

В.Д. Захарычев<sup>1</sup>  
 А.В. Ганул<sup>2</sup>  
 А.В. Семиволос<sup>2</sup>  
 М.С. Кретевиц<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

<sup>2</sup>Национальный институт рака, Киев, Украина

#### Ключевые слова:

средостение, злокачественная нехромаффинная параганглиома (хемодектома), диагностика, хирургическое лечение, комплексное лечение, химиотерапия, лучевая терапия.

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НЕХРОМАФФИННЫЕ ПАРАГАНГЛИОМЫ СРЕДОСТЕНИЯ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ

**Обоснование и цель:** нефункционирующие или нехромаффинные параганглиомы (хемодектомы) средостения являются редкими опухолями с выраженным морфологическим полиморфизмом. Уточненная дооперационная диагностика этих опухолей очень сложна и возможна лишь при гистологическом или иммуногистохимическом исследовании биопсийного или операционного материала. Для злокачественных параганглиом характерны инвазивный рост, инфильтрация в пограничные структуры, способность к метастазированию. **Объект и методы:** мы располагаем опытом диагностики нехромаффинных параганглиом с внутригрудной локализацией и лечения 26 больных с данной патологией, из которых у 24 опухоли локализовались в переднем, у 1 — в заднем средостении и у 1 — в полости перикарда. **Результаты:** в отличие от преобладающего мнения о доброкачественном течении этих опухолей, у 25 наблюдавшихся нами пациентов морфологически была подтверждена злокачественная параганглиома. Радикальные операции выполнены у 13 пациентов, паллиативные — 2. Впервые применена внутриартериальная регионарная химиотерапия как в качестве неоадьювантного, так и самостоятельного лечения. **Выводы:** противоопухолевая химиотерапия оказывает выраженное лечебное действие; наиболее эффективно комплексное лечение с неоадьювантной химиолучевой терапией.

## ВВЕДЕНИЕ

Параганглиома (ПГ) — опухоль, исходящая из ткани нервных гребешков симпатических и парасимпатических параганглиев. По классификации Всемирной организации здравоохранения ПГ включены в группу параганглиом и гломусных опухолей. Термин «нехромаффинная параганглиома» применяют главным образом по отношению к опухолям из нехромаффинных параганглиев. Эти опухоли называют также зернистоклеточной, альвеолярной опухолью, карциноидом, хемодектомой. Злокачественная парасимпатическая ПГ (злокачественная хемодектома) характеризуется медленным ростом и поздним метастазированием. Близость клеток ПГ к нервным клеткам и волокнам свидетельствует не только об их генетическом, но и функциональном родстве. Предполагается, что нехромаффинные ПГ секретируют полипептидные гормоны, не являющиеся катехоламинами.

Наиболее часто их выявляют в области каротидного гломуса, яремной ямки, орбиты, в спинномозговом канале, забрюшинном пространстве. Вместе с тем имеются сообщения о более редкой их локализации: щитовидная железа, мочевого пузыря, предстательная железа, подвздошная область, легкое, сердце, средостение [2–4, 9, 22–24]. Особенностью этих опухолей считается их способность к мультифокальному росту [7, 8, 13, 21]. Чаше эти опухоли

идиопатические, но в литературе описаны семейные случаи, которые составляют 7–9% от всех ПГ, наследуются они по аутосомно-доминантному типу [19, 21]. В этой связи должно быть рекомендовано клиническое и рентгенологическое обследование родственников пациента [19].

Внутригрудные ПГ, локализующиеся преимущественно в средостении, — редкие опухоли, отличаются сложностью дооперационной диагностики и выбора адекватного метода лечения при наличии распространенного инфильтрирующего роста. Размер и локализация ПГ средостения варьиabельны, они нередко достигают больших размеров, преимущественная локализация этих опухолей — переднее средостение, где источником их развития являются парааортальные парасимпатические ганглии [1]. Однако имеются сообщения о локализации ПГ в заднем средостении, происходящих, по видимому, из паравертебральной цепочки симпатических ганглиев [2, 9, 17].

Микроскопическое строение ПГ любой локализации однотипно. В зависимости от группировки клеток, количества стромы и сосудов выделяют альвеолярный (альвеолярно-трабекулярный), трабекулярный, ангиоматозный и солидный варианты ПГ. Эти варианты часто сочетаются в одной и той же опухоли, но обычно один из них является преобладающим.

