

Р е ш е н и е

Общества специалистов по опухолям головы и шеи

от 28 июня 2013 г., г. Санкт-Петербург

Принять проект национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы, разработанных экспертным советом ведущих отечественных специалистов, как отвечающих современным международным стандартам доказательной клинической практики и рекомендовать инициативной рабочей группе на их основе подготовить клинические рекомендации по требованиям Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы

Национальные клинические рекомендации

THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MEDULLARY THYROID CANCER

National Clinical Guidelines

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

Состав экспертной рабочей группы

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва:

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

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва:

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

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт (МНИОИ) им. П.А. Герцена» Минздрава России:

В.О. Олышанский, И.В. Решетов

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» (МРНЦ) Минздрава России, Обнинск:

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

Городская онкологическая больница № 62

Департамента здравоохранения г. Москвы:

А.Н. Махсон

Российская медицинская академия последипломного образования (РМАПО), Москва:
В.О. Бондаренко

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва: П.С. Ветшев

ГУЗ «Московский областной онкологический диспансер»: Э.А. Глезеров

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва: Д.В. Залетаев

ФГУЗ «Клиническая больница № 83» Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России, Москва: Ю.В. Иванов

ГУЗ «Московский городской клинический онкологический диспансер № 1»:

Л.Г. Кожанов, И.В. Солдатов

Первый московский государственный медицинский университет (ПМГМУ) им. И.М. Сеченова:
С.С. Харнас

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург:

А.С. Барчук, Л.М. Берштейн

Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России:

А.Н. Бубнов, И.В. Слепцов, Р.А. Черников

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (СПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова:

Е.Н. Гринева

Санкт-Петербургское учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»:

Г.М. Манихас

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия (СПб-ГПМА): А.Ф. Романчишен

ФГАОВ ВПО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград: С.В. Коренев

ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул: И.В. Вихлянов

ГУЗ «Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер»: А.Д. Гашенко

ГУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер»: В.В. Дворниченко

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Екатеринбург:

А.В. Кияев

ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава России:

В.А. Привалов, С.В. Яйцев

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» (РНИОИ)

Минздрава России: П.В. Светицкий

ГУЗ «Клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань:

Р.Ш. Хасанов

БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер»: В.А. Цветаев

Научно-исследовательский институт онкологии Сибирского отделения РАМН, Томск:

Е.Л. Чойнзонов

МБУЗ г. Новосибирска «Городская клиническая больница № 1»: С.П. Шевченко

Цель и статус рекомендаций

Представленные клинические рекомендации объединяют мнения членов рабочей группы по ключевым и наиболее спорным проблемам диагностики и лечения медулярного рака щитовидной железы (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 Российской Федерации (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 злокаче-

ственная опухоль. Этот факт ограничивает проведение широкомасштабных клинических исследований. 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 устоя-

шихся непоколебимых взглядов по ряду принципиальных проблем в этой области онкологии и тиреоидологии и готовность идти на компромисс.

1. Первичная диагностика МРЩЖ

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

1.2. При наличии интактной щитовидной железы (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 С-клеточную гиперплазию (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 (< 100 пг/мл) показано определение стимулированного уровня кальцитонина. Уровень кальцитонина ≥ 100 пг/мл, базальный или стимулированный, является подозрительным на наличие МРЩЖ, 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 > 70 кг вводят 20 мл 10 % раствора глюконата кальция. Стимулированный уровень кальцитонина определяется через 5 мин после введения раствора.

1.6. Пациентам с МРЩЖ 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 компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

При МРЩЖ в рамках синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН 2) описаны феохромоцитомы исключительно надпочечниковой локализации, в связи с чем обследование для выявления внеабдоминальной локализации этой опухоли не показано.

1.7. Предоперационное ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи показано всем пациентам, у которых данные тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) или уровень кальцитонина являются диагностическими или подозрительными для МРЩЖ.

1.8. Предоперационная КТ шеи и органов грудной клетки и 3-фазная КТ печени с контрастным усилением или МРТ с контрастным усилением показаны всем пациентам с МРЩЖ при наличии регионарных метастазов в лимфатические узлы (ЛУ) (N1) или при уровне сывороточного кальцитонина > 400 пг/мл.

1.9. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой и визуализация рецепторов к соматостатину **не рекомендуются** как рутинные методы для **первоначального скрининга** на предмет выявления метастазов МРЩЖ у пациентов, у которых данные ТАБ и/или уровень кальцитонина являются диагностическими или подозрительными на наличие МРЩЖ.

