

ВНУТРИГРУДНЫЕ НЕХРОМАФФИННЫЕ ПАРААНГЛИОМЫ

Проф. А. К. ФЛОРИКЯН

INTRATHORACIC NON-CHROMOPHINOUS PARAGANGLIOMAS

A. K. FLORIKIAN

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены современные воззрения на патогенез, клиническая, морфологическая характеристика, описаны диагностика и лечение редко встречающихся новообразований средостения — внутригрудных нехромаффинных параанглиом (хемодектом).

Ключевые слова: новообразование средостения, хемодектома, клиника, диагностика, лечение.

Modern ideas about the pathogenesis as well as clinical, morphological characteristics of a rare neoplasm of the mediastinum, intrathoracic non-chromophinous paragangliomas (chemodectomas) are presented. The diagnosis and treatment are described.

Key words: mediastinal neoplasms, chemodectomas, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

Внутригрудные нехромаффинные параанглиомы (хемодектомы) — опухоли, исходящие из клеток хеморецепторов или хеморецепторных телец. По классификации ВОЗ, эти опухоли включены в группу параанглиом и гламусных опухолей [1]. Существуют многочисленные синонимы такой опухоли: зернистоклеточная, альвеолярная опухоль, карциноид, нехромаффинная параанглиома, опухоль каротидного тельца, аортально-гламуса, хемодектома и др. Близость клеток параанглиом к нервным клеткам и волокнам свидетельствует не только об их генетическом, но и о функциональном родстве. Предполагается, что нехромаффинные параанглиомы секретируют полипептидные гормоны, не являющиеся катехоламинами [2–4].

Впервые о медиастинальной хемодектоне сообщил Stouf в 1749 г., (по К. Т. Овнатанзи, В. М. Кравец), термин «хемодектома» был предложен Mulligon в 1950 г. на основании изучения подобных опухолей у собак, а уже к 1990 г. был описан 61 случай хемодектом средостения [5].

В нашей стране больше всего больных с нехромаффинными параанглиомами наблюдалось в торакальном отделе Института онкологии АМН Украины. По данным В. Д. Захарычева с соавт. [6], с 1967 по 2004 г. здесь лечились 16 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом нехромаффинной параанглиомы средостения.

Хемодектомы — редко образующиеся опухоли, не достигающие больших размеров, локализуются преимущественно в переднем средостении, где источником их развития являются аортальные тельца, расположенные над дугой аорты у боковой поверхности плечеголовной артерии, на передней боковой поверхности левой части дуги аорты, в углу между артериальным прото-

ком и нисходящей дугой аорты, между легочной артерией и восходящей дугой аорты у места отхождения левой коронарной артерии. [7]. Однако параанглиомы могут располагаться и в заднем средостении, об этом впервые сообщил Miller еще в 1924 г. О локализации параанглиом и в других отделах средостения сообщают И. П. Дедков, В. Д. Захарычев, [8], Н. Stanulla [2], J. H. Hughes et al. [3], L. Mancini, F. Roncaroli [9], T. Shono et al. [10] и другие авторы. По их данным, хемодектомы, располагающиеся в заднем и в других отделах средостения, возникают из рассеянных хеморецепторов, параанглиом, не имеющих патогенной анатомической локализации.

Все авторы отмечают, что гистологическая структура хемодектом весьма вариабельна при однотипной локализации. В зависимости от группировки клеток, количества стромы и сосудов выделяют альвеолярный (альвеолярно-трабекулярный), трабекулярный, ангиоматозный и солидный варианты параанглиом. В одной и той же опухоли могут сочетаться все варианты, однако обычно преобладает один тип [11–13].

Хемодектома встречается с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин, причем в основном у лиц молодого возраста, хотя встречается и в детском, и в старческом возрасте.

Клинические проявления хемодектомы средостения зависят от ее гормональной активности, локализации и способности к инфильтративному росту. При нехромаффинной несекретирующей параанглиоме, характеризующейся инкапсулированным ростом, клинические симптомы, как правило, минимальны. У большинства больных заболевание выявляется случайно при профилактических обследованиях либо при РКТ или МРТ по поводу других заболеваний [14, 15].