Злокачественный вариант опухоли, по распространенному мнению, встречается редко, характеризуется выраженным инфильтрирующим ростом [17, 21, 25]. Метастазы злокачественной ПГ появляются относительно поздно, вначале в регионарных лимфатических узлах, затем быстро наступает гематогенное метастазирование. Описаны наблюдения пациентов со злокачественными ПГ с наличием множественных органных метастазов, включая легкие, печень, кости, головной мозг, орбиты [15, 24, 25].

По мнению В. Vaysal и соавторов, критерий злокачественности ПГ основывается на клиническом прогрессировании заболевания более, чем на гистологической картине [7]. ПГ без клеточной атипии может распространяться гематогенным путем в регионарные лимфатические узлы или отдаленные органы, хотя метастазы выявляют редко. Группа американских авторов [16] исследовали ангиогенез при феохромоцитоме и ПГ и пришли к заключению, что выраженная сосудистая сеть опухоли коррелирует с их способностью к инвазивному росту и что ангиогенез опухоли может быть использован для оценки вероятности злокачественного поведения ПГ.

При наличии в средостении нехромаффинной несекретирующей ПГ, характеризующейся локальным ростом, клинические проявления опухоли обычно минимальные и заболевание выявляют случайно при компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), проводимых по поводу других заболеваний [12, 18, 21].

Выбор лечебной тактики при нехромаффинных ПГ средостения обусловлен конкретными объективными данными. Радикальное хирургическое удаление остается стандартом лечения из-за угрозы прогрессирующего роста опухоли и низкой чувствительности к химиотерапии (ХТ) или лучевой терапии (ЛТ) [26].

Основываясь на анализе собственного многолетнего клинического опыта и данных литературы, мы поставили задачу дать оценку результатам различных лечебных подходов и определить оптимальный метод лечения пациентов со злокачественными ПГ средостения, а также выделить основные прогностические факторы изучаемой категории пациентов.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении торакальной онкологии Национального института рака с 1968 по 2012 г. находились под наблюдением 26 больных с ПГ внутригрудной локализации, из которых 25 — с образованием в средостении (24 — в переднем, 1 — в заднем).

Отмечено примерно одинаковое распределение больных по полу — 14 женщин и 12 мужчин. Возраст пациентов колебался от 14 до 74 лет. Все больные прошли полное клиническое обследование с широким применением инструментальных методов, включая КТ, эндоскопическое, функциональное и цитоморфологическое исследования. Диагности-

ческие операции (парастернальная медиастинотомия, торакотомия, биопсия увеличенных периферических лимфатических узлов) выполнены у 13 больных. У 10 из них верифицирована злокачественная ПГ. Трансторакальная пункционная биопсия опухоли для цитологического исследования произведена у 13 пациентов.

Хирургическое вмешательство предпринято у 17 пациентов, из них у 12 операция была составным этапом комплексного или комбинированного лечения, у 3 — самостоятельным лечением, у 2 — закончилась пробной торакотомией. Комбинированное лечение, включавшее предоперационную ЛТ и операцию, проведено 6 пациентам. Комплексное лечение, проведенное 6 больным, включало неоадьювантную ХТ, у 3 — в сочетании с ЛТ. У 5 из этих пациентов применена методика регионарного внутриартериального введения противоопухолевых химиопрепаратов. Больным с наличием отдаленных метастазов проводили паллиативное лечение: 4 — ЛТ, 5 — самостоятельную полихимиотерапию (ПХТ).

Дистанционную ЛТ проводили с использованием аппаратов «РОКУС-АМ» или «Тератрон-Элит 80» с источником излучения  $Co^{60}$ ; разовая очаговая доза — 2,0 Гр, суммарная очаговая доза — до 40,0 Гр.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство наших пациентов — 17 (65,4%) — поступили в клинику с распространенным опухолевым процессом, у 8 (30,8%) выявлены дистантные метастазы (у 4 — в шейно-надключичные лимфоузлы, 4 — в легкие, плевру, 2 — в кости). Однако отдельные данные литературы свидетельствуют, что метастазы при ПГ развиваются реже — в около 5–10% случаев [8, 9].

В нашем случае больные с ПГ средостения по клиническим стадиям были распределены следующим образом: I (T1N0M0) стадия — 1, II (T2N0M0) — 5, III (T3N0M0) — 11, IV — наличие отдаленных метастазов (M1) — 8 и (T4N2M0) — 1.

