

# Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)

*Главная цель врача: увеличить длительность  
бессимптомного периода заболевания и  
улучшить качество жизни пациента*

# MEN - ЭТО

«Multiple endocrine neoplasia (MEN) is characterized by the occurrence of tumors involving two or more endocrine glands within a single patient».

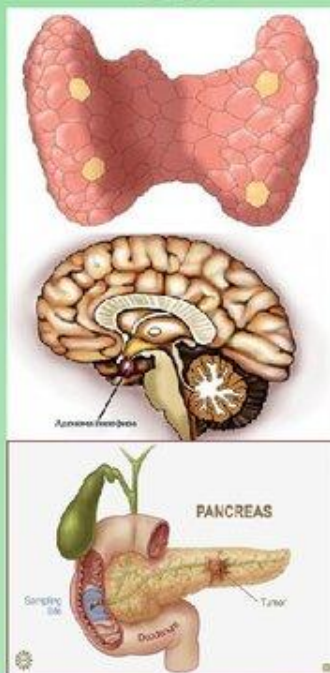
Thakker, 2019

группа наследственных аутосомно-доминантных и спорадических синдромов, обусловленных развитием новообразований из клеток APUD – системы.

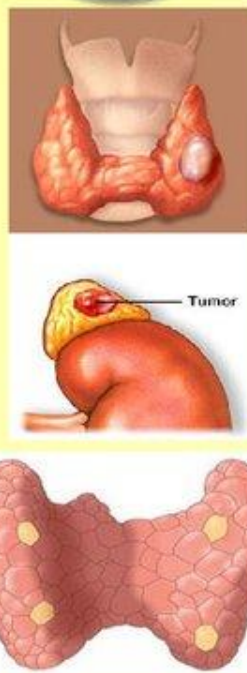
- Необходим мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению;
- MEN синдром в большинстве случаев обусловлен аутосомно-доминантным типом наследования, но так же может возникать спорадически;
- Часто билатеральное поражение парных органов;
- Высокая частота рецидивов после хирургического лечения;
- Дебют заболевания в возрасте до 45 лет;

# МЭН синдромы

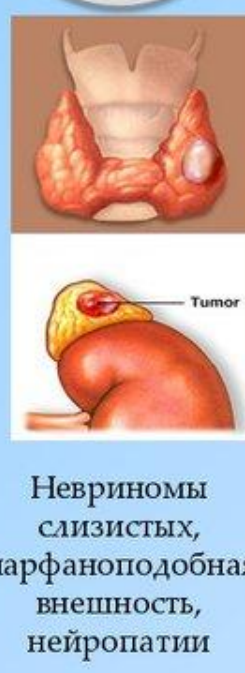
МЭН-1  
(MEN 1)



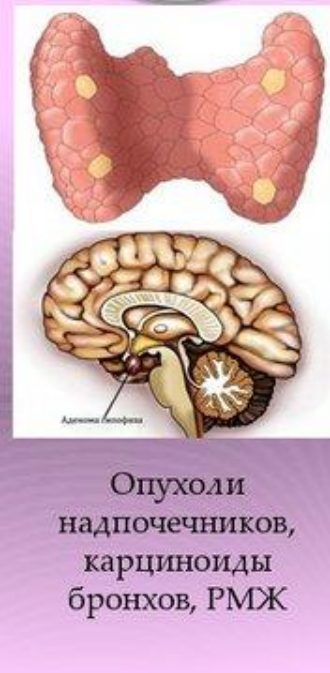
МЭН-2a  
(RET)



МЭН-2b  
(RET)