Из субъективных симптомов, по поводу которых пациенты обращаются за медицинской помощью, отмечаются боль в груди, за грудиной, в области сердца, одышка при физической нагрузке. По мнению K. Chatti et al. [16], эти проявления связаны с тем, что кровоснабжение хемодектомы переднего средостения осуществляется в основном ветвями коронарных артерий.

Злокачественные формы параанглиом средостения встречаются относительно редко. В клинической симптоматике опухоли, локализующейся в переднем средостении, превалирует компрессионный синдром, включая синдром верхней полой вены. И. П. Дедков, В. Д. Захарычев [8], B. Shapiro et al. [17], B. E. Baysal et al. [18], P. Nwose et al. [19], K. Chatti [16] и другие исследователи отмечают, что критерий злокачественности параанглиом основывается больше на клиническом прогрессировании заболевания, нежели на гистологической картине.

Редко возникают и метастазы злокачественной параанглиомы — в 5–10% наблюдений, причем относительно поздно [2]. Вначале опухоль метастазирует в регионарные лимфатические узлы, затем происходит быстрое метастазирование. Q. Liu et al. [20] обнаружили корреляционную зависимость между выраженностью сосудистой сети опухоли и способностью ее к инвазивному росту. При хорошо развитой сосудистой сети новообразование увеличивается быстрее и приводит к раннему вовлечению в патологический процесс окружающих тканей и органов. В связи с этим авторы считают, что ангиогенез опухоли может быть использован для оценки вероятности озлокачествления хемодектомы и прогноза заболевания.

Для диагностики хемодектом используют в основном различные рентгенологические методы, в том числе РКТ и МРТ, позволяющие определить наличие патологической тени в средостении, преимущественно в передневерхнем его отделе.

Размеры, форма и локализация новообразования во многом зависят от характера его роста — инфильтративного (злокачественного) или инкапсулированного (доброкачественного). При доброкачественных нехромаффинных параанглиомах рентгенологическое исследование, как правило, выявляет односторонне расположенную парамедиастинальную тень округлой или несколько продолговатой формы, средней интенсивности, с ровными, четкими контурами. На рентгенограмме, произведенной в боковой проекции, или на томограммах хемодектомы определяется вблизи дуги аорты, в переднем или переднесреднем отделах средостения. Для злокачественных параанглиом рентгенологически характерно расширение срединной тени в верхнем отделе за грудиной, по средней линии; контуры тени нечеткие, местами неровные.

В настоящее время наиболее информативным методом диагностики нехромаффинных параанглиом является КТ и МРТ, которые позволяют определить истинное месторасположение

опухоли, вовлечение в злокачественный процесс окружающих тканей и жизненно важных органов средостения.

При определении злокачественной природы заболевания P. Nwose et al. [19], S. Mukherjee et al. [4], J. Pac-Ferrer et al. [1] большое значение придают сцинтиграфии с ¹²³I- или ¹³¹I-метайодбензилгуанидином (МЖВГ-сцинтиграфия). Авторы отмечают, что МЖВГ накапливается в злокачественной параанглиоме значительно быстрее, чем в доброкачественной, обеспечивая диагностический критерий дифференцировки этих опухолей.

Как и при всех новообразованиях средостения, для решения вопроса о прогнозе и разработке тактики лечения все авторы придают большое значение морфологической характеристике хемодектомы. С этой целью предлагают игловую биопсию или медиастиноскопию [7, 19, 21], отмечая, однако, их низкую диагностическую значимость. Так, по данным А. В. Захарычева с соавт. [6], ни в одном из заключений цитологического исследования материала опухоли, полученного методом игловой биопсии, не было оснований даже предположить наличие параанглиомы: преобладали заключения о наличии злокачественной эпителиальной опухоли или тимомы. Аналогичные результаты были получены и нами при толстоигольчатой биопсии у двух больных с нехромаффинной параанглиомой.

