ФХЦ/ПГ исследование свободных МН в плазме или фракционированных в моче является более чувствительным, чем исследование катехоламинов и ванилилминдальной кислоты [1, 3]. По данным кросс-секционных исследований, повышенный уровень 3-МТ ассо-

цирован со злокачественной ФХЦ/ПГ [3, 10]. Не существует свидетельств о том, что исследование уровня МН и 3-МТ дает возможность ранней диагностики рецидива или новых опухолевых случаев в сравнении с визуализирующими методами, но исследование МН широкодоступное, безопасное, дешевое и не требует сложных условий [23].

Замечание 1. Исследование МН и 3-МТ только у пациентов с повышением артериального давления или адренергическими симптомами при динамическом наблюдении не обосновано, так как вышеуказанные признаки и симптомы имеют низкую чувствительность и специфичность для прогнозирования рецидива и новых опухолевых случаев [16].

Замечание 2. У пациентов, прооперированных по поводу биохимически неактивной опухоли, в последующем может развиваться биохимически активная опухоль, что особенно относится к пациентам с генетической патологией [1, 25].

Р. 4.2. Мы предлагаем ежегодное исследование уровня хромогранина А в плазме у пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, с нормальным уровнем МН, 3-МТ и повышенным уровнем хромогранина А для скрининга локального или метастатического рецидива и новых опухолевых случаев (+ООО).

Обоснование. ФХЦ/ПГ с мутацией гена SDHB могут сопровождаться нормальным уровнем МН в плазме крови и повышенным — хромогранина А [26]. По имеющимся сведениям, уровень хромогранина А варьирует на фоне химиотерапии у пациентов со злокачественными ФХЦ [27]. Однако первое исследование было кросс-секционным, в нем не сообщались уровни 3-МТ, а во втором — уровни МН. Вероятно, исследование уровня хромогранина А может являться альтернативным биохимическим тестом у пациентов с ФХЦ/ПГ и нормальным уровнем МН и 3-МТ.

Р. 4.3. Мы предлагаем проведение топической диагностики один раз в 1–2 года у пациентов с биохимически неактивной ФХЦ/ПГ для скрининга локального или метастатического рецидива и новых опухолевых случаев. (+ООО)

Обоснование. В случае отсутствия доступных биохимических маркеров единственным методом обследования являются визуализирующие тесты. Неизвестно, какой метод визуализации наилучший. Для минимизации радиационного облучения методом выбора является МРТ грудного, брюшного и тазового отделов. Также неизвестен оптимальный временной интервал между исследованиями в периоде динамического наблюдения. Следовательно, рекомендованный временной интервал один раз в 1–2 года является условным.

Замечание. Вышесказанное в основном относится к пациентам с ПГ головы и шеи.

5.5. Специфические состояния

Беременность. Хотя беременность и роды могут спровоцировать острые сердечно-сосудистые события у пациенток с ФХЦ/ПГ [28], неизвестно, влияет ли беременность на рост опухоли или метаболизм катехоламинов. Женщинам, прооперированным по поводу ФХЦ/ПГ и планирующим беременность, должны быть предложены анализы для исключения новых опухолевых случаев.

Пожилые и ослабленные пациенты. Принимая во внимание абсолютные риски (см. раздел 4.2 и таблицу), пациентам, прооперированным по поводу ФХЦ/ПГ с низкой ожидаемой продолжительностью жизни, обследование на предмет новых опухолевых случаев не кажется целесообразным.

6. Предложения для дальнейших исследований

Данные, собранные для формирования данного руководства, являются предварительными. Требуется дополнительная информация: средняя продолжительность периода после хирургического вмеша-

тельства до возникновения нового опухолевого случая, эффективность скрининговых тестов и польза ранней диагностики бессимптомных новых случаев.

Требуется процедура Каплана-Мейэра для оценки новых случаев при спорадической и генетической ФХЦ/ПГ, а также распределения новых случаев на метастатические рецидивы и новых опухоли. Данная оценка может быть проведена с помощью долговременных исследований с участием пациентов с задокументированной полной резекцией первичной опухоли, прошедших полное генетическое обследование и не требующих больших затрат на динамическое наблюдение. Подобные исследования могут предоставить клинические, биохимические, визуализирующие и опухолевые характеристики, ассоциированные с рецидивами, и позволить индивидуализировать наблюдение. Учитывая небольшую распространенность опухолей из хромоаффинной ткани, требуется создание международных регистров и сотрудничество для совершенствования практических рекомендаций по динамическому наблюдению этих пациентов.