Клиническая картина нехромаффинной ПГ средостения зависит от степени распространенности опухоли, ее локализации и способности к инфильтрирующему росту. При злокачественных вариантах ПГ, локализующихся в переднем средостении, преобладают симптомы компрессионного синдрома, включая синдром сдавления верхней полой вены, что отмечалось у большинства наблюдаемых нами пациентов. ПГ средостения могут быть локально инвазивными, прорастать в аорту и ее ветви, легочную артерию, перикард, сердце, что обуславливает клиническую симптоматику.

Из субъективных симптомов, наиболее часто заставляющих наших пациентов обращаться за медицинской помощью, характерны боли в груди, за грудиной в области сердца (у 23). М. Brown и соавторы описали случай выявления ПГ переднего средосте-

ния при коронарной ангиографии, произведенной по поводу атипичной боли в области сердца и одышки [7]. Кровоснабжение опухоли осуществлялось ветвями коронарных артерий.

Основным методом распознавания опухоли остается рутинное рентгенологическое исследование, позволяющее определить наличие патологической тени в средостении, преимущественно в передне-верхнем его отделе. Размеры, конфигурация и локализация тенеобразования во многом обуславливаются типом роста опухоли — инкапсулированным (доброкачественным) или инфильтрирующим (злокачественным). Для доброкачественных ПГ характерно наличие односторонне расположенной парамедиастинальной тени, округлой или несколько продолговатой формы, средней интенсивности, с ровными четкими контурами. В боковой проекции ПГ локализуются вблизи дуги аорты, занимая передний или переднесредний отделы средостения, редко — задний. Злокачественные опухоли обычно расположены за грудиной, срединно, обуславливая рентгенологически определяемое расширение срединной тени в верхнем отделе, контуры тени четкие, местами неровные.

КТ или МРТ средостения позволяют определить истинное расположение опухоли, вовлечение соседних структур и анатомических образований в патологический процесс. Специфичным исследованием для ПГ является сцинтиграфия с  $I^{123}$ - или  $I^{131}$ -метайодбензилгуанидином (МИБГ-сцинтиграфия). МИБГ накапливается значительно больше в злокачественных ПГ в отличие от доброкачественных, обеспечивая тем самым диагностический критерий дифференцировки этих опухолей [18, 26]. МИБГ-сцинтиграфия в сочетании с КТ обеспечивает анатомическую и функциональную информацию с хорошей чувствительностью (80–90%) и специфичностью (95–100%) [18].

Дооперационный диагноз верифицируют цитологическим и гистологическим исследованиями материала, полученного при игольной биопсии опухоли или при медиастиноскопии. По мнению R. Rana и соавторов, цитологические особенности достаточно убедительны при диагностике ПГ [20]. Однако при цитологическом исследовании материала пункционной биопсии опухолей 13 наших пациентов ни в одном случае не установлен правильный морфологический диагноз. Лишь у 1 пациентки при иммуногистохимическом изучении пунктата опухоли была диагностирована злокачественная ПГ.

Характер роста ПГ предопределяет возможность ее радикального удаления. По мнению большинства авторов, лечение ПГ средостения должно быть хирургическим, за исключением злокачественных вариантов с наличием отдаленных метастазов. При инфильтрирующем росте опухоли и подрастании ее к магистральным сосудам, сердцу, трахее радикальное удаление оказывается невозможным или сопряжено со значительными техническими

трудностями и возможными тяжелыми интраоперационными осложнениями. С. Andrade и соавторы описали случай ПГ, локализующейся в аортально-пульмональном окне, хирургическое удаление которой осложнилось массивным кровотечением, остановленным только тампонадой плевральной полости [5]. K.S. Williams и соавторы приводят пример ПГ среднего средостения, распространявшейся интраперикардially, плотно сращенной с аортой у основания правой коронарной артерии [27]. Выделение опухоли осложнилось острой массивной геморрагией объемом до 4 л крови.

Из 26 наших больных различные методы лечения предприняты у 24. Операции выполнены у 17 пациентов, из них радикальные операции — у 13, паллиативные — у 2 и пробные торакотомии — у 2. Из числа радикальных операций у 7 пациентов вместе с удалением опухоли произведена резекция соседних анатомических структур (легкое, перикард, левая плечеголовная вена). Лишь у 3 больных лечение ограничилось самостоятельной радикальной операцией. Из этих больных 1 прожил 34 мес и 1 находится под наблюдением после операции на протяжении 26,9 мес. Комбинированное лечение (предоперационная ЛТ и операция) проведено 6 и комплексное лечение (неоадьювантная ХТ или ХТ в сочетании с ЛТ) — 6 больным. Осложнений во время и после операций не было.

