

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ
ФГБУ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР» МИНЗДРАВА РОССИИ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Утверждены на научно-практической конференции Общества специалистов
по опухолям головы и шеи, г. Санкт-Петербург, 28 июня 2013 года*

Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы

Национальные клинические рекомендации

Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines

Утверждены на научно-практической конференции Общества специалистов по опухолям головы и шеи, г. Санкт-Петербург, 28 июня 2013 года

СОСТАВ ЭКСПЕРТНОЙ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения России:

Абдулхабирова Ф.М., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Румянцев П.О., Трошина Е.А., Тюльпаков А.Н., Фадеев В.В.

ГУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина” РАМН: Бржезовский В.Ж.,

Кропотов М.А., Любченко Л.Н., Мудунов А.М., Подвизников С.О., Поляков В.Г., Романов И.С., Субраманиан С., Тюляндин С.А.

ФГБУ “Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена”

Министерства здравоохранения России: Ольшанский В.О., Решетов И.В.

ФГБУ “Медицинский радиологический научный центр” Министерства здравоохранения России:

Абросимов А.Ю., Ильин А.А., Исаев П.А., Медведев В.С., Румянцева У.В.

Городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы: Махсон А.Н.

ГБОУ ДПО “Российская медицинская академия последипломного образования”: Бондаренко В.О.

ФГБУ “Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова” Министерства

здравоохранения России: Ветшев П.С.

ГУЗ “Московский областной онкологический диспансер”: Глезеров Э.А.

ФГБУ “Медико-генетический научный центр” РАМН: Залетаев Д.В.

ФГУЗ “Клиническая больница № 83” ФМБА России: Иванов Ю.В.

ГУЗ “Московский городской клинический онкологический диспансер №1”: Кожанов Л.Г., Солдатов И.В.

ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова”:

Харнас С.С.

ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Министерства здравоохранения России: Барчук А.С.,

Берштейн Л.М.

Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГБУ “Национальный медико-хирургический центр

им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения России: Бубнов А.Н., Слепцов И.В., Черников Р.А.

ГБОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова”

(Санкт-Петербург): Гринева Е.Н.

СПбГУЗ “Городской клинический онкологический диспансер”: Манихас Г.М.

ГБОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет”:

Романчишен А.Ф.

ФГАОУ ВПО “Федеральный Балтийский университет им. Иммануила Канта”: Коренев С.В.

ГУЗ “Алтайский краевой онкологический диспансер”: Вихлянов И.В.

ГУЗ “Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер”: Гащенко А.Д.

ГУЗ “Иркутский областной онкологический диспансер”: Дворниченко В.В.

ГБОУ ВПО “Уральская государственная медицинская академия”: Кияев А.В.

ГБОУ ВПО “Челябинская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения

России: Привалов В.А., Яйцев С.В.

ФГБУ “Ростовский НИИ онкологии” Министерства здравоохранения России: Светицкий П.В.

ГУЗ “Клинический онкологический диспансер Республики Татарстан”: Хасанов Р.Ш.

БУЗ Омской области “Клинический онкологический диспансер”: Цветаев В.А.

НИИ онкологии СО РАМН: Чойнзонов Е.Л.

МБУЗ г. Новосибирска “Городская клиническая больница №1”: Шевченко С.П.



Ванушко Владимир Эдуардович – 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: vanushko@hotmail.com

Использованные сокращения:

АКТГ – адренокортикотропный гормон
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон
КТ – компьютерная томография
РЭА – раково-эмбриональный антиген
МРТ – магнитно-резонансная томография
МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы
МЭН – множественная эндокринная неоплазия

СКГ – С-клеточная гиперплазия
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ПТГ – паратиреоидный гормон
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩЖ – щитовидная железа

Цель и статус рекомендаций

Представленные клинические рекомендации объединяют мнения членов рабочей группы по ключевым и наиболее спорным проблемам диагностики и лечения МРЩЖ, которые сложились в отечественной клинической практике. В рабочую группу вошли специалисты, работающие в различных лечебных и научно-исследовательских учреждениях.

Этот документ не является официально утвержденным различными структурами Министерства здравоохранения РФ. Представленные в нем положения носят рекомендательный характер.

Основные предпосылки для создания рекомендаций:

- отсутствие единых подходов к диагностике и лечению МРЩЖ;
- необходимость адаптации ряда современных международных клинических рекомендаций, вышедших в последние годы, положения которых по ряду важных событий существенно отличаются от клинической практики, сложившейся в РФ;
- необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению МРЩЖ, что нашло отражение в составе рабочей группы (онкологи, эндокринологи, эндокринные хирурги, радиологи, патоморфологи, генетики).

Наследственный и спорадический МРЩЖ – редко встречающаяся (примерно 3–4% от всех тиреоидных карцином), достаточно сложная для лечения злокачественная опухоль. Этот факт ограничивает проведение широкомасштабных клинических исследова-

ований. МРЩЖ посвящено немало публикаций, однако при этом в своем большинстве они отражают преимущественно узкие клинические аспекты, что, опять же, затрудняет общий анализ накопленных результатов. Специалисты рабочей группы на основании имеющихся в литературе данных с позиции доказательной медицины разработали клинические рекомендации, объединив их с клиническим опытом и знаниями экспертов.