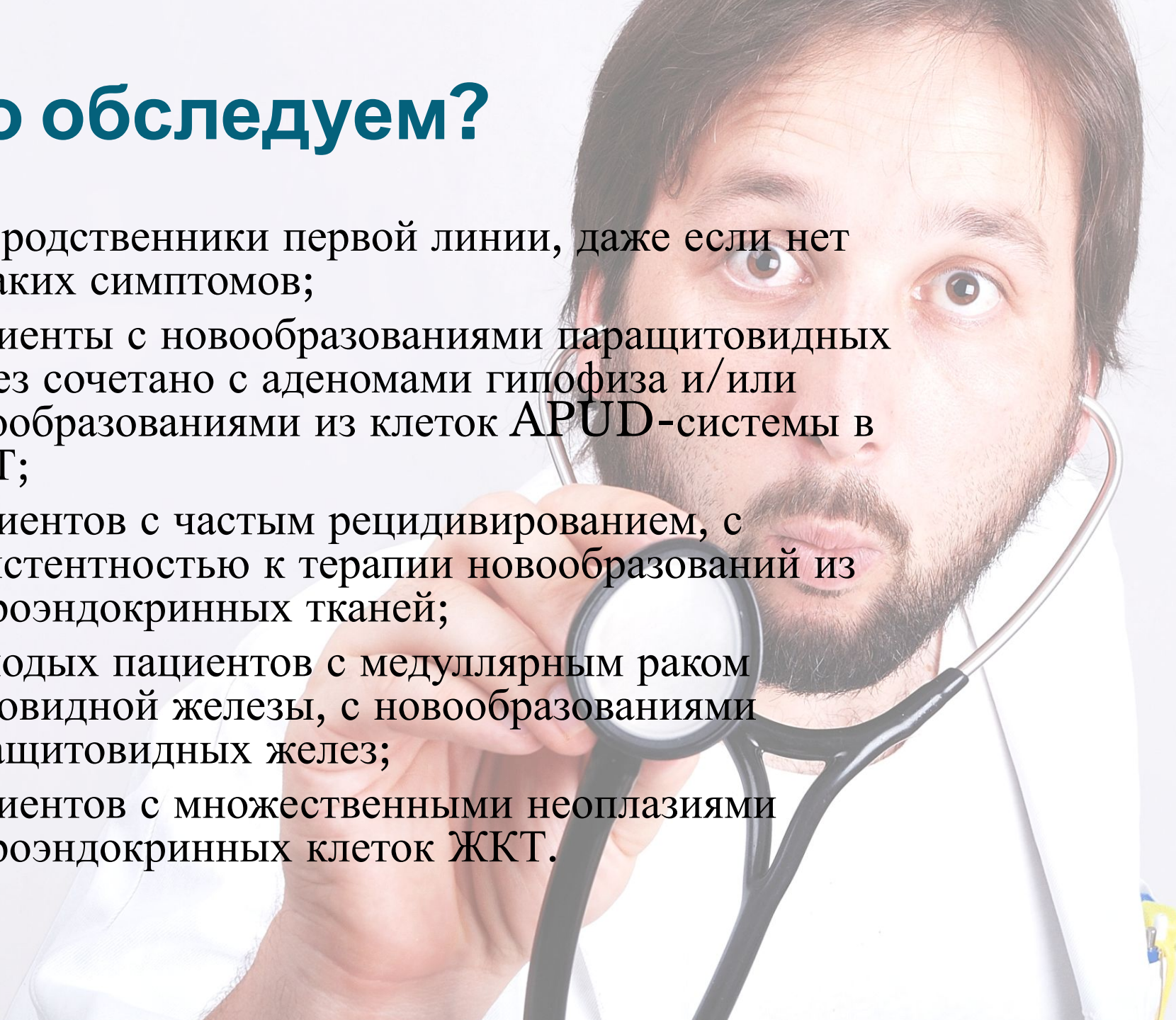


МЭН-4  
(CDKN1B)



# Кого обследуем?

- Все родственники первой линии, даже если нет никаких симптомов;
- Пациенты с новообразованиями паращитовидных желез сочетано с аденомами гипофиза и/или новообразованиями из клеток APUD-системы в ЖКТ;
- Пациентов с частым рецидивированием, с резистентностью к терапии новообразований из нейроэндокринных тканей;
- Молодых пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, с новообразованиями паращитовидных желез;
- Пациентов с множественными неоплазиями нейроэндокринных клеток ЖКТ.



# Постановка диагноза, критерии:

- Клинические: если у пациента диагностированы минимум две опухоли, входящие в синдром MEN.
- Семейные: если у пациента диагностирована минимум одна опухоль, входящая в синдром MEN и имеется родственник первой линии с подтвержденным диагнозом.
- Генетические: если пациент имеет подтвержденную генетическую мутацию в гене MEN 1, RET, CDKN1B.

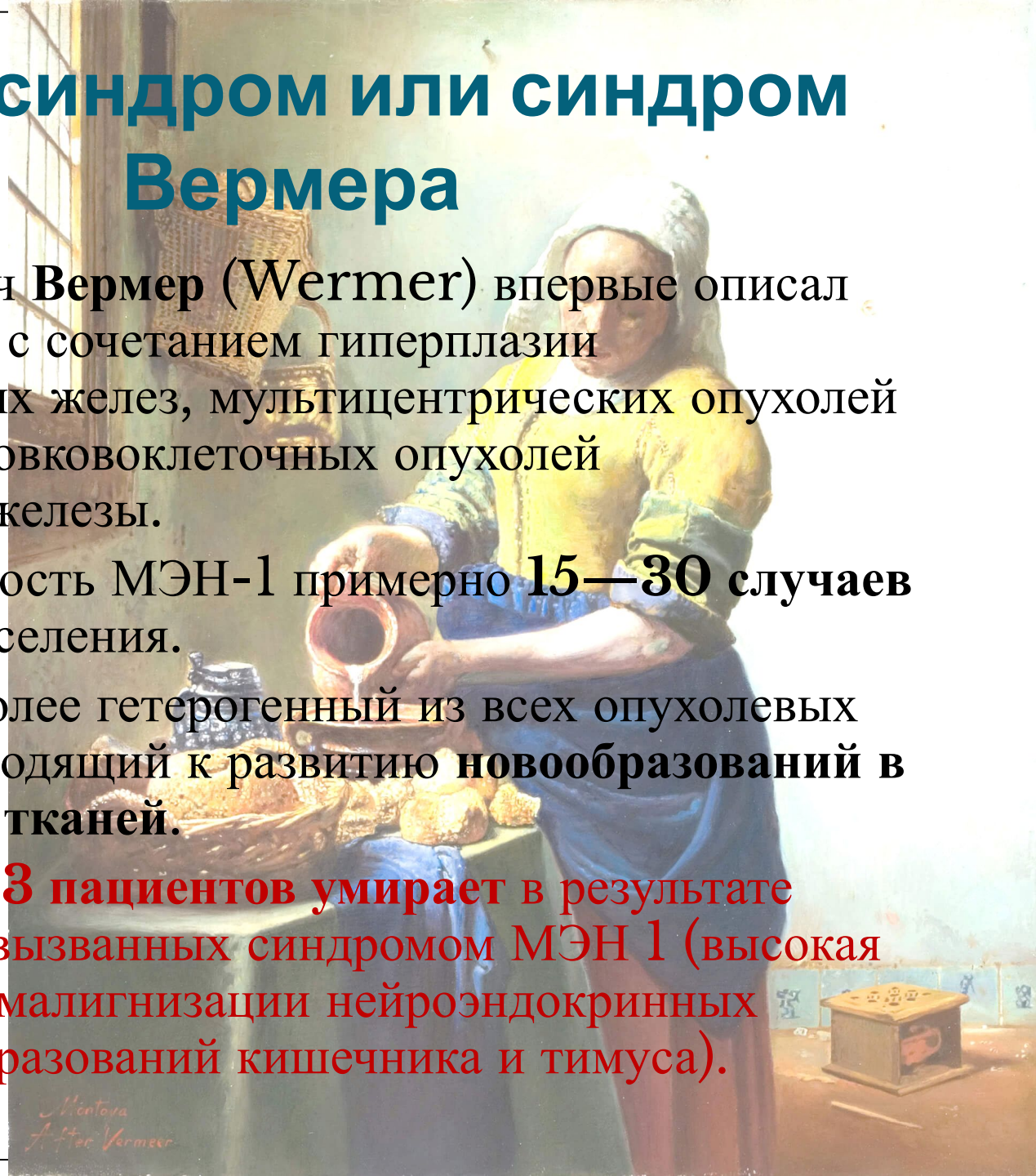


# MEN 1 синдром или синдром Вермера

- В 1954 году врач Вермер (Wermer) впервые описал несколько семей с сочетанием гиперплазии околощитовидных желез, мультицентрических опухолей гипофиза и островковоклеточных опухолей поджелудочной железы.
- Распространенность МЭН-1 примерно **15—30** случаев на **100 000** населения.
- МЭН-1 — наиболее гетерогенный из всех опухолевых синдромов, приводящий к развитию **новообразований в около 25 видах тканей**.

