Клинические рекомендации

ПО МАТЕРИАЛАМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ АМЕРИКАНСКОЙ ТИРЕОИДОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО МЕДУЛЛЯРНОМУ РАКУ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.Г. Бельцевич, О.А. Герасименко, В.В. Фадеев, В.Э. Ванушко, Н.С. Кузнецов, Г.А. Мельниченко

 $\Phi arGamma \mathcal{G} \mathcal{G}$ "Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития $P\Phi$ "

Полный текст рекомендаций:

American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos R.T., Eng C., Evans D.B., Francis G.L., Gagel R.F., Gharib H., Moley J.F., Pacini F., Ringel M.D., Schlumberger M., Wells S.A. Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association // Thyroid. 2009. V. 19. P. 565–612.

Использованные сокращения:

АКТГ – адренокортикотропный гормон

 $\mathsf{KP}\Gamma$ — кортикотропин-рилизинг гормон

КЭА – канцерэмбриональный антиген

КТ – компьютерная томография

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия

СКГ – С-клеточная гиперплазия

МЭН – множественная эндокринная неоплазия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЛУ – лимфоузлы

Раздел А. Введение

Наследственный и спорадический медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – редко встречающееся и сложное для лечения злокачественное новообразование. Эксперты Американской тиреоидологической ассоциации (АТА) разработали специальные клинические рекомендации по МРЩЖ, объединив различные литературные данные, анализируя их с позиции доказательной медицины, клинического опыта и знаний специалистов экспертной группы. Редкость этого заболевания ограничивает проведение широкомасштабных клинических исследований. МРЩЖ достаточно освещен в литературе, правда, несколько раздроблено, в частности, по таким узким специальностям, как эндокринология, генетика, педиатрия, радиология, хирургия и онкология, что опять же затрудняет анализ результатов всех исследований. Исполнительный совет АТА определил для председателя рабочей группы необходимые критерии составления рекомендаций, а именно клинический опыт в проблеме МРЩЖ и отсутствие устоявшихся непоколебимых взглядов в области общеизвестных противоречий. Рабочая группа была сформирована на основе клинической экспертизы с включением эндокринологов, генетиков, педиатров, радиологов, хирургов, онкологов, специалистов лабораторной диагностики. В состав рабочей группы были включены эксперты как из Северной Америки, так и из Европы. В большинстве аспектов консенсус был принят единогласно, хотя в некоторых случаях у меньшей части группы имели место противоположные точки зрения, наиболее значимые из которых отражены в документе.

Статьи были отобраны в базе данных MedLine и классифицированы с использованием критериев Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям и Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (табл. 1). В результате были разработаны 122 рекомендации, которые были подразделены на следующие разделы:

- 1) первичная диагностика и лечение заболевания на доклинической стадии, включая генетическое исследование *RET*-онкогена и сроки профилактической тиреоидэктомии;
- 2) первоначальная диагностика и лечение манифестных форм МРШЖ, включая предоперационное

Таблица 1. Градация уровня доказательности рекомендаций

Класс	Определение
A	Настоятельно рекомендуется. Высокий уровень доказательности того, что выполнение может в значительной мере может улучшить состояние здоровья. Доказательство включает результаты, полученные в ходе хорошо спланированных клинических исследований с качественным дизайном, проводимых на репрезентативной популяции
В	Рекомендуется. Выполнение может в значительной мере улучшить состояние здоровья. Уровень доказательности ограничен количеством, качеством, согласованностью отдельных исследований, возможностью внедрения в рутинную практику или косвенным происхождением данных
C	Рекомендуется. Рекомендация основана на мнении экспертов
D	Не рекомендуется. Рекомендация основана на мнении экспертов
E	Не рекомендуется. Рекомендации основаны на данных о том, что выполнение не приведет к улучшению состояния здоровья или же вред от применения будет превосходить выгоду
F	Настоятельно не рекомендуется. Рекомендация основана на высоком уровне доказательности того, что ее выполнение не приведет к улучшению состояния здоровья или же вред от применения будет превосходить выгоду
I	Ни за ни против. Нет достаточного количества доказательств ни за ни против использования рекомендации либо доказательства низкого качества или данные противоречивы. В результате не определено соотношение пользы и вреда от применения

обследование, методы визуализации, объем операции, подходы к выполнению трансплантации деваскуляризированных околощитовидных желез (ОЩЖ);

- 2) оценка и ведение больных после операции, лечение рецидивирующих форм МРЩЖ (включая оценку сроков удвоения опухолевых маркеров, лечение пациентов с отдаленными метастазами и метастазами, обладающими гормональной активностью, последующее наблюдение и лечение;
- 3) перспективы дальнейшего развития и изучения проблемы МРЩЖ.

Итоговый документ был утвержден на совете директоров АТА и официально одобрен: Американской академией оториноларингологии - хирургии головы и шеи, Комитетом по эндокринной хирургии, Американской ассоциацией клинических эндокринологов, Американской ассоциацией эндокринных хирургов, Американским колледжем эндокринологов, Тиреоидологической ассоциацией Азии и Океании, Британской ассоциацией эндокринной хирургии и хирургии ЩЖ, Британской ассоциацией онкологии головы и шеи, Эндокринологическим обществом, Европейским обществом по эндокринологии, Европейской ассоциацией эндокринных хирургов, Европейской тиреоидологической ассоциацией, Международной ассоциацией эндокринных хирургов, Тиреоидологическим обществом Латинской Америки.

История вопроса

МРЩЖ был впервые описан Jaquet в немецкой литературе как "злокачественный зоб с амилоидозом". В 1959 г. Наzard и соавт. дали гистологическое определение, а Williams предположил, что МРЩЖ про-

исходит из кальцитонин-секретирующих парафолликулярных С-клеток ЩЖ, которые мигрируют из неврального гребня. На сегодняшний день МРЩЖ составляет около 4% всех случаев рака ЩЖ в США. МРЩЖ, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, составляет 20-25% случаев всех наблюдений МРЩЖ. Наследственная форма синдрома, включающая синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН-2), поражает приблизительно одного человека на 30 тыс. населения и состоит из МЭН-2А (синдром Сиппла), семейной формы МРЩЖ и МЭН-2В. Интересен тот факт, что вновь появившаяся мутация возникает только в отцовском аллеле. У пациентов вначале развивается первичная С-клеточная гиперплазия (СКГ), которая прогрессирует в минимально инвазивную медуллярную микрокарциному и в конечном счете в инвазивный макроскопически определяемый МРЩЖ. Вторичная СКГ описана при старении, гиперпаратиреозе, гипергастринемии и хроническом лимфоцитарном тиреоидите. Семейная форма СКГ (отличается от вторичной СКГ) – пренеопластическое поражение, которое ассоциировано с гораздо меньшим злокачественным потенциалом, чем наследственные формы МРЩЖ. Клиническое значение СКГ достаточно противоречиво, так как постановка диагноза синдрома МЭН-2 базируется на генетическом определением *RET*-пртоонкогена.

В 1961 г. Sipple опубликовал клинический случай, в котором была продемонстрирована ассоциация рака ЩЖ и феохромоцитомы. Steiner выявил ассоциацию первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) с этим синдромом и ввел термин "множественная

Таблица 2. Классификация TNM рака ЩЖ (6-е изд.)

Первичны	й очаг опухоли (Т)			
T0	Нет данных за первичный	очаг		
T1	Опухоль размером 2 см ил к 4-му изд.: T1a — опухоль	и менее в наибольшем 1 см и менее, T1b -— от	размере расположена в тухоль более 1 см, но не	пределах ЩЖ (дополнение е более 2 см)
T2	Опухоль более 2 см, но не	более 4 см в наибольше	ем размере расположен	а в преде-лах ЩЖ
Т3	Опухоль более 4 см в наиб с экстратиреоидным распр сосцевидную мышцу или и	остранением, в том чи	сле распространение в	или опухоль любого размера грудинно-ключично-
T4a		распространением за г	ределы капсулы ЩЖ с	инвазией в подкожные ткани,
T4b	Опухоль распространяется средостения	в превертебральную ф	асцию или сдавливает о	сонную артерию или сосуды
Регионарн	ные лимфатические узлы (ЛУ) (N) – в центральной клет	чатке, боковой зоне шег	и и верхнем средостении
NX	Метастазы в регионарные		целены	
N0	Отсутствуют метастазы в р	егионарные ЛУ		
N1	Имеются метастазы в реги	онарные ЛУ		
N1a	Имеются метастазы в ЛУ	/I уровня (претрахеалы	ные, паратрахеальные, і	преларин-геальные/Дельфиана)
N1b	Имеются метастазы в унил или верхнего средостения	атеральные, билатерал	ьные или контралатера	льные ЛУ шеи
Отдаленны	ые метастазы (М)			
MX	Отдаленные метастазы не	могут быть определены		
M0	Отдаленные метастазы отс	•		
M1	Имеются отдаленные мета	•		
Стадии				
I	T1, N0, M0			
II	T2, N0, M0			
III	T3, N0, M0	T1, N1a, M0	T2, N1a, M0	T3, N1a, M0
IVA	T4a, N0, M0	T4a, N1a, M0	T1, N1b, M0	,
	T2, N1b, M0	T3, N1b, M0	T4a, N1b, M0	
IVB	T4b, любой N, M0	, ,	, , ,	
IVC	Любой Т, любой N, М1			

эндокринная неоплазия 2-го типа". Современные данные свидетельствуют о том, что впервые описанный случай феохромоцитомы в 1886 г. был в составе МЭН-2А у молодой женщины. Семейная форма МРЩЖ – вариант МЭН-2А типа с МРЩЖ во многих поколениях, но без феохромоцитомы или ПГПТ. Эта форма была впервые выделена Farndon и соавт. в 1986 г. Первоначальное определение МЭН-2В было дано Wagenmann в 1922 г., Froboese в 1923-м, а затем Williams и Pollock в 1966-м. RET-ген был впервые обнаружен в 1985 г. Двумя годами позже эффект, приводящий к МЭН-2А, был обнаружен на 10-й хромосоме. В 1993 и 1994 гг. было продемонстрировано, что МЭН-2А, семейная форма МРЩЖ и МЭН-2В вызваны герминальной мутацией *RET*. Таким образом, мутация гена *RET* происходит в зародышевых клетках, что приводит к экспрессии патологически измененного сверхактивного *RET*-протеина в тканях, что в свою очередь приводит к появлению наследственных синдромов. Соматическая мутация ге-

на *RET* случается позже и ограничена С-клетками; она обнаруживается в 40–50% случаев МРШЖ.

Десятилетняя выживаемость при МРЩЖ составляет примерно 75%. Важными прогностическими факторами, определяющими неблагоприятный исход, являются: пожилой возраст на момент постановки диагноза, размер первичной опухоли, лимфаденопатия и отдаленные метастазы. Современная система классификации ТNM (6-е изд.), разработанная Американским совместным комитетом по онкологии, представлена в табл. 2.

По данным предшествующей классификации 10-летняя выживаемость составляла для стадий I, II, III и IV — 100, 93, 71 и 21% соответственно. К сожалению, в этой классификации не было уделено достаточно внимания ранним стадиям заболевания, и почти половина пациентов была представлена III или IV стадией. Кроме того, не было доказанного увеличения выживаемости пациентов с МРЩЖ более молодого возраста.

Раздел В. Синдром МЭН-2: субклиническая стадия заболевания, первичная диагностика и лечение

МЭН-2 — это аутосомно-доминантный наследственный злокачественный синдром, который представляет 50% риск передачи по наследству. Причиной возникновения синдрома является миссенс-мутация в RET-протоонкогене. Все три клинических подтипа МЭН-2 характеризуются наличием МРЩЖ. Клиническая манифестация и синдромы, ассоциированные с RET-мутацией при МЭН2А. представлены в табл. 3.

Наиболее распространенный клинический подтип синдрома МЭН-2 – тип 2А. Типичный возраст клинической манифестации - III и IV декады жизни, тип характеризуется тремя компонентами: МРЩЖ, феохромоцитома и ПГПТ. Примерно у 90% носителей измененного гена развивается МРЩЖ, однако это зависит от мутации. Риск развития унилатеральной или билатеральной феохромоцитомы достигает 57%, и у 15-30% носителей развивается ПГПТ. В подавляющем большинстве случаев МЭН-2А развивается вследствие мутации, влияющей на цистеиновый остаток в кодонах 609, 611,618 и 620 в 10-м экзоне и наиболее распространено в кодоне 634 11-го экзона RET. Мутации в кодоне 634 RET приводят к возникновению лихеноидного амилоидоза кожи в некоторых семьях с МЭН-2А/семейной формой МРЩЖ.

Brauckhoff и соавт. обнаружили папиллярный рак ЩЖ у 9,1% пациентов с *RET*-мутацией в экзоне 13 и 14, хотя это считалось случайной ассоциацией. Герминогенная мутация *RET* также обнаруживается в 10-40% случаев болезни Гиршпрунга и чаще всего ассоциирована с семейными формами. Болезнь Гиршпрунга представляет собой врожденное отсутствие тонкокишечной иннервации, приводящее к кишечной непроходимости в раннем детстве. При этом заболевании делеции, вставки, миссенс и нонсенс мутации выявляются на протяжении всего гена *RET*. Было установлено, что болезнь Гиршпрунга последовательно наследуется вместе с некоторыми активирующими мутациями при МЭН-2А и семейной форме МРЩЖ, правда, с достаточно низкой пенетрантностью. У всех этих пациентов мутации были обнаружены в 10-м экзоне (табл. 3).

Определение 1.

МЭН-2А характеризуется сочетанием МРЩЖ, феохромоцитомы и ПГПТ и ассоциирован с герминальной *RET*-мутацией. Очень редко встречаются семьи с классическими признаками МЭН-2А и без доказанной *RET*-мутации. У пациентов с одним или двумя

клиническими признаками МЭН-2А для точной постановки диагноза необходимо выявление RET-мутации или определение клинических признаков МЭН-2А у других родственников первой степени родства. При отсутствии аутосомно-доминантного типа наследования или RET-мутации для постановки диагноза необходимо наличие как минимум двух классических компонентов МЭН-2А. При наличии герминальной RET-мутации и при отсутствии какихлибо клинических признаков необходимо предупредить пациента о риске их появления. Кроме того, также обязательным является соответствующее медицинское наблюдение.

Семейная форма МРШЖ

Дифференциальный диагноз семейной формы МРЩЖ и МЭН-2А-синдрома является достаточно трудной задачей. Наиболее строгое определение семейной формы МРЩЖ – наследуемая во многих поколениях форма МРЩЖ, у членов семьи которой отсутствует феохромоцитома и ПГПТ. Менее строгое определение - наличие МРЩЖ у четырех членов одной семьи при отсутствии других компонентов МЭН-2А. Некоторые противоречия относительно данного синдрома основываются на точке зрения, что преждевременный диагноз "семейная форма МРЩЖ" в семье с небольшим числом случаев МРЩЖ может маскировать возможное выявление феохромоцитомы. Как правило, манифестация МРЩЖ при семейной форме наступает в более позднем возрасте, чем МЭН-2А, и обладает более низкой фенотипической пенетрантностью.

В эру генетических исследований доказано, что семейная форма МРЩЖ чаще всего ассоциирована с мутациями в 609, 611, 618 и 620 кодоне 10-го экзона, 768 кодоне 13-го экзона и 804 кодоне 14-го экзона. Если заболевание ассоциировано с мутацией в 634 кодоне 11-го экзона, то это почти никогда С634R и чаще всего С634Y. Опираясь на современные исследования генотипа и фенотипических проявлений, семейная форма МРЩЖ в настоящее время считается фенотипическим вариантом МЭН-2A с более низкой фенотипической пенетрантностью феохромоцитомы и ПГПТ. Такой вывод сделан на основании факта развития признаков МЭН-2A в тех семьях, в которых ранее предполагалось наличие семейной формы МРЩЖ.