В основу национальных клинических рекомендаций легли документы, разработанные и одобренные следующими организациями: Американской тиреоидологической ассоциацией, Американской академией оториноларингологии и хирургии опухолей головы и шеи, Американской национальной онкологической сетью, Американской ассоциацией клинических эндокринологов, Американской ассоциацией эндокринных хирургов, Американским колледжем эндокринологов, Тиреоидологической ассоциацией Азии и Океании, Британской ассоциацией эндокринной хирургии и хирургии щитовидной железы, Британской ассоциацией онкологии головы и шеи, Европейским эндокринологическим обществом, Европейской ассоциацией эндокринных хирургов, Европейской тиреоидологической ассоциацией, Международной ассоциацией эндокринных хирургов, Тиреоидологическим обществом Латинской Америки.

Основными принципами формирования экспертной рабочей группы являлись: клинический опыт в диагностике и лечении МРЩЖ, отсутствие устоявшихся непоколебимых взглядов по ряду принципиальных проблем в этой области онкологии и тиреоидологии и готовность идти на компромисс.

1. ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА МРЦЖ

1.1. Предоперационное обследование при подозрении на МРЦЖ должно включать определение базального уровня кальцитонина, РЭА, кальция (ионизированного и/или общего), исследование мутации *RET*.

1.2. При наличии интактной ЩЖ уровень базального кальцитонина должен быть интерпретирован в пределах референсных значений для взрослых с учетом пола. У мужчин верхняя граница референсного интервала для базального кальцитонина выше на 10–15 пг/мл. Ввиду недостаточного количества данных об интервале нормальных значений сывороточного кальцитонина у детей до 3 лет (он выше, чем у взрослых) необходимо с осторожностью интерпретировать результаты у детей младшего возраста.

1.3. Незначительное повышение уровня сывороточного кальцитонина может быть выявлено в разных клинических ситуациях, включая СКГ, почечную недостаточность, аутоиммунный тиреоидит. Повышение уровня кальцитонина может также встречаться при внетиреоидных нейроэндокринных опухолях и у носителей гетерофильных антител.

1.4. Исследование уровня базального кальцитонина рекомендовано всем пациентам с предоперационным диагнозом опухолевой патологии ЩЖ (рак щитовидной железы, фолликулярная опухоль). При умеренном повышении уровня базального кальцитонина (менее 100 пг/мл) показано определение стимулированного уровня кальцитонина. Уровень кальцитонина ≥ 100 пг/мл, базальный или стимулированный, является подозрительным на наличие МРЦЖ, в этом случае необходимо дополнительное обследование и последующее лечение.

1.5. Порядок проведения пробы определения стимулированного уровня кальцитонина: в связи с возможными побочными эффектами тест проводится в стационарных условиях, в положении больного лежа, строго натошак. После забора крови из вены с целью определения уровня базального кальцитонина внутривенно болюсно вводят глюконат кальция из расчета 2,5 мг (0,27 мл 10% раствора) на 1 кг массы тела. При весе пациента более 70 кг вводят 20 мл 10% раствора

глюконата кальция. Стимулированный уровень кальцитонина определяется через 5 мин после введения раствора.

1.6. Пациентам с МРЦЖ показано **обязательное обследование** на предмет обнаружения **феохромоцитомы**. Для исключения феохромоцитомы может использоваться любая из следующих методов:

- отрицательный тест на наличие *RET*-мутации и отсутствие данных в семейном анамнезе;
- нормальный уровень свободных метанефрина и норметанефрина в плазме крови или суточной моче;
- отсутствие патологических изменений надпочечников по данным КТ или МРТ.

При МРЦЖ в рамках синдрома МЭН 2 описаны феохромоцитомы исключительно надпочечниковой локализации, в связи с чем обследование для выявления внеабдоминальной локализации этой опухоли не показано.

1.7. Предоперационное УЗИ шеи показано всем пациентам, у которых данные ТАБ или уровень кальцитонина являются диагностическими или подозрительными для МРЦЖ.

1.8. Предоперационная КТ шеи и органов грудной клетки и трехфазная КТ печени с контрастным усилением или МРТ с контрастным усилением показаны всем пациентам с МРЦЖ при наличии регионарных метастазов в лимфатические узлы (N1) или при уровне сывороточного кальцитонина >400 пг/мл.

1.9. ФДГ ПЭТ и визуализация рецепторов к соматостатину **не рекомендуются** как рутинные методы **для первоначального скрининга** на предмет выявления метастазов МРЦЖ у пациентов, у которых данные ТАБ и/или уровень кальцитонина являются диагностическими или подозрительными на наличие МРЦЖ.

2. ПЕРВИЧНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МРЦЖ

2.1. При местно-ограниченном распространении

2.1.1. Минимальным объемом операции у пациентов с обоснованным подозрением или наличием МРЦЖ при отсутствии обшир-

ной местной инвазии первичной опухоли, метастазов в шейные лимфатические узлы по данным физикального обследования или УЗИ, а также при отсутствии отдаленных метастазов является **тотальная тиреоидэктомия с профилактическим удалением центральной группы лимфатических узлов (VI уровень)**.