**Прогноз: 2/3 пациентов умирает в результате осложнений, вызванных синдромом МЭН 1 (высокая степень малигнизации нейроэндокринных новообразований кишечника и тимуса).**

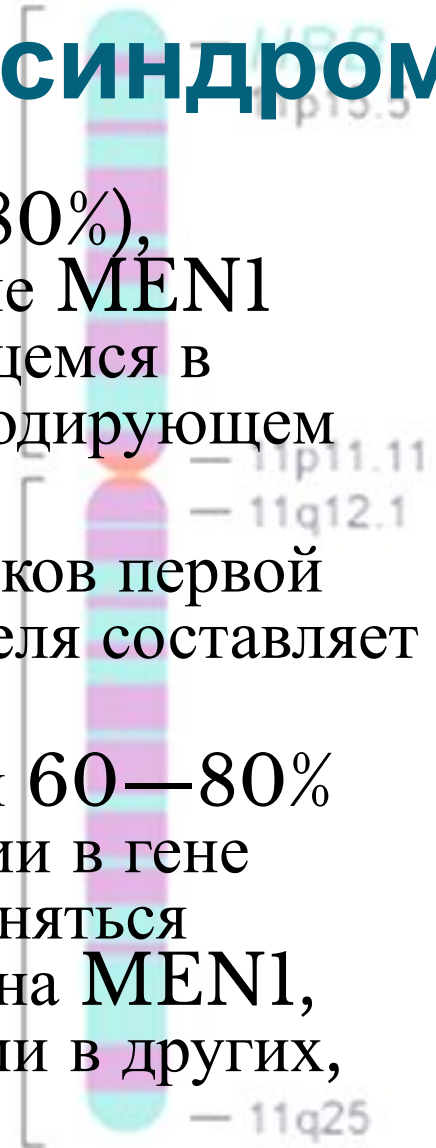
*Montoya  
After Vermeer*



# Генетика MEN 1 синдрома

- Аутосомное доминантное заболевание (80%), возникающее в результате мутаций в гене **MEN1** (супрессоре опухолевого роста), находящемся в длинном плече 11 хромосомы (11q13), кодирующем белок мэнин.
- Риск развития заболевания у родственников первой линии родства носителя мутантного аллеля составляет 50%.
- В 10—30% семейных случаев МЭН-1 и 60—80% спорадических случаев синдрома мутации в гене **MEN1** не выявляются, что может объясняться мутациями в некодирующих областях гена **MEN1**, крупными делециями гена или мутациями в других, еще не установленных, генах.

Chromosome 11



# Скрининг детей (Thakker et al., 2012)

- 5 лет: аденомы гипофиза, инсулиномы;
- 8 лет: + аденомы паращитовидных желез;
- 20 лет: + гастриномы и карциноиды.



# Клиническая картина MEN1

- Аденомы паращитовидных желез с гиперпаратиреозом (90%)
- Новообразования из нейроэндокринных клеток ЖКТ (30 – 70%): гастринома (40%), инсулинома (10%), не секретирующие опухоли и ППомы (20 – 55%), глюкагономы (1%), ВИПомы (1%)
- Аденомы гипофиза (30 – 40%): пролактинома (20%), соматотропинома (10%), кортикотропинома (5%), не секретирующие аденомы (5%)
- Ассоциированные опухоли: новообразования коры надпочечников (40%), феохромоцитома (1%), бронхопульмональный карциноид (2%), тимомы (2%), карциноид желудка (10%), липомы (30%), ангиофибромы (85%), коллагеномы (70%), менингиомы (8%)

Клинические или биохимические проявления развиваются более чем у 94% больных уже к пятому десятилетию жизни.

# Варианты МЭН-1:

- Семейный изолированный гиперпаратиреоз (familial isolated hyperparathyroidism — FИНР).
- Пролактиномный (**Burin**) вариант МЭН-1, с высокой распространенностью пролактином (40% против 22%); и низкой — гастрином (10% против 42%); Семьи с указанным вариантом имеют одинаковую нонсенс-мутацию в гене MEN1 (Tyr312Stop и Arg460Stop). Известны 4 семьи, проживающие в районе полуострова Бьюрин (Burin, Ньюфаундленд, Канада), 2 крупные семьи с подобным фенотипом в США.
- МЭН-1 из Тасмании характеризуется отсутствием соматотропином и наличием сплайсинговой мутации (с.446-3с→g).