По мнению M. Brown, продолжительность жизни больных не зависит даже от радикальности удаления (полное или частичное) ПГ и составляет от 3 до 13 лет [7]. В наблюдении автора после частичного удаления ПГ средостения больной жил в течение 14 лет без прогрессирования болезни. В наблюдении L. Mancini, F. Roncaroli пациент со злокачественной ПГ средостения был жив через 27 лет после хирургического удаления опухоли [17]. Вместе с тем имеются сообщения о развитии метастазов после полного удаления опухоли спустя длительное время [20].

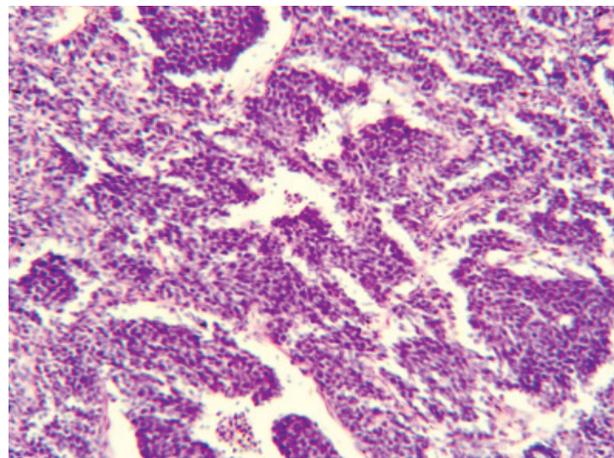
Отношение к ЛТ при неоперабельных ПГ противоречиво — от оценки метода как эффективного, позволяющего авторам [2] рекомендовать включать облучение в комбинированное лечение при злокачественных ПГ, до негативного [25]. Нам представляется возможным найти объяснение столь противоречивых суждений в разнообразии гистологических типов ПГ. Исходя из наших наблюдений, мы можем отметить умеренную чувствительность ПГ к ЛТ. У большинства больных, у которых была применена ЛТ в качестве предоперационного или самостоятельного лечения, выявлено прогрессирование опухолевого роста. Лишь 1 пациент после радикального удаления ПГ с предоперационной ЛТ наблюдается без прогрессирования опухоли в течение 5 лет 10 мес; 5 больных умерли от пролонгации заболевания в сроки от 5,5 до 48 мес, средняя продолжительность их жизни после лечения составила 32,7 мес. После пробной торакотомии с предопе-

рационной ЛТ пациентка прожила более 3 лет, еще 1 пациентка после паллиативного удаления опухоли с пред- и послеоперационным облучением средостения жила 21 мес.

О применении ХТ в лечении больных со злокачественными ПГ имеются единичные сообщения [2, 15, 25]. А. Argiris и соавторы, применяя при метастатической форме ПГ ХТ циклофосфамидом 700 мг/м<sup>2</sup> на 4-й день, доксорубицином 40 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и дакарбазином 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, отметили выраженное клиническое улучшение, но при этом не выявили значительных изменений опухоли на КТ; пациент находится под наблюдением без прогрессирования заболевания 24 мес [6]. Временное улучшение лабораторных данных и уменьшение на 20% размеров метастазов в печени в результате применения циклофосфида 700 мг/м<sup>2</sup> на 4-й день, винкристина 1 мг/м<sup>2</sup> на 3-й день и дакарбазина 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день у больного со злокачественной метастазирующей ПГ регистрировали S. Kimura и соавторы [15]. По опыту Н. Huang и соавторов, применявших этот режим ХТ у пациентов со злокачественными ПГ, получен убедительный паллиативный эффект с медианой выживаемости 3,3 года [14]. По нашим наблюдениям, позитивный непосредственный эффект и лучшие результаты безрецидивной выживаемости больных с ПГ получены при проводимом лечении, включающем ХТ. Значительное уменьшение выраженности как клинических симптомов компрессионного синдрома (включая синдром сдавления верхней полой вены), так и рентгенологически регистрируемых размеров опухоли в средостении достигнуто в результате проводимой регионарной внутриартериальной ПХТ. Злокачественная ПГ у большинства больных оказалась чувствительной к ХТ, проводимой несколькими блоками, включавшими цисплатин (50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день), циклофосфамид (700 мг/м<sup>2</sup> на 4-й день), винкристин (1 мг/м<sup>2</sup> на 3-й день) и дакарбазин (375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день); у отдельных пациентов в схему ХТ добавляли доксорубицин (40 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день) или этопозид (100 мг/м<sup>2</sup> в 1; 2; 3-й дни). Продолжительность жизни пациентов после проведенного комплексного лечения с использованием указанных химиопрепаратов составила от 23 мес до 8 лет 7 мес, 2 больных находятся под наблюдением в течение 83 и 104,6 мес. Средняя продолжительность жизни в этой группе пациентов составила 58,3 мес.