Что касается лечения этих параанглиом, то все авторы едины во мнении, что оно должно быть хирургическим, за исключением злокачественных форм заболевания с отдаленными метастазами. Однако при инфильтративном росте хемодектомы и инвазии ее в крупные сосуды средостения, сердце, трахею радикальное удаление новообразований невозможно или сопряжено с техническими трудностями и риском возникновения тяжелых интраоперационных осложнений. Так, С. F. Andrade et al. [7] описали наблюдения тяжелейшего внутриплеврального кровотечения, остановленного только тампонадой плевральной полости, которое возникло при выделении параанглиомы, располагающейся в аортопульмональном окне, а K. S. Williams et al. [22] приводят случай параанглиомы среднего средостения, локализованной интраперикардиально, плотно сращенной с аортой у основания правой коронарной артерии. Выделение невыявленной опухоли осложнилось острым массивным кровотечением объемом до 4 л.

Интересно отметить, что, в отличие от многих новообразований средостения, при хирургическом лечении параанглиом продолжительность жизни больных не зависит от радикальности оперативного вмешательства. По данным И. П. Дедкова и других авторов [6, 8, 9, 23, 24], продолжительность жизни оперированных в среднем составляет от 3 до 13 лет, вместе с тем Н. Tomita et al. [25] приводят наблюдение больного, который после частичного удаления злокачественной параанглиомы средостения жил в течение 17 лет без

признаков прогрессирования опухолевого процесса; L. Mancini, F. Roncaroli [9], S. Mori et al. [24] сообщают о пациентах, которые жили 27 и 25 лет соответственно после полного удаления инвазивных нехромоаффинных параганглиом. Другая группа авторов [3, 10 и др.] наблюдали развитие метастазов после полного удаления опухоли через 7–14 мес.

До настоящего времени в литературе дискутируется вопрос о роли лучевой терапии (ЛТ) при неоперабельных параганглиомах. Одни авторы считают ее эффективной и рекомендуют использовать облучение в комплексном лечении при злокачественных хемодектомах [6, 8], другие [25] — считают ее неэффективной. Столь противоречивые суждения, по мнению А. В. Захарычева с соавт. [6], обусловлены разнообразием гистологических типов параганглиом и умеренной чувствительностью опухоли к ЛТ.

У большинства пациентов, которым ЛТ проводилась в качестве неадьювантного или самостоятельного лечения, было отмечено прогрессирование опухолевого роста. Лишь одна больная после пробной торакотомии и предоперационной ЛТ жила более 3 лет, еще одна пациентка после палиативного удаления опухоли с пред- и послеоперационным облучением средостения прожила 21 мес [6].

Что касается применения химиотерапии (ХТ) при злокачественных параганглиомах, то по этой проблеме в литературе имеются единичные и противоречивые сообщения. Большинство авторов используют ХТ при метастатических формах заболевания [25–27]. Так, А. Argiris et al. [27], применяя ХТ циклофосфамидом, доксорубицином, декарбазином, отмечали выраженное клиническое улучшение, однако рентгенологического изменения опухоли не было выявлено. После ХТ у этого пациента в течение 24 мес не наблюдалось прогрессирования заболевания.

Наибольший опыт лечения больных с нехромоаффинными параганглиомами в нашей стране накоплен в Институте онкологии АМН Украины — 16 наблюдений с 1967 по 2004 г. [6]. Из 16 пациентов с параганглиомами только двум проведено радикальное оперативное вмешательство (ОВ), 4 — комбинированное лечение (ЛТ + ОВ), 7 — консервативное (ОВ + ХТ, или ОВ + ЛТ, или только ЛТ), а 3 из 16 больных — комплексное лечение (ХТ + ЛТ + ОВ + ЛТ, или ХТ + ОВ, или ОВ + ХТ + ЛТ). Авторы отмечают умеренную чувствительность нехромоаффинных параганглиом к ЛТ.