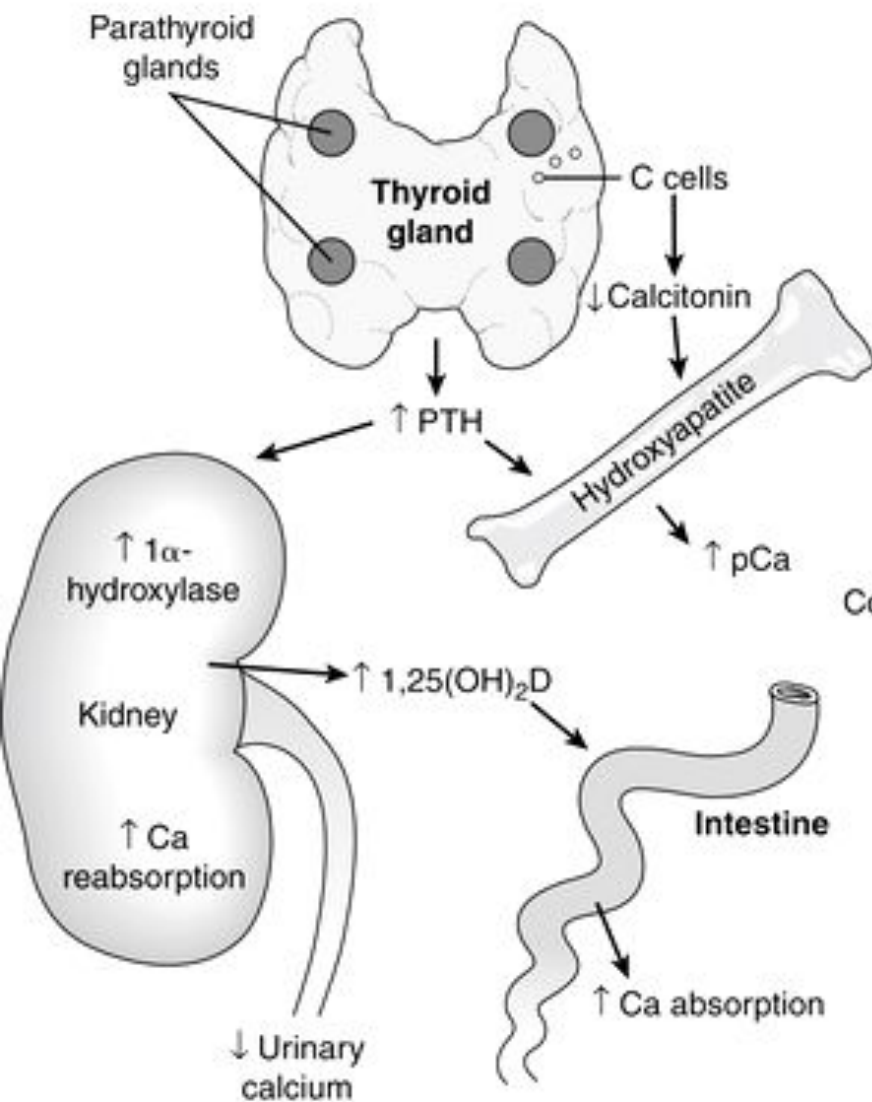
# Состояния, подобные МЭН-1

- **ГНП**, обусловленная мутациями в других генах, таких как **HRPT2/CDC73** (в гене парафибромина) мягкий вариант синдрома гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти (**hyperparathyroid-jaw tumor syndrome — НРТ-ЈТ**) характеризуется развитием опухолей ОЩЖ, часто злокачественных, оссифицирующих фибром нижней челюсти, доброкачественных и злокачественных опухолей матки, опухолей почек и аденокарцином ПЖ.
- **ГНН** (**familiar hypocalciuric hypercalcemia**) - семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, Мутация в гене **CaSR** : заболевание, характеризующееся доброкачественной гиперкальциемией обычно с нормальным уровнем ПТГ.
- **ГІРА** - состояние, характеризующееся наличием аденомы гипофиза у 2 членов одной семьи и более в отсутствие других синдромов, ассоциированных с опухолями. Мутация в гене **AIR**, который кодирует белок, взаимодействующий с арилуглеводородным рецептором. . Выделяют гомогенные (с одним секреторным типом опухоли в одной семье) и гетерогенные (с различными секреторными подтипами аденом) семьи, в обоих случаях преобладают соматотропиномы, могут встречаться пролактиномы, кортикотропиномы и гормонально неактивные АГ.

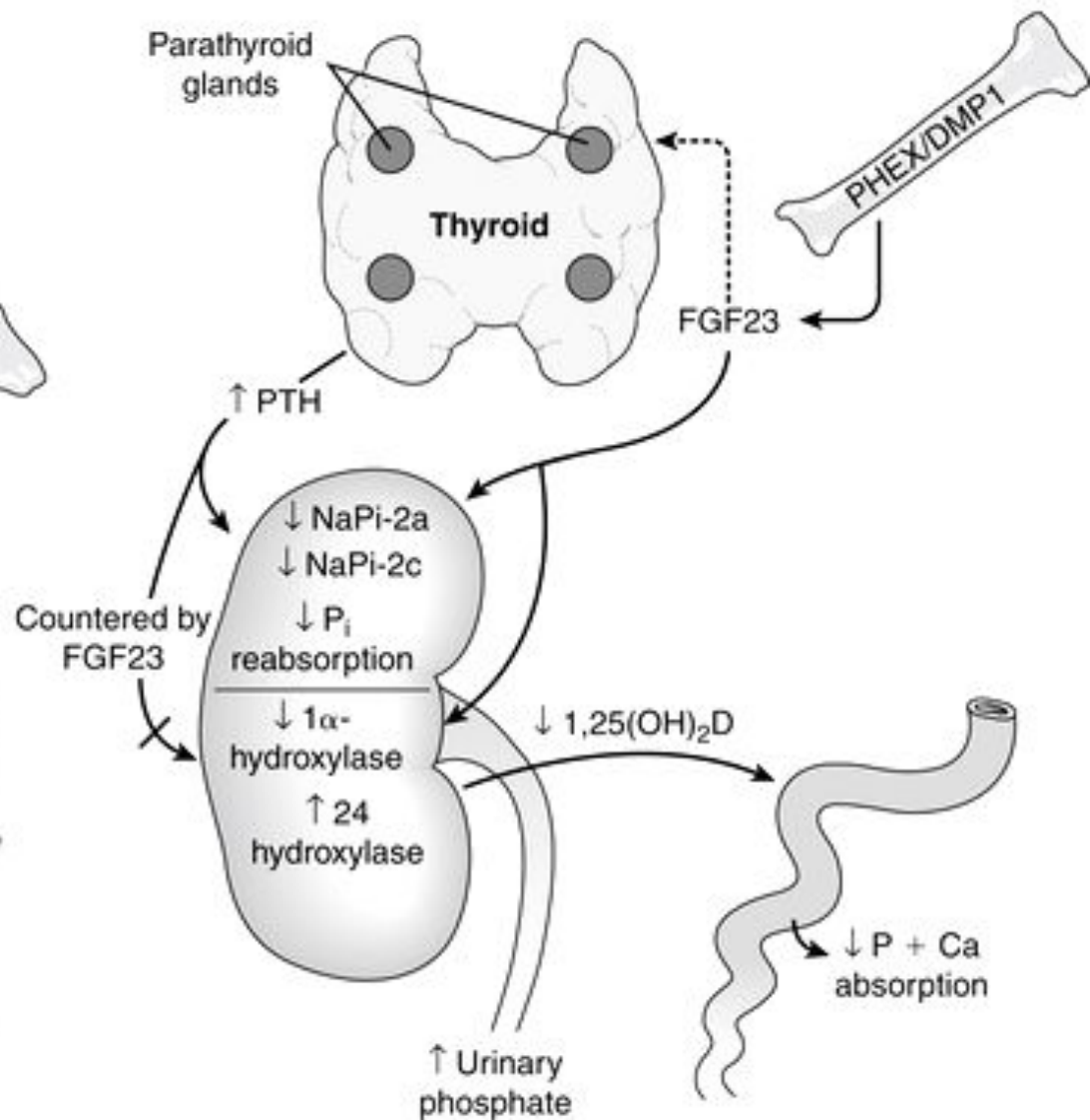
# Аденомы паращитовидных желез, гиперпаратиреоз