Определение 2.

Семейная форма МРЩЖ — это 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

Таблица 3. Корреляция генотипа, фенотипа и агрессивности медуллярного рака

		۲	۲	Семейная			M3H-2A ⁴⁾			M3H-2B ⁴⁾	34)
Мутация	Экзон	FINCK ATA ¹⁾	гиск МРЩЖ ²⁾	форма МРШЖ3)	MPIIIX	ПТПТ	ФЕО	КОЖНЫЙ	болезнь	MPIIIX	ΦEO
				TWI TIME	TIAT TIAT) }	амилоидный лихен	прунга прунга	WHI TIM))
R321G ⁵⁾		А		+	Н	I	I	I	ı	ı	1
531/9 дупликация пар оснований	∞	А		+	Н	I	ı	I	I	I	I
532 дупликация ⁵⁾	~	A		+	٠,	I	I	I	I	I	I
C515S ⁵⁾	~	A		+	Н	ı	M	I	I	I	I
G533C	8	Ą		+	Н	I	R	ı	I	I	I
R600Q ⁵⁾	10	A		+	Г	I	ı	ı	I	ı	I
K603E ⁵⁾	10	Ą		+	J	M	ı	I	I	I	I
Y606C ⁵⁾	10	Ą		+	ç	I	1	I	I	ı	I
C609F/R/G/S/Y	10	В	-	+	Н	Γ	R	M	+	ı	I
C611R/G/F/S/W\Y	10	В	2	+	Н	Τ	×	M	+	I	I
C618R/G/F/S/Y	10	В	2	+	Н	Τ	П	I	+	ı	I
C620R/G\F/S/W\Y	10	В	2	+	Н	Γ	Γ	I	+	ı	I
C630R/F/S/Y	11	В		+	Н	R	R	M	I	ı	I
D631Y ⁵⁾	11	В		+	5	ı	I	I	I	ı	I
633/9 дупликация пар оснований	11	В		+	Н	J	Γ	I	I	I	I
C634R	11	C	2	M	Н	Γ	Н	+	I	ı	I
C634G/F/S/W\Y	11	C	2	+	Н	Г	Н	+	I	ı	I
634/12 дупликация пар оснований	11	В		+	Н	J	I	I	I	I	I
635/инсерция ELCR;T636P	==	А		+	Н	I	I	I	I	I	I
S649L	11	A		+	J	R	ı	I	I	I	I
K666E ⁵⁾	11	А		+	HL	ı	Г	I	I	ı	I
E768D	13	А	1	+	Н	R	R	I	I	I	I
N777S ⁵⁾	13	A		+	Τ	ı	ı	I	I	I	Ι
L790F	13	Ą	1	+	Н	R	R/L	I	I	I	I
Y791F	13	Ą	1	+	H	Γ	Γ	I	I	I	I
V804L	14	A	1	+	Н	J	R	ı	I	ı	I
V804M	14	A	1	+	H	R	2	1	I	I	ı

∞ Таблица 3 (окончание).

(
		Риск	Риск	Семейная			M3H-2A ⁴⁾			M3H-2B ⁴⁾	34)
Мутация	Экзон	ATA ¹⁾	MPIII/K ²	форма МРЩЖ ³⁾	МРЩЖ	ПППТ	ФЕО	кожный амилоидный	болезнь Гирш-	МРЩЖ	ФЕО
								лихен	прунга		
$V804M + V778I^{6}$	13/14	В		+	Н	ı	I	ı	1	ı	
V804M + E805K	14	О		I	ı	I	I	I	I	Н	Н
V804M + Y806C	14	О		I	I	I	I	ı	ı	Н	Н
$V804M + S904C^7$	14/15	О		I	I	J	I	I	I	Н	I
G819K ⁵⁾	14	A		+	6	I	I	ı	I	ı	I
R833C ⁵⁾	14	A		+	ć	I	I	I	I	ı	I
R844Q ⁵⁾	14	Ą		+	ć	I	I	I	I	ı	I
R866W ⁵⁾	15	Ą		+	Н	I	I	I	I	ı	I
A883F	15	О	3	I	I	I	I	I	I	Н	Н
S891A	15	A	П	+	Н	R	R	I	I	ı	I
R912P	16	A		+	Γ	I	M	I	I	ı	I
M918T	16	О	3	I	I	1	I	ı	1	Н	Н

Градация агрессивности МРЩЖ по АТА: уровень D — наивысший риск.

2) Риск агрессивности МРЩЖ по градации VII Международного семинара по МЭН:

уровень 1 — высокий риск; уровень 2 —более высокий; уровень 3 — наивысший.

³⁾ При наличии (+) семейной формы МРЩЖ при отсутствии ПГПТ и феохромоцитомы число членов семьи продолжительность заболевания и длительность жизни вариабельны. Первоначально часть мутаций, считавшихся семейной формой МРЩЖ, фенотипически проявились как МЭН-2A. Отсутствие (–) ассоциации мутации с семейной формой МРШЖ указывает на малую вероятность изолированного проявления МРШЖ.

 $^{4)}$ Фенотипическая пенетрантность признака: $\mathrm{H}-\mathrm{60}\mathrm{rb}$ шинство, $\mathrm{L}-\mathrm{мень}$ шинство, $\mathrm{R}-\mathrm{редко}$.

5) Мутации, количество сообщений по которым ограничено.

6) Фенотип проявляется утолщением роговичной части нерва.

7) Фенотип проявляется нейролеммомами слизистой оболочки.

ПГПТ в двух или более поколениях или доказать наличие *RET*-мутации только у родственников, больных семейной формой МРЩЖ (табл. 3). При меньшем числе родственников или при заболеваемости только в одном поколении необходима настороженность в отношении МЭН-2А и риска развития феохромоцитомы.

M9H-2B

МЭН-2В – наиболее редкая и агрессивная форма МЭН-2, при которой МРЩЖ развивается в раннем возрасте. Более чем в половине случаев причиной синдрома является вновь возникшая герминальная мутация *RET*. В процессе мультивариантного анализа было выдвинуто предположение, что более высокий уровень смертности при МЭН-2В определяется в большей степени поздней диагностикой, нежели особенностями самой опухоли. Как и МЭН-2А, МЭН-2В ассоциирован с феохромоцитомой. Самый ранний возраст выявления феохромоцитомы при *RET*-мутации в 918 кодоне — 12 лет. В двух группах пациентов с МЭН-2В O'Riordain и соавт. и Leboulleux и соавт. определили средний возраст выявления феохромоцитомы - 23 года (средний возраст -13-32 года) и 28 лет (средний возраст – 17-33 года) лет соответственно. 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 проксимальный мыщц), ганглионейромы губ, переднелатеральную поверхность языка, конъюнктивы, миелинизацию роговичного нерва, ганглионейроматоз и мальформацию мочевого пузыря, интестинальный ганглионейроматоз. Первоначальными проявлениями заболевания могут быть желудочно-кишечные симптомы: рвота, дегидратация, возможна также кишечная непроходимость, а также задержка роста. В одном из обследований пациентов с МЭН-2В у 90% из них отмечалась патология толстого кишечника, проявляющаяся с рождения копростазом. У 2/3 пациентов развивается мегаколон, а около 1/3 нуждаются в хирургическом лечении. Менее чем у 20% детей МЭН-2В манифестирует характерным фенотипом в течение первого года жизни, тогда как у 86, 61 и 46% отмечаются синдром сухого глаза, отставание в прибавке веса, нарушение питания соответственно. Средний возраст клинической манифестации МРЩЖ составляет 10 лет, что значительно раньше, чем при МЭН-2А. Мутация М918Т (16-й экзон) имеется более чему 95% пациентов с МЭН-2В, скрытая мутация А883F в 15-м экзоне - у 2-3%. Реже у пациентов с МЭН-2В присутствует двойная *RET*-мутация (табл. 5).

Определение 3.

МЭН-2В характеризуется наличием МРЩЖ, морфаноподобной внешностью, миелинизацией нервных окончаний роговицы, ганглионейроматозом кишечника и слизистой рта, к тому же он ассоциирован с феохромоцитомой и герминальной RET-мутацией. Достаточно редко встречаются семьи с классическими проявлениями МЭН-2В и без определяемой *RET*мутации. У пациентов с одним или двумя клиническими признаками МЭН-2В для подтверждения диагноза необходимо генетическое исследование с определением RET-мутации или выявление клинических признаков МЭН-2В у других родственников первой линии родства. При отсутствии аутосомнодоминантного типа наследования или *RET*-мутации, но при классических проявлениях заболевания необходимо поставить диагноз "МЭН-2В". При выявлении герминальной мутации RET у ребенка без клинических проявлений следует предупредить о риске развития клинической симптоматики МЭН-2В, а также необходимо соответствующее медицинское наблюдение.

Роль выявления герминальной мутации *RET* у пациентов с МРЩЖ

Исследование на герминальную *RET*-мутацию дифференцирует спорадические случаи от наследственной формы МРЩЖ (рис. 1, 2, табл. 4). Отдельные мутации могут указывать на предрасположенность к определенному фенотипу (табл. 3) и клиническому течению. Это является важным фатором, так как пациенту часто требуется медицинское наблюдение и ранее выявление феохромоцитомы и ПГПТ, у родственников пациента может существовать риск развития МРЩЖ. Обнаружение RET-мутации может склонить к проведению профилактической тиреоидэктомии и интраоперационной ревизии ОЩЖ. Приблизительно у 95% пациентов с МЭН-2А и МЭН-2В и 88% больных с семейной формой МРЩЖ удается выявить *RET*-мутацию. Кроме того, у 1-7% очевидных наблюдений спорадической формы выявляется *RET*-мутация, включая приблизительно 2-9% вновь возникших герминальных мутаций. RET-мутация с повышенной вероятностью обнаруживается у пациентов с многофокусным поражением и/или с МРЩЖ в детском возрасте.

Рекомендация 1.

Всем пациентам, имеющим в анамнезе данные, подтверждающие первичную С-клеточную гиперплазию, МРЩЖ или МЭН 2, необходимо предложить провести генетическое исследование для определения герминальной *RET*-мутации (уровень A).

Таблица 4. Уровень риска МРЩЖ, разработанный АТА по срокам диагнос-тики, лечения и проведения профилактической тиреоидэктомии

Уровень риска АТА	Возраст исследования <i>RET</i> -мутации	Возраст обязательного УЗИ	Возраст исследования уровня сывороточного кальцитонина	Возраст выполнения профилактической тиреоидэктомии
D	Как можно раньше и в течение первого года жизни	Как можно раньше и в течение первого года жизни	В возрасте 6 мес, если хирургическое лечение не было выполнено	Как можно раньше и в течение первого года жизни
C	Младше 3—5 лет	Старше 3-5лет	Старше 3—5лет	До 5-летнего возраста
В	Младше 3—5 лет	Старше 3—5 лет	Старше 3—5 лет	Обсуждается вопрос проведения хирургического лечения до 5-летнего возраста. Хирургическое вмешательство может быть отложено до 5-летнего возраста при соответствии строгим критериям ¹⁾
A	Младше 3—5 лет	Старше 3—5 лет	Старше 3—5 лет	Хирургическое вмешательство может быть отложено до 5-летнего возраста при соответствии строгим критериям ¹⁾

¹⁾ Уровень сывороточного кальцитонина (базального и стимулированного), отсутствие патологических изменений по данным УЗИ шеи — обследование проводится ежегодно. Также учитывается менее агрессивный семейный анамнез по МРЩЖ и семейные предпочтения.

(Исследование стимулированного кальцитонина проводится измерением уровня сывороточного кальцитонина через определенные промежутки времени после внутривенного введения веществ, стимулирующих секрецию кальцитонина — пентагастрина и/или кальция. В США и многих других странах пентагастрин не применяется ввиду его малой доступности. Помимо этого, современные тестовые системы для определения кальцитонина обладают достоверно более высокой функциональной чувствительностью, такой как 1—2 пг/мл. Большинство экспертов считают, что в настоящее время достаточно редко возникает необходимость в проведении стимуляционных проб с кальцитонином для диагностики или мониторинга МРШЖ).

Рекомендация 2.

Дифференциальный диагноз пациентов с интестинальным ганглионейрофроматозом должен включать МЭН-2В, диагностика которого, наряду с анамнезом, данными объективного обследования, семейным анамнезом, гистологическим исследованием ганглионейрофиброматоза, может быть подтверждена исследованием герминальной *RET*-мутации (уровень В).

Рекомендация 3.

Всем пациентам с семейным анамнезом МЭН-2 или семейной формой МРЩЖ и риском аутосомно-доминантного типа наследования синдрома необходимо предложить исследование *RET*-мутации. Для пациентов с МЭН-2В данное исследование должно быть выполнено как можно раньше после рождения, для пациентов с МЭН-2А и семейной формой МРЩЖ — до 5-летнего возраста (уровень А).

Рекомендация 4.

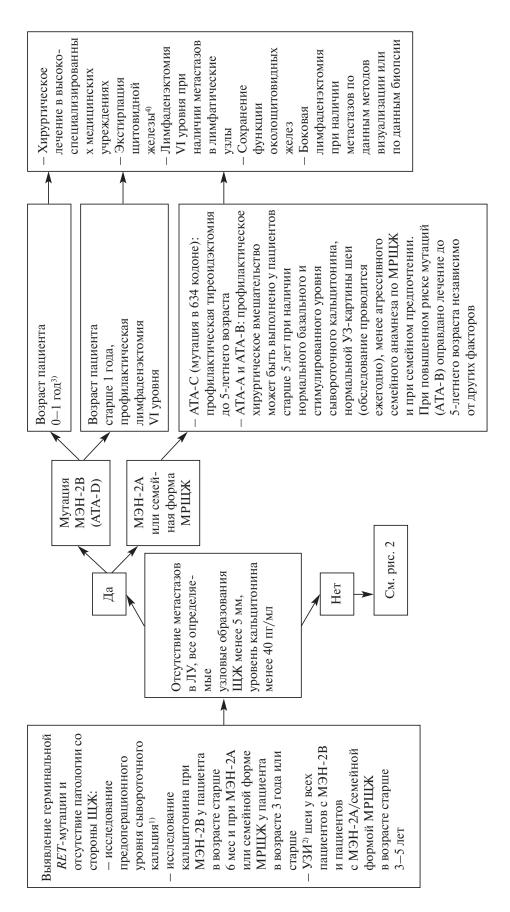
Кожный амилоидоз по типу красного плоского лишая или кожный зуд в верхней части спины может указывать на наличие мутации в 634 кодоне. У таких пациентов рекомендуется выполнить генетическое исследование (уровень \mathbf{C}).

Рекомендация 5.

Всем пациентам, проходящим генетическое обследование на выявление RET-мутации, рекомендуется предложить генетическое консультирование до и после обследования (уровень \mathbf{C}).

Профилактическая тиреоидэктомия

В понятие "профилактическая тиреоидэктомия" входит тиреоидэктомия у пациентов при отсутствии клинических проявлений с доказанной RET-мутацией без узловых образований ЩЖ более 5 мм и/или измененных ЛУ (по данным УЗИ) (рис. 1, табл. 4). Пациенты с МЭН-2, у которых при обращении выявляется пальпируемый МРЩЖ, имеют, как правило, плохой прогноз в отношении полного излечения. У пациентов с МЭН-2 биохимическое исследование и наблюдение с целью выявления С-клеточной гиперплазии или ранней стадии МРЩЖ достоверно увеличивают вероятность хирургического излечения. Доказательность этого положения недостаточна ввиду того, что некоторые больные, подвергшиеся хирургическому лечению, не имеют скрытой мутации RET, тогда как у других часто отмечается рецидив МРШЖ.