Приводим одно из наших наблюдений. **Больная М.**, 31 год, поступила в отделение опухолей органов грудной полости 03.12.2007 г. с диагнозом «опухоль средостения. Тимома?». На момент поступления больная предъявляла жалобы на сухой кашель, одышку при физической нагрузке, боль в правой половине грудной клетки, повышение температуры тела до 37,5 °С по вечерам, кожный зуд. Для верификации диагноза дважды выполняли трансторакальную пункционную биопсию опухоли средостения,

однако никакой уточняющей информации, кроме данных, указывающих на злокачественность опухоли, не получено. 06.12.2007 г. была выполнена диагностическая торакотомия справа, биопсия опухоли, катетеризация обеих внутренних грудных артерий. На основании данных патогистологического (рис. 1) и иммуногистохимического исследований, а также результатов спиральной КТ установлен клинический диагноз «злокачественная ПГ средостения». Метастазы ПГ в лимфатических узлах корня правого легкого, паратрахеальные лимфатические узлы.

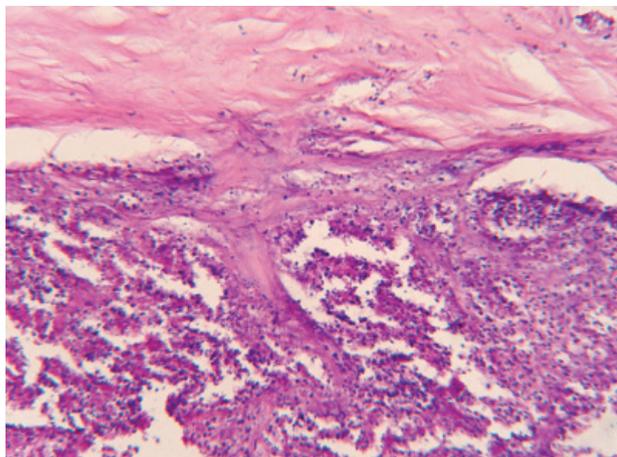


**Рис. 1.** Злокачественная низкодифференцированная опухоль — ПГ. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

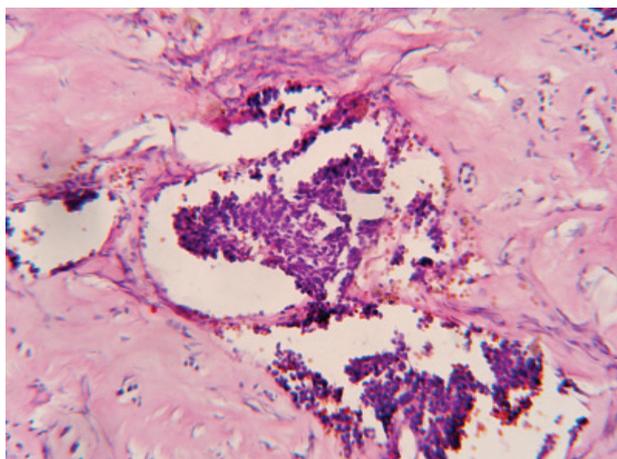
С 18.12 по 21.12.2007 г. пациентка получила цикл внутриартериальной ПХТ (цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1; 2; 3-й дни, винкристин 1 мг/м<sup>2</sup> на 3-й день). С января по май 2008 г. с интервалом в 3 нед было проведено еще 4 цикла системной ПХТ по аналогичной схеме, так как катетеры в обеих внутренних грудных артериях были тромбированы, несмотря на профилактическую гепаринотерапию. Курс ПХТ больная перенесла удовлетворительно. 26.05.2008 г. у пациентки выполнено удаление опухоли средостения с резекцией верхней доли левого легкого, резекцией перикарда, тотальной медиастинальной лимфодиссекцией. По данным патогистологического исследования удаленной опухоли — злокачественной ПГ с выраженным лечебным патоморфозом, объем жизнеспособной опухолевой ткани составил 23,7% (рис. 2, 3). Через 10 дней после операции больная выписана из клиники в удовлетворительном состоянии.