- В 90-95% случаев MEN 1;
- Часто является дебютом заболевания;
- Длительное бессимптомное течение;
- Низкая тенденция к озлокачествлению;
- Протекает более агрессивно, чем спорадический первичный гиперпаратиреоз, так как менин участвует дифференцировке в остеобластов;
- Возраст 20-25 лет (до 50 лет);
- Соотношение мужчин и женщин одинаково.

↓ Plasma Ca



↑ Plasma P



# резистентность к консервативной терапии)

Более выражена резорбция костной ткани, по сравнению с МЭН не ассоциированным гиперпаратиреозом. В начале может протекать как бессимптомная гиперкальциемия.

Общие симптомы: полидипсия, недомогание, кожный зуд, дерматиты, экзема, анемия, лихорадка (до 40 °С), снижение массы тела (может достигать 10–15 кг за 3–6 месяцев болезни);

Опорно-двигательная система: атрофия мышц, формирование «утиной походки», деформации скелета, наличие костных разрастаний в области лицевой части черепа, крупных суставов, трубчатых костей;

- Частые патологические переломы, кариес, выпадение зубов;
- Подагра, псевдоподагра, хондрокальциноз, эрозивный артрит;
- Миалгия, миопатия;
- Фиброзный кистозный остеит;

Мочевыделительная система: бледность кожных покровов с серым оттенком, полиурия;

- Нефролитиаз, ассоциированные с ним почечные колики;
- ХПН;

Пищеварительная система: снижение аппетита, тошнота, рвота, запор;

- Калькулезный холецистит, хронический панкреатит;
- Язвенная болезнь желудка;

Сердечно-сосудистая система: повышение артериального давления, ощущения перебоев в сердце; повышение чувствительности к гликозидам; гиперкоагуляция;

- Артериальная гипертензия;
- Нарушения ритма;
- Тромбозы;

ЦНС: слабость, вялость, депрессия, быстрая психическая истощаемость, раздражительность, плаксивость, сонливость днем, нарушение сознания от оглушения до сопора и комы;

- Параноидный и шизоидный синдромы, маниакально-депрессивный психоз;
- При уровне общего кальция в сыворотке  $>3,5$  ммоль/л возможно возбуждение вплоть до психоза.

# Лабораторная диагностика:

- Определение наличия мутаций в гене MEN1.
- Общий кальций повышен более 2,79 (норма 2,2–2,6 ммоль/л).
- Ионизированный кальций повышен (норма 1,1–1,3 ммоль/л).
- Корректированный Са =  $\text{Общ. Са (ммоль/л)} + 0,02 (40 - \text{альбумин (г/л)})$ .
- Паратгормон, пмоль/л Повышен в 1,5–3 раза. РАСПАД молекулы за 2-4 минуты! Замораживаем после забора крови! Пик секреции приходится на 0-2 часа.
- Неорганический фосфат, ммоль/л в норме или снижен.
- Костные маркеры (ЩФ, КЩФ, ОК, СТх, NTх) повышены.
- 1,25 дигидроксивитамин D (кальцитриол), нмоль/л в норме или повышен;
- 25-гидроксивитамин D (кальцидиол), нмоль/л Норма или снижен менее 30 нг/м;
- Суточная кальциурия в норме или повышена (более 10 ммоль/сут или 400 мг/сут).

# Топическая диагностика пораженной ПЩЖ

- УЗИ паращитовидных желез;
- Сонографическое исследование области шеи (при атипичном расположении ПЩЖ УЗИ не информативно);
- сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI;
- Сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI+ УЗИ;
- Сцинтиграфия в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ, SPECT);
- ПЭТ;

**СКФ!!!**

# Диагностика осложнений

- ФГДС, УЗИ органов брюшной полости для выявления поражения желудочно-кишечного тракта;
- Рентгенография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия;
- Исследование структуры и функции почек (УЗИ, радиоизотопная ренография);
- Исследование сердечно-сосудистой системы (ЭХОКГ, ЭКГ - монитор);

# Дифференциальная диагностика с:

- Паранеопластическая гиперкальциемия;
- Гранулематозы (туберкулез, саркоидоз);
- Гипервитаминоз D;
- Заболевания ЩЖ;
- Надпочечниковая недостаточность;
- Применение тиазидных диуретиков;
- Фиброзная дисплазия;
- Болезнь Педжета;
- Миеломная болезнь;
- Несовершенный остеогенез («синдром голубых склер»).

# Лечение

- При установленном диагнозе МЭН показана паратиреоидэктомия!
- Субтотальная (3,5 из 4 паращитовидных желез);
- Тотальная паратиреоидэктомия с трансцервикальной тимэктомией + аутотрансплантация ткани паращитовидной железы в m. Brachioradialis.

Дополнительно: отсроченная трансплантация криоконсервированной аутологичной ткани околощитовидной железы;

*В течение 10 лет после субтотальной паратиреоидэктомии у 20-60% пациентов возникает персистирующая или рецидивирующая гиперкальциемия Brandi et al., 2001; Schreinemakers et al., 2011; Waldmann et al., 2010)*

# Консервативно:

- Диета + регидратация
- Витамин D (суточная доза, соответствующая возрасту и полу).
- Бифосфонаты (алендронат): при мягкой форме гиперпаратиреоза.
- Кальцитонин: при кризовом течении (миакальцик 5–10 МЕ/кг/сут внутривенно капельно каждые 12 ч, а затем в той же дозе внутримышечно 1–2 раза в день).

