

Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»

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

Москва
2015

Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы (Проект национальных клинических рекомендаций)

Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines

СОСТАВ ЭКСПЕРТНОЙ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития 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.*

ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России: *Абросимов А.Ю., Ильин А.А., Исаев П.А., Медведев В.С., Румянцева У.В.*

ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН: *Бржезовский В.Ж., Кропотов М.А., Любченко Л.Н., Подвязников С.О., Поляков В.Г., Романов И.С., Субраманиан С., Тюляндин С.А.*

ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России: *Ольшанский В.О., Решетов И.В.*

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России: *Ильин А.А., Исаев П.А., Медведев В.С., Румянцева У.В.*

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

Российская медицинская академия последиplomного образования: *Бондаренко В.О.*

ФГБУ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития 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.*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова: *Харнас С.С.*

ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития России: *Барчук А.С., Берштейн Л.М.*

Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГБУ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России: *Бубнов А.Н., Слепцов И.В., Черников Р.А.*

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова: *Гринева Е.Н.*

ГУЗ Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер: *Манихас Г.М.*

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия: *Романчишен А.Ф.*

ФГАОУ ВПО Федеральный Балтийский университет имени Иммануила Канта: *Коренев С.В.*

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 Минздравсоцразвития России: *Привалов В.А., Яйцев С.В.*

Ростовский НИИ онкологии Минздравсоцразвития 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 Новосибирска Городская клиническая больница №1: *Шевченко С.П.*



Ванушко Владимир Эдуардович – 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ. E-mail: vanushko@hotmail.com

Использованные сокращения:

АКТГ – адренкортикотропный 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
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 и социального развития 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 исследований. МРЩЖ посвящено немало публи-

каций, однако при этом большинство из них 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 опухолями ЩЖ. 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 натощак. 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 массе тела 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 синдромов 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 на наличие 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 обширной местной инвазии первичной опухоли, метастазов в шейные лимфатические узлы по данным физикального обследования или УЗИ, а также при отсутствии отда-

ленных метастазов является **тотальная тиреоидэктомия с профилактическим удалением центральной клетчатки шеи (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 предположительным метастазированием в регионарные лимфатические узлы центральной клетчатки шеи при отсутствии изменений в боковых треугольниках шеи по данным УЗИ и при отсутствии отдаленных метастазов показана тотальная тиреоидэктомия с удалением центральной клетчатки шеи (VI уровень).

2.1.3. Пациентам с МРЩЖ и предположительным метастазированием в регионарные лимфатические узлы центральной и боковой клетчатки шеи (определяемые при УЗИ метастазы в боковых треугольниках шеи), при отсутствии отдаленных метастазов или ограниченных отдаленных метастазах показана тотальная тиреоидэктомия с удалением клетчатки центральной (VI уровень) и боковой (IIA, III, IV, V уровни) зоны шеи.

2.1.4. При наличии отдаленных метастазов показано менее агрессивное хирургическое вмешательство с целью гарантированного сохранения речи, глотания, функции

околощитовидных желез. Основной целью операции является предотвращение компрессионных симптомов.

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 – тотальная тиреоидэктомия с удалением центральной клетчатки шеи (VI уровень) – показана в следующих случаях:

- мультицентрический рост опухоли,
- С-клеточная гиперплазия,
- экстратиреоидное распространение опухоли,
- опухолевая ткань в крае резекции,
- подозрение на опухоль в контралатеральной доле ЩЖ по данным УЗИ,
- подозрение на метастазы в центральной или боковой клетчатке шеи по данным УЗИ,
- наличие мутации *RET*,
- семейный анамнез синдрома МЭН 2,
- увеличение уровня кальцитонина при послеоперационном наблюдении (см. ниже).

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

*Большинству пациентов показаны **тотальная тиреоидэктомия, удаление клетчатки центральной зоны шеи (VI уровень) и, при необходимости, удаление клетчатки боковых треугольников шеи**. Тем не менее при обширном местном распространении процесса или обширных 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 прорастании опухолевыми массами возвратного гортанного нерва*

ва показания к расширенному оперативному вмешательству с односторонней резекцией нерва остаются дискуссионными. У пациентов с местно-инвазивным процессом и прорастанием трахеи, щитовидного хряща и/или пищевода необходимость применения расширенного оперативного вмешательства рассматривается с учетом ожидаемой продолжительности жизни.

2.2.1. При обширном местном или отдаленном распространении МРЩЖ более приемлемой является щадящая хирургическая тактика, выполняемая с целью локального ограничения процесса, с сохранением 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 динамическое наблюдение с отсрочкой хирургического вмешательства (до возникновения этих симптомов).

3. Послеоперационное ведение

3.1. Пациентам с МРЩЖ 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 оперативного 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 уро-**

вень 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 МРЩЖ расценивается как **минимальный**. При изолированном повышении стимулированного кальцитонина (при низком базальном уровне) вероятность персистенции заболевания настолько мала, что не может быть обнаружена методами топической диагностики. **При низком послеоперационном уровне базального кальцитонина** выполнение каких-либо других методов исследований **не показано**.