2. Первичное хирургическое лечение МРЩЖ

2.1. При местно-ограниченном распространении

2.1.1. Минимальным объемом операции у пациентов с обоснованным подозрением или наличием МРЩЖ при отсутствии обширной местной инвазии первичной опухоли, метастазов в шейные ЛУ по данным физического обследования или УЗИ, а также при отсутствии отдаленных метастазов является **тотальная тиреоидэктомия с профилактическим удалением центральной группы ЛУ (VI уровень)**.

В настоящий момент необходимость выполнения профилактических боковых лимфодиссекций у пациентов с метастазами в ЛУ 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 > 300 пг/мл и при размере первичной опухоли > 1 см, которым были выполнены профилактические расширенные вмешательства, не отмечается излечение по критерию биохимической ремиссии — **базальный и стимулированный кальцитонин < 10 пг/мл**. При наличии опухоли > 4 см и предоперационном уровне базального или стимулированного кальцитонина > 3000 пг/мл только у 10 % таких пациентов удается достигнуть нормального уровня кальцитонина < 10 пг/мл после операции.

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

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

2.1.4. При распространенных отдаленных метастазах показано менее агрессивное хирургическое вмешательство с приоритетом гарантированного сохранения речи, глотания, функции околощитовидных желез (ОЩЖ). 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 гемитЭ, 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 ЛУ шеи (VI уровень) — 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 ЛУ 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 ТЭ с удалением центральной группы ЛУ шеи (VI уровень) и, при необходимости, удаление ЛУ 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 желательно 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 МРЩЖ более приемлемой является щадящая хирургическая тактика, выполняемая с целью локального ограничения процесса и сохранения речи, глотания и функции ОЩЖ.

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 МРЩЖ после ТЭ показана заместительная терапия левотироксином с целевым диапазоном уровня тиреотропного гормона 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 долгосрочного ведения пациентов с МРЩЖ 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 < 10 пг/мл, который при стимуляции глюконатом кальция увеличивается не более чем в 2 раза.**

3.5. При низком послеоперационном уровне базального кальцитонина риск персистенции МРЩЖ 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 < 150 пг/мл. Такой уровень может быть ассоциирован только с местнораспространенным процессом. Отдаленные метастазы в данной ситуации возможны, однако при подобном уровне кальцитонина они единичны, обычно небольшого размера и, как правило, трудно верифицируемы. Достоверно повышенным уровнем кальцитонина после хирургического лечения считается значение > 150 пг/мл. Чем выше уровень кальцитонина, тем больше вероятность отдаленных метастазов.

3.7. Если после операции уровень кальцитонина незначительно повышен (< 150 пг/мл), показаны УЗИ шеи, КТ шеи и органов грудной клетки, трехфазная КТ или МРТ печени с контрастным усилением, скинтиграфия 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 IIА, III,

IV, V) клетчатки шеи. Удаление только макроскопически видимых метастазов в ЛУ без удаления всего блока клетчатки недопустимо.

Принципы послеоперационной терапии у пациентов с достоверно высоким уровнем кальцитонина (базальный > 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 МРЩЖ 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 МРЩЖ при послеоперационном уровне кальцитонина > 150 пг/мл и бессимптомных метастазах в регионарные ЛУ, а также при наличии отдаленных метастазов повторное хирургическое вмешательство не имеет известных преимуществ. Выгода повторного хирургического вмешательства должна оцениваться в каждом конкретном случае и соотнесена с риском снижения качества жизни вследствие вероятных операционных осложнений. Возможно наблюдение до клинического проявления метастазов.

3.9. У пациентов с МРЩЖ при послеоперационном уровне кальцитонина > 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 МРЩЖ 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 ТЭ и двусторонней центральной лимфодиссекции было показано, что если **время удвоения уровня базального кальцитонина составляло < 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*

но 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 МРЩЖ доступен на веб-сайте Американской тиреоидологической ассоциации (www.thyroid.org).

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

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

3.14. Системная терапия мультикиназными ингибиторами целесообразна:

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

3.15. Системная терапия не показана:

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

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

3.16. Системное лечение пациентов с МРЩЖ оптимально проводить в высокоспециализированных медицинских центрах.

4. Ведение пациентов с нерезектабельным МРЩЖ

4.1. Активное лечение пациентов с нерезектабельным МРЩЖ выполняется при:

- метастатическом поражении критической локализации (головной мозг, компрессия центральной нервной системы, дыхательных путей);

- гормональной гиперпродукции, имеющей выраженные клинические проявления;
- метастатическом поражении, угрожающем переломами костей скелета;
- выраженном болевом синдроме.

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

4.3. В настоящий момент в качестве препарата для системной таргетной терапии применяется вандетаниб. Другие препараты из группы мультикиназных ингибиторов находятся в стадии исследования эффективности и безопасности.