*В настоящий момент необходимость выполнения **профилактических боковых лимфодиссекций** у пациентов с метастазами в лимфоузлы VI уровня и/или с большими первичными опухолями **подвергается сомнению**. Это связано с отсутствием биохимической ремиссии у большого числа пациентов после подобных операций.*

*У 50% больных при дооперационном уровне базального или стимулированного кальцитонина более 300 пг/мл и при размере первичной опухоли более 1 см, которым были выполнены профилактические расширенные вмешательства, не отмечается излечение по критерию биохимической ремиссии – **базальный и стимулированный кальцитонин менее 10 пг/мл**. При наличии опухоли более 4 см и предоперационном уровне базального или стимулированного кальцитонина более 3000 пг/мл только у 10% таких пациентов удается достигнуть нормального уровня кальцитонина менее 10 пг/мл после операции.*

2.1.2. Пациентам с МРЩЖ и метастатическим поражением центральных (VI уровень) лимфатических узлов при отсутствии метастазов в лимфатических узлах боковых треугольников шеи (по данным УЗИ) и отдаленных метастазов показана тиреоидэктомия с удалением центральной группы лимфатических узлов.

2.1.3. Пациентам с МРЩЖ и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов центральной и боковой зон лимфооттока, при отсутствии отдаленных метастазов или наличии единичных отдаленных метастазов, показана тиреоидэктомия с удалением центральных (VI уровень) и боковых групп (IIA, III, IV, V уровни) лимфатических узлов шеи.

2.1.4. При распространенных отдаленных метастазах показано менее агрессивное хирургическое вмешательство с приоритетом гарантированного сохранения речи, глотания, функции околощитовидных желез. Расширенная хирургическая тактика в подобных случаях не оказывает положительного влияния на прогноз, но при этом существенно снижает качество жизни пациентов. Показания и объем хирургического вмешательства должны оцениваться индивидуально.

2.1.5. Пациентам, у которых диагноз МРЩЖ был поставлен после гемитиреоидэктомии, необходимо провести генетическое исследование на наличие мутации *RET*, определить уровень базального и стимулированного кальцитонина и выполнить УЗИ шеи. Повторная операция – удаление остатков ЩЖ с удалением центральной группы лимфоузлов шеи (VI группа) – показана в следующих случаях:

- мультицентрический рост опухоли;
- СКГ;
- экстратиреоидное распространение опухоли;
- опухолевая ткань в крае резекции;
- подозрение на опухоль в контралатеральной доле ЩЖ по данным УЗИ;
- подозрение на метастазы в центральных или боковых лимфатических узлах шеи по данным УЗИ;
- наличие мутации *RET*;
- семейный анамнез синдрома МЭН 2;
- увеличение уровня кальцитонина в послеоперационном наблюдении (см. ниже).

2.2. При обширном местном распространении опухолевого очага или при наличии множественных отдаленных метастазов

Большинству пациентов показана тиреоидэктомия с удалением центральной группы лимфатических узлов шеи (VI уровень) и, при необходимости, удаление лимфатических узлов боковых треугольников шеи. Тем не менее при обширном местном распространении процесса или множественных отдаленных метастазах хирургическое лечение должно быть выполнено с паллиативными

целями. При этом необходимо минимизировать риск осложнений, снижающих качество жизни пациента, таких как гипопаратиреоз, и сохранить нормальную речевую функцию и глотание. В дальнейшем в отношении таких пациентов необходимо рассмотреть вопрос о применении других паллиативных циторедуктивных методов лечения. При врастании опухоли в возвратный гортанный нерв показания к расширенному оперативному вмешательству с односторонней резекцией нерва остаются дискуссионными. У пациентов с локально-инвазивным процессом и прорастанием опухоли в трахею, щитовидный хрящ и/или пищевод предпочтение желательнее отдавать органосберегающим вмешательствам (“бреющие” и боковые резекции указанных органов), обеспечивающим большую продолжительность и лучшее качество жизни больных.

2.2.1. При обширном местном или отдаленном распространении МРЦЖ более приемлемой является щадящая хирургическая тактика, выполняемая с целью локального ограничения процесса и сохранения речи, глотания и функции околощитовидных желез.

2.2.2. У пациентов с большим количеством отдаленных метастазов паллиативное хирургическое лечение необходимо проводить в случае болевого синдрома или компрессии трахеи. При отсутствии симптомов, снижающих качество жизни, возможно наблюдение с отсрочкой хирургического вмешательства (до возникновения этих симптомов).

3. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ

3.1. Пациентам с МРЦЖ после тиреоидэктомии показана заместительная терапия левотироксином с целевым диапазоном уровня ТТГ в пределах от 0,5 до 2,5 мЕд/л. Левотироксин назначается в полной заместительной дозе на первые сутки после операции из расчета 1,6–1,7 мкг на 1 кг массы тела. Супрессивная терапия не показана.

3.2. После хирургического лечения для определения исходов и планирования долговременного ведения пациентов с МРЦЖ должны быть использованы:

- послеоперационная стратификация риска с использованием протокола TNM;
- оценка уровня базального кальцитонина;
- при отсутствии биохимической ремиссии – оценка времени удвоения уровня базального кальцитонина и РЭА.

3.3. После операции уровень опухолевых маркеров (кальцитонина и РЭА) необходимо впервые исследовать через 2–3 мес.