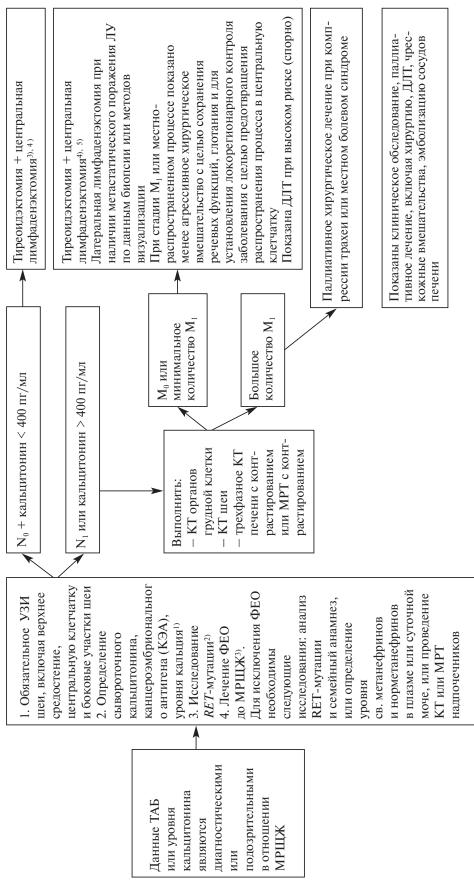
^{п)}Лечение гиперпаратиреоза: тотальная паратиреоидэктомия и гетеротопическая аутотрансплантация или субтотальная паратиреоидэктомия. Оправдана криоконсервация. Скрининг на наличие феохромоцитомы должен проводиться с 8-летнего возраста у пациентов с МЭН-2В и RET-мутацией в 634 и 630 кодоне, при остальных RET-мутациях — с 20-летнего возраста.

Рис. 1. Первичная диагностика и лечение на преклинической стадии.

²⁾ УЗИ шеи включает: верхнее средостение, центральный и боковые шейные отделы.

³⁾ Недостаточно данных для рекомендации профилактической лимфаденэктомии VI уровня.

в шейную зону у пациентов, негативных по RET-мутации, при МЭН-2В, семейной форме МРЩЖ, тогда как при МЭН-2А железы должны 4) Рекомендуется выполнять аутотрансплантацию резецированных или деваскуляризированных околощитовидных желез быть перемещены в гетеротопную позицию.



∪Лечение гиперпаратиреоза: тотальная паратиреоидэктомия с гетеротопной аутотрансплантацией или субтотальная паратиреидэктомия. Показана криоконсервация.

Рис. 2. Первичная диагностика и лечение в клинически выраженных случаях.

Оптимально выполнять вместе с генетическим консультированием в предоперационном периоде.

 $^{^{(3)}}$ Предоперационный скрининг феохромоцитомы должен проводиться, начиная с $^{(3)}$ Стетнего возраста, у пациентов с МЭН- $^{(2)}$ В и $^{(3)}$ Ст-мутациями в 634 и 630 кодонах; с 20-летнего возраста — при мутациях в остальных кодонах RET

 $^{^{4}}$) χ даленные или деваскуляризированные ОШЖ должны быть пересажены в область шеи при отсутствии RET-мутации, при МЭН-2В и семейной форме МРШЖ, тогда как у пациентов с МЭН-2А железы должны быть пересажены в иную зону.

Показана лучевая терапия при стадии Т4 для предотвращения местного рецидива.

Было проведено исследование групп детей с МЭН-2А или семейной формой МРЩЖ, у которых была выполнена профилактическая тиреоидэктомия в возрасте от 4 лет или старше, у 11% из них (оперированных после 13-летнего возраста) в дальнейшем имелись биохимические признаки сохранения заболевания или рецидива. В другом исследовании 50 пациентам была выполнена профилактическая тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией в возрасте до 8 лет: в данной группе отсутствовали признаки заболевания или рецидива. Таким образом, при МРЩЖ определение статуса *RET*-мутации, возраст и пенетрантность МРЩЖ и сведения о поврежденном кодоне имеют большее значение для выбора сроков профилактической тиреоидэктоми, чем мониторинг биохимических показателей. К сожалению, метастазирование МРЩЖ не удается предотвратить у всех пациентов с МЭН-2В, несмотря на профилактическую тиреоидэктомию вскоре после рождения.

На VII Международном семинаре по МЭН была разработана система классификации для мутаций *RET* в зависимости от агрессивности МРЩЖ. Цель классификации состояла в том, чтобы предложить рекомендации по срокам профилактической тиреоиодэктомии, предсказать определенный фенотип и установить, кто из пациентов нуждается в скрининге феохромоцитомы. Данная система весьма важна, однако ее необходимо дополнить выявлением более агрессивного течения 634-й мутации с ранней манифестацией и более частой встречаемостью ПГПТ и феохромоцитомы. К тому же некоторые RET-мутации не были классифицированы, включая мутацию в 630 кодоне, или были приняты повторно на основании более свежих данных (например, кодон 609). Исходя из этих соображений мы разработали систему классификации с внесением этих изменений и возможностью периодических корректировок (см. табл. 4). АТА уровень D (АТА-D) мутаций означает самый высокий риск для МРЩЖ. Данная мутация включает 883 и 918 кодоны и ассоциирована с наиболее ранней манифестацией заболевания, самым высоким риском метастазирования и смертности. АТА уровень С (АТА-С) мутаций характеризуется более низким, но все еще существенным риском агрессивного течения МРЩЖ и включают в себя мутации в 634 кодоне. АТА уровень В (АТА-В) определяет еще более низкий уровень агрессивности МРЩЖ и включает в себя мутации *RET* в 609, 611, 618, 620, и 630 кодонах. АТА уровень А (АТА-А) мутаций предопределяет наименьший риск. При сравнении с пациентами, у которых имеется АТА-В-мутация аналогичного возраста, у данной группы больных определяется более низкий уровень кальцитонина, низкая

стадия опухолевого распространения, высокий уровень выздоровления по уровню биохимических показателей в том случае, если профилактическая тиреоидэктомия была выполнена до четырехлетнего возраста. АТА-А-мутации включают *RET*-мутации в 768, 790, 791, 804, и 891 кодонах. Помимо разделения на 4 уровня (А-D) имеются также определенные различия в течении МРЩЖ и развитии симптомов МЭН-2А между разными *RET*-мутациями в пределах одного АТА-уровня.

За исключением ситуаций наименьшего риска пациентам с герминальной RET-мутацией необходимо выполнить профилактическую тиреоидэктомию (табл. 4). На конференции по МЭН-97 было утверждено, что показания к хирургическому лечению должны основываться на результатах генетического исследования *RET*-мутации пациентов с МЭН-2. ATA-уровни B-D RET-мутаций ассоциированы с практически полной фенотипической пенетрантностью МРЩЖ в молодом возрасте и при наличии метастазирования характеризуются низким уровнем излечения и высоким уровнем смертности. Было показано, что ранняя диагностика и хирургическое лечение МРЩЖ достоверно влияет на ассоциированную с заболеванием смертность. Таким образом, основная дискуссия в настоящее время затрагивает сроки проведения профилактической тиреоидэктомии в детском возрасте, вопрос о целесообразности выполнения хирургического лечения не обсуждается. АТА-А RET-мутации включает в себя определенную группу фенотипов, которые характеризуются поздним возникновением МРЩЖ и менее агрессивным течением. Тем не менее фенотипические проявления данной группы *RET*-мутации гетерогенны и могут различаться между *RET*-мутациями. В одной части спектра фенотипы, составляющие большинство, включают в себя позднее начало, неполную пенетрантность, редкие смертельные исходы, вызванные **МРЩЖ**, в противоположном конце спектра — меньшинство фенотипических проявлений, крайне агрессивного течения МРЩЖ. При принятии решения о времени профилактической тиреоидэктомии рассматриваются следующие критерии:

- минимальный возраст ребенка с описанным в литературе метастатическим поражением;
- наиболее типичный возраст развития МРЩЖ при определенном генотипе;
- результаты определения базального/стимулированного кальцитонина;
 - данные ежегодного УЗИ шеи;
 - возраст развития МРЩЖ у родственников;
- комбинация всех вышеперечисленных факторов.

Профилактическую тиреоидэктомию необходимо выполнять главным образом с целью предотвращения метастазирования. Кроме того, тиреоидэктомия, выполненная до метастатического поражения ЛУ, позволяет избежать проведения центральной лимфодиссекции - процедуры, которая ассоциирована с более высоким риском гипопаратиреоза и пареза голосовых связок. Отсрочка тиреиодэктомии обосновывается безопасностью операции в более позднем детском возрасте ввиду технических трудностей у совсем маленьких пациентов, а кроме того, в раннем детском возрасте лечение ятрогенного гипопаратиреоза представляет собой более трудную задачу. Тиреоидэктомия или паратиреоидэктомия у детей сопряжена в более высоким уровнем осложнений, нежели у взрослых, и проходит с лучшими результатами при проведении опытными специалистами. Также имеется несомненная польза в отсрочке возможного ятрогенного гипопаратиреоза. Как правило, опытные хирурги отмечают сравнительно небольшое преимущество в отсрочке тиреоидэктоми до 3-5-летнего возраста.

Рекомендация 6.

Детям с ATA-D-мутациями (МЭН-2В) необходимо выполнить профилактическую тотальную тиреоидэктомию как можно раньше и в течение первого года жизни в условиях высокоспециализированной медицинской помощи (уровень В).

Рекомендация 7.

Детям с АТА-С-мутациями (634 кодон) необходимо выполнить профилактическую тотальную тиреоидэктомию до 5-летнего возраста в условиях высокоспециализированной медицинской помощи (уровень А).

Рекомендация 8.

Пациентам с ATA-A- и ATA-B-мутациями *RET* выполнение профилактической тотальной тиреоидэктомии может быть отложено до 5-летнего возраста при условии нормального уровня базального (стимулированного) кальцитонина, отсутствие патологии по данным УЗИ шеи (ежегодно), невысокой агрессивности МРЩЖ в семейном анамнезе, предпочтении родственников. В случае отсутствия этих соображений показано хирургическое лечение. При мутациях более высокого риска (ATA-B) целесообразно лечение до 5-летнего возраста в условиях высокоспециализированной медицинской помощи независимо от остальных факторов (уровень В).

Исследование *RET*-мутации при отсутствии симптомов

В идеальном варианте генетическое исследование *RET*-мутации в любой семье начинается с пациента, у которого имеются симптомы МЭН-2. При выявлении RET-мутации в семье генетическое исследование и консультирование должны быть предложены всем родственникам первой линии родства. Существует 50% риск передачи мутации по наследству. Дополнительный риск у членов семьи зависит от степени родства с носителем мутации. Наличие или отсутствие семейной мутации у родственников является чрезвычайно важным фактором для последующего ведения, в связи с чем некоторые эксперты настаивают на двукратном генетическом исследовании для окончательного подтверждения результата. В условиях, когда невозможно выполнить определения *RET*-мутации у больных членов семьи (ввиду смерти или других ситуаций), для установления причины заболевания генетическое исследование может быть предложено здоровым родственникам.

Рекомендация 9.

При однократном выявлении *RET*-мутации в семье необходимо предложить проведение генетического исследования для определения *RET*-мутации всем родственникам носителя мутации первой линии родства, причем исследование по возможности должно быть выполнено до наступления возраста рекомендуемой профилактической тиреоидэктомии (уровень A).

Помимо этого, исследование 10-го экзона должно проводиться у пациентов с болезнью Гиршпрунга. Хотя мутации распределены в пределах гена и некоторые исследователи предпочитают секвенировать все экзоны, наиболее важную информацию относительно болезни Гиршпрунга получают при выявлении активирующей мутации в 10-м экзоне, которая свидетельствует о риске МЭН-2.

Рекомендация 10.

У пациентов с болезнью Гиршпрунга необходимо проводить исследование 10-го экзона на наличие активирующей мутации (уровень A).

Методики исследования *RET*-мутаций

Большинство генетических лабораторий обследуют пациентов на предмет мутаций в 5 наиболее часто мутирующих кодонах в 10-м и 11-м экзонах (С634R, С609, С611, С618, и С620). Кроме того, как правило, проводится дополнительное секвенирование 13, 14, 15 и/или 16-го экзонов, реже исследуется 8-й экзон. Как правило, стоимость исследования тем выше,

чем больше экзонов секвенируется. Несколько лабораторий секвенируют целиком кодирующую *RET*область. Стоимость такого исследования существенно выше. К тому же исследование проводится в большем объеме, чем требуется для большинства пациентов. Некоторые лаборатории используют двухэтапный анализ: вначале секвенируют наиболее мутабельные участки экзона, затем, по назначению лечащего врача и в том случае, если при первичном анализе мутация не была выявлена, проводят секвенирование оставшихся экзонов *RET*. При использовании этапных методов анализа существует риск пропустить редкие мутации.

Рекомендация 11.

Анализ экзонов RET, специфичных для МЭН-2, является методом начальной диагностики как при одно-, так и при многоэтапном исследовании (уровень A).

Рекомендация 12.

В качестве метода первичной диагностики для выявления мутации, приводящей к возникновению МРЩЖ, не рекомендуется секвенирование целиком всей области, кодирующей *RET* (уровень E). Тем не менее этот анализ рекомендуется выполнить при негативных результатах у пациентов с клиникой МЭН-2, или когда имеется несоответствие между генотипом и фенотипом (уровень B).

Рекомендация 13.

Исследование пациентов с МЭН-2В должно включать определение М918Т (16-й экзон) и A883F мутаций (15-й экзон), выявляемых практически у всех таких пациентов (уровень A).

Рекомендация 14.

При наличии клинических признаков МЭН-2В и негативных результатах исследования М918Т- и A883F-мутаций необходимо выполнить секвенирование целиком всего региона, кодирующего RET (уровень В).

Рекомендация 15.

При наличии фенотипа МЭН-2В, ассоциированного с мутацией в 804 кодоне в сочетании со вторым вариантом в RET-гене, пациенты и носители мутации нуждаются в таком же лечении, как и при выявлении наиболее типичных для МЭН-2В RET-мутаций (уровень C).

Рекомендация 16.

Информирование пациента (или его законного опекуна) о риске наличия врожденной *RET*-мутации у членов семьи в идеальном варианте должно быть выполнено в условиях генетической консультации. Уведомление должно включать в себя информацию

о тяжести заболевания, возможных методах лечения и профилактики. Пациенту рекомендуется сообщить о необходимости предупреждения потенциально подверженных заболеванию родственников. В свою очередь врач не должен разглашать конфиденциальную информацию относительно генетического исследования или медицинского заключения без согласия пациента. В случае, если пациент или его семья отказываются сообщить родственникам о наличии у них риска заболевания или предоставить результаты обследования или лечения для лиц, находящихся на иждивении, врач может обратиться в местный этический комитет по медицинским вопросам или в судебную инстанцию (уровень С).

Репродуктивные возможности у носителей *RET*-мутации

У пациентов с МЭН-2 может использоваться как предимплантационная, так и пренатальная диагностика. Это позволяет предварительно выявить семейную RET-мутацию при исследовании плода или эмбриона. Пренатальная диагностика выполняется в I или II триместре беременности при исследовании образца ворсинок хориона или материала амниоцентеза соответственно. Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) – технология, применяемая при ЭКО. При этом выделяется единичная клетка эмбриона и исследуется на предмет *RET*-мутации. Непораженные эмбрионы переносятся в полость матки. Следовательно, с помощью ПГД можно потенциально избавить семью от заболевания посредством имплантации только тех эмбрионов, у которых отсутствует RET-мутация. Роль $\Pi\Gamma \Pi$ в случае заболевания с началом в зрелом возрасте остается спорной. (Данное исследование в основном применяется при синдромах с началом заболевания в молодом возрасте, а также с достоверным риском злокачественных новообразований ассоциированной заболеваемостью или смертностью.) ПГД может быть выполнена для пациентов с МЭН-2 и выявленной *RET*-мутацией:

- при среднем возрасте манифестации заболевания до 30 лет;
 - для мутаций АТА-В и АТА-D;
- при риске метастатического поражения МРЩЖ в первые месяцы жизни (при МЭН-2В);
- при риске сочетания более 90% вероятности МРЩЖ и более 57% вероятности феохромоцитомы.