4.4. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) 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 радиохирургию) 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 МРЩЖ 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 > 3 см, рассматривается вопрос о радиочас-

тотной абляции или химиоэмболизации. При диссеминированных метастазах показано проведение системной терапии.

4.12. Радиотаргетная терапия радионуклидами ^{90}Y и ^{177}Lu , 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 МРЩЖ при наличии диареи показано лечение препаратами, замедляющими моторику желудочно-кишечного тракта. В качестве альтернативы могут назначаться аналоги соматостатина, проводится паллиативное хирургическое лечение или химиоэмболизация метастазов.

4.14. При МРЩЖ вследствие эктопической продукции опухолевыми клетками адренокортикотропного гормона или кортикотропина-рилизинг-гормона 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 МРЩЖ (множественные эндокринные неоплазии 2-го типа)

МЭН 2 — это аутосомно-доминантный наследственный злокачественный синдром, характеризующийся 50 % риском передачи его по наследству. Причиной возникновения синдрома является мутация в гене *RET*.

Распространенность МЭН 2 приблизительно 1 случай на 30 000 человек. Синдром имеет следующие подтипы:

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

Все 3 клинических подтипа МЭН 2 характеризуются наличием МРЩЖ. У пациентов с наследственными синдромами фоновым процессом, обусловленным герминальной мутацией *RET*, является первичная СКГ, которая прогрессирует в минимально-инвазивную медулярную микрокарциному и в конечном счете в макроскопически определяемый МРЩЖ. При спорадических наблюдениях МРЩЖ тотальная СКГ не отмечается, местная СКГ проявляется в результате соматической мутации *RET*. Вторичная СКГ описана при старении, гиперпаратиреозе, гипергастринемии и 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 таблице.

МЭН 2А — наиболее распространенный клинический вариант синдрома МЭН 2. Типичный возраст клинической манифестации — 3-я и 4-я декады жизни. МЭН 2А характеризуется тремя компонентами: МРЩЖ, феохромоцитомы и первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ). Примерно у 90 % носителей мутации развивается МРЩЖ. 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 МРЩЖ приводят к возникновению лихеноидного амилоидоза кожи. Герминальная мутация *RET* также обнаруживается в 10–40 % случаев болезни Гирипруга (врожденное отсутствие тонкокишечной иннервации, приводящее к кишечной непроходимости в раннем детстве) и с большей частотой ассоциирована с семейными формами МРЩЖ.

Семейная форма МРЩЖ — клинический вариант МЭН 2А, при котором манифестирует только МРЩЖ. Для доказательства того, что у родственников имеется семейная форма МРЩЖ, необходимо выявить отсутствие в семье феохромоцитомы или ПГПТ в 2 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 МРЩЖ 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 отличается от МЭН 2А отсутствием ПГПТ и наличием ряда пороков развития. Фенотипические признаки включают в себя костно-мышечные нарушения (марфаноподобная внешность, плоская 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 МРЩЖ составляет 10 лет, что значительно раньше, чем при МЭН 2А. Более чем у 95 % пациентов с МЭН 2В определяется мутация M918T (16-й экзон), у 2–3 % имеется скрытая мутация A883F в 15-м экзоне.

Роль выявления герминальной мутации RET у пациентов с МРЩЖ

Исследование на герминальную RET-мутацию дифференцирует спорадические случаи от наследственной формы МРЩЖ. Отдельные мутации могут указывать на предрасположенность к определенному фенотипу (см. таблицу) и клиническому течению. Это важно, так как пациенту часто показано наблюдение для раннего выявления феохромоцитомы и ПГПТ. У родственников пациента существует риск развития МРЩЖ. При обнаружении мутации RET обсуждается вопрос проведения профилактической ТЭ и интраоперационной ревизии ОЩЖ. Приблизительно у 95 % пациентов с МЭН 2А и МЭН 2В и у 88 % больных с семейной формой МРЩЖ 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 МРЩЖ в детском возрасте.

5.1. Всем пациентам, имеющим в анамнезе данные за первичную СКГ, МРЩЖ или МЭН 2, необходимо провести генетическое исследование для определения герминальной мутации RET.

Профилактическая ТЭ

В это понятие входит ТЭ у пациентов с отсутствием клинических проявлений МРЩЖ с доказанной RET-мутацией, без узловых образований ЩЖ > 5 мм и/или измененных ЛУ по данным УЗИ. Основная цель профилактической ТЭ — предотвращение метастазирования МРЩЖ. Кроме того, ТЭ, выполненная до метастатического поражения ЛУ, 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 МРЩЖ, имеют плохой прогноз в отношении полного излечения. Оптимальные сроки выполнения профилактической ТЭ определяются на основании статуса мутации RET (сведения о поврежденном кодоне), возраста больного. Некоторые пациенты с МЭН 2В, несмотря на профилактическую ТЭ, выполненную вскоре после рождения, имеют метастазы МРЩЖ.

