

# Множественные эндокринные неоплазии

К.м.н. А.Е. КУЗЬМИНОВ

*Синдром множественных эндокринных неоплазий (MEN) сопровождается развитием опухолей двух или более эндокринных желез с возможным синтезом и/или секретированием гормонов [1]. Сейчас выделяют две основные формы множественных эндокринных неоплазий – MEN I и MEN II, каждая из которых характеризуется развитием опухолей в определенных эндокринных железах.*

**Н**аличие опухолей в паращитовидных железах, поджелудочной железе (из островковых клеток) и переднем гипофизе характеризуется как синдром множественных эндокринных неоплазий I (синдром Вермера) [1, 2], а медулярный рак щитовидной железы с сопутствующей феохромоцитомой и гиперпаратиреозом характеризуется как синдром множественных эндокринных неоплазий MEN II (синдром Сиппла) [3]. MEN II встречается в трех клинических вариантах: MEN IIa, MEN IIb и семейный медулярный рак щитовидной железы как единственное проявление синдрома множественных эндокринных неоплазий. Хотя синдромы MEN I и MEN II обычно протекают как совершенно разные заболевания, иногда встречаются случаи, которые могут быть ассоциированы как с синдромом MEN I, так и с MEN II.

## Множественные эндокринные неоплазии, тип I (MEN I)

Как уже говорилось, главными составляющими синдрома MEN I являются опухоли гипофиза, поджелудочной железы и паращитовидных желез [2]. У некоторых пациентов помимо этого могут развиваться опухоли коры надпочечников, карциноиды, ангиофибромы лица, коллагеноз

и липоматоз [2]. Первичный гиперпаратиреозидизм – основное проявление синдрома MEN I, он развивается более чем у 95% пациентов. Частота опухолей из островковых клеток поджелудочной железы по разным оценкам колеблется от 30% до 80%. Как правило, эти опухоли продуцируют огромное количество гормонов, таких как гастрин, инсулин, глюкагон или вазоинтестинальный пептид, что сопровождается развитием соответствующих клинических синдромов [2]. Клиническим проявлением гастрином является синдром Золлингера–Эллисона. Ассоциированные с синдромом MEN I гастриномы обычно множественные и расположены в виде мелких узлов (<1 см) в подслизистом слое двенадцатиперстной кишки, реже – в поджелудочной железе. Следует подчеркнуть, что при синдроме MEN I гастриномы часто сочетаются с другими опухолями кишечника и поджелудочной железы [5]. Инсулинома развивается в 10–30% случаев и редко является первым проявлением синдрома MEN I. Первыми симптомами таких инсулином (как и при спорадических инсулиномах) является нейрогликопения, возникающая, как правило, во время голодания.

Аденомы гипофиза встречаются приблизительно у 30% пациентов, страдающих синдромом MEN I, и

чаще представляют собой пролактинсекретирующие микроаденомы или нефункционирующие опухоли [6, 7]. Реже встречаются опухоли, секретирующие АКТГ и СТГ. Симптомы в таких случаях сходны с таковыми при спорадических опухолях.

Спорадические нейроэндокринные опухоли (карциноиды) чаще развиваются в органах – производных среднего отдела первичной кишки эмбриона [8]. Карциноиды, ассоциированные с синдромом MEN I, напротив, возникают главным образом в органах, являющихся производными передней кишки, таких как тимус, бронхи, желудок, поджелудочная железа и двенадцатиперстная кишка, и составляют примерно 14% всех случаев синдрома MEN I [9].

Синдром MEN I обусловлен мутацией в одном из аллелей гена *men1*, который расположен в 11q13 хромосоме и состоит из 10 экзонов с 1830 парами оснований. Этот ген кодирует ядерный белок под названием MENIN, который состоит из 610 аминокислот. Основные функции белка MENIN – регуляция транскрипции, стабильность генома и деление клетки [2]. Развитие опухоли происходит при возникновении мутации в оставшемся аллеле: продукция белка MENIN падает, что стимулирует деление клетки и способствует накоплению других клеточных мутаций. При подозрении на наличие у пациента синдрома MEN I необходимо выполнить генетический анализ на выявление мутаций в соответствующем гене.

## Диагностика опухолей при синдроме MEN I

Пациентам – носителям мутации MEN I рекомендуется проводить скрининг биохимических маркеров



каждые 1–3 года на гиперпаратиреозидизм, пролактиному, гастриному, инсулиному и другие опухоли кишечника и поджелудочной железы.

До последнего времени считалось, что измерение общего кальция в крови вполне достаточно для выявления гиперпаратиреозидизма при синдроме MEN I [10]. Добиваться максимальной чувствительности теста для постановки диагноза на минимальной стадии считалось нецелесообразным. Однако последние исследования показали, что даже в отсутствие гиперкальциемии у пациентов с гиперпаратиреозидизмом повышен риск сердечно-сосудистых осложнений [11], что подталкивает к включению в обязательный скрининговый тест определение концентрации паратгормона в сыворотке крови в дополнение к измерению кальция.