3.4. Основным критерием биохимической ремиссии считается **базальный уровень кальцитонина менее 10 пг/мл, который при стимуляции глюконатом кальция увеличивается не более чем в два раза.**

3.5. При низком послеоперационном уровне базального кальцитонина риск персистенции МРЦЖ расценивается как **минимальный**. При изолированном повышении стимулированного кальцитонина (при низком базальном уровне) вероятность персистенции заболевания крайне мала и не может быть обнаружена методами топической диагностики. В этой связи **при низком послеоперационном уровне базального кальцитонина** выполнение каких-либо других методов исследований **нецелесообразно**.

3.6. В случае достижения полной клинической и биохимической ремиссии после хирургического лечения рекомендовано пожизненное наблюдение пациентов с ежегодной оценкой уровня сывороточного базального кальцитонина.

После хирургического лечения невысоким, но определяемым считается уровень кальцитонина менее 150 пг/мл. Такой уровень может быть ассоциирован только с местно-распространенным процессом. Отдаленные метастазы в данной ситуации возможны, однако при подобном уровне кальцитонина они единичные, обычно небольшого размера и, как правило, трудно верифицируемы. Достоверно повышенным уровнем кальцитонина после хирургического лечения считается значение выше 150 пг/мл. Чем выше уровень кальцитонина, тем больше вероятность отдаленных метастазов.

3.7. Если после операции уровень кальцитонина незначительно повышен (менее

150 пг/мл), показаны УЗИ шеи, КТ шеи и органов грудной клетки, трехфазная КТ или МРТ печени с контрастным усилением, сцинтиграфия костей скелета, МРТ костей позвоночника и таза, ПЭТ. Хирургическое лечение регионарного рецидива заболевания без отдаленных метастазов или с минимальным числом таковых показано **при наличии патологических очагов в этих зонах по данным биопсии или визуализирующих методов** и должно включать удаление центральной (VI уровень) и боковой (уровни IIA, III, IV, V) клетчатки шеи. Удаление только макроскопически видимых метастазов в лимфатические узлы без удаления всего блока клетчатки недопустимо.

Принципы послеоперационной терапии у пациентов с достоверно высоким уровнем кальцитонина (базальный более 150 пг/мл) в значительной степени не отличаются от начальной (дооперационной) терапии. Тем не менее эти пациенты требуют контроля рецидива заболевания, часто – паллиативного лечения отдаленных метастазов. К сожалению, предлагаемые химиотерапевтические протоколы имеют ограниченную ценность, так как клиническая ремиссия достигается не более чем в 30% наблюдений, и, как правило, на короткое время. В нескольких протоколах сообщается о стабилизации заболевания. У многих больных МРЦЖ местный рецидив достаточно мал и бессимптомен, отдаленные метастазы являются бессимптомными и стабильными. Преимущества хирургического вмешательства для этих больных сомнительны – биохимическая ремиссия достигается редко, зачастую при высокой частоте операционных осложнений.

3.8. У пациентов с МРЦЖ при послеоперационном уровне кальцитонина более 150 пг/мл и бессимптомных метастазах в регионарные лимфатические узлы, а также при наличии отдаленных метастазов повторное хирургическое вмешательство не имеет известных преимуществ. Выгода повторного хирургического вмешательства должна оцениваться в каждом конкретном случае и соотноситься с риском снижения качества жизни вследствие вероятных операционных ослож-

нений. Возможно наблюдение до клинического проявления метастазов.

3.9. У пациентов с МРЦЖ при послеоперационном уровне кальцитонина более 150 пг/мл в случаях прогрессирующего местного опухолевого процесса с появлением клинических проявлений показано активное лечение (в том числе хирургическое). При наличии отдаленных симптоматических метастазов целесообразность паллиативного лечения (включая хирургическое лечение, лучевую терапию, чрескожные манипуляции, эмболизацию сосудов печени) зависит от степени и характера клинических проявлений болезни.

3.10. Пациентам с МРЦЖ **не показаны:**

- аналоги соматостатина и интерферона **для контроля опухолевого роста;**
- послеоперационная терапия радиоактивным йодом;
- рутинная цитотоксическая химиотерапия.

*При наблюдении за больными без биохимической ремиссии после тиреоидэктомии и двусторонней центральной лимфодиссекции было показано, что, если **время удвоения уровня базального кальцитонина** составляло **менее 6 мес**, то 5- и 10-летняя выживаемость отмечалась на уровне 25 и 8% соответственно; если удвоение происходило медленнее (от 6 мес до 2 лет), то выживаемость значительно увеличивалась – до 92 и 37% соответственно. Все пациенты, у которых удвоение произошло позднее 2 лет наблюдения, были живы на момент окончания исследования. Распределение больных по TNM-протоколу коррелировало с показателями выживаемости. Однако **показатель времени удвоения послеоперационного уровня кальцитонина оказался самым надежным и независимым прогностическим показателем выживания.** По некоторым данным, оценка времени удвоения кальцитонина и РЭА является еще более точным прогностическим показателем. Таким образом, рекомендовано совместное определение показателя удвоения кальцитонина и РЭА. Калькулятор времени удвоения маркеров МРЦЖ доступен на веб-сайте Американской тиреоидологической ассоциации (www.thyroid.org).*

3.11. У пациентов без биохимической ремиссии каждые 6 мес также необходимо исследовать уровень базального кальцитонина и РЭА для определения времени их удвоения.