На 7-м Международном семинаре по МЭН совместно с Американской тиреоидологической ассоциацией (АТА) была разработана классификация агрессивности МРЩЖ в зависимости от характера мутации RET (см. таблицу). Цель классификации состояла в том, чтобы предложить рекомендации по оптимальным срокам проведения профилактической ТЭ и необходимости и срокам скрининга феохромоцитомы.

• **Уровень D** имеет самый **высокий** риск агрессивности МРЩЖ. Данная мутация включает 883-й и 918-й кодоны и ассоциирована с наиболее ранней манифестаци-

ей заболевания, самым высоким риском метастазирования и смертности.

• **Уровень С** характеризуется **существенным** риском агрессивного течения МРЩЖ, 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 ТЭ. 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 ТЭ 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 ЛУ (УЗИ, ТАБ);
- размер опухоли ЩЖ > 5 мм (независимо от возраста);
- уровень базального кальцитонина > 40 пг/мл у детей старше 6 мес.

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

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

5.4. Пациентам с мутациями уровня А и В выполнение профилактической ТЭ 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 ТЭ 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 параТЭ с оставлением одной или участка одной из ОЩЖ *in situ* или же тотальной параТЭ. **Обязательным моментом при любом объеме операции является выполнение аутотрансплантации фрагмента удаленной ОЩЖ в мышцу предплечья.**

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

Ограничения рекомендаций

Представленный документ не претендует на систематическое изложение всех аспектов диагностики и лечения МРЩЖ, 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 Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (мероприятие 1.2.1 – I очередь), тема поисковой научно-исследовательской работы: «Оптимизация методов диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей»

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	ФЕО	Кожный лихен	Болезнь Гиршпрунга	МРЩЖ	ФЕО
R321G ^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	—	+	—	—
C611R/G/F/S/W/Y	10	B	2	+	H	L	R	—	+	—	—
C618R/G/F/S/Y	10	B	2	+	H	L	L	—	+	—	—
C620R/G/F/S/W/Y	10	B	2	+	H	L	L	—	+	—	—

Мутация	Экзон	Риск АТА ^a	Риск МРЩЖ ^b	Семейная форма МРЩЖ ^c	МЭН 2А ^d					МЭН 2В ^d	
					МРЩЖ	ПГПТ	ФЕО	Кожный лихен	Болезнь Гиришпрунга	МРЩЖ	ФЕО
C630R/F/S/Y	11	B		+	H	R	R	—	—	—	—
D631Y ^e	11	B		+	?	—	—	—	—	—	—
633/9 дупликация пар оснований	11	B		+	H	L	L	—	—	—	—
C634R	11	C	2	—	H	L	H	+	—	—	—
C634G/F/S/W/Y	11	C	2	+	H	L	H	+	—	—	—
634/12 дупликация пар оснований	11	B		+	H	L	—	—	—	—	—
635/инсерция ELCR; T636P	11	A		+	H	—	—	—	—	—	—
S649L	11	A		+	L	R	—	—	—	—	—
K666E ^e	11	A		+	HL	—	L	—	—	—	—
E768D	13	A	1	+	H	R	R	—	—	—	—
N777S ^e	13	A		+	L	—	—	—	—	—	—
L790F	13	A	1	+	H	R	R/L	—	—	—	—
Y791F	13	A	1	+	H	L	L	—	—	—	—
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

^aГрадации агрессивности МРЩЖ по рекомендациям АТА: уровень D — наивысший риск.

^bРиск агрессивности МРЩЖ по градации 7-го Международного семинара по МЭН: уровень 1 — высокий риск; 2 — более высокий; 3 — наивысший.

^cПри наличии (+) семейной формы МРЩЖ продолжительность заболевания и длительность жизни переменны. Отсутствие (—) ассоциации мутации с семейной формой МРЩЖ указывает на малую вероятность изолированного проявления МРЩЖ.

^dФенотипическая пенетрантность признака: H — большинство; L — меньшинство; R — редко.

^eМутации, количество сообщений по которым ограничено.

^fФенотип проявляется утолщением роговичной части нерва.

^gФенотип проявляется нейролеммомами слизистой оболочки.

Сокращения

ДЛТ — дистанционная лучевая терапия
КТ — компьютерная томография
ЛУ — лимфатические узлы
МРТ — магнитно-резонансная томография
МРЩЖ — медуллярный рак щитовидной железы
МЭН — множественная эндокринная неоплазия
ОЩЖ — околощитовидные железы

ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РЭА — раково-эмбриональный антиген
СКГ — С-клеточная гиперплазия
ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия
ТЭ — тиреоидэктомия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЩЖ — щитовидная железа