Литература

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. & Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014 99 1915–1942. (doi:10.1210/jc.2014-1498)
2. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU & Eng C. 2004 World Health Organization classification of tumours. In Pathology and Genetics of Tumour of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press, 147–158.
3. Eisenhofer G & Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma // Clinical Chemistry 2014 60 1486–1499. (doi:10.1373/clinchem.2014.224832)
4. Favier J, Amar L & Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. Nature Reviews // Endocrinology 2015 11 101–111. (doi:10.1038/nrendo.2014.188)
5. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas // Cancer Research 2003 63 5615–5621.
6. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I & Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma // Endocrine-Relat-

- ed Cancer 2007 14 569–586. (doi:10.1677/ERC-07-0074)
7. Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 3822–3828. (doi:10.1210/jc.2007-0709)
 8. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma // *Hormone and Metabolic Research* 2012 44 385–389. (doi:10.1055/s-0031-1301339)
 9. Cascon A, Comino-Mendez I, Curras-Freixes M, et al. Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene // *Journal of National Cancer Institute* 2015 107 djv053.
 10. Eisenhofer G, Lenders JW, 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 // *European Journal of Cancer* 2012 48 1739–1749. (doi:10.1016/j.ejca.2011.07.016)
 11. Capatina C, Ntali G, Karavitaki N & Grossman AB. The management of head-and-neck paragangliomas // *Endocrine-Related Cancer* 2013 20 R291–R305. (doi:10.1530/ERC-13-0223)
 12. Rafat C, Zinzindhoue F, Hernigou A, et al. Peritoneal implantation of pheochromocytoma following tumour capsule rupture during surgery // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 E2681–E2685. (doi:10.1210/jc.2014-1975)
 13. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M & Winkler A. Reporting results of cancer treatment // *Cancer* 1981 47 207–214. (doi:10.1002/1097-0142(19810101)47:1:207::AID-CNCR2820470134O3.0.CO;2-6)
 14. 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 // *Archives of Surgery* 2006 141 1199–1205. (doi:10.1001/archsurg.141.12.1199)
 15. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV & Pacak K & North American Neuroendocrine Tumour Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumour Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumours: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer // *Pancreas* 2010 39 775–783. (doi:10.1097/MPA.0b013e3181eb4f0)
 16. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I & Corvol P. Tumour recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation // *Hypertension* 1997 29 1133–1139. (doi:10.1161/01.HYP.29.5.1133)
 17. Dekkers OM & Burman P & ESE Clinical Committee. ESE guidelines, why and how. *European Journal of Endocrinology* 2015 173 E1–E2. (doi:10.1530/EJE-15-0625)
 18. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines. 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables // *Journal of Clinical Epidemiology* 2011 64 383–394. (doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026)
 19. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JWM, et al. MANAGEMENT OF ENDCRINE DISEASE: Recurrence or new tumors after complete resection of phaeochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Endocrinology* 2016 In press. (doi:10.1530/EJE-16-0189)
 20. Wu D, Tischler AS, Lloyd RV, et al. Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score // *American Journal of Surgical Pathology* 2009 33 599–608. (doi:10.1097/PAS.0b013e318190d12e)
 21. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in phaeochromocytoma and paraganglioma // *Endocrine-Related Cancer* 2014 21 405–414. (doi:10.1530/ERC-13-0530)
 22. Rufini V, Treglia G, Castaldi P, Perotti G & Giordano A. Comparison of metaiodobenzylguanidine scintigraphy with positron emission European Journal of Endocrinology Clinical Practice Guideline P F Plouin and others ESE guidelines on PPGL follow-up 174:5 G9. www.eje-online.org tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review // *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013 57 122–133.
 23. Willemsen JJ, Ross HA, Lenders JW & Sweep FC. Stability of urinary fractionated metanephrines and catecholamines during collection, shipment, and storage of samples // *Clinical Chemistry* 2007 53 268–272. (doi:10.1373/clinchem.2006.075218)
 24. van Hulsteijn LT, Kaptein AA, Louisse A, Smit JW & Corssmit EP. Avoiding and nonexpressing: coping styles of patients with paragangliomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 3608–3614. (doi:10.1210/jc.2013-1340)
 25. Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL-EVA Investigators // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 E162–E173. (doi:10.1210/jc.2012-2975)
 26. Zuber S, Wesley R, Prodanov T, et al. Clinical utility of chromogranin A in SDHx-related paragangliomas // *European Journal of Clinical Investigation* 2014 44 365–371. (doi:10.1111/eci.12245)
 27. Rao F, Keiser HR & O'Connor DT. Malignant pheochromocytoma. Chromaffin granule transmitters and response to treatment // *Hypertension* 2000 36 1045–1052. (doi:10.1161/01.HYP.36.6.1045)
 28. Oliva R, Angelos P, Kaplan E & Bakris G. Pheochromocytoma in pregnancy: a case series and review // *Hypertension* 2010 55 600–606. (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147579)