Значительно лучшие результаты лечения больных со злокачественными параганглиомами наблюдались при использовании ХТ. Особенно эффективным оказалось применение внутриартериальной региональной полихимиотерапии с использованием ее несколькими блоками, включающими цисплатин, циклофосфамид, винкристин, декарбазин, а у некоторых больных — с дополнительным

назначением доксорубина. Такая терапия приводила к улучшению клинической симптоматики, уменьшению медиастинального компрессионного синдрома и рентгенологически регистрируемого размера опухоли. В связи с этим авторы [6] заключают, что регионарная внутриартериальная ХТ — метод выбора в предоперационном лечении больных со злокачественными нехромоаффинными параганглиомами средостения.

Мы наблюдали четырех больных с гистологически подтвержденным диагнозом хемодектомы. Все пациенты (3 мужчин и 1 женщина) были молодого возраста. У двух человек опухоли были выявлены при профилактическом флюорографическом исследовании, при поступлении в клинику эти пациенты жалоб не предъявляли. Остальные больные, направленные в клинику с диагнозом «опухоль средостения» отмечали тупые, ноющие боли за грудиной, субфебрильную температуру, одышку, учащенное сердцебиение, у пациентки наблюдалась одутловатость лица, шеи, небольшая цианотичность кожных покровов головы, шеи и нежный рисунок подкожных вен верхней половины туловища. Трое больных подверглись хирургическому вмешательству, а один с параганглиомой размером 4 × 5 см, расположенной в среднем отделе переднего средостения, отказался от предложенной операции и был направлен в Институт медрадологии для проведения консервативного лечения. Двум больным с инкапсулированными опухолями размером от 5 до 7 см без инфильтрации в окружающие крупные сосуды, легкое, перикард, подтвержденной РКТ, произведены радикальные хирургические вмешательства с последующей ХТ. Больной, у которой была выявлена большая злокачественная параганглиома, выполнена палиативная операция. Приводим наше наблюдение.

Больная Д., 27 лет (ист. болезни № 967), поступила в клинику института с жалобами на сухой кашель, одышку, усиливающуюся при ходьбе, затруднение при глубоком вдохе, боли за грудиной, в области сердца, периодическое повышение температуры до высоких цифр, исхудание. Больной себя считает в течение 4 мес. Более 2 мес проводилось лечение, вначале в поликлинике, а затем в стационаре по поводу «астматического бронхита». Согласно записи рентгенолога, у больной установлено «... некоторое расширение легочного рисунка в прикорневой области». Проводимое лечение оказалось неэффективным; состояние больной ухудшалось; появилась одутловатость лица и шеи, что трактовалось врачами как аллергическая реакция на проводимую медикаментозную терапию, в связи с чем она была выписана и направлена в поликлинику к аллергологу для продолжения лечения. При повторном рентгенологическом обследовании обнаружена опухоль, занимающая почти все переднее средостение. При гистологическом исследовании материала, полученного при тонкоигольной биопсии в поликлинике, обнаружена «эпителиальная тимома». Рентгенологическое обследование в клинике выявило двустороннее расширение срединной тени, которое занимало верхние

и средние отделы переднего средостения, сливающиеся с проекцией сердца. Контуры новообразования полициклически, местами нечеткие. В других органах и системах патологические изменения не обнаружены. Заключение патогистологического исследования (толстоигольная биопсия): элементы нехромаффинной злокачественной параганглиомы.