# Неоплазии ЖКТ 30 –70%:

- Чаще множественные, небольших размеров (<0,5см.) – микроаденоматоз;
- Имеют тенденцию к озлокачествлению (но ниже, чем МЭН не ассоциированные неоплазии);
- Гастрономы (40-60%);
- Инсулиномы (10-27%);
- Гормоннеактивные and PPомы (20 –55%);  
Глюкагономы(1%);
- ВИПомы (1%);

# Гастронома (синдром Золлингера-Эллисона)

- 30% от всех гастрином МЭН ассоциированные;
- 40-60% нейроэндокринных опухолей ЖКТ при МЭН – гастриномы;
- МЭН ассоциированные гастриномы - с меньшей тенденцией к озлокачествлению и небольших размеров - более благоприятный прогноз;
- Часто множественные;
- Регионарные лимфоузлы часто поражены на момент операции;

# Клинические проявления:

- Манифестирует пептическими расстройствами, симптомами ГЭРБ, множественными пептическими язвами, осложнениями язв и диареей.
- Клинические проявления маскируются под длительное течение язвенной болезни или ГЭРБ со склонностью к рецидивированию после проведенного лечения.
- Боль в животе, обусловленная ЯБДПК или ГЭРБ, выявляется у 75–98% пациентов,
- диарея – у 30–73%, изжога – у 44–56%,
- кровотечение – у 44–75%,
- тошнота/рвота – у 12–30% и снижение массы тела – у 7–53%.
- На момент первичного осмотра более чем у 97% больных имеется повышенный уровень ГН,
- 87–90% – гиперсекреция соляной кислоты (базальный уровень кислотности 115 мэкв/ч) и у 100% рН желудочного сока.

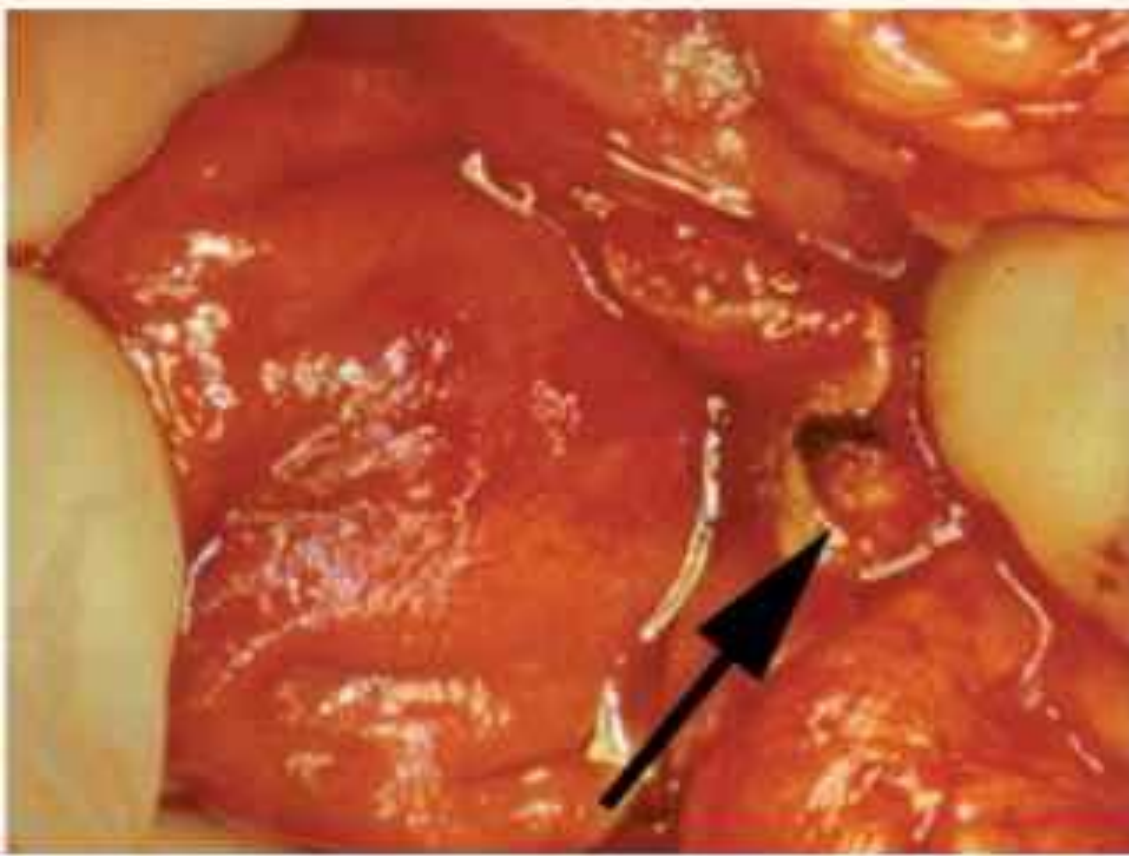
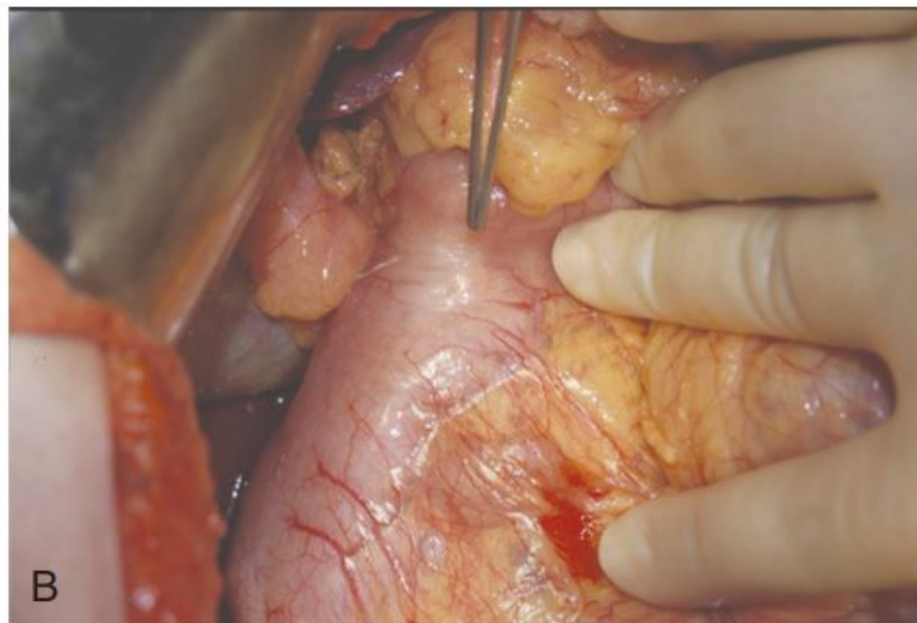