Рекомендация 17.

Все носители *RET*-мутации детородного возраста должны быть проконсультированы на предмет пренатальной или предимплантационной диагностики (уровень C).

Вероятность передачи по наследству заболевания у пациентов с МРЩЖ, негативных по *RET*-мутации

У пациентов со спорадической формой МРЩЖ, как правило, отмечается солитарное поражение, поздний возраст манифестации и отсутствие СКГ. Вероятность того, что у пациента с явной спорадической формой МРШЖ будет выявлена RET-мутация составляет 1-7%. Если принимать вероятность, составляющую 7% или меньше, учитывая чувствительность выявления RET-мутации 95% при МЭН-2А и МЭН-2В и 88% при семейной форме МРЩЖ, тогда имеющийся риск у пациентов с явной спорадической формой МРЩЖ и наследуемый МРЩЖ, несмотря на отсутствие RET-мутации, составляет менее 1%: [априорная вероятность \times (1 — частота выявления мутации)].

Таким образом, отсутствует необходимость в дополнительном обследовании пациента или семьи на предмет появления признаков МЭН-2. С другой стороны, при незначительном количестве критериев семейной формы МРЩЖ, МЭН-2А или МЭН-2В в семье при отсутствии *RET*-мутации существует 50% риск передачи по наследству семейных синдромов у родственников пациентов первой линии родства.

Рекомендация 18.

При наличии в семье клинических критериев МЭН-2А или МЭН2В или семейной формы МРЩЖ, несмотря на отсутствие мутации при анализе целого участка *RET*-онкогена, необходим периодический скрининг родственников в группе риска на предмет МРЩЖ (УЗИ шеи, исследование базального и стимулированного уровня кальцитонина) и ассоциированного ПГПТ (уровень общего и ионизированного кальция) и феохромоцитомы (уровень метанефрина, норметанефрина в суточной моче). Скрининг должен выполняться с интервалом в 1—3 года и продолжаться до 50-летнего возраста или до наступления возраста на 20 лет старше самого старшего члена семьи, у которого первоначально было выявлено заболевание (уровень С).

Предоперационное обследование при наличии *RET*-мутации и отсутствии симптомов на предмет МРЩЖ, ПГПТ и феохромоцитомы

Доказано, что у детей с МЭН-2А риск метастазирования МРЩЖ очень низкий при условии выполнения профилактической тиреоидэктомии до 5-летнего возраста. Значительно меньше данных в отношении пациентов с МЭН-2В, прооперированных до 1 года жизни. Таким образом, важность исследования кальцитонина и выполнения УЗИ шеи у детей с МЭН-2А

и семейной формой МРЩЖ до 5-летнего возраста в настоящее время не определена (рис. 1, табл. 6). С другой стороны, в опубликованных клинических случаях МЭН-2В, которые включали описание послеоперационных данных, примерно у половины детей, прооперированных в возрасте до одного года, отмечалась персистенция заболевания. Суммируя данные литературы в отношении детей с МЭН-2В можно констатировать следующее:

- 1. Постнатальная "профилактическая" тиреоидэктомия не всегда предотвращает метастатическое поражение.
- 2. Потенциальная польза профилактической лимфаденэктомии не доказана.
- 3. Не установлена роль исследования уровня кальцитонина в предоперационном периоде.

Рекомендация 19.

Пациниентам с МЭН-2А и семейной формой МРЩЖ после выполнения профилактической тиреоидэктомии для оценки дальнейшего прогноза необходимо динамическое наблюдение. Исследование уровня кальцитонина и УЗИ шеи целесообразны с 3-летего возраста, а с 5-летнего — являются обязательными (уровень В).

Рекомендация 20.

У детей с МЭН-2В оценка предоперационного уровеня кальцитонина перед выполнением профилактической тиреоидэктомии до 6-месячного возраста мало-информативна, тем не менее в более старшем возрасте такая оценка крайне необходима. УЗИ шеи при МЭН-2В должно быть выполнено как можно в более раннем возрасте. Данные исследования рекомендуется выполнять, так как возможное метастазирование МРЩЖ и результаты лабораторных обследований будут влиять на дальнейшую тактику. Необходимо с осторожностью интерпретировать уровень кальцитонина у детей младше 3 лет, и особенно в течение первых 6 месяцев жизни (уровень В).

Рекомендация 21.

Если по каким-либо причинам у детей с МЭН-2А/семейной формой МРЩЖ профилактическая тиреоидэктомия отсрочена до возраста старше 5 лет, то необходимо ежегодное исследование базального уровня кальцитонина и УЗИ шеи, начиная не позднее чем с 5-летнего возраста (уровень В). У этих пациентов может также выполняться ежегодное исследование стимулированного уровня кальцитонина, однако роль этого метода менее ясна (уровень С).

Развитие феохромоцитомы в детском возрасте при МЭН-2 встречается редко. Большинство феохромоцитом при МЭН-2 — внутринадпочечниковые

и доброкачественные. Феохромоцитома при наличии *RET*-мутаций 918 и 634 была описана в литературе у детей, начиная с 12-летнего возраста. Тем не менее феохромоцитома встречается и в младшем возрасте (с 8 и 10 лет при *RET*-мутации 634). При наличии АТА-В-мутаций, включая 609 мутацию, самый молодой возраст манифестации феохромоцитомы составил 19 лет, тогда как самый молодой возраст при наличии АТА-А-мутации – 28 лет. При исследовании группы из 206 носителей RET-мутации было показано, что 5-й перцентиль возраста выявления феохромоцитомы при наличии *RET*-мтуаций приходился на IV и V декады жизни. Таким образом, ежегодный скрининг феохромоцитомы должен проводиться с 10-летнего возраста у носителей *RET*-мутации в 918, 634 и 630 кодонах и 20-летнего возраста при мутациях в остальных кодонах. Подтверждено, что определение содержания фракционированных метанефринов в плазме крови или моче является наиболее точным методом скрининга феохромоцитомы.

Рекомендация 22.

Использование методов визуализации для обследования брюшной полости для скрининга феохромоцитомы при отсутствии симптоматики или лабораторных признаков заболевания проводить не рекомендуется, кроме неотложных состояний (уровень D).

Рекомендация 23.

Симптомы и признаки, свидетельствующие о повышении уровня катехоламинов или об образовании в надпочечниках, должны быть подтверждены лабораторным обследованием на наличие феохромоцитомы (уровень В).

Примечание: Входит в некоторое противоречие с клиническими рекомендациями по феохромоцитоме 2007 г., где указано, что при МЭН-2 любое образование в надпочечниках должно трактоваться как феохромоцитома. Уровень метанефрина коррелирует с размером опухоли. При опухоли, выявленной при профилактическом наблюдении пациента с *RET*-мутацией, размер образования, как правило, незначительной, с чем связано большое количество ложноотрицательных результатов по уровню метанефрина.

Рекомендация 24.

При отсутствии симптомов и объемного образования надпочечников и подозрении на возможное развитие феохромоцитомы обследование, включая предоперационное, должно включать в себя определение уровня свободных метанефрина и норметанефрина плазмы или анализ суточной мочи на метанефрин, норметанефрин (уровень $\bf B$ в отношении фенотипического

проявления мутации; **уровень** \mathbf{C} в отношении частоты обследования). Обследование проводится:

- ежегодно, начиная с 8-летнего возраста, у носителей *RET*-мутации, ассоциированной с МЭН-2В и МЭН-2А в 630 и 634 кодонах;
- ежегодно с 20-летнего возраста у носителей остальных *RET*-мутаций при МЭН-2A;
- периодически, начиная с 20-летнего возраста, у пациентов с *RET*-мутациями, ассоциированными только с семейной формой МРЩЖ (табл. 3).

Рекомендация 25.

Учитывая высокий риск для плода и матери, женщины с RET-мутацией, ассоциированной с MЭH-2 типа, перед планированием беременности или в случае незапланированной беременности должны быть как можно раньше обследованы лабораторно на наличие феохромоцитомы (уровень B).

Развитие ПГПГ при МЭН-2 в детском возрасте происходит редко. В двух масштабных исследованиях пациентов с МЭН-2A, страдающих ПГПТ, средний возраст выявления заболевания составил 38 лет.

Рекомендация 26.

Обследование на наличие ПГПТ должно включать в себя исследование общего или ионизированного кальция (с/без определения уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови) (уровень В в отношении фенотипического проявления мутации; уровень С в отношении частоты обследования). Обследование должно проводиться:

- ежегодно, начиная с 8-летнего возраста, у носителей *RET* -мутации в кодонах 630 и 634;
- ежегодно, начиная с 20-летнего возраста, у носителей других *RET*-мутаций при МЭН-2А;
- периодически, начиная с 20-летнего возраста, при *RET*-мутации, ассоциированной только с семейной формой МРЩЖ (табл. 3)

Методы определения уровня кальцитонина

Точное определение уровня сывороточного кальцитонина играет большую роль в долговременном наблюдении пациентов с МРЩЖ. В течение последних десятилетий коммерческие методы определения кальцитонина были значительно усовершенствованы. Хемилюминесцентный иммунометрический анализ для определения кальцитонина высокоспецифичен в отношении мономера кальцитонина. Перекрестные реакции или изменения результатов сведены к минимуму, но возможны из-за прокальцитонина, родственных пептидов, гиперпаратиреоза, а также при беременности или лактации, воспалении, инфекционного процесса или сепсиса, гипербили-

рубинемии, гемолиза, гиперлипидемии. Незначительное повышение базального и стимулированного уровня кальцитонина возможны при СКГ, аутоиммунном тиреоидите, почечной недостаточности, мастоцитозе. Повышение уровня кальцитонина выше верхней границы в этих случаях часто происходит лишь в несколько раз, но бывает более чем десятикратным. Занижение истинного уровня кальцитонина может иметь место у здоровых людей с гипергастринемией. Такой hook-эффект редко встречается при использовании современных двухшаговых двухсторонних моноклональных методов, однако необходимо иметь в виду возможность ложного занижения уровня кальцитонина у пациентов с обширно распространенным заболеванием. Было описано, что гетерофильные антитела могут вызвать ложное повышение (и иногда ложное понижение) уровня кальцитонина. Было показано, что нейроэндокринные опухоли внетиреоидной локализации секретируют кальцитонин, включая опухоли верхних отделов пищеварительного тракта, ПЖ, инсулиному, глюкагоному, ВИПому, карциноид, опухоли предстательной железы, мелкоклеточный рак легких и крупноклеточный рак легких с нейроэндокринной дифференцировкой. Дифференциальная диагностика может быть произведена по двум признакам: данные опухоли в типичных случаях не увеличивают секрецию кальцитонина в ответ на стимуляцию, а также секретируют меньшее количество кальцитонина на грамм ткани, чем при МРЩЖ.

Рекомендация 27.

Необходимо учитывать тот факт, что незначительное повышение уровня сывороточного кальцитонина может быть при разных клинических ситуациях, включая СКГ, почечную недостаточность, аутоиммунный тиреоидит. Повышение уровня кальцитонина может также встречаться при внетиреоидных нейроэндокринных неоплазиях и гетерофильных антителах. Ложное снижение уровня кальцитонина может встречаться в случае гетерофильных антител и hook-эффекте (уровень В).

Влияние возраста и пола на предел нормальных значений кальцитонина

Учитывая значительную вариабельность результатов анализа при использовании разных наборов, желательно при ведении одного пациента пользоваться одним и тем же набором. При изменении метода исследования оптимально исследовать уровень при использовании обоих методов. Текущие референсные значения варьируют в зависимости от пола и выше у мужчин, возможно, из-за большего количества С-клеток у них по сравнению с женщинами. Была

также отмечена незначительная корреляция между уровнем кальцитонина и возрастом, индексом массы тела и курением. Некоторые иследования свидетельствуют о том, что у детей уровень кальцитонина зависит от возраста.

Рекомендация 28.

Оптимально использовать один и тот же набор для определения уровня кальцитонина при ведении одного пациента. При необходимости смены набора, желательно исследовать кальцитонин двумя наборами (уровень C).

Рекомендация 29.

При необходимости лаборатории должны информировать клиницистов о смене метода определения уровня кальцитонина (уровень C).

Рекомендация 30.

При наличии интактной ЩЖ уровень кальцитонина должен быть интерпретирован в пределах референсных значений для взрослых с учетом пола (уровень В).

Рекомендация 31.

Ввиду недостаточного количества данных об интервале нормальных значений сывороточного кальцитонина у детей до 3 лет и возможном предположении, что он выше, чем у взрослых, необходимо с осторожностью интерпретировать результаты у детей младшего возраста (уровень В).

Хирургическое лечение у детей в возрасте до 1 года жизни при МЭН-2В

Показано, что МРЩЖ при МЭН-2В развивается значительно раньше, чем при МЭН-2А и семейной форме МРЩЖ. Фокусы МРЩЖ могут быть уже в младенческом возрасте, а метастатическое поражение ЛУ может развиваться даже в раннем детстве. Учитывая эти факты, рекомендуется выполнять генетическое исследование как можно раньше после рождения у младенцев в группе риска (табл. 4), и тиреоидэктомия должна быть выполнена как можно раньше и в течение первого года жизни при наличии *RET*-мутации, ассоциированной с МЭН-2В. Необходимо учитывать тот факт, что при МЭН-2В более чем в 50% случаев встречаются вновь возникшие герминальные *RET*-мутации, диагностика которых происходит значительно на более поздних сроках. При выполнении хирургических вмешательств на ЩЖ и ОЩЖ у детей уровень осложнений выше, чем у взрослых, поэтому вмешательство должно осуществляться только опытными хирургами. У младенцев ОЩЖ имеют очень маленькие размеры и полупрозрачную структуру. При наличии метастатического поражения необходимо в процессе вмешательства выполнить центральную лимфаденэктомию, для этого может потребоваться аутотрансплантация ОЩЖ; хирург должен владеть данной техникой. Несмотря на то что повышение уровня кальцитонина свидетельствует о наличии МРЩЖ, а высокий уровень - о метастазировании процесса, у детей с МЭН-2В в возрасте до 1 года значение и интерпретация содержания кальцитонина, определяемых в ходе лабораторных методов и методов визуального исследования остаются неясными. Это связано с тем, что в литературе в основном опубликованы данные, касающиеся детей с МЭН-2В старшего возраста. Некоторые исследователи считают обоснованной проведение профилактической центральной лимфаденэктомии (с дополнением или без боковой лимфаденэктомии) у младенцев с МЭН-2В, однако польза данного этапа операции не доказана. В то же время существует высокий риск развития гипопаратиреоза.

Рекомендация 32.

Выполнение профилактической тиреоидэктомии у пациентов с МЭН-2В в течение первого года жизни должно выполняться строго в условиях высокоспециализированной медицинской помощи, предотвращение гипопаратиреоза как осложнения должно представлять первоочередную задачу (уровень С).

Рекомендация 33.

У пациентов с МЭН-2В при проведении профилактической тиреоидэктомии в течение первого года жизни выполнение профилактической центральной лимфаденэктомии не является обязательным этапом за исключением следующих случаев:

- наличие клинического или радиологического подтверждения метастазов в ЛУ;
- размер узлового образования ЩЖ более 5 мм (независимо от возраста);
- уровень базального сывороточного кальцитонина свыше 40 пг/мл у детей старше 6 мес.

Во всех этих случаях существует вероятность более распространенного процесса, который требует дальнейшего наблюдения пациента (см. рис. 1) (уровень E).