3.12. В качестве препаратов для системной химиотерапии рекомендовано применение мультикиназных ингибиторов, которые доказали свою терапевтическую эффективность и относительную безопасность в международных исследованиях.

3.13. Системная терапия мультикиназными ингибиторами целесообразна:

- у больных с прогрессирующим (по времени удвоения маркеров) МРЦЖ;
- в случаях нерезектабельного МРЦЖ.

3.14. Системная терапия не показана:

- при асимптоматическом течении с низким уровнем метастазирования заболевания;
- медленном прогрессировании по данным визуализирующих методов;
- сроке удвоения уровней кальцитонина и РЭА более 2 лет.

Решение провести данный вид терапии может быть принято только после подробного обсуждения с пациентом.

3.15. Системное лечение пациентов с МРЦЖ оптимально проводить в высокоспециализированных медицинских центрах.

4. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ МРЦЖ

4.1. Активное лечение пациентов с нерезектабельным МРЦЖ выполняется:

- при метастатическом поражении критической локализации (головной мозг, компрессия ЦНС, дыхательных путей);
- гормональной гиперпродукции, имеющей выраженные клинические проявления;
- метастатическом поражении, угрожающем переломами костей скелета;
- выраженном болевом синдроме.

4.2. У пациентов с персистирующим МРЦЖ использование стандартных химиотерапевтических препаратов как лечение первого выбора **не показано**.

4.3. В настоящий момент в качестве препаратов для системной таргетной терапии применяется вандетаниб и кабозантиниб (рекомендованы FDA). Другие препараты из группы мультикиназных ингибиторов нахо-

дятся в стадии исследования эффективности и безопасности.

4.4. Дистанционная лучевая терапия не должна использоваться вместо хирургического лечения при наличии опухолевого очага в области шеи, который может быть удален хирургически без значительного риска снижения качества жизни больного.

4.5. Адьювантная ДЛТ шейной зоны для снижения уровня кальцитонина не показана.

4.6. При наличии солитарных метастазов в головной мозг показано хирургическое лечение. Лучевая терапия (включая стереотаксическую радиохимию) показана при невозможности хирургического лечения.

4.7. Пациентам с компрессией спинного мозга показана терапия глюкокортикоидами с обсуждением возможности выполнения хирургического вмешательства и последующей ДЛТ.

4.8. При метастатическом поражении костей скелета, угрожающем переломами, показано хирургическое лечение. При невозможности хирургического лечения – обсуждение вопроса о выполнении ДЛТ.

4.9. Лучевая терапия показана для лечения метастазов в кости, сопровождающихся болевым синдромом, когда невозможно их хирургическое удаление.

4.10. Имеющиеся данные не позволяют дать рекомендации “за” или “против” применения бисфосфонатов при МРЦЖ с костными метастазами.

4.11. Пациенты с обширным метастатическим поражением печени, ассоциированным с болевым синдромом или диареей, нуждаются в проведении активного лечения. В случае одиночных метастазов в печень показано хирургическое вмешательство. В случаях, когда очаги более 3 см, рассматривается вопрос о радиочастотной абляции или химиоэмболизации. При диссеминированных метастазах показано проведение системной терапии.

4.12. Радиотаргетная терапия радионуклидами Y^{90} и Lu^{177} , основанная на целевой доставке радиофармпрепарата к соматостатиновым рецепторам опухоли (если опухолевая экспрессия выявлена при сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом), находится

в стадии разработки и может быть показана ряду пациентов в рамках клинических исследований.

4.13. У пациентов с МРЦЖ при наличии диареи показано лечение препаратами, замедляющими моторику желудочно-кишечного тракта. В качестве альтернативы могут назначаться аналоги соматостатина, проводиться паллиативное хирургическое лечение или химиоэмболизация метастазов.

4.14. При МРЦЖ вследствие эктопической продукции опухолевыми клетками АКТГ или КРГ может развиваться синдром Кушинга (гиперкортицизм). Лечение необходимо проводить даже в условиях распространенного метастатического процесса, поскольку гиперкортицизм в значительной степени утяжеляет состояние пациента. Наиболее приемлемым и эффективным методом лечения является двусторонняя адреналэктомия.

5. ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ МРЦЖ (МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ 2 ТИПА)

МЭН 2 – это аутосомно-доминантный наследственный злокачественный синдром, который характеризуется 50%-ным риском передачи его по наследству. Причиной возникновения синдрома является мутация в гене RET.

Распространенность МЭН 2 – приблизительно 1 на 30 тыс. человек. Синдром имеет следующие подтипы:

- синдром МЭН 2А (Сиппла);
- семейная форма МРЦЖ;
- синдром МЭН 2В (Горлина).

Все три клинических подтипа МЭН 2 характеризуются наличием МРЦЖ. У пациентов с наследственными синдромами фоновым процессом, обусловленным герминальной мутацией RET, является первичная СКГ, которая прогрессирует в минимально-инвазивную медуллярную микрокарциному и в конечном счете в макроскопически определяемый МРЦЖ. При спорадических наблюдениях МРЦЖ тотальная СКГ не отмечается, местная СКГ проявляется в результате соматической мутации RET. Вторичная СКГ

описана при старении, гиперпаратиреозе, гипергастринемии и при хроническом аутоиммунном тиреоидите. Клиническое значение СКГ достаточно противоречиво, так как постановка диагноза синдрома МЭН 2 базируется на генетическом определении мутации RET.