Figure 16-3. Operative photograph of a duodenal gastrinoma. The tumor has been identified and exposed by making a longitudinal duo-denotomy and palpating the duodenal wall between thumb and finger. This 3 mm tumor was identified in the submucosal space and is visible only as a "bump" from

# Диагностика

- Определение концентрации гастрина в плазме крови;
- Провокационный тест;
- Определение кислотности;



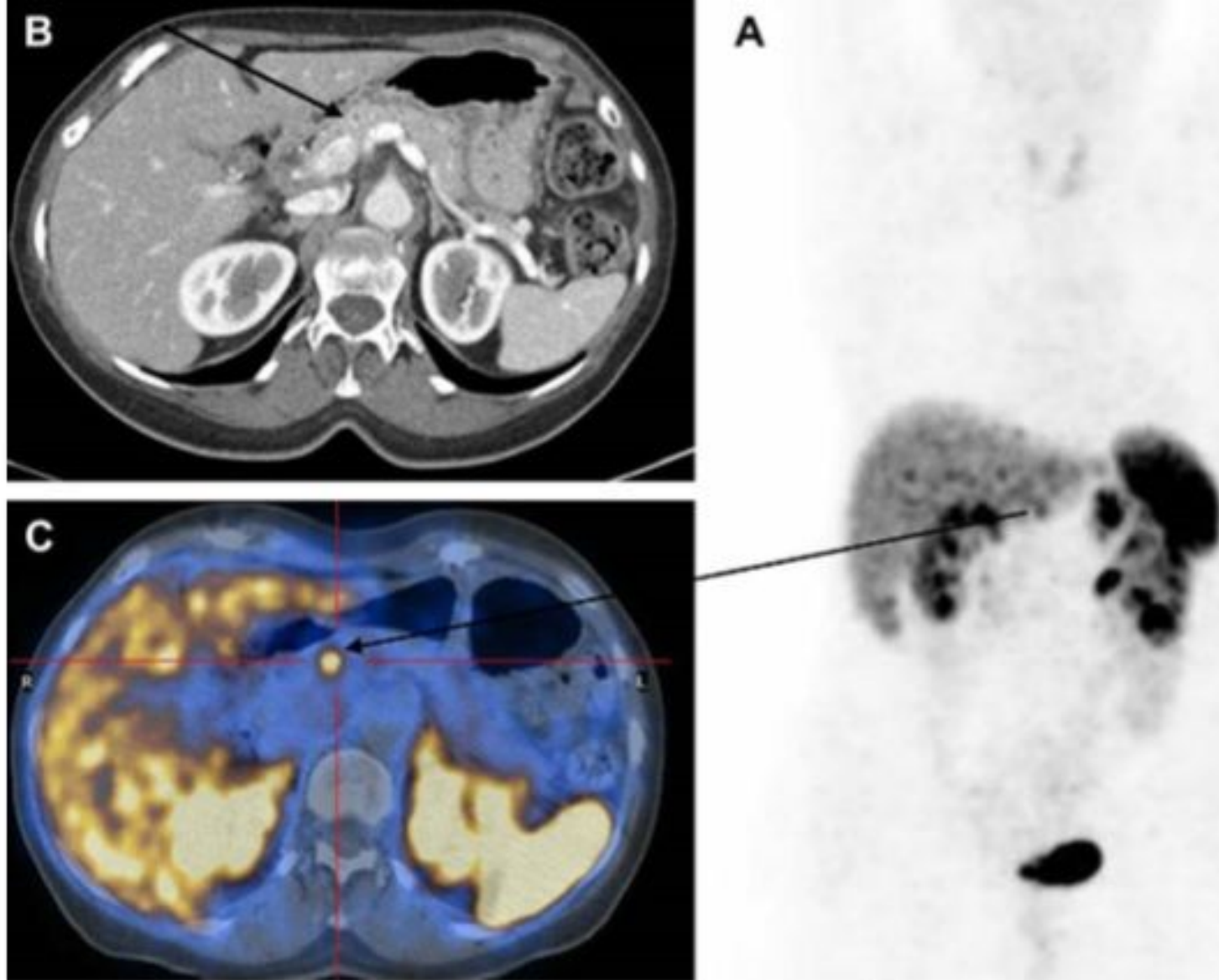
**FIGURE 40-5** Gastrinoma in the duodenal wall from a patient with MEN1. **A**, Intraoperative ultrasound image of a circumscribed hypoechoic tumor in the submucosa of the duodenal wall, demonstrated just superior to the duodenal lumen. **B**, Gross appearance of the duodenal wall tumor from the serosal surface.

# Лечение

- Контроль гипергастринемии ИПП 40-60 мг x 2 раза в день;
- Аналоги соматостатина (октреотид-Депо) – (гормональный контроль);
- Хирургическое лечение при опухолях >2 см или неэффективности медикаментозной терапии;
- Максимальное сохранение поджелудочной железы при оперативном лечении;
- Энуклеация опухолей из головки, иссечение дуоденальных гастрином, удалении максимально возможного числа парапанкреатических лимфоузлов и дистальная резекция железы;
- При множественных мелких гастриномах в подслизистом слое кишечника предпочтительно применять консервативную терапию большими дозами ингибиторов протонной помпы и аналогами соматостатина;
- Так как степень рецидивирования гастриномы высока, некоторые авторы предлагают панкреатодуоденэктомию с удалением регионарных лимфоузлов;