Хирургическое лечение у пациентов с МЭН-2A или семейной формой МРШЖ в возрасте 3—5 лет

У детей данной возрастной группы при отсутствии патологии в ходе физикального осмотра ЩЖ необходимость предоперационного определения уровня кальцитонина, кальция, выполнения УЗИ шеи остается неясной, так как вероятность метастазирования

или развития ПГПТ достаточно низка. Однако многие врачи предпочитают исследовать базальный уровень сывороточного кальцитонина в предоперационном периоде — при содержании кальцитонина менее 40 пг/мл наличие метастазов в ЛУ маловерятно. Таким образом, при уровне сывороточного кальцитонина в предоперационном периоде менее 40 пг/мл адекватным лечением считается проведение тотальной тиреоидэктомии без центральной лимфаденэктомии. В процессе хирургического вмешательства необходимо удалить всю ткань ЩЖ. При наличии узлового образования ЩЖ более 5 мм или уровня базального кальцитонина свыше 40 пг/мл (маловероятен в этой возрастной группе) существует более высокий риск метастазов в ЛУ.

Рекомендация 34.

Проведение профилактической тиреоидэктомии у пациентов с МЭН-2А или семейной формой МРЩЖ в возрасте 3—5 лет должно осуществляться в условиях высокоспециализированного учреждения. В процессе хирургического вмешательства сохранение функции ОЩЖ и возвратного гортанного нерва должно представлять первоочередную задачу (уровень С).

Рекомендация 35.

У пациентов с МЭН-2А или семейной формой МРЩЖ при выполнении профилактической тиреоидэктомии в возрасте 3—5 лет не показано выполнение профилактической центральной лимфаденэктомии за исключением (уровень E):

- клинических или радиологических доказательств метастазов в ЛУ,
- размера узлового образования ЩЖ более 5 мм (в любом возрасте),
- базального уровня сывороточного кальцитонина свыше 40 пг/мл (см. рис. 1).

Рекомендация 36.

У пациентов с МЭН-2А или семейной формой МРЩЖ при наличии клинических или радиологических признаков метастазов в ЛУ, размере узлового образования ЩЖ более 5 мм или базальном уровне сывороточного кальцитонина более 40 пг/мл у детей старше 6 мес существует вероятность распространенного процесса, что требует дальнейшего дообследования и лечения (см. рис. 1) (уровень В).

Предоперационное обследование пациентов старше 5 лет на предмет МРЩЖ при наличии *RET*-мутации

Под пациентами старшего возраста при отсутствии клинических симптомов при МЭН-2A и семейной форме МРЩЖ подразумевают детей старше 5 лет

(рис. 1). У детей с МЭН-2В точка отнесения к старшему возрасту снижена до 1 года. Старше этих возрастных границ увеличивается вероятность развития МРЩЖ и метастазирования процесса. У этой группы больных обследование должно включать физикальное исследование, определение сывороточного кальцитонина и УЗИ шеи. При УЗИ шеи должна быть исследована ЩЖ, ЛУ верхнего средостения, центральной зоны, боковых пространств шеи. При МРЩЖ первоначально метастазирование происходит в ЛУ шеи. Метастазирование в шейные ЛУ, равно как и экстратиреоидное распространение, свидетельствует о предположительном наличии отдаленных метастазов. Базальный уровень сывороточного кальцитонина также может определить риск наличия отдаленных метастазов.

Рекомендация 37.

При отсутствии клинических симптомов заболевания у пациентов с МЭН-2А и семейной формой МРЩЖ старше 5 лет и у пациентов с МЭН-2В старше 1 года необходимо исследовать базальный уровень сывороточного кальцитонина и выполнять УЗИ шеи в предоперационном периоде (уровень В).

Рекомендация 38.

При отсутствии клинических симптомов заболевания у пациентов с МЭН-2А и семейной формой МРЩЖ старше 5 лет и у пациентов с МЭН-2В старше 1 года при наличии узлового образования ЩЖ размером 5 мм и более, базальном уровне сывороточного кальцитонина свыше 40 пг/мл, наличии подозрительных ЛУ по данным УЗИ может потребоваться более расширенное хирургическое лечение. В связи с этим перед оперативным вмешательством важно провести дообследование для определения стадии процесса (уровень В).

Хирургическое лечение пациентов более старшего возраста с МЭН-2В (старше 1 года) при отсутствии доказанных метастазов в шейные лимфатические узлы и с нормальным или незначительно повышенным уровнем кальцитонина

Как правило, найти пациента с МЭН-2В старше 1 года (см. рис. 1) с узловыми образованиями ЩЖ размером менее 5 мм и отсутствием патологии со стороны шейных ЛУ и уровнем сывороточного кальцитонина менее 40 пг/мл практически невозможно. У большинства пациентов с МЭН-2В заболевание диагностируется позже, и при обследовании определяется значительное повышение уровня кальцитонина, а также наличие очевидных метастазов в ЛУ.

Согласно исследованиям при выполнении хирургического лечения у детей с МЭН-2В к 10-летнему возрасту у половины из них имеются метастазы в шейные ЛУ, в то время как у остальных отмечается персистенция или рецидив заболевания при долговременном наблюдении, и только у четверти пациентов сохраняется ремиссия.

Рекомендация 39.

У пациентов с МЭН-2В в возрасте старше 1 года при размере всех узловых образований ЩЖ менее 5 мм по данным УЗИ и при уровне сывороточного кальцитонина менее 40 пг/мл рекомендуется выполнять тотальную тиреоидэктомию (уровень A).

Рекомендация 40.

У пациентов с МЭН-2В старше 1 года при размере всех узловых образований ЩЖ менее 5 мм по данным УЗИ и уровне кальцитонина менее 40 пг/мл при недостатке данных может быть принято решение о проведении профилактической лимфаденэктомии. Основываясь на мнении экспертов, рабочей группой принято решение о проведении профилактической центральной лимфаденэктомии (учитывая, что это, вероятно, потребует аутотрансплантации, по крайней мере, нижних ОЩЖ) без проведения боковой лимфаденэктомии за исключением наличия метастазов в этой зоне, доказанных клинически или радиологическими методами (уровень С).

Хирургическое лечение пациентов старшего возраста (старше 5 лет) с МЭН-2А или семейной формой МРЩЖ без выявленных метастазов в шейные лимфатические узлы и с нормальным или незначительно повышенным уровнем кальцитонина

Пациентам с МЭН-2А или семейной формой МРЩЖ старше 5 лет (рис. 1) при размере всех узловых образований ЩЖ менее 5 мм по данным УЗИ и при уровне сывороточного кальцитонина менее 40 пг/мл рекомендуется выполнять профилактическую тиреоидэктомию. Тем не менее нет доказательств в пользу профилактической лимфаденэктомии, так как при уровне кальцитонина менее 40 пг/мл метастазирование процесса нехарактерно. Метастазы в ЛУ редко встречаются у пациентов до 11-летнего возраста (3%). Кроме того, хирургическое удаление при их наличии приводит к стойкой ремиссии только у трети больных, в то время как у 6% детей после центральной лимфаденэктомии отмечаются явления персистирующего гипопаратиреоза. В процессе хирургического вмешательства необходимо удалить всю ткань ЩЖ, в том числе бугорок Цукеркандля, пирамидальную долю, ткань верхних полюсов. Если базальный уровень кальцитонина свыше $40~\rm{nr/m}$ л, существует более высокий риск метастазов в ЛУ и необходимо дальнейшее обследование (см. рис. 1).

Рекомендация 41.

У пациентов с МЭН-2А или семейной формой МРЩЖ старше 5 лет при размере всех узловых образований ЩЖ менее 5 мм по данным УЗИ и при уровне сывороточного кальцитонина менее 40 пг/мл рекомендуется выполнять тотальную тиреоидэктомию. Возраст выполнения основывается на степени риска АТА (уровень В).

Рекомендация 42.

У пациентов с МЭН-2А или семейной формой МРЩЖ старше 5 лет при размере всех узловых образований ЩЖ менее 5 мм по данным УЗИ и при уровне сывороточного кальцитонина менее 40 пг/мл профилактическую лимфаденэктомию выполнять не рекомендуется (уровень E).

Рекомендация 43.

У пациентов с *RET*-мутацией при наличии клинических или радиологических признаков метастазирования МРЩЖ, включая пациентов с узловыми образованиями ЩЖ более 5 мм по данным УЗИ, и при уровне сывороточного кальцитонина более 40 пг/мл перед проведением хирургического вмешательства необходимо выполнить дообследование, как показано на рис. 2 (уровень В).

Рекомендация 44.

Деваскуляризированные здоровые ОЩЖ у пациентов с МЭН-2В или семейной формой МРЩЖ должны быть подсажены в грудинно-ключично-сосцевидную мышцу (уровень С).

Рекомендация 45.

У пациентов с МЭН-2А в случае семейного анамнеза ПГПТ или при наличии RET-мутации, ассоциированной с достоверным риском ПГПТ, деваскуляризированные здоровые ОЩЖ должны быть трансплантированы в мышцы предплечья (уровень C).

Рекомендация 46.

У пациентов с RET-мутацией, ассоциированной с МЭН-2А и низким риском развития ПГПТ, и семейной формой МРЩЖ деваскуляризированные здоровые ОЩЖ могут быть подсажены как в мышцы предплечья, так и в грудинно-ключично-сосцевидную мышцу (уровень C).

Лечение ПГПТ у пациентов с МЭН-2A

Для пациентов без предшествующих операций в области шеи и с выявленным ПГПТ на момент планируемой тиреоидэктомии хирургическое вмешательство по поводу ПГПТ может выполняться в виде удаления только визуально увеличенных желез (с аутотрансплантацией в мышцу предплечья), субтотальной паратиреоидэктомии с оставлением одной или участка одной из ОЩЖ in situ (с аутотрансплантацией в мышцу предплечья), тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией в мышцу предплечья. Необходимо выполнять аутотрансплантацию ОЩЖ в мышцу предплечья во всех случаях удаления ОЩЖ за исключением, когда уже имеется функционирующий аутотрансплантат. Это связано с высоким риском повторных операций в области шеи (как правило, при рецидивирующем МРЩЖ), в процессе которых велика опасность повреждения ранее оставленных in situ ОЩЖ, что приводит к стойкому гипопаратиреозу.

У большинства пациентов с МЭН-2А и ПГПТ вначале проводится тиреоидэктомия с/без центральной лимфаденэктомии. При развитии ПГПТ в дальнейшем у таких пациентов следует выполнить предоперационное обследование для уточнения локализации (УЗИ, сцинтиграфия, КТ), в большинстве случаев только увеличенные ОЩЖ должны быть резецированы. Аутотрансплантация ОЩЖ в мышцу предплечья должна быть произведена во всех случаях за исключением ситуаций, когда уже имеется функционирующий аутотрансплантат, даже в том случае, когда результаты интраоперационного контроля ПТГ указывают на наличие дополнительной паратиреоидной ткани в шейной области. Это обосновывается тем, что при рецидивирующем МРЩЖ и повторных операциях оставшаяся паратиреоидная ткань в шейной зоне может быть удалена вместе с опухолевыми массами и неидентифицирована как ткань ОЩЖ, что ведет к стойкому гипопаратиреозу.

Что касается медикаментозной терапии, показано, что кальциймиметики повышают чувствительность рецепторов ОЩЖ к внеклеточному кальцию, тем самым уменьшая секрецию ПТГ. В ходе многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования была доказана способность кальциймиметика цинакальцета достигать быстрого и долговременного снижения уровня сывороточного кальция и ПТГ у пациентов с ПГПТ.

Рекомендация 47.

Для лечения ПГПТ у пациентов с МЭН-2А методом выбора является хирургическое лечение при отсутствии серьезных противопоказаний к проведению оперативного вмешательства (уровень C).

Рекомендация 48.

Если к моменту проведения тиреоидэктомии был поставлен диагноз ПГПТ, необходимо в процессе операции выполнить вмешательство по поводу ПГПТ удалением только визуально увеличенных желез (с аутотрансплантацией в мышцу предплечья), а также субтотальная паратиреоидэктомия с оставлением одной или участка одной из ОЩЖ in situ (с аутотрансплантацией в мышцу предплечья) и тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией в мышцу предплечья. Ввиду высокого риска стойкого гипопаратиреоза, развивающегося после повторных вмешательств в области шеи у пациентов с МЭН-2А в сочетании с частой отсрочкой функционирования аутотрансплантата, аутотрансплантация паратиреоидной ткани в мышцу предплечья должна производиться при первоначальном оперативном вмешательстве по поводу ПГПТ. Большинство экспертов выступают против тотальной паратиреоидэктомии за исключением случая, когда имеются очевидное патологическое изменение всех 4 ОЩЖ и сохранение одной их них *in situ* не представляется возможным (уровень С).

Рекомендация 49.

При выявлении ПГПТ после тиреоидэктомии методом выбора является хирургическое лечение с предоперационным обследованием и определением локализации ОЩЖ. Обязательным этапом операции является аутотрансплантация паратиреоидной ткани в мышцу предплечья, даже в случае, когда результат интраоперационного исследования ПТГ указывает на наличие дополнительной паратиреоидной ткани в шейной области (уровень C).

Рекомендация 50.

Медикаментозная терапия ПГПТ при МЭН-2А может рассматриваться у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства, ожидаемой малой продолжительностью жизни и при персистирующем или рецидивирующем ПГПТ после одной или нескольких хирургических операций (уровень С).

Раздел С. Первоначальная диагностика и лечение клинически выраженного заболевания

ТАБ узловых образований ЩЖ является наиболее информативным, безопасным и точным методом диагностики при патологии ЩЖ.

Рекомендация 52.

Рекомендовано следовать подходам по ведению узловых образований ЩЖ, разработанным АТА, включая ТАБ и исследование уровня сывороточного кальцитонина. Однако уровень кальцитонина 100 пг/мл и более, базальный или стимулированный, является подозрительным на наличие МРЩЖ. В этом случае необходимы дополнительное обследование и лечение (уровень А).

Предоперационная лабораторная диагностика при подозрении на МРЩЖ в случае, если данные ТАБ или уровень кальцитонина являются диагностическими или подозрительными По данным лабораторного обследования в предоперационном периоде:

- устанавливается степень метастатического распространения процесса, так как в дальнейшем от этого зависит объем методов визуализации и определяется хирургическая тактика;
- выявляются сопутствующие заболевания, такие как ПГПТ и/или феохромоцитома при МЭН-2, что также будет влиять на хирургическую тактику и приоритеты;
- определяются носители *RET*-мутации у членов семьи для ранней диагностики и лечения.

Несмотря на то что опухолевые клетки при МРЩЖ секретируют большое количество таких веществ, как хромогранин А, амилоид, соматостатин, серотонин, ВИП и другие, кальцитонин является главным биохимическим маркером, используемым для выявления процесса, установления стадии болезни, выбора метода постоперационного ведения, оценки прогноза у пациентов с МРЩЖ. В очень редких случаях при клинически явном МРЩЖ повышение кальцитонина не отмечается. Наличие сопутствующего ПГПТ маловероятно при отсутствии МЭН-2А. Тем не менее, учитывая тот факт, что результатов определения *RET*-мутации перед оперативным вмешательством может еще не быть в наличии, целесообразно определить уровень кальция в сыворотке крови. Наличие феохромоцитомы также маловероятно при отсутствии МЭН-2, однако она должна быть исключена. При обнаружении феохромоцитомы она должна быть удалена до оперативного вмешательства по поводу МРЩЖ. Однако может рассматриваться одномоментное оперативное лечение феохромоцитомы и МРЩЖ. При наличии МРЩЖ внеабдоминальная локализация феохромоцитомы встречается редко.

Рекомендация 53.