3.6. В случае достижения полной биохимической ремиссии рекомендовано пожизненное наблюдение пациентов с ежегодной оценкой уровня сывороточного кальцитонина.

После хирургического лечения невысоким, но определяемым считается уровень кальцитонина менее 150 пг/мл. Такой уровень может быть ассоциирован только с местнораспространенным 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 более 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. 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 ма-

микроскопически 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 принципов начальной (дооперационной) терапии. Тем не менее у этих пациентов требуется контроль местного рецидива и, часто, паллиативное лечение отдаленных метастазов. К сожалению, предлагаемые химиотерапевтические протоколы имеют ограниченную ценность, 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 с 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 немедленное повторное хирургическое вмешательство не имеет известных преимуществ. Возможно динамическое 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.

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

- аналоги соматостатина и интерферона **для контроля опухолевого роста,**

- послеоперационная терапия радиоактивным йодом,
- рутинная цитотоксическая химиотерапия.

При динамическом наблюдении больных с отсутствием биохимической ремиссии после тиреоидэктомии с двусторонней боковой и центральной лимфодиссекцией 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 коррелирует с показателями выживаемости. Однако **показатель времени удвоения послеоперационного уровня кальцитонина оказался самым надежным и независимым прогностическим критерием выживания.** По некоторым данным, оценка времени удвоения уровня кальцитонина и РЭА является еще более точным прогностическим показателем. Таким образом, рекомендовано совместное определение показателя удвоения уровня кальцитонина и РЭА. Калькулятор времени удвоения маркеров МРЦЖ доступен на веб-сайте Американской тиреоидологической ассоциации (www.thyroid.org).

3.12. При отсутствии биохимической ремиссии каждые 6 мес необходимо исследовать уровень базального кальцитонина и РЭА для определения времени их удвоения.

3.13. В качестве препаратов для системной химиотерапии рекомендовано применение мультикиназных ингибиторов, терапевтическая эффективность и относительная безопасность которых доказаны в международных исследованиях.

3.13. Системная терапия мультикиназным ингибитором **вандетанибом** показана:

- у больных с прогрессирующим (по времени удвоения маркеров) МРЦЖ,

- в случаях нерезектабельного МРЩЖ.

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 о проведении данного вида терапии может быть принято только после детального обсуждения с пациентом.

3.15. Системное лечение пациентов с МРЩЖ оптимально проводить в рамках высокоспециализированного клинического исследования.

4. Ведение пациентов с неоперабельным МРЩЖ

4.1. Активное лечение пациентов с неоперабельным МРЩЖ 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 МРЩЖ использование стандартных химиотерапевтических препаратов как лечение первого выбора не показано.

4.3. В настоящий момент в качестве препарата для системной химиотерапии применяется вандетаниб. Другие препараты из группы мультиткиназных ингибиторов находятся 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 оперативно без значительного риска снижения качества жизни больного.

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

4.6. При наличии метастазов в головной мозг показано оперативное 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 бифосфонатов при МРЩЖ с костными метастазами.

4.11. Пациенты с обширным метастатическим поражением печени, ассоциированным с болевым синдромом или диареей, нуждаются в проведении активного лечения. Метод терапии зависит от того, являются ли очаги ограниченными или множественными, от их размера, прогрессируют ли они и вызывают ли клиническую симптоматику. В случае одиночных метастазов в печень показано хирургическое вмешательство. Если размер очагов более 3 см, рассматривается вопрос о радиочастотной абляции или химиоэмболизации. При диссеминированных метастазах показана системная терапия.

4.12. Радиотаргетная терапия радионуклидами ^{90}Y и ^{177}Lu , основанная на целевой доставке радиофармпрепарата к соматостатиновым рецепторам опухоли (если опухолевая экспрессия выявлена при скинтиграфии с ^{111}In -октреотидом), находится в стадии разработки и может быть показана ряду пациентов в рамках клинических исследований.

4.13. Пациентам с МРЩЖ при наличии диареи показано лечение препаратами, замедляющими моторику желудочно-кишечного тракта. В качестве альтернативы можно назначать аналоги соматостатина, проводить паллиативное хирургическое лечение или химиоэмболизацию метастазов.

4.14. При МРЩЖ вследствие эктопической продукции опухолевыми клетками АКТГ или КРГ возможно развитие синдрома Кушинга (гиперкортицизм). Лечение необхо-

димо 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-го типа)

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

Распространенность МЭН 2 приблизительно 1 на 30 000 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 медулярную 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 таблице 1.

МЭН 2А. Наиболее распространенный клинический вариант синдрома МЭН 2. Типичный возраст клинической манифестации – третья и четвертая декады жизни. МЭН 2А характеризуется тремя компонента-

ми: 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 подтвердить отсутствие в семье феохромоцитомы или ПГПТ в двух или более поколениях. При заболеваемости только в одном поколении необходима осторожность 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 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, 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, т.е. первые симптомы появляются 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 МРЦЖ

Исследование на герминальную RET-мутацию дифференцирует спорадические случаи от наследственной формы МРЦЖ. Отдельные мутации могут указывать на предрасположенность к определенному фенотипу (см. таблицу 1) и клиническому течению. Это является важным, так как пациенту часто показано наблюдение для раннего выявления феохромоцитомы и ПГП. У родственников пациента существует риск развития МРЦЖ. При обнаружении мутации RET обсуждается вопрос о проведении 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 о первичной 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.** 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. У некоторых пациентов с МЭН 2В, несмотря на профилактическую тиреоидэктомию, выполненную вскоре после рождения, имеются метастазы МРЦЖ.