# Инсулинома

- Часто множественные, менее 2 см в диаметре;
- Триада Уиппла: гипогликемия менее 2,5 ммоль/л., симптомы, купирование приступа в/в введением глюкозы;
- Гипогликемия: головная боль; спутанное сознание; поведенческие расстройства и потеря сознания; кома;
- Средняя продолжительность заболевания до постановки диагноза 3 года, за это время у большинства пациентов отмечается прибавка массы тела;
- Низкая информативность сцинтиграфии рецепторов соматостатина и ПЭТ-КТ (25-31%);
- Повышенный уровень инсулина и С-пептида в плазме крови;
- Предпочтение следует отдавать хирургическому лечению (энуклеация/резекция, лапароскопический доступ) под контролем УЗИ;
- При невозможности обнаружения инсулиномы панкреатэктомия не рекомендуется;
- 10% инсулином при МЭН – злокачественные. Рекомендуется лечение стрептозотоцином + снижение секреции инсулина октреатидом и диазоксидом;
- Возможно применение методов локальной деструкции;



**Fig. 1.** (A) Maximum intensity projection (MIP) of a PET/CT study with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC in a female patient (59 years old) who had hypoglycemia and suspected insulinoma. (B) Contrast-enhanced CT showed a small hypodense area in the head of the pancreas of unknown nature (*black arrow*). (C) Fusion images of the PET/CT study with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC showed a small area of intense tracer uptake in the head of the pancreas (*arrow*). This finding is consistent with a primary insulinoma. Note the high tumor-to-background ratio. The lesion subsequently was removed surgically and histology confirmed the diagnosis of insulinoma.

# ВИПома (синдром Вернера-Моррисона)

- Зарегистрирована у нескольких пациентов с МЭН;
- В основном располагается в хвосте поджелудочной железы;

## Постановка диагноза:

- Водянистый стул объемом более 0,5-1 л в день, на фоне голодания
- Повышение концентрации ВИП в плазме крови более 53 пг/мл

## Клинические особенности:

- водянистая диарея до 5-10 л/сут.
- Ахлоргидрия
- Гипокалиемия

## Лечение:

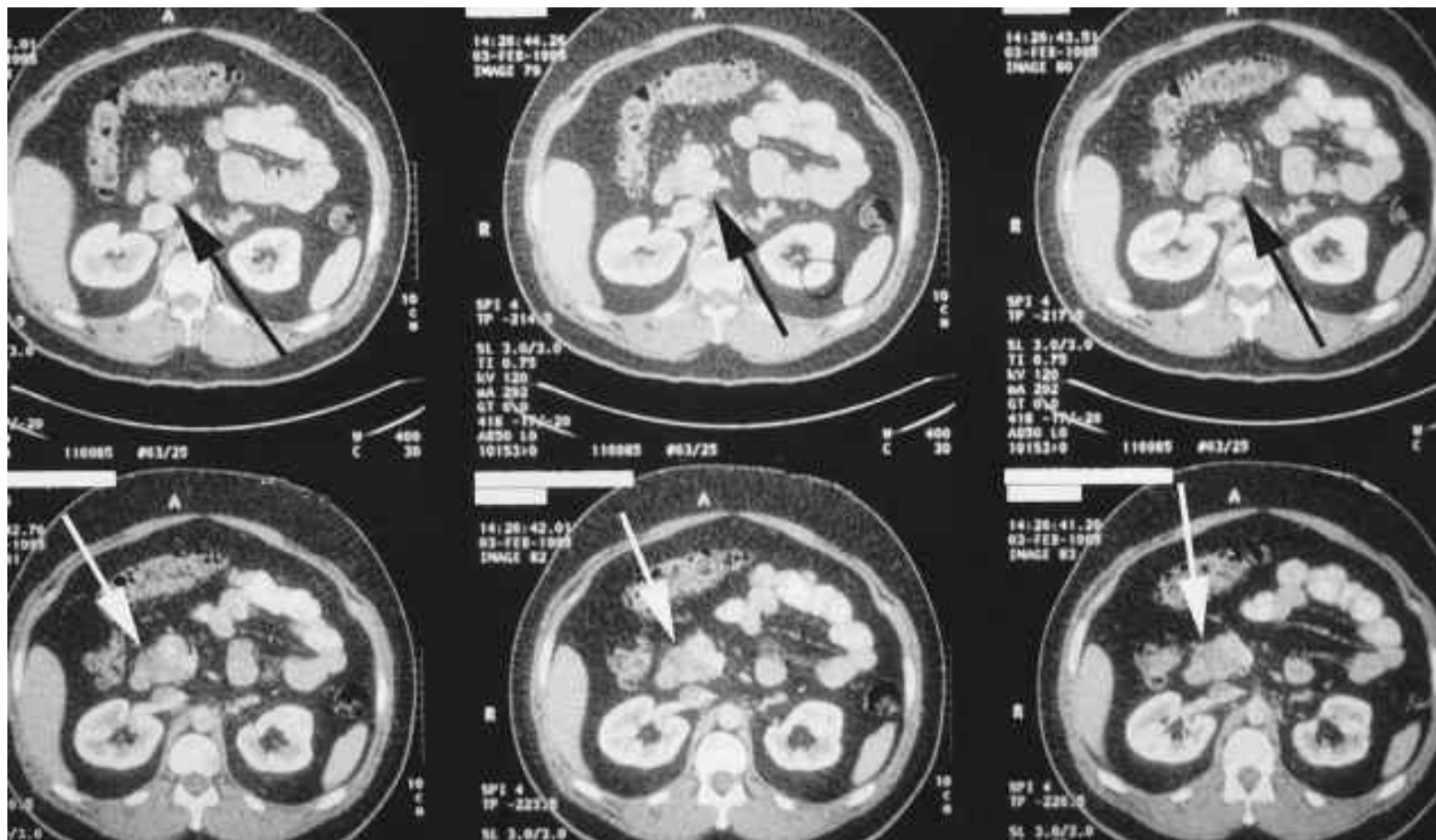
- Хирургическое в большинстве случаев;
- При неоперабельных опухолях: лечение налогами соматостатина (октреотид и ланреотид); стрептозотоцином с 5-фторурацилом; кортикостероидами, индометацином, метоклопрамидом и карбонатом лития;
- Эмболизация печеночной артерии для снижения риска метастазирования;

# Гормоннепродуцирующие опухоли ПЖ