Предоперационное обследование при подозрении на МРЩЖ в случае, если данные ТАБ или уровень кальцитонина являются диагностическими или подозрительными, должно включать определение базального уровня сывороточного кальцитонина, КЭА, кальция (ионизированного или общего), исследование *RET*-мутации. Скрининг на наличие феохромоцитомы должен проводиться, начиная с 8-летнего возраста у пациентов с МЭН-2В и *RET*-мутацией в 634, 630 кодонах и с 20-летнего возраста для остальных *RET*-мутаций. Для исключения феохромоцитомы может использоваться любой из следующих методов:

- 1) отрицательный тест на наличие *RET*-мутации и отсутствие данных в семейном анамнезе;
- 2) нормальный уровень свободных метанефрина и норметанефрина в плазме крови или анализе суточной мочи;
- 3) отсутствие патологических изменений по данным КТ или МРТ надпочечников (уровень А).

Рекомендация 54.

У пациентов с МРЩЖ и повышенным уровнем свободных метанефринов в плазме крови или при анализе суточной мочи необходимо проводить КТ или МРТ надпочечников для выявления феохромоцитомы (уровень A).

Рекомендация 55.

При наличии МРЩЖ не показано обследование для выявления внеабдоминальной локализации феохромоцитомы (уровень E).

Рекомендация 56.

При выявлении феохромоцитомы необходимо выполнить хирургическое лечение после соответствующей предоперационной подготовки. Лечение феохромоцитомы должно проводиться перед хирургическим вмешательством по поводу МРЩЖ или ПГПТ, предпочтительно, с помощью лапароскопической адреналэктомии (уровень A).

Рекомендация 57.

Хирургическое вмешательство с сохранением коркового вещества надпочечника может рассматриваться в случае, если имеется только один надпочечник и при двусторонней феохромоцитоме (уровень C).

Примечание: Входит в противоречие с клиническими рекомендациями (2007) по феохромоцитоме. Пациент должен быть информирован о высокой вероятности (25–50%) рецидива феохромоцитомы при органосохраняющей операции (вследствие резидуального мозгового слоя). Высокая вероятность осложнений при повторных операциях на надпочечниках, качество современной заместительной терапии надпочечниковой недостаточности являются аргументами против органосохраняющей тактики.

Предоперационная диагностика с использованием методов визуализации при подозрении на МРЩЖ в случае, если данные ТАБ или уровень кальцитонина являются диагностическими или подозрительными для МРЩЖ

Использование методов визуализации для диагностики позволяет определить наличие и степень метастазирования процесса, что влияет на хирургическую тактику. Чувствительность пальпаторного выявления метастазов в ЛУ у опытного хирурга в процессе операции составляет 64%. Показано, что при пальпируемом МРЩЖ более чем в 75% случаев имеются метастазы в ЛУ. УЗИ шеи является наиболее чувствительным методом диагностики метастатического распространения в клетчатке шеи, верхнем средостении. При наличии отдаленных метастазов пациенты признаются инкурабельными, и хирургическое лечение локального процесса в данном случае проводится с иными целями, чем при менее распространенном заболевании. Отдаленные метастазы в большинстве случаев поражают кости, костный мозг, печень и легкие. Метастатическое поражение головного мозга и кожных покровов встречается реже и ассоциировано с полисистемным заболеванием и низкой однолетней выживаемостью. Метастазы в печень часто имеют сходство с печеночными гемангиомами с кальцификацией. При предоперационном уровне кальцитонина менее 250 пг/мл радиологическое определение отдаленных метастазов маловероятно. По имеющимся данным оно возможно в случае предоперационного уровня базального кальцитонина от 400 пг/мл и размере первичной опухоли от 12 мм. При первичном хирургическом лечении риск выявления отдаленных метастазов составляет более 50% при уровне базального кальцитонина от 15 000 пг/мл и размере первичной опухоли от 50 мм. При предоперационном уровне базального кальцитонина более 100 000 пг/мл и размере первичной опухоли более 60 мм отдаленные метастазы присутствуют практически в 100% случаев. Суммарный риск развития отдаленных метастазов одинаков при спорадической и семейной форме МРЩЖ.

Наиболее чувствительным методом для выявления метастазов в области шеи является УЗИ, а затем КТ с контрастированием. КТ также наиболее информативный метод определения метастатического поражения легких и ЛУ средостения. Для выявления метастазов в печени наиболее чувствительным методом считается МРТ с контрастированием. Аксиальное МРТ-исследование и сцинтиграфия костей — взаимодополняющие и наиболее информативные исследования для определения метастазов костей. ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (ФГД ПЭТ) является менее чувствительным методом исследования.

Рекомендация 58.

Предоперационное УЗИ шеи рекомендовано всем пациентам, у которых данные ТАБ или уровень кальцитонина являются диагностическими или подозрительными для МРЩЖ (уровень A).

Рекомендация 59.

Предоперационная КТ органов грудной клетки, шеи и трехфазная КТ или МРТ печени с контрастным усилением показана всем пациентам с МРЩЖ и наличием регионарных метастазов в ЛУ (N1) или при уровне сывороточного кальцитонина свыше $400\ \text{пг/мл}$ (уровень C).

Рекомендация 60.

ФДГ ПЭТ и визуализация рецепторов к соматостатину не рекомендуются как рутинные методы для первоначального скрининга на предмет метастазов МРЩЖ у пациентов, у которых данные ТАБ и/или уровень кальцитонина являются диагностическим или подозрительным для МРЩЖ (уровень E).

Хирургическое лечение МРЩЖ при отсутствии распространенной местной инвазии или отдаленных метастазов или метастазирования в шейные лимфатические узлы

МРШЖ характеризуется высоким риском метастазирования в ЛУ, в связи с чем оптимальным является предоперационное выявление при УЗИ метастазов шеи или их интраоперационное обнаружение, так как повторное оперативное вмешательство сопряжено с высоким риском осложнений. Учитывая сказанное выше, большинство авторов рекомендуют выполнять тотальную тиреоидэктомию и профилактическое удаление центральной клетчатки шеи.

Рекомендация 61.

Пациенту с наличием или высоким подозрением на МРЩЖ при отсутствии обширной местной инвазии первичной опухоли и метастазов в шейные ЛУ по данным физикального обследования или УЗИ шеи и отсутствии отдаленных метастазов необходимо выполнить тотальную тиреоидэктомию и профилактическое удаление центральной клетчатки шеи (VI уровень) (уровень В).

В настоящее время значительно "поубавился" энтузиазм по поводу профилактических боковых лимфодиссекций у пациентов с метастазами в ЛУ или большими первичными опухолями. Это связано с отсутствием биохимической ремиссии у большого числа таких больных. Так, по данным ряда исследований биохимическая ремиссия (базальный и пентагастрин-стимулированный кальцитонин сыворотки менее 10 пг/мл) были отмечены у 50% больных на дооперационном уровне свыше 300 пг/мл и при размере первичной опухоли более 10 мм. Среди всех больных, подвергшихся расширенным вмешательствам и не имеющих топических данных о персистенции заболевания, у 38% не отмечалось излечение по уровню кальцитонина. При наличии узла более 4 см и предоперационного уровня базального или стимулированного кальцитонина свыше 3000 пг/мл только у 10% достигнут нормальный уровень кальцитонина — менее 10 пг/мл. Чаще отмечается снижение уровня базального, а не пентагастрин-стимулированного кальцитонина. Кроме того, необходимо принимать во внимание тот факт, что боковая лимфодиссекция ассоциирована с долгосрочными косметическими и функциональными последствиями. Таким образом, в настоящее время боковая лимфодиссекция (уровни IIA, III, IV, V) целесообразна у пациентов с дооперационными данными о метастазах в боковых треугольниках. Однако меньшая часть рабочей группы одобрительно высказывается о профилактической боковой лимфаденэктомии, но при условии наличия метастазов в центральной паратрахеальной клетчатке.

Хирургическое лечение МРЩЖ при ограниченном местно-распространенном процессе и ограниченных или отсутствующих отдаленных метастазах

Под ограниченным местным процессом понимают первичный очаг опухоли стадии Т3 и менее и N1b и менее стадию состояния ЛУ с метастазами размером до 1 см и минимальным экстранодулярным распространением. Ограниченными отдаленными метастазами считают метастазы размером до 1 см, однако в эту группу могут быть включены и макроскопические метастазы при небольшом количестве.

К сожалению, у большинства пациентов с метастазами в регионарные ЛУ не удается добиться нормализации биохимических маркеров заболевания, несмотря на агрессивное хирургическое вмешательство, включающее иссечение клетчатки боковых треугольников шеи. На основании мультивариантного анализа было показано, что возраст и стадия заболевания являлись независимыми предикторами выживания, тогда как вариант хирургического вмешательства таковым не был. С другой стороны, было показано, что удаление локального процесса может снизить риск местного рецидива заболевания, а иссечение центральной клетчатки шеи - предотвратить развитие таких осложнений, как прорастание возвратного гортанного нерва или дыхательного и пищеварительного трактов с последующим нарушением глотания или речи. Учитывая эти причины, большинство авторов считают, что при выявлении метастазов в ЛУ необходимо выполнить лимфаденэктомию соответствующей зоны.

Рекомендация 62.

При МРЩЖ и предположительном метастазировании в регионарные ЛУ центральной клетчатки шеи (при отсутствии патологии боковых треугольников шеи по данным УЗИ и отсутствии отдаленных (экстрацервикальных) метастазов или ограниченных отдаленных метастазах) необходимо выполнить тотальную тиреиодэктомию с удалением центральной клетчатки шеи (VI уровень). Только незначительная часть членов рабочей группы считает необходимым выполнять профилактическое удаление клетчатки боковых треугольников шеи при наличии метастазов в смежной паратрахеальной клетчатке (уровень В).

Рекомендация 63.

При МРЩЖ и предположительном метастазировании в регионарные ЛУ центральной и боковой клетчатки шеи (видимые при УЗИ метастазы в боковых треугольниках шеи), отсутствии отдаленных метастазов или ограниченных отдаленных метастазах необходимо выполнить тотальную тиреоидэктомию в сочетании с удалением клетчатки центральной (VI уровень) и боковой зон шеи (IIA, III, IV, V уровни) (уровень В).

Рекомендация 64.

При наличии отдаленных метастазов предпочтение отдают менее агрессивному хирургическому вмешательству для гарантированного сохранения речи, глотания, функции ОЩЖ, а также для предотвращения распространения процесса в центральную зону шеи (уровень С).

Хирургическое лечение пациентов с МРЩЖ в условиях обширного распространения местного опухолевого очага или при наличии распространенных отдаленных метастазов

Большей части пациентов выполняют тиреоидэктомию, удаление клетчатки центральной зоны шеи (VI уровень) и при необходимости – клетчатки боковых треугольников шеи. Тем не менее при обширном местном распространении процесса или обширных отдаленных метастазах хирургическое лечение выполняется скорее с паллиативными целями. При этом необходимо минимально снизить риск осложнений, таких как гипопаратиреоз, и сохранить нормальную речевую функцию и глотание. В дальнейшем в отношении таких пациентов необходимо рассмотреть вопрос о применении других методов паллиативного лечения, включая хирургическое, лучевую терапию, эмболизацию сосудов печени. В случае инфильтративных изменений в центральной зоне шеи без прорастания трахеи и пищевода, но при прорастании опухолевыми массами возвратного гортанного нерва расширенное оперативное вмешательство с односторонней резекцией нерва остается дискутабельным. У пациентов с высоким уровнем экстрацервикального метастатического распространения основной целью проводимого лечения (включая хирургию) является сохранение глотания и речи. При небольшом количестве экстрацервикальных метастазов или локализации патологического процесса в области шеи применим более агрессивный подход к местно-распространенному процессу в центральной зоне шеи для предотвращения местного рецидива заболевания. Кроме того, у ряда пациентов следует выполнить одностороннюю резекцию возвратного гортанного нерва и адъювантную лучевую терапию. У пациентов с местно-инвазивным процессом и прорастанием трахеи, щитовидного хряща и/или пищевода применение расширенного оперативного вмешательства в области шеи (паллиативное уменьшение объема опухоли, удаление гортани, глотки, пищевода) рассматривается с учетом ожидаемой продолжительности жизни, основываясь на распространении экстрацервикальных метастазов и других сопутствующих заболеваний.

Рекомендация 65.

При обширном местном или отдаленном распространении процесса более приемлемой является менее агрессивная хирургическая тактика, выполняемая с целью локального ограничения процесса, с сохранением речи, глотания и функции ОЩЖ (уровень С).

Рекомендация 66.

У пациентов с большим количеством отдаленных метастазов паллиативное хирургическое лечение необходимо проводить в случае болевого синдрома или компрессии трахеи. С другой стороны, при большем объеме экстрацервикального поражения возможно наблюдение патологического процесса в области шеи с отсрочкой хирургического вмешательства (мнения членов рабочей группы не однозначны) (уровень С).

ТТГ-супрессивная терапия при МРЩЖ

Клетки дифференцированного рака ЩЖ являются ТТГ-зависимыми, и, соответственно, необходима супрессия ТТГ для снижения скорости роста клеток опухоли. С другой стороны, С-клеточные опухоли не зависят от ТТГ, и нет данных, свидетельствующих о том, что терапия L-Т4, приводящая к супрессии ТТГ, снизит частоту рецидивов или повысит выживаемость пациентов с МРЩЖ. Уровень ТТГ сыворотки необходимо измерять каждые 3—4 мес, и доза L-Т4 должна корректироваться для удержания ТТГ в пределах нормальных значений.

Рекомендация 67.

Для пациентов с МРЩЖ более показана заместительная, а не супрессивная терапия, с целевым диапазоном ТТГ в пределах 0.5-2.5 мЕд/л (уровень В).

Рекомендация 68.

В настоящее время исследование соматической *RET*-мутации при спорадических формах МРЩЖ рутинно не используется, хотя мнение по этому поводу среди членов рабочей группы не является единогласным (уровень **D**).

Начальное обследование и лечение пациентов после оперативного лечения. Система классификации по стадиям после оперативного лечения

Данная система позволяет разделить пациентов с МРЩЖ на группы с низким и высоким риском. Классификация TNM учитывает размер опухоли, экстратиреоидную инвазию, метастазы в ЛУ, отдаленное распространение процесса. Тем не менее эта классификация невключает такие важные прогностические факторы, как возрастная градация, послеоперационное время удвоения кальцитонина или послеоперационное время удвоения кальцитонина и КЭА. По данным одного из исследований, использовавших мультивариантный анализ, только время удвоения кальцитонина является независимым предиктором выживаемости.

Рекомендация 69.

После оперативного лечения система классификации TNM и другие факторы, такие как послеоперационный уровень кальцитонина и время удвоения кальцитонина и КЭА, должны быть использованы для определения исходов и улучшения планирования долговременного ведения пациентов с МРЩЖ (уровень С).

Тиреоидэктомия и лимфаденэктомия после гемитиреиодэктомии

В ряде случаев вначале поводится гемитиреиодэктомия, а диагноз МРЩЖ устанавливается только после операции. У пациентов с резидуальными метастазами или высоким риском их возникновения и/или наличием контралатеральных фокусов МРЩЖ показано проведение тиреоидэктомии, включая удаление центральной клетчатки шеи. Распространенность МРЩЖ при МЭН-2 составляет около 75%, тогда как при спорадической форме МРЩЖ — 0—22% (рис. 4).

Рекомендация 70.

Пациентам, у которых диагноз МРЩЖ был поставлен после гемитиреоидэктомии, включая и микроскопические формы МРЩЖ, необходимо выполнить генетическое исследование на наличие *RET*-мутации, определить уровень кальцитонина, провести УЗИ шеи (уровень A).

Рекомендация 71.