Через 3 мес, при контрольном осмотре, выявлено прогрессирование заболевания — увеличение шейно-надключичных лимфатических узлов справа размером до 1,5–2 см, солитарный метастаз в S<sub>v</sub> печени до 5 см в диаметре. Выполнена широкая лимфодиссекция шейно-надключичной области справа. В удаленных лимфоузлах подтверждено наличие метастазов злокачественной ПГ. Проведен цикл ПХТ по схеме: ифосфамид (3,0 мг/м<sup>2</sup> в 1; 2; 3-й дни) + доксорубицин (40 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день). В дальнейшем пациентка получила еще 5 циклов ПХТ по идентич-

ной схеме в областном онкологическом диспансере по месту жительства. 25.06.2009 г. больная оперирована по поводу метастаза в печень. Выполнена резекция S<sub>4</sub> печени с метастазом злокачественной ПГ. Заключение гистологического исследования: в печени, лимфоузлах разрастание низкодифференцированной опухоли — злокачественная ПГ.



**Рис. 2.** Лечебный патоморфоз в виде крупноочаговых некрозов ткани опухоли. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$



**Рис. 3.** Лечебный патоморфоз в виде крупноочаговых некрозов ткани опухоли. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 400$

В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное, данных о прогрессировании заболевания нет.

Накопленный собственный материал позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Нехромаффинная ПГ средостения развивается с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин, вне зависимости от возраста пациентов.

2. Из наблюдавшихся 26 пациентов у 25 были гистологически подтверждены злокачественные ПГ, что позволяет нам не согласиться с имеющимися в литературе утверждениями о большой редкости злокачественных вариантов ПГ средостения.

3. Уточненная дооперационная диагностика ПГ средостения очень трудна и возможна лишь при гистологическом (иммуногистохимическом) исследовании биопсийного или операционного материала опухоли.

4. Преимущественная локализация ПГ в средостении — передний отдел, верхний этаж, в области дуги аорты и магистральных венозных стволов средостения.

5. Для злокачественных ПГ средостения характерным является инфильтрирующий рост, врастание в соседние анатомические структуры, высокая плотность васкуляризации, быстрый рост опухоли и способность к метастазированию.

6. Большинство гистологических вариантов злокачественной ПГ средостения умеренно чувствительны к ионизирующему облучению. ЛТ оказывает паллиативный лечебный эффект.

7. Противоопухолевая ХТ, включающая цисплатин, винкристин, дакарбазин, циклофосфамид, оказывает выраженное лечебное действие на большинство вариантов злокачественной ПГ. Регионарная внутриартериальная ХТ является методом выбора в качестве предоперационного лечения при злокачественной ПГ средостения.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедков ИП, Захарычев ВД. Первичные новообразования средостения. Киев, «Здоров'я», 1982. 176 с.
2. Захарычев ВД, Ганул АВ, Галахин КА и др. Внутригрудные нехромаффинные параганглиомы (хемодектомы). Онкология 2005; 7 (1): 79–85.
3. Кармазовский ГГ, Коростелев АН, Дубова ЕА, Туманова УН. Параганглиома сердца. Хирургия 2011; 1: 61–64.
4. Седых СА, Тепляков ВВ, Епифанов СВ и др. Диагностика и лечение злокачественной параганглиомы подвздошно-поярковой области. Сиб онкол журн 2009; 36 (6): 78–82.
5. Andrade CF, Camargo SM, Zachet M, et al. Nonfunctioning paraganglioma of the aortopulmonary window. Ann Thorac Surg 2003; 75 (6): 1950–1.
6. Argiris A, Mellot A, Spies S. PET scan assessment of chemotherapy response in metastatic paraganglioma. Am J Clin Oncol 2003; 26 (6): 563–6.
7. Baysal BE, Farr JE, Rubinstein WS, et al. Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffin paragangliomas, on chromosome 11q22. Am J Hum Genet 1997; 60 (1): 121–32.
8. Brown ML, Zayas GE, Abel MD, et al. Mediastinal Paragangliomas: The Mayo Clinic Experience. Ann Thorac Surg 2008; 86: 946–51.
9. Cha R, Rainear K, Paczolt E, Mahapatro D. Cardiac paraganglioma in New Jersey. N J Med 1997; 94 (7): 35–7.
10. Gonias S, Goldsy R, Matthay KK, et al. Phase II study of high-dose [131 j] metaiodobenzylguanidine therapy for patient with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol 2009; 27 (25): 4162–8.
11. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (1): 5–9.
12. Ilias I, Pecack K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 (2): 479–91.
13. Hoffmann J, Krober SM, Hahn U, et al. Polytopic manifestations of paragangliomas. Diagnosis, differential diagnosis and indications for therapy. Cancer 1997; 79 (2): 398–402.
14. Huang H, Abraham J, Hung E, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. Cancer 2008; 113 (8): 2020–28.
15. Kimura S, Iwai M, Fukuda T, et al. Combination chemotherapy for malignant paragangliom. Intern Med 1997; 36 (1): 35–9.