Жизненно важным тестом для выявления гастриномы является определение уровня гастрина натощак, однако при гипохлоргидрии и пептической язве желудка могут быть ложноположительные результаты [12]. Гипохлоргидрию можно исключить путем измерения базальной секреции соляной кислоты [12]. Подтвердить диагноз гастриномы можно с помощью определения уровня гастрина после стимуляции секретинном [13]. Определение концентрации глюкозы натощак является скрининговым тестом на инсулиному [12]. При подозрении на инсулиному следует определить концентрацию инсулина в крови. У пациентов с инсулиномой гипогликемия развивается во время голодания. Концентрацию инсулина, проинсулина и С-пептида также следует определять натощак [14].

Для определения карциноида при синдроме MEN I высокую эффективность показал тест на хромогранин А, однако довольно часто карциноидные опухоли являются нефункционирующими [15]. Диагностическим методом выбора для скрининга карциноидов средостения или бронхов является компьютерная томография, для карциноидов двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы – эндоскопическое исследование с ультрасо-

нографией [12]. Сцинтиграфия с радиоактивным октреотидом также может быть полезна в выявлении нейроэндокринных опухолей.

Для выявления секретирующих опухолей гипофиза необходимо определение соответствующего гормона в крови и проведение МРТ.

### **Подходы к лечению опухолей при синдроме MEN I**

При синдроме MEN I могут развиваться множественные опухоли в одной ткани или в разных тканях и органах. Поскольку крайне агрессивное течение таких опухолей встречается редко, основным подходом к лечению таких больных является хирургическое удаление.

В отличие от резекции одной из паращитовидных желез, которая проводится в случае спорадического первичного гиперпаратиреозидизма, при синдроме MEN I выполняется тотальная паратиреоидэктомия и тимэктомия с аутоаутопересадкой ткани паращитовидной железы в грудиноключичнососцевидную мышцу или предплечье [16]. Постоперационный период может осложняться персистирующим и рецидивирующим гипопаратиреозидизмом [16]. Так как злокачественное перерождение опухолей паращитовидных желез при синдроме MEN I происходит редко, возможна лекарственная терапия в течение продолжительного периода времени. Недавно разработанные препараты кальцимитетики [17] повышают чувствительность рецепторов кальция на поверхности паращитовидных желез, что снижает секрецию паратгормона, кроме того, кальцимитетики вызывают регрессию гиперплазии паращитовидных желез [18].

Что касается опухолей поджелудочной железы при синдроме MEN I, то возможности хирургического метода здесь ограничены в связи с множественностью и маленькими размерами образований. В одном ретроспективном исследовании было показано, что при опухолях поджелудочной железы менее 2 см в диаметре хирургическое лечение не имеет преимуществ перед консервативным лечением [19]. Однако анализ по подгруппам показал, что

при раннем выявлении ассоциированных с синдромом MEN I опухолей хирургическое лечение дает лучшие результаты [20].

Для лечения ассоциированного с гастриномой синдрома Золлингера–Эллисона применяются ингибиторы протонной помпы, которые позволяют длительное время контролировать симптомы заболевания [21]. Интраоперационная диагностика (даже с применением ультразвукового исследования) и тем более лечение затруднены (22,5) в связи с тем, что гастриномы при синдроме MEN I обычно множественные и мелкие.

Напротив, интраоперационное ультразвуковое исследование оказалось крайне чувствительным (до 90%) в выявлении инсулином [23]. Перед выполнением оперативного вмешательства пациента следует тщательно обследовать на наличие других опухолей, а именно гастрином и карциноидов, а также исключить диссеминацию опухолевого процесса. Лечение опухолей гипофиза заключается в трансфеноидальном удалении образования, также как в случаях спорадических опухолей [24]. Пролактиномы хорошо реагируют на лечение агонистами дофаминовых рецепторов, которые можно использовать в течение длительного периода времени [25].

### **Множественные эндокринные неоплазии, тип II (MEN II)**

Как уже было сказано выше, синдром MEN II представляет собой сочетание медулярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и опухолей паращитовидных желез. Выделяют три клинических варианта синдрома MEN II: MEN IIa, MEN IIb и семейный медулярный рак щитовидной железы как единственное проявление. Вариант MEN IIa является типичным течением синдрома MEN II и сопровождается развитием медулярного рака щитовидной железы с феохромоцитомой (у 50% пациентов), которая может быть двусторонней, и опухолями паращитовидных желез (у 20% пациентов). MEN IIb составляет лишь 5% всех случаев синдрома MEN II и характеризуется наличи-

Онкология

ем медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы в сочетании с марфаноидным хабитусом, множественными невриномами слизистых, нарушением функции вегетативных ганглиев желудочно-кишечного тракта, что может привести к развитию множественных дивертикулов и мегаколон [5].

Все варианты MEN II вызваны мутацией протоонкогена *c-ret* в области 10cen-10q11.2. Специфические мутации *c-ret* были идентифицированы для каждого из вариантов MEN II [5]. При подозрении на наличие у пациента синдрома MEN II необходимо выполнить генетический анализ на выявление мутаций в соответствующем гене.

### Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ)

Эта опухоль развивается из парафолликулярных кальцитонинпродуцирующих клеток (С-клеток) щитовидной железы и является первым клиническим проявлением в большинстве случаев синдрома MEN II. При синдроме MEN IIb течение МРЩЖ более злокачественное, чем при синдроме MEN IIa. Наиболее благоприятное течение МРЩЖ отмечается при наследственной форме заболевания [27]. На первом этапе развития МРЩЖ отмечается мультифокальная С-клеточная гиперплазия, период малигнизации которой сильно варьирует и может занять несколько лет [28]. Для МРЩЖ характерно развитие регионарных (в лимфоузлы шеи и средостения) и отдаленных метастазов (в печень, кости и легкие) [29].

У пациентов с синдромом MEN IIa биохимические проявления МРЩЖ, как правило, возникают в возрасте от 5 до 25 лет. При запущенной форме МРЩЖ характеризуется образованием массивных конгломератов лимфоузлов на шее, сопровождающихся болью, которые могут развиваться в возрасте 15-20 лет. При диссеминации процесса на фоне высокой концентрации кальцитонина в плазме может появиться диарея.

Развитие МРЩЖ, как правило, коррелирует с повышением уровня кальцитонина в крови (базаль-

ного или при стимуляции пентагастрином или кальцием), то есть кальцитонин можно расценивать как специфический опухолевый маркер МРЩЖ (базальные значения кальцитонина крови не должны превышать в норме 10 нг/мл). В 70-е годы был разработан тест стимуляции секреции кальцитонина пентагастрином или кальцием, что повысило чувствительность метода и вероятность раннего выявления МРЩЖ [30]. Повышенный уровень кальцитонина после операции может быть признаком нерадикального вмешательства, рецидива или диссеминации МРЩЖ [26, 31].

Операция является методом выбора при МРЩЖ как у пациентов с синдромом MEN IIa, так и с MEN IIb. Она заключается в тиреоидэктомии с лимфодиссекцией и должна быть выполнена до достижения пациентом того возраста, когда риск диссеминации МРЩЖ повышается. Для предоперационной постановки диагноза применяется тонкоигольная биопсия и определение уровня кальцитонина (базального и стимулированного). Определение уровня кальцитонина на предоперационном этапе имеет вспомогательное значение для стадирования по системе TNM, так как прослеживается положительная корреляция между уровнем кальцитонина в крови и распространенностью процесса. Важными диагностическими процедурами для оценки распространенности процесса также являются ультразвуковое исследование, компьютерная томография и магниторезонансная томография [32].

### Феохромоцитома

Катехоламинпродуцирующая опухоль надпочечников выявляется приблизительно у 50% пациентов с синдромом MEN IIa и MEN IIb. При синдроме MEN II феохромоцитома практически всегда доброкачественная и, как правило, двусторонняя (50-80%). Феохромоцитома может быть первым проявлением синдрома MEN II в 25% случаев (МРЩЖ манифестирует в 40% случаев); в 35% случае феохромоцитома и МРЩЖ диагностируются одновременно [26, 33-35]. Феохромоцитома может со-

провождаться гипертензией, эпизодической головной болью, сердцебиением, нервозностью, потливостью, бледностью кожных покровов вследствие избыточного синтеза адреналина, норадреналина и дофамина хромаффинными клетками надпочечников. Перед операцией на щитовидной железе всем пациентам с синдромом MEN II следует исключить наличие функционирующей феохромоцитомы с помощью соответствующих биохимических тестов. Если феохромоцитома диагностирована, то адреналэктомия должна быть выполнена перед тиреоидэктомией или любой другой операцией во избежание катехоламинового криза во время операции. Функция надпочечников легко оценивается с помощью анализа суточной мочи на катехоламины и их метаболиты (норадреналин, адреналин, метанефрин, ванилминдальная кислота); этот скрининговый тест рекомендуется проводить ежегодно. При положительном биохимическом тесте следует выполнить КТ или МРТ для визуализации опухоли (специфичность составляет около 70%). При подозрении на мультифокальную или вненадпочечниковую феохромоцитому полезной может оказаться скитиграфия с радиоактивным йодом (йод-123-MIBG); чувствительность этого метода около 80%, а специфичность достигает почти 100%. Стандартом лечения феохромоцитомы является лапароскопическая адреналэктомия. После операции необходим длительный период наблюдения за пациентом. Длительное применение  $\alpha$ - и  $\beta$ -блокаторов возможно лишь в случае нерезектабельной опухоли.

Подходы к лечению первичного гиперпаратиреоидизма при синдроме MEN II аналогичны таковым при синдроме MEN I и описаны выше.

Дальнейшие исследования направлены на подробное изучение сигнальных путей в опухолевых клетках, активируемых после возникновения мутаций в описанных выше генах (*c-ret* и *men1*), что позволит лучше понять патогенез множественных эндокринных неоплазий и разработать оптимальную программу профилактики и лечения этих опасных заболеваний. ☺