Клиническая манифестация и синдромы, ассоциированные с RET-мутацией в рамках МЭН 2, представлены в табл. 1.

МЭН 2А. Наиболее распространенный клинический вариант синдрома МЭН 2. Типичный возраст клинической манифестации – третья и четвертая декады жизни. МЭН 2А характеризуется тремя компонентами: МРЦЖ, феохромоцитомы и ПГПТ. Примерно у 90% носителей мутации развивается МРЦЖ. Риск развития феохромоцитомы составляет до 70%, ПГПТ – 15–30%. В подавляющем большинстве случаев МЭН 2А развивается вследствие мутации в кодонах 609, 611, 618 и 620 в 10-м экзоне и, наиболее часто, в 634-м кодоне 11-го экзона RET. Мутации в 634-м кодоне RET в некоторых семьях с МЭН 2А или семейной формой МРЦЖ приводят к возникновению лихеноидного амилоидоза кожи. Герминальная мутация RET также обнаруживается в 10–40% случаев болезни Гиршпрунга (врожденное отсутствие тонкокишечной иннервации, приводящее к кишечной непроходимости в раннем детстве) и с большей частотой ассоциирована с семейными формами МРЦЖ.

Семейная форма МРЦЖ. Клинический вариант МЭН 2А, при котором манифестирует только МРЦЖ. Для доказательства того, что у родственников имеется семейная форма МРЦЖ, необходимо выявить отсутствие в семье феохромоцитомы или ПГПТ в двух или более поколениях. При заболеваемости только в одном поколении необходима настороженность в отношении риска развития феохромоцитомы (МЭН 2А).

МЭН 2В – наиболее редкая и наиболее агрессивная форма МЭН 2, при которой МРЦЖ развивается в раннем возрасте. Более чем в половине случаев причиной синдрома является вновь возникшая герминальная мутация RET. Как и МЭН 2А, МЭН 2В ассоциирован с феохромоцитомой. МЭН 2В

Таблица 1. Корреляция генотипа, фенотипа и агрессивности медуллярного рака

Мутация	Экзон	Риск АТА ^а	Риск МРЩЖ ^б	Семейная форма МРЩЖ ^с	МЭН 2А ^д				МЭН 2В ^д			
					МРЩЖ	ПГПТ	Феохромо-цитома	Кожный лихен	Болезнь Гиршпрунга	МРЩЖ	Феохромо-цитома	
R321C ^е	1	A		+	H	-	-	-	-	-	-	-
531\9 дупликация пар оснований	8	A		+	H	-	-	-	-	-	-	-
532 дупликация ^е	8	A		+	?	-	-	-	-	-	-	-
C515S ^е	8	A		+	H	-	-	-	-	-	-	-
G533C	8	A		+	H	-	R	-	-	-	-	-
R600Q ^е	10	A		+	L	-	-	-	-	-	-	-
K603E ^е	10	A		+	L	-	-	-	-	-	-	-
Y606C ^е	10	A		+	?	-	-	-	-	-	-	-
C609F\R\G\S\Y	10	B	1	+	H	L	R	R	+	-	-	-
C611R\G\F\S\W\Y	10	B	2	+	H	L	R	R	+	-	-	-
C618R\G\F\S\Y	10	B	2	+	H	L	L	L	+	-	-	-
C620R\G\F\S\W\Y	10	B	2	+	H	L	L	L	+	-	-	-
C630R\F\S\Y	11	B		+	H	R	R	R	-	-	-	-
D631Y ^е	11	B		+	?	-	-	-	-	-	-	-
633\9 дупликация пар оснований	11	B		+	H	L	L	L	-	-	-	-
C634R	11	C	2	-	H	L	H	H	-	-	-	-
C634G\F\S\W\Y	11	C	2	+	H	L	H	H	-	-	-	-
634\12 дупликация пар оснований	11	B		+	H	L	-	-	-	-	-	-
635\инсерция ELCR;T636P	11	A		+	H	-	-	-	-	-	-	-
S649L	11	A		+	L	R	-	-	-	-	-	-
K666E ^е	11	A		+	HL	-	L	L	-	-	-	-
E768D	13	A	1	+	H	R	R	R	-	-	-	-
N775 ^е	13	A		+	L	-	-	-	-	-	-	-
L790F	13	A	1	+	H	R	R	R	-	-	-	-
Y791F	13	A	1	+	H	L	R/L	L	-	-	-	-