На 7-м Международном семинаре по МЭН совместно с Американской тиреоидологической ассоциацией (ATA) была разработана классификация агрессивности МРЦЖ в зависимости от характера мутации RET (см. таблицу 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 B** имеет еще **более низкий** уровень агрессивности МРЦЖ и включает в себя мутации в 609, 611, 618, 620 и 630-м кодонах.

- **Уровень A** 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 практически с абсолютной фенотипической пенетрантностью МРЦЖ в молодом возрасте и при наличии метастазирования характеризуются низким уровнем излечения и высоким уровнем смертности.

Таблица 1. Корреляция генотипа, фенотипа и агрессивности медуллярного рака

Мутация	Экзон	Риск АТА ^а	Риск МРЦЖ ^б	Семейная форма МРЦЖ ^с	МЭН 2А ^с				МЭН2В ^д		
					МРЦЖ	ППТ	феохромо-цитома	кожный лихен	болезнь Гиршпрунга	МРЦЖ	феохромо-цитома
R321G ^е	1-й	A		+	H	-	-	-	-	-	-
531\9 дупликация пар оснований	8-й	A		+	H	-	-	-	-	-	-
532 дупликация ^е	8-й	A		+	?	-	-	-	-	-	-
C515S ^е	8-й	A		+	H	-	-	-	-	-	-
G533C	8-й	A		+	H	-	R	-	-	-	-
R600Q ^е	10-й	A		+	L	-	-	-	-	-	-
K603E ^е	10-й	A		+	L	-	-	-	-	-	-
Y606C ^е	10-й	A		+	?	-	-	-	-	-	-
C609F\R\G\S\Y	10-й	B	1	+	H	L	R	-	+	-	-
C611R\G\F\S\W\Y	10-й	B	2	+	H	L	R	-	+	-	-
C618R\G\F\S\Y	10-й	B	2	+	H	L	L	-	+	-	-
C620R\G\F\S\W\Y	10-й	B	2	+	H	L	L	-	+	-	-
C630R\F\S\Y	11-й	B		+	H	R	R	-	-	-	-
D631Y ^е	11-й	B		+	?	-	-	-	-	-	-
633\9 дупликация пар оснований	11-й	B		+	H	L	L	-	-	-	-
C634R	11-й	C	2	-	H	L	H	-	+	-	-
C634G\F\S\W\Y	11-й	C	2	+	H	L	H	-	+	-	-
634\12 дупликация пар оснований	11-й	B		+	H	L	-	-	-	-	-
635\инсерция ELCR;T636P	11-й	A		+	H	-	-	-	-	-	-
S649L	11-й	A		+	L	R	-	-	-	-	-
K666E ^е	11-й	A		+	HL	-	L	-	-	-	-
E768D	13-й	A	1	+	H	R	R	-	-	-	-
N775S ^е	13-й	A		+	L	-	-	-	-	-	-
L790F	13-й	A	1	+	H	R	-	R/L	-	-	-
Y791F	13-й	A	1	+	H	L	L	L	-	-	-

V804L	14-й	A	1	+	H	L	R	-	-	-	-	-
V804M	14-й	A	1	+	H	R	R	-	-	-	-	-
V804M+V778 ^f	13\14-й	B		+	H	-	-	-	-	-	-	-
V804M+E805K	14-й	D		-	-	-	-	-	-	-	H	H
V804M+Y806C	14-й	D		-	-	-	-	-	-	-	H	H
V804M+S904C ^g	14\15-й	D		-	-	L	-	-	-	-	H	-
G819K ^e	14-й	A		+	?	-	-	-	-	-	-	-
R833C ^e	14-й	A		+	?	-	-	-	-	-	-	-
R844Q ^e	14-й	A		+	?	-	-	-	-	-	-	-
R866W ^e	15-й	A		+	H	-	-	-	-	-	-	-
A883F	15-й	D	3	-	-	-	-	-	-	-	H	H
S891A	15-й	A	1	+	H	R	R	-	-	-	-	-
R912P	16-й	A		+	L	-	-	-	-	-	-	-
M918T	16-й	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-го 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.

5.2. Детям с мутациями уровня D (МЭН 2В) необходимо выполнять 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 лимфатических узлах (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 лимфатических узлах (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 уровня 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 нормметанефрина 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 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 аутотрансплантация 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 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.

ОТ РЕДАКЦИИ

Уважаемые коллеги!

Просим всех заинтересованных лиц принять активное участие в обсуждении проекта национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы.

Все свои замечания, комментарии и пожелания присылайте на электронный адрес или по почте: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, ФГБУ ЭНЦ, Ванушко В.Э.

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