Дополнительное обследование и лечение, включая тотальную тиреоидэктомию и центральную лимфаденэктомию, должны проводиться в следующих случаях (уровень В):

- гистологические данные за мультицентрический рост опухоли,
- CK Γ ,
- экстратиреоидное распространение,
- наличие опухолевой ткани в месте хирургического отсечения,
- подозрение на персистенцию в контралатеральной доле ЩЖ, или в центральной или боковой клетчатке шеи по данным УЗИ,
- при наличии *RET*-мутации,
- при указании в семейном анамнезе на МЭН-2.

Рекомендация 72.

В случае, когда у пациента после гемитиреиодэктомии по данным гистологического исследования имеется:

- однофокусный рост МРЩЖ в пределах ЩЖ,
- отсутствие СКГ,
- отсутствие опухолевой ткани в месте хирургического отсечения.



1) УЗИ шеи включает в себя верхнее средостение, центральную и боковую клетчатку шеи.

Рис. 4. Ведение пациентов с МРЩЖ после генитиреоидэптонии.

 нет подозрения на персистенцию заболевания по данным УЗИ шеи,

может обсуждаться вопрос проведения дополнительного хирургического вмешательства или долговременного наблюдения без операции, если уровень базального кальцитонина ниже верхней границы нормы через 2 мес после первой операции. При высоком уровне базального кальцитонина необходимо дополнительное обследование и лечение (как правило, тиреоидэктомия и центральная лимфаденэктомия) (уровень В).

Лабораторное обследование после удаления МРЩЖ

Для долговременного наблюдения пациентов с МРЩЖ необходимо исследовать уровень таких биохимических маркеров, как кальцитонин и КЭА, так как их уровень достоверно отражает наличие и распространенность заболевания у большинства пациентов. Уровень этих маркеров максимально снижается, как правило, через несколько месяцев после хирургического лечения, хотя есть данные о более долгих временных промежутках (рис. 3).

Рекомендация 73.

При МРЩЖ уровень опухолевых маркеров (кальцитонина и КЭА) необходимо исследовать через 2—3 мес после операции (уровень В).

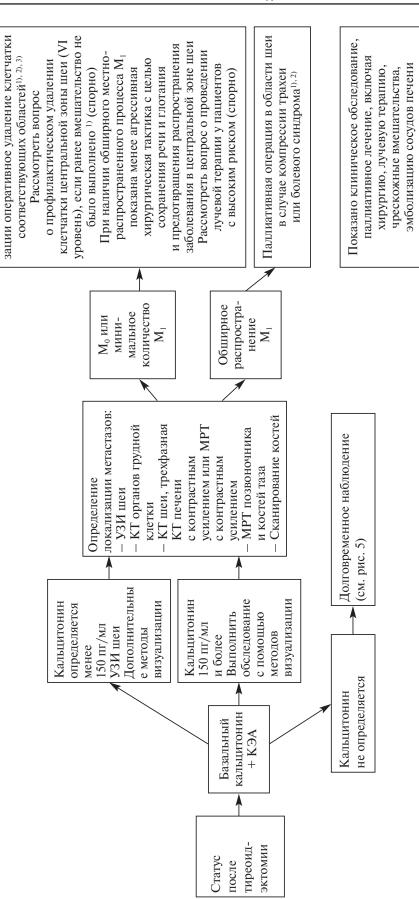
Обследование и лечение пациентов с неопределяемым послеоперационным уровнем базального кальцитонина

При наличии неопределяемого базального и стимулированного уровня кальцитонина у пациента име-

ется биохимическая ремиссия заболевания, при этом сохраняется достаточно низкая вероятность (около 3%) рецидива в течение долговременного наблюдения. При повышении только стимулированного кальцитонина до определяемого значения вероятность персистенции заболевания крайне низка. По данным ряда исследований биохимическая ремиссия в большей степени зависит от стадии заболевания, чем от агрессивности хирургического лечения. При нормальном послеоперационном уровне кальцитонина 10-летняя выживаемость составила 97,7%. Роль теста со стимуляцией кальцитонина в последние годы снижается в связи с улучшением чувствительности метода определения базального кальцитонина. В настоящее время при изолированном повышении уровня стимулированного кальцитонина объем персистенции заболевания настолько невелик, что вряд ли может быть обнаружен методами топической диагностики. Преимущества лечебных мероприятий при таких формах болезни сомнительны.

Рекомендация 74.

В случае, когда послеоперационный уровень базального кальцитонина не определяется (в сочетании с неопределяемым стимулированным кальцитонином, если он исследуется, хотя большинство членов рабочей группы считают это нецелесообразным), риск персистирования или рецидивирующего остаточного заболевания расценивается как низкий, выполнения остальных исследований не требуется и рекомендуется долговременное наблюдение (уровень E).



Орезецированные или обескровленные ОЩЖ должны быть подсажены в область шеи у пациентов, негативных по RET-мутации, при МЭН-2В и семейной форме МРШЖ, тогда как при МЭН-2А железы должны быть пересажены в другую зону.

Рис. 3. Начальное обследование и лечение пациентов после хирургического вмешательства.

При наличии метастазов в клетчатке по

данным биопсии или методов визуали-

Оказана лучевая терапия при стадии Т4 для предотвращения местного рецидива заболевания.

ЭПри наличии локального опухолевого очага менее 1 см, не опасного клинически, может проводиться наблюдение.

Обследование и лечение пациентов с определяемым, но незначительно повышенным послеоперационным уровнем базального кальцитонина

Невысокий, но определяемый уровень базального кальцитонина после хирургического лечения считается менее 150 пг/мл. Он может быть ассоциирован только с местно-распространенным процессом. Отдаленные метастазы в данной ситуации также возможны, однако при таком уровне кальцитонина они обычно небольшого размера или их незначительное количество, к тому же они, как правило, трудно определяемы. Выявление патологического очага должно начаться с тщательного выполнения УЗИ шеи. При определении подозрительных ЛУ необходимо выполнить ТАБ для подтверждения диагноза. Другие методы визуализации включают КТ шеи и органов грудной клетки, трехфазное КТ печени с контрастным усилением и МРТ с контрастным усилением, УЗИ печени, сцинтиграфию костей скелета, МРТ костей позвоночника и таза, ПЭТ с 18-фтордигидроксифенилаланин, ФДГ ПЭТ. Чувствительность этих методов варьирует в пределах 50-80%.

Рекомендация 75.

При послеоперационном уровне кальцитонина менее 150 пг/мл у пациентов с МРЩЖ необходимо выполнить УЗИ шеи (уровень В).

Рекомендация 76.

В дополнение к УЗИ шеи у пациентов с МРЩЖ при послеоперационном уровне кальцитонина менее 150 пг/мл показано использование других методов визуализации с целью начального обследования даже при отсутствии видимых изменений. Проведение дополнительного обследования может быть отсрочено и выполнено в дальнейшем при росте уровня кальцитонина (уровень С).

Рекомендация 77.

Хирургическое лечение регионального рецидива заболевания или персистирующего МРЩЖ без отдаленных метастазов или с минимальным количеством таковых должно включать (при наличии патологических очагов в этих зонах по данным биопсии или методов визуализации) удаление центральной (VI уровень) и боковой (уровни IIA, III, IV, V) клетчатки в области шеи. Удаление только макроскопически видимых метастазов в ЛУ недопустимо без обширного хирургического вмешательства в этой зоне (уровень В).

При отсутствии анатомически доказанного патологического процесса, несмотря на определяемый уровень кальцитонина, показано наблюдение. Ранее

в данном случае предлагалось проводить эпмирическое хирургическое вмешательство с удалением всех ЛУ шеи и средостения, однако результаты оказались неудовлетворительными.

Рекомендация 78.

При отсутствии анатомически определяемого остаточного патологического процесса (УЗИ и КТ шеи) у пациентов после тиреоидэктомии с определяемым уровнем кальцитонина, у которых в процессе предыдущей операции не было выполнено удаление центральной клетчатки шеи, проведение эмпирического удаления центральной клетчатки может быть произведено, но этот вопрос остается спорным (уровень С).

Обследование и лечение пациентов с достоверно повышенным послеоперационным уровнем базального кальцитонина

Достоверно повышенным уровнем кальцитонина после хирургического лечения считается значение свыше 150 пг/мл. Так, чем выше уровень кальцитонина, тем больше у пациента вероятность существования отдаленных метастазов.

Рекомендация 79.

При послеоперационном уровне кальцитонина у пациентов с МРЩЖ 150 пг/мл или свыше, кроме УЗИ шеи, необходимо выполнить дополнительные методы визуализации для выявления отдаленных метастазов (уровень В).

Принципы послеоперационной терапии для пациентов с высоким уровнем кальцитонина в значительной степени не отличаются от начальной (дооперационной) терапии. Тем не менее эти пациенты требуют контроля местного рецидива и, часто, паллиативного лечения отдаленных метастазов. К сожалению, предлагаемые химиотерапевтические протоколы имеют ограниченную ценность, 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 МРЩЖ местный рецидив достаточно мал (менее 1 см) и бессимптомен, отдаленные метастазы являются бессимптомными и стабильными. Предпочтение хирургического вмешательства для таких больных неясно, поэтому они могут быть оставлены под наблюдение. Современные топические методы все чаще идентифицируют мелкие метастазы, которые стимулируют хирургов на проведение расширенных вмешательств. Многие хирурги произвольно считают, что размер метастатического лимфоузла 1 см является показанием к повторной операции. Чрескожная инъекция этанола при местном рецидиве МРЩЖ была использована только в одном исследовании и оценена положительно. Применение аналогов соматостатина и интерферона не продемонстрировало убедительных доказательств стабилизации или регресса опухоли.

Рекомендация 80.

У пациентов с МРЩЖ при послеоперационном уровне кальцитонина 150 пг/мл или более и местными метастазами небольшого размера (менее 1 см) в ЛУ и отсутствии отдаленных метастазов немедленное хирургическое вмешательство не имеет известных преимуществ. Возможны наблюдение за ЛУ такого размера и вида или хирургическое вмешательство при подтверждении диагноза с помощью методов визуализации и биопсии (уровень С).

Рекомендация 81.

У пациентов с МРЩЖ при послеоперационном уровне кальцитонина 150 пг/мл и более и местными метастазами небольшого размера (менее 1 см) в ЛУ асимптоматического течения и наличии отдаленных метастазов немедленное хирургическое вмешательство не имеет известных преимуществ. Возможно наблюдение за ЛУ такого размера и вида (уровень С).

Рекомендация 82.

У пациентов с МРЩЖ при послеоперационном уровне кальцитонина 150 пг/мл и более и симптоматическом и/или прогрессирующем местном опухолевом процессе размером более 1 см показано лечение, в том числе хирургическое, тогда как при наличии отдаленных симптоматических метастазов —клиническое наблюдение, паллиативное лечение (включая хирургическое, лучевую терапию, чрескожные манипуляции, эмболизацию сосудов печени) (уровень В).

Рекомендация 83.

Рутинное использование цитотоксической химиотерапии у пациентов с МРЩЖ не оправдано. Эта терапия может применяться исключительно в случае быстрого прогрессирования заболевания, которое не поддается паллиативному лечению, описанному далее (уровень $\bf E$).

Рекомендация 84.

Использование аналогов соматостатина не является эффективным для контроля опухолевого роста и, как правило, не показано для этих целей (уровень F).

Роль послеоперационной аблации радиоактивным йодом

Предполагалось, что радиойод, захватываясь фолликулярными тиреоцитами, может оказать циторедук-

тивное воздействие на резидуальные клетки МРЩЖ. Однако недавние исследования этого не подтверждают.

Рекомендация 85.

Послеоперационная аблация радиоактивным йодом у пациентов с МРЩЖ при отсутствии сопутствующего дифференцированного рака ЩЖ не показана (уровень E).

Рекомендация 86.

Не рекомендуется рутинное проведение эмпирической биопсии печени, легких, забора крови из печеночных вен и системного кровотока, а также ангиографии сосудов печени до повторного оперативного вмешательства (уровень D).

Ведение пациентов с персистирующим или рецидивирующим МРЩЖ

Ведение пациентов с персистирующим или рецидивирующим метастатическим заболеванием проводится с целью:

- контроля за развитием местного процесса,
- уменьшения симптомов, связанных с избыточной секрецией гормонов опухолевыми клетками, таких как диарейный синдром или синдром Кушинга,
- облегчения симптомов, вызываемых отдаленными метастазами (болевой синдром),
- контроля за синдромом компрессии жизненно важных органов отдаленными метастазами, угрожающими бронхиальной обструкцией опухолевыми массами, переломами и сдавлением спинного мозга.

Метастазы часто обнаруживаются на ранней стадии при повышенном уровне кальцитонина. Решение о вмешательстве должно соизмерять риск обычного медленного прогрессирования болезни, сочетающегося с большей продолжительностью жизни с хорошим качеством, с одной стороны, и ограниченной эффективностью потенциально небезопасных, доступных в данный момент местных и системных методов лечения, с другой (рис. 5).

Рекомендация 87.

Активное лечение применяется в случае метастатического поражения критической локализации, такой как метастазирование в головной мозг, угрожающее компрессией ЦНС, при воздействии на дыхательные пути, гормональной гиперпродукции, поражении, угрожающем переломами костей скелета (уровень А).

Ведение пациентов с метастатическим поражением МРЩЖ: определение локализации опухолевых масс и уровня прогрессирования с помощью поэтапной визуализации и времени удвоения опухолевых маркеров

При динамическом наблюдении больных после тиреоидэктомии с двусторонней лимфодиссекцией было показано, что если время удвоения уровня базального кальцитонина составляло менее 6 мес, 5- и 10-летняя выживаемость отмечена на уровне 25 и 8% соответственно; 6-24 мес -92 и 37%, более чем 2 года – все пациенты были живы на момент окончания исследования. Стадирование по TNM коррелирует 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 КЭА является еще более точным прогностическим показателем. Таким образом, рекомендовано совместное определение показателя удвоения кальцитонина и КЭА. Калькулятор времени удвоения маркеров МРЩЖ доступен на вебсайте ATA (http: www.thyroid.org).

Рекомендация 88.

При асимптоматическом течении с низким уровнем метастазирования заболевания, медленным прогрессированием по данным методов визуализации или временем удвоения кальцитонина и КЭА менее 2 лет не показана системная терапия, и решение провести данный вид терапии может быть принято только после подробного обсуждения с пациентом (уровень Е).

Рекомендация 89.

Пациентам с быстропрогрессирующим заболеванием по данным методов визуализации или временем удвоения биохимических маркеров менее 2 лет показано лечение оптимально в контексте высокоспециализированного клинического исследования (уровень В).

Ведение пациентов после оперативного лечения с определяемым уровнем кальцитонина и при отсутствии опухолевых очагов по данным методов визуализации

Рекомендация 90.

У данной группы пациентов вначале каждые 6 мес необходимо исследовать уровень базального кальцитонина и КЭА для определения времени их удвоения. Затем должны проводиться постоянный контроль опухолевых маркеров и физикальное обследование

с интервалами $^{1}/_{4}$ минимального времени удвоения или ежегодно (например, при минимальном времени удвоения, равном 24 мес, обследование должно проводиться каждые 6 мес) (уровень В).

Рекомендация 91.

У пациентов после оперативного лечения с определяемым уровнем кальцитонина при отсутствии очагов патологии по данным методов визуализации и значительном повышении уровня кальцитонина и КЭА после предыдущего обследования необходимо выполнять УЗИ шеи. При уровне кальцитонина более 150 пг/мл необходимо повторить системное обследование (уровень C).

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) области шеи

Эффективность ДЛТ на данный момент оценена недостаточно и исследована только в некоторых ретроспективных исследованиях. При проведении ДЛТ маловероятно достижение нормализации уровня кальцитонина. Таким образом, значение ДЛТ в лечении МРЩЖ остается спорным, хотя имеются некоторые данные о том, что ДЛТ способствует контролю за местным распространением патологического процесса в группе высокого риска, однако положительное влияние на общую выживаемость не установлено.

Рекомендация 92.