16. Liu Q, Djuricin G, Staren ED, *et al.* Tumor angiogenesis in pheochromocytomas and paragangliomas. *Surgery* 1996; **120** (6): 938–42.
17. Mancini L, Roncaroli F. Malignant paraganglioma of the posterior mediastinum with 27 years follow-up. *Pathologica* 1997; **98** (2): 184–8.
18. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, *et al.* Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. *J Nucl Med* 1996; **40** (4): 365–71.
19. Perel Y, Schlumberger M, Marguerite G, *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a report of 24 cases of the French Society of Pediatric Oncology. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; **14** (5): 413–22.
20. Rana RS, Dey P, Das A. Fine needle aspiration cytology of extra-adrenal paragangliomas. *Cytopathology* 1997; **8** (2): 108–13.
21. Rao AB, Koeller KK, Adair CF. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999; **19**: 1605–32.
22. Shapiro B, Gonzales E, Weissman A, *et al.* Malignant paraganglioma of the prostate: case report, depiction by meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and review of the literature. *J Nuc Med* 1997; **41** (1): 36–41.
23. Shono T, Sakai H, Minami Y, *et al.* Paraganglioma of urinary bladder: a case report and review of the Japanese literature. *Urol Int* 1999; **62** (2): 102–5.
24. Stanulla H. Intrathoracal nonchromaffin paragangliomas (chemodectomas) (author's transl). *Zentralbl Allg Pathol* 1982; **126** (1–2): 151–6.
25. Tomita H, Yamashita H, Tamaki N. Malignant paraganglioma with intracranial metastasis: a case report. *No Shinkei Geka* 1996; **24** (11): 1045–8.
26. Wald O, Shapira OM, Murar A, Ishar U. Paraganglioma of the mediastinum: challenges in diagnosis and surgical management. *J Cardiovasc Surg* 2010; **5**: 19–23.
27. Williams KS, Temeck BK, Pass HI. Intrapericardial pheochromocytoma complicated by massive intraoperativ hemorrhage. *Southern Med J* 1994; **87** (11): 1164–7.

## MEDIASTINAL MALIGNANT NON-CHROMAFFIN PARAGANGLIOMAS: DIAGNOSIS AND CHOICE OF TREATMENT

V.D. Zakharychev, A.V. Ganul, A.V. Semsvolos,  
M.S. Krotevitch

**Summary. Objectiv:** thoracic mediastinal non-chromaffin paragangliomas are very rare tumors. They can arise from chemoreceptor at multiple sites throughout the body. The diagnosis was provided by the histological examination of the surgical specimen. **Patients and methods:** the paper presents the personal experience of the authors in the examination and treatment of 26 patients with mediastinal paraganglioma, 25 of them were malignant. **Conclusion:** it was the first experience to put into practice the intraarterial selective combined chemotherapy with significant clinical effect. Total resection after intraarterial chemotherapy is the best approach to the treatment of malignant paragangliomas.

**Key words:** mediastinum, non-chromaffin paraganglioma (chemodectoma), diagnostics, surgical excision, chemotherapy, radiotherapy.

### Адрес для переписки:

Захарычев В.Д.  
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика  
E-mail: zakharychev41@mail.ua

Получено: 03.07.2013