Мутация	Экзон	Риск АТА ^a	Риск МРЩЖ ^b	Семейная форма МРЩЖ ^c	МЭН 2A ^d				МЭН 2B ^d		
					МРЩЖ	ПГПТ	Феохромо-цитома	Кожный лихен	Болезнь Гиршпрунга	МРЩЖ	Феохромо-цитома
V804L	14	A	1	+	H	L	R	-	-	-	-
V804M	14	A	1	+	H	R	R	-	-	-	-
V804M+V778I ^f	13\14	B		+	H	-	-	-	-	-	-
V804M+E805K	14	D		-	-	-	-	-	-	H	H
V804M+Y806C	14	D		-	-	-	-	-	-	H	H
V804M+S904C ^g	14\15	D		-	-	L	-	-	-	H	-
G819K ^e	14	A		+	?	-	-	-	-	-	-
R833C ^e	14	A		+	?	-	-	-	-	-	-
R844Q ^e	14	A		+	?	-	-	-	-	-	-
R866W ^e	15	A		+	H	-	-	-	-	-	-
A883F	15	D	3	-	-	-	-	-	-	H	H
S891A	15	A	1	+	H	R	R	-	-	-	-
R912P	16	A		+	L	-	-	-	-	-	-
M918T	16	D	3	-	-	-	-	-	-	H	H

^a Градация агрессивности МРЩЖ по рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации (ATA): уровень D – наивысший риск.
^b Риск агрессивности МРЩЖ по градации 7 Международного семинара по МЭН: уровень 1 – высокий риск; 2 – более высокий; 3 – наивысший.
^c При наличии (+) семейной формы МРЩЖ продолжительность заболевания и длительность жизни вариабельны. Отсутствие (-) ассоциации мутации с семейной формой МРЩЖ указывает на малую вероятность изолированного проявления МРЩЖ.
^d Фенотипическая пенетрантность признака: Н – большинство; L – меньшинство; R – редко.
^e Мутации, количество сообщений по которым ограничено.
^f Фенотип проявляется утолщением роговичной части нерва.
^g Фенотип проявляется нейролеммомами слизистой оболочки.

отличается от МЭН 2А отсутствием ПГПТ и наличием ряда пороков развития. Фенотипические признаки включают в себя костно-мышечные нарушения (марфаноподобная внешность, полая стопа, воронкообразная грудная клетка, слабость проксимальных мышц), ганглионейромы губ, переднелатеральной поверхности языка, конъюнктивы, миелинизацию роговичного нерва, ганглионейроматоз и мальформацию мочевого пузыря и интестинальный ганглионейроматоз. У двух третей пациентов развивается мегаколон – около одной трети из них нуждаются в хирургическом лечении. Менее чем у 20% детей МЭН 2В манифестирует характерным фенотипом в течение первого года жизни. Средний возраст клинической манифестации МРЦЖ составляет 10 лет, что значительно раньше, чем при МЭН 2А. Более чем у 95% пациентов с МЭН 2В определяется мутация М918Т (16-й экзон), у 2–3% имеется скрытая мутация А883F в 15-м экзоне.

Роль выявления герминальной мутации RET у пациентов с МРЦЖ

Исследование на герминальную RET-мутацию дифференцирует спорадические случаи от наследственной формы МРЦЖ. Отдельные мутации могут указывать на предрасположенность к определенному фенотипу (табл. 1) и клиническому течению. Это является важным, так как пациенту часто показано наблюдение для раннего выявления феохромоцитомы и ПГПТ. У родственников пациента существует риск развития МРЦЖ. При обнаружении мутации RET обсуждается вопрос проведения профилактической тиреоидэктомии и интраоперационной ревизии околощитовидных желез. Приблизительно у 95% пациентов с МЭН 2А и МЭН 2В и у 88% больных с семейной формой МРЦЖ удается выявить мутацию RET. Кроме того, она выявляется в 1–7% очевидных спорадических наблюдений и с высокой вероятностью обнаруживается у пациентов с многофокусным поражением ЩЖ и/или с МРЦЖ в детском возрасте.

5.1. Всем пациентам, имеющим в анамнезе данные за первичную СКГ, МРЦЖ или

МЭН 2, необходимо провести генетическое исследование для определения герминальной мутации RET.

Профилактическая тиреоидэктомия

В это понятие входит тиреоидэктомия у пациентов с отсутствием клинических проявлений МРЦЖ с доказанной RET-мутацией, без узловых образований ЩЖ более 5 мм и/или измененных лимфатических узлов по данным УЗИ. **Основная цель профилактической тиреоидэктомии – предотвращение метастазирования МРЦЖ.** Кроме того, тиреоидэктомия, выполненная до метастатического поражения лимфатических узлов, позволяет избежать проведения центральной лимфодиссекции, которая ассоциирована с более высоким риском гипопаратиреоза и повреждения возвратных гортанных нервов. Пациенты с МЭН 2, у которых выявляется пальпируемый МРЦЖ, имеют плохой прогноз в отношении полного излечения. Оптимальные сроки выполнения профилактической тиреоидэктомии определяются на основании статуса мутации RET (сведения о поврежденном кодоне), возраста больного. Некоторые пациенты с МЭН 2В, несмотря на профилактическую тиреоидэктомию, выполненную вскоре после рождения, имеют метастазы МРЦЖ.

На седьмом международном семинаре по МЭН совместно с Американской тиреоидологической ассоциацией (ATA) была разработана классификация агрессивности МРЦЖ в зависимости от характера мутации RET (табл. 1). Цель классификации состояла в том, чтобы предложить рекомендации по оптимальным срокам проведения профилактической тиреоидэктомии и необходимости и срокам скрининга феохромоцитомы:

- **Уровень D** имеет самый **высокий** риск агрессивности МРЦЖ. Данная мутация включает 883-й и 918-й кодоны и ассоциирована с наиболее ранней манифестацией заболевания, самым высоким риском метастазирования и смертности.