ДЛТ не должна использоваться вместо хирургического лечения при наличии опухолевого очага в области шеи, который может быть удален оперативно без значительного риска (уровень \mathbf{E}).

Рекомендация 93.

Послеоперационная ДЛТ области шеи и средостения может быть использована у пациентов, у которых было выполнено неполное хирургическое удаление опухолевых масс. До начала ДЛТ врач должен убедиться, что повторное хирургическое вмешательство в оптимальном объеме не может быть проведено или безопасно с технической точки зрения (уровень В).

Рекомендация 94.

Послеоперационная ДЛТ на область шеи и средостения показана пациентам, у которых по данным гистологического исследования операционного материала были обнаружены микроскопические фокусы опухолевых клеток в крае резекции. ДЛТ в этом случае проводится с целью замедления распространения заболевания в центральную зону шеи (VI уровень) и зону одного или обоих боковых участков шеи (уровни 2A-V). ДЛТ также показана и при отсутствии опухолевых клеток в крае с целью замедления распрост-

ранения заболевания с экстранодальным распространением опухоли в мягкие ткани при наличии определяемого уровня кальцитонина и при отсутствии отдаленных метастазов. До проведения ДЛТ врач должен убедиться в том, что было выполнено адекватное хирургическое вмешательство (мнения членов рабочей группы разошлись по некоторым вопросам использования ДЛТ в данных условиях) (уровень C).

Рекомендация 95.

Послеоперационная адъювантная ДЛТ шейной зоны не должна проводиться с целью лечения постоянно повышенного уровня кальцитонина при отсутствии макроскопических или микроскопических фокусов опухолевых клеток в крае отсеченной ткани или для лечения запущенного патологического процесса в шейной зоне с распространением за пределы ЛУ (уровень E).

Метастатическое поражение головного мозга и костей скелета, легких, средостения и печени; паллиативное лечение

У некоторых пациентов метастазирование в кости скелета сопровождается болевым синдромом, переломами, компрессией спинного мозга. В редких случаях может обсуждаться хирургическое лечение поражения средостения. Рассматривается возможность стентирования трахеи и бронхов, фотодинамическая терапия. Печень представляет собой основной орган, который поражается отдаленными метастазами при МРЩЖ. При одиночном метастазе или небольшом количестве метастазов возможно хирургическое лечение. Тем не менее метастазы в печени в большинстве случаев множественные и диссеминированные, в связи с чем как основной метод лечения выбирается химиоэмболизация или системная химиотерапия. Паллиативное хирургическое лечение показано в следующих случаях:

- когда имеются метастазы МРЩЖ в шейной зоне, сопровождающиеся болевым синдромом, резистентным к медикаментозной терапии, и их удаление может уменьшить болевой синдром;
- при механическом сдавлении метастазами спинного мозга, пищевода и дыхательных путей;
- при наличии диарейного синдрома. В этом случае уменьшение объема опухоли также ведет к улучшению состояния.

Рекомендация 96.

При наличии изолированных метастазов или метастазов в головной мозг показано оперативное лечение. Лучевая терапия, включая стереотаксическую радиохирургию, показана при невозможности хирургического лечения (уровень \mathbb{C}).

Рекомендация 97.

Пациентам с компрессией спинного мозга показана терапия глюкокортикоидами. Возможно обсуждение проведения хирургического вмешательства и последующей консультации специалиста по лучевой терапии (уровень С).

Рекомендация 98.

При метастатическом поражении костей скелета, сопровождающемся или угрожающем переломами, показано хирургическое лечение (уровень C).

Рекомендация 99.

Лучевая терапия показана для лечения метастазов в кости, сопровождающихся болевым синдромом, когда невозможно хирургические лечение, особенно при прогрессировании процесса и угрозе компрессии для прилегающих структур (уровень C).

Рекомендация 100.

Послеоперационная лучевая терапия показана при метастатическом поражении костей в случае неполного хирургического удаления патологического очага (уровень С).

Рекомендация 101.

Чрескожные минимально инвазивные методы лечения показаны для лечения метастатического поражения костей, сопровождающегося болевым синдромом, особенно у тех пациентов, у которых оказалось неэффективными или невозможными хирургическое лечение или лучевая терапия (уровень С).

Рекомендация 102.

Метастазы в кости небольшого размера и с бессимптомным течением, без непосредственной угрозы состоянию здоровья можно наблюдать в динамике (уровень С).

Рекомендация 103.

Имеющиеся данные не позволяют дать рекомендаций за/против применения бифосфонатов при МРЩЖ с костным метастазированием (уровень I).

Рекомендация 104.

При прогрессирующем метастатическом поражении легких и средостения показано наблюдение или паллиативное лечение (уровень C).

Рекомендация 105.

Обширное метастатическое поражение печени, ассоциированное с болевым синдромом или диареей, нуждается в проведении активного лечения. Подход определяется обширностью поражения (уровень В).

Рекомендация 106.

Паллиативное лечение, включая хирургическое, показано в тех случаях, когда поражение вызывает болевой синдром, механическую компрессию или сопровождается выраженной гормональной секрецией (уровень С).

Химиотерапия и радионуклидная терапия

Клинические исследования по применению химиотерапии у пациентов с персистирующим или рецидивирующим МРЩЖ показали небольшую эффективность, имея наилучший ответ в виде частичной ремиссии в пределах 10—20%. Наиболее результативными оказались дакарбазин, фторурацил и доксирубицин. В настоящее время оценивается применение при МРЩЖ радиотаргетной терапии радионуклидами ⁹⁰Y и ¹⁷⁷Lu, основанной на целевой доставке радиофармпрепарата к соматостатиновым рецепторам опухоли. (Если предварительно опухолевая экспрессия выявлена при сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов с ¹¹¹In-октреосканом.)

Рекомендация 107.

Использование стандартных химиотерапевтических препаратов не показано как лечение первого выбора у пациентов с персистирующим или рецидивирующим МРЩЖ (уровень D).

Рекомендация 108.

Лечение с помощью молекул, меченных радионуклидами, находится в стадии разработки и может быть показано пациентам в рамках клинических исследований (уровень C).

Рекомендация 109.

Учитывая отсутствие данных об эффективности химиотерапии радионуклиной терапии при распространенном МРЩЖ, рекомендуется активное включение таких пациентов в исследования с хорошо отработанным дизайном (уровень C).

Обследование и лечение пациентов с гормонально-активными метастазами

Наиболее распространенными осложнениями, вызванными гормональной секрецией МРЩЖ, являются диарея, эктопическая продукция кортикотропинрилизинг гормона (КРГ) и эктопическая продукция

адренокортикотропного гормона (АКТГ). Реже встречаются эктопированная продукция паратиреоидного гормона, инсулина и глюкагона. Диарейный синдром чаще всего развивается при значительно распространенном заболевании, часто - при метастатическом поражении печени. Диарея может быть следствием гиперсекреции или повышенной гастроинтестинальной моторики. Назначение препаратов, угнетающих моторику, является лечением первого ряда. Также могут быть использованы терапия аналогами соматостатина и лечение, направленное на уменьшение массы опухолевой ткани. Клетки МРЩЖ в ряде случаев, помимо кальцитонина, продуцируют большое количество других гормонов, что иногда приводит к клинической манифестации заболевания, как правило, в случае обширного распространения и метастазирования. Чаще всего имеет место дополнительная секреция АКТГ и КРГ, приводящая к развитию синдрома Кушинга. МРЩЖ в 2-6% случаев является причиной развития синдрома эктопированной продукции АКТГ или КРГ.

Рекомендация 110.

У пациентов с МРЩЖ при наличии диарейного синдрома показано лечение препаратами, замедляющими моторику ЖКТ. В качестве альтернативы могут назначаться аналоги соматостатина, паллиативное хирургическое лечение или химиоэмболизация метастазов (уровень С).

Рекомендация 111.

Особое внимание необходимо уделять возможному развитию синдрома Кушинга вследствие продукции опухолевыми клетками АКТГ или КРГ (уровень C).

Рекомендация 112.

Несмотря на то что у пациентов с МРЩЖ и синдромом Кушинга, как правило, плохой прогноз, лечение, тем не менее, необходимо проводить даже в условиях распространенного метастазирования МРЩЖ, поскольку гиперкортицизм может в значительное степени определять состояние пациента (уровень С).

Рекомендация 113.

Для лечения синдрома Кушинга при МРЩЖ используется комплекстный подход, включающий противоопухолевую терапию и препараты, направленные непосредственно на синдром гиперкортицизма, а при необходимости выполнять двустороннюю адреналэктомию. По мнению большинства экспертов рабочей группы, наиболее приемлема двусторонняя адреналэктомия (уровень С).

Долговременное ведение пациентов с/ без остаточного заболевания

Для пациентов со спорадической или семейной формой МРЩЖ при отсутствии резидуальной опухолевой ткани по данным радионуклидных и лабораторных методов исследования достижение долговременной полной ремиссии вполне реалистичная задача. Раннее выявление рецидива МРЩЖ может снизить вероятность местных осложнений или развития отдаленных метастазов, однако этот факт не был изучен в проспективных исследованиях.

Рекомендация 114.

Рекомендовано долговременное наблюдение пациентов с МРЩЖ, включая контроль биохимических маркеров в случае достижения полной биохимической ремиссии (уровень В).

Рекомендация 115.

Долговременное наблюдение пациентов с МРЩЖ, у которых достигнута полная биохимическая ремиссия, должно включать в себя ежегодную оценку уровня сывороточного кальцитонина (уровень \mathbf{C}).

При наличии у пациентов с МРЩЖ персистенции опухоли наступление полной ремиссии после хирургического лечения маловероятно. Целью долговременного наблюдения в этом случае являются предотвращение локальных осложнений вследствие прогрессирования остаточной ткани, снижение вероятности осложнений вследствие метастазирования МРЩЖ.

Рекомендация 116.

У пациентов с персистирующим МРЩЖ должен проводиться регулярный контроль уровня кальцитонина и КЭА в сочетании с физикальным обследованием. Сроки выполнения методов визуализации основаны на относительной стабильности биохимических тестов, наличии или отсутствии симптомов, а также в зависимости от локализации вероятных или известных метастазов (уровень С).

Рекомендация 117.

У пациентов с определяемым послеоперационным уровнем кальцитонина показано определение базального уровня кальцитонина и КЭА приблизительно каждые 6 мес для установления их времени удвоения. В дальнейшем исследование опухолевых маркеров и физикальное обследование должны проводиться через четверть минимального срока их удвоения или ежегодно (уровень С).

Рекомендация 118.

У пациентов со значительным повышением уровня кальцитонина и КЭА после оперативного лечения необходимо выполнить УЗИ шеи. При уровне кальцитонина свыше 150 пг/мл показано повторное системное обследование (уровень С).

Долговременное ведение пациентов после профилактической тиреоидэктомии

У пациентов после проведения профилактической тиреоидэктомии и отсутствии выявленного МРЩЖ СКГ по данным гистологического исследования риск персистирования или рецидива заболевания оценивается как низкий.

Рекомендация 119.

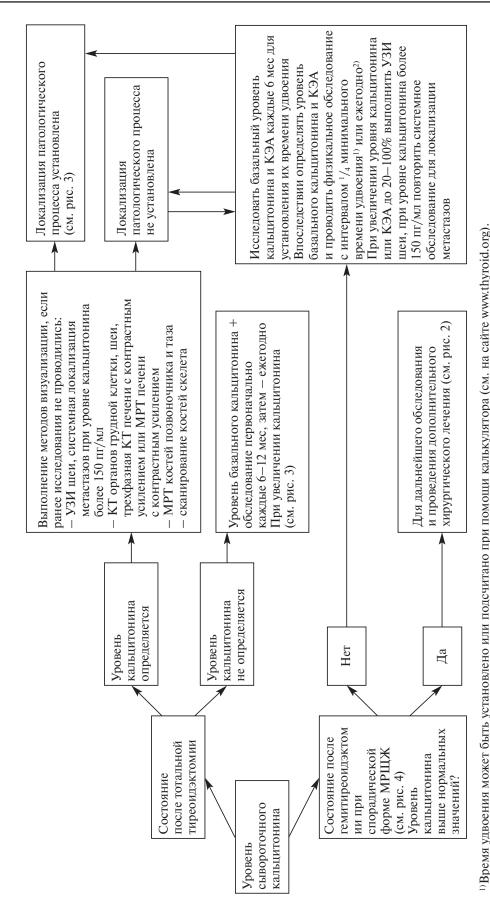
При отсутствии МРЩЖ в гистологическом материале после профилактической тиреидэктомии риск развития МРЩЖ оценивается как низкий, и оптимальный объем долговременного наблюдения в этом случае остается неясным. Показано ежегодное измерение уровня базального кальцитонина без исследования уровня КЭА. При отсутствии данных за рецидив показано менее частое обследование (уровень С).

Рекомендация 120.

Исследование стимулированного уровня кальцитонина может выявить крайне незначительное количество опухолевых клеток, несмотря на неопределяемый уровень базального кальцитонина. При этом, как правило, не представляется возможным выявить локализацию опухоли и провести какое-либо лечение. Таким образом, при длительном мониторинге пациентов исследование стимулированного кальцитонина не рекомендуется (уровень D).

Ведение пациентов с определяемым КЭА, но с неопределяемым кальцитонином

Причины ложного понижения уровня кальцитонина описаны ранее. Ложное повышение уровня КЭА может быть обусловлено гетерофильными антителами. Также КЭА, помимо МРЩЖ, может секретироваться из других источников. Кроме того, изолированное повышение КЭА может иметь место при потере способности МРЩЖ вырабатывать кальцитонин. КЭА может вырабатываться злокачественными опухолями ЖКТ, легких, молочной железы, предстательной железы и яичников. К доброкачественным заболеваниям, при которых может происходить повышение КЭА, относятся бронхогенные кисты, воспалительные заболевания ЖКТ, хроническое обструктивное заболевание легких и другие доброкачественные легочные заболевания. Лихеноилный амилоилоз кожи



МЭН-2В и RET-мутации в 634 и 630 кодонах и 20-летнего возраста при носительстве остальных МЭН-2А и RET-мутаций, тогда как при ассоциации Пациенты с RET-мутацией, ассоциированной с феохромоцитомой или ПГПТ, должны обследоваться ежегодно, начиная с 8-летнего возраста при

голько с семейной формой МРЩЖ обследование должно проводиться по крайней мере периодически.

Рис. 5. Долговременное наблюдение пациентов с МРЩЖ

может быть ассоциирован с МРЩЖ при МЭН-2A с *RET*-мутацией в 634 кодоне.

Рекомендация 121.

Повышенный уровень КЭА, не соответствующий уровню сывороточного кальцитонина, может встречаться при большом количестве состояний, не имеющих отношения к МРЩЖ (уровень С).

Рекомендация 122.

При наличии лихеноидного амилоидоза кожи показано симптоматическое лечение, направленное на уменьшение кожного зуда (уровень C).

Направление дальнейших научных исследований

Основные направления дальнейших исследований проблемы включают в себя:

1) уточнение фенотипических проявлений МРЩЖ (особенно возрастную пенетрантность при-

знаков), ассоциированных со специфической *RET*-мутацией, что позволит более индивидуально осуществлять наблюдение и лечение, определять сроки профилактической тиреоидэктомии;

- 2) идентификацию потенциальных генов модификаторов клинического фенотипа в пределах *RET*;
- 3) усовершенствование животных моделей МЭН-2А;
- 4) изучение значения сигнального пути *RET* в биологии МРЩЖ, включая туморогенез и прогрессию, в целях разработки новых методов лечения;
- 5) изучение механизма тканевой избирательности опухолевого поражения с учетом того, что герминальная RET-мутация имеется в каждой клетке;
- 6) дентификацию потенциальной роли *RET*-мутации или ее сигнальных каскадов на уровне гена, мРНК и/или белка для предотвращения и лечения МЭН-2.