Больная была прооперирована. Доступ — полная срединная стернотомия. Выявлена опухоль, занимающая почти все переднее средостение и распространяющаяся в обе плевральные полости. Верхняя граница опухоли находится высоко, в проекции плечеголовных вен, нижняя — в средних отделах перикарда. При выделении опухоли из окружающих тканей ее капсула вскрылась. Представилась масса буро-красного, местами — коричневатого цвета, разделенная сероватыми прослойками, местами с обильным содержанием сосудистой сети и мелких полостей с гомогенным, желто-коричневым содержимым. С большими техническими трудностями удалось удалить опухоль с резекцией левой плечеголовной вены и части перикарда. На стенке верхней полой вены оставлена часть капсулы хемодектомы. Во время выделения опухоли дренировано средостение и вскрыты обе плевральные полости. Размеры удаленной опухоли: 18 × 12 × 10 см. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной после операции проведено несколько сеансов противоопухолевой ХТ с использованием винкристина, цисплатина циклофосфида, дакарбазина, этопозида. Обследована через 9 мес после операции. Рецидива опу-

холи не выявлено. Жалоб не предъявляет. Работает на прежней работе журналисткой.

Итак, нехромаффинные параганглиомы, опухоли, исходящие из клеток параганглиев, встречаются большей частью у лиц молодого возраста, одинаково часто как у мужчин, так и у женщин. Преимущественная их локализация — передний отдел верхней и средней части средостения, область дуги аорты и крупных венозных сосудов. Доброкачественные хемодектомы, как правило, имеют небольшие размеры (5–7 см), инкапсулированы, растут медленно, длительно протекают без клинической симптоматики. Для злокачественной параганглиомы характерны быстрый инфильтративный рост, инвазия в близлежащие органы и ткани средостения, высокая плотность васкуляризации, выраженная клиническая симптоматика вплоть до медиастинально-компрессионного синдрома.

В большинстве случаев злокачественные параганглиомы умеренно чувствительны к ЛТ, которая оказывает палиативный лечебный эффект. Противоопухолевая ХТ оказывает рентгенологическое действие, особенно региональная внутриартериальная ХТ приводит к клиническому и рентгенологическому улучшению, в связи с чем ее следует широко применять в предоперационном лечении больных со злокачественными нехромаффинными параганглиомами.

Л и т е р а т у р а

1. Mediastinal paraganglioma irrigated by coronary vessels in a patient with atypical chest pain / J. Pac-Ferrer, N. Uribe-Etxebarria, J. C. Rumbero et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg.— 2003.— Vol. 24 (4).— P. 662–664.
2. Stanulla H. Intrathoracal nonchromaffin paragangliomas (chemodectomas) (author's transl) // Zentr. Allg. Pathol.— 1982.— Vol. 126 (1–2).— P. 151–156.
3. Primary intrathyroidal paraganglioma with metachronous carotid body tumor: report of a case and review of the literature / J. H. Hughes, S. El-Mofty, D. Sessions, H. Liapis // Pathol. Res. Pract.— 1997.— Vol. 193 (11–12).— P. 791–796; discussion 797–799.
4. Mukherjee S., Chosh A. K., Mullick R. N. Left sided cervical and thoracic malignant extra-adrenal pheochromocytoma // J. As. Physicians India.— 2002.— Vol. 50.— P. 1079–1081.
5. Aortic-pulmonary chemodectoma (non-chromaffin paraganglioma). A propos of a case which followed an adrenal pheochromocytoma / G. Zalzman, J. P. Gamondes, R. Loire et al. // Rev. Mai. Respir.— 1990.— Vol. 7 (3).— P. 283–286.
6. Захарычев В. Д., Ганул А. В., Галахичи К. А. Внутригрудные нехромаффинные параганглиомы // Онкология.— 2005.— № 1.— С. 79–85.
7. Nonfunctioning paraganglioma of the aortopulmonary window / C. F. Andrade, S. M. Camargo, M. Zanchet et al. // Ann. Thorac. Surg.— 2003.— Vol. 75 (6).— P. 1950–1951.
8. Дедков И. П., Захарычев В. Д. Первичные новообразования.— К.: Здоров'я.— 1982.— 174 с.
9. Mancini L., Roncaroli F. Malignant paraganglioma of the posterior mediastinum with 27 years follow-up // Pathologica.— 1997.— Vol. 89 (2).— P. 184–188.
10. Stono T., Sakai H., Minami Y. Paraganglioma of cerinary bladder: a case report and review of the Yapanese literature // Vrol. Int.— 1999.— Vol. 62 (2).— P. 102–105.
11. Polytopic manifestations of paragangliomas. Diagnosis, differential diagnosis and indications for therapy / J. Hoffmann, S. M. Krober, U. Hahn et al. // Cancer.— 1997.— Vol. 79 (2).— P. 398–402.
12. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison / S. Maurea, A. Cuocolo, J. C. Reynolds et al. // J. Nucl. Med.— 1996.— Vol. 40 (4).— P. 365–371.
13. Familial paragangliomas: the emerging impact of molecular genetics on evaluation and management / P. H. Bikhazi, E. Roeder, A. Attai et al. // Am. J. Otol.— 1999.— Vol. 20 (5).— P. 639–643.
14. Magnetic resonance imaging findings of a nonfunctional mediastinal paraganglioma with an unusual presentation / G. Sanin-Akyar, I. Erden, C. Yagci et al. // Eur. Radiol.— 1997.— Vol. 7 (7).— P. 1114–1116.
15. LaGuette J., Matias-Guiu X., Rosai J. Thyroid paraganglioma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases // Am. J. Surg. Pathol.— 1997.— Vol. 21 (7).— P. 748–753.