- **Уровень C** характеризуется **существенным** риском агрессивного течения МРЦЖ, однако меньшим, чем в группе D, и включает в себя мутации в кодоне 634.

- **Уровень В** имеет еще более низкий уровень агрессивности МРЩЖ и включает в себя мутации в 609, 611, 618, 620 и 630-м кодонах.

- **Уровень А** представляет наименьший уровень агрессивности и ассоциирован с мутациями в 768, 790, 791, 804 и 891-м кодонах.

За исключением ситуаций наименьшего риска (уровень А), пациентам с герминальной мутацией *RET* показана профилактическая тиреоидэктомия. Уровни В, С и D ассоциированы с практически абсолютной фенотипической пенетрантностью МРЩЖ в молодом возрасте и при наличии метастазирования характеризуются низким уровнем излечения и высоким уровнем смертности.

5.2. Детям с мутациями уровня D (МЭН 2В) необходимо выполнить профилактическую тиреоидэктомию как можно раньше в течение первого года жизни строго в условиях высокоспециализированной медицинской помощи. Предотвращение гипопаратиреоза, как осложнения, должно представлять первоочередную задачу. Выполнение профилактической центральной лимфаденэктомии не является обязательным этапом, за исключением следующих случаев:

- при подтвержденных метастазах в лимфатические узлы (УЗИ, ТАБ);
- размер опухоли ЩЖ более 5 мм (независимо от возраста);
- уровень базального кальцитонина более 40 пг/мл у детей старше 6 мес.

5.3. Детям с мутациями уровня С (634-й кодон) необходимо выполнить профилактическую тиреоидэктомию до 5-летнего возраста в условиях высокоспециализированной медицинской помощи. Выполнение профилактической центральной лимфаденэктомии не показано, за исключением следующих случаев:

- при подтвержденных метастазах в лимфатические узлы (УЗИ, ТАБ);
- размер опухоли ЩЖ более 5 мм (независимо от возраста);
- уровень базального кальцитонина более 40 пг/мл у детей старше 6 мес.

5.4. Пациентам с мутациями уровней А и В выполнение профилактической тиреоидэктомии может быть отложено до 5-летнего возраста при условии:

- нормального уровня базального и стимулированного кальцитонина;
- отсутствия изменений по данным УЗИ шеи (ежегодно);
- невысокой агрессивности МРЩЖ в семейном анамнезе.

5.5. При выявлении в семье мутации *RET* необходимо предложить проведение генетического исследования всем родственникам первой линии носителя мутации.

5.6. У пациентов с болезнью Гиршпрунга необходимо проводить исследование 10-го экзона на наличие мутации *RET*.

5.7. Обследование на возможное наличие феохромоцитомы должно включать в себя определение метанефрина и норметанефрина плазмы или суточной мочи. Обследование проводится:

- ежегодно с 15-летнего возраста у носителей мутации *RET*, ассоциированной с МЭН 2В и с МЭН 2А в 630-м и 634-м кодонах;
- ежегодно с 20-летнего возраста у носителей остальных мутаций *RET* при МЭН 2А.

5.8. Женщины с мутацией *RET*, ассоциированной с МЭН 2, перед планированием беременности или в случае незапланированной беременности как можно раньше должны быть обследованы на наличие феохромоцитомы.

5.9. Обследование на наличие ПГПТ должно включать в себя исследование общего или ионизированного кальция. Обследование должно проводиться:

- ежегодно с 15-летнего возраста у носителей мутации *RET* в кодонах 630 и 634;
- ежегодно с 20-летнего возраста у носителей других мутаций *RET* при МЭН 2А.

5.10. Если к моменту проведения тиреоидэктомии был поставлен диагноз ПГПТ, необходимо в процессе операции выполнить вмешательство по поводу этого заболевания. ПГПТ при МЭН 2А характеризуется мягким клиническим течением, поэтому хирургическое вмешательство может выполняться в виде удаления только визуально увеличенных желез. Возможно выполнение субтотальной паратиреоидэктомии с оставлением одной или участка одной из околощитовидных желез *in situ* или же тотальной паратиреоидэктомии. **Обязательным моментом при любом объеме операции является выполнение ауто-**

трансплантации фрагмента удаленной околощитовидной железы в мышцу предплечья.

5.11. Повторные вмешательства в области шеи у пациентов с МЭН 2А сопряжены с высоким риском развития стойкого гипопаратиреоза. Поэтому ауотрансплантация фрагмента околощитовидной железы в мышцу предплечья должна производиться при первоначальном оперативном вмешательстве.

Ограничения рекомендаций

Представленный документ не претендует на систематическое изложение всех аспектов диагностики и лечения МРЦЖ, не призван заменить руководства и учебные

пособия и носит рекомендательный характер. В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждого конкретного больного должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за его лечение.

*Работа проведена при поддержке ФЦП
“Научные и научно-педагогические кадры
инновационной России” на 2009–2013 гг.
(мероприятие 1.2.1 – I очередь), тема
ПНИР: “Оптимизация методов диагностики
и лечения нейроэндокринных опухолей”*