16. Aorticopulmonary paraganglioma. Acasereport / K. Chatti, K. Nouira, W. Said et al. // *Rev. Pneumol. Clin.*— 2003.— Vol. 59 (5 Pt 1).— P. 317–320.
17. Malignant paraganglioma of the prostate: case report, depiction by meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and review of the literature / B. Shapiro, E. Gonzales, A. Weissman et al. // *J. Nucl. Med.*— 1997.— Vol. 41 (1).— P. 36–41.
18. Fine mapping of an imprinted gene for familial non-chromaffin paragangliomas, on chromosome 1 Iq22 / B. E. Baysal, J. E. Fair, W. S. Rubinstein et al. // *Am. J. Hum. Genet.*— 1997.— Vol. 60 (1).— P. 121–132.
19. Mediastinal paraganglioma. A case report / P. Nwose, J. M. Galbis, O. Okafor, W. Toire // *Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 1998.— Vol. 46 (6).— P. 376–379.
20. Tumor angiogenesis in pheochromocytomas and paragangliomas / Q. Liu, G. Djuricin, E. D. Staren et al. // *Surgery.*— 1996.— Vol. 120 (6).— P. 938–942.
21. *Rana R. S., Dey P., Das A.* Fine needle aspiration cytology of extra-adrenal paragangliomas // *Cytopathol.*— 1997.— Vol. 8 (2).— P. 108–113.
22. *Williams K. S., Temeck B. K., Pass H. I.* Intrapericardial pheochromocytoma complicated by massive intraoperative hemorrhage // *Southern. Med. J.*— 1994.— Vol. 87 (11).— P. 1164–1167.
23. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a report of 24 cases of the French Society of Pediatric / Y. Perel, M. Schlumberger, G. Marguerite et al. // *Oncol. Pediatr Hematol. Oncol.*— 1997.— Vol. 14 (5).— P. 413–422.
24. A case of metastatic extra-adrenal pheochromocytoma 12 years after surgery / S. Mori, T. Okura, Y. Kitami et al. // *Hypertens Res.*— 2002.— Vol. 25 (1).— P. 141–144.
25. *Tomita H., Vkmashita H., Tamald N.* Malignant paraganglioma with intracranial metastasis: a case report // *No Shinkei Geka.*— 1996.— Vol. 24 (11).— P. 1045–1048.
26. Combination chemotherapy for malignant paraganglioma / S. Kimura, M. Iwu, T. Fukuda et al. // *Intern. Med.*— 1997.— Vol. 36 (1).— P. 35–39.
27. *Argiris A., Mellof A., Spies S.* PET scan assessment of the chemotherapy response in mefosfatic paraganglioma // *Am. J. Clin. Oncol.*— 2003.— Vol. 26 (6).— P. 563–566.

Поступила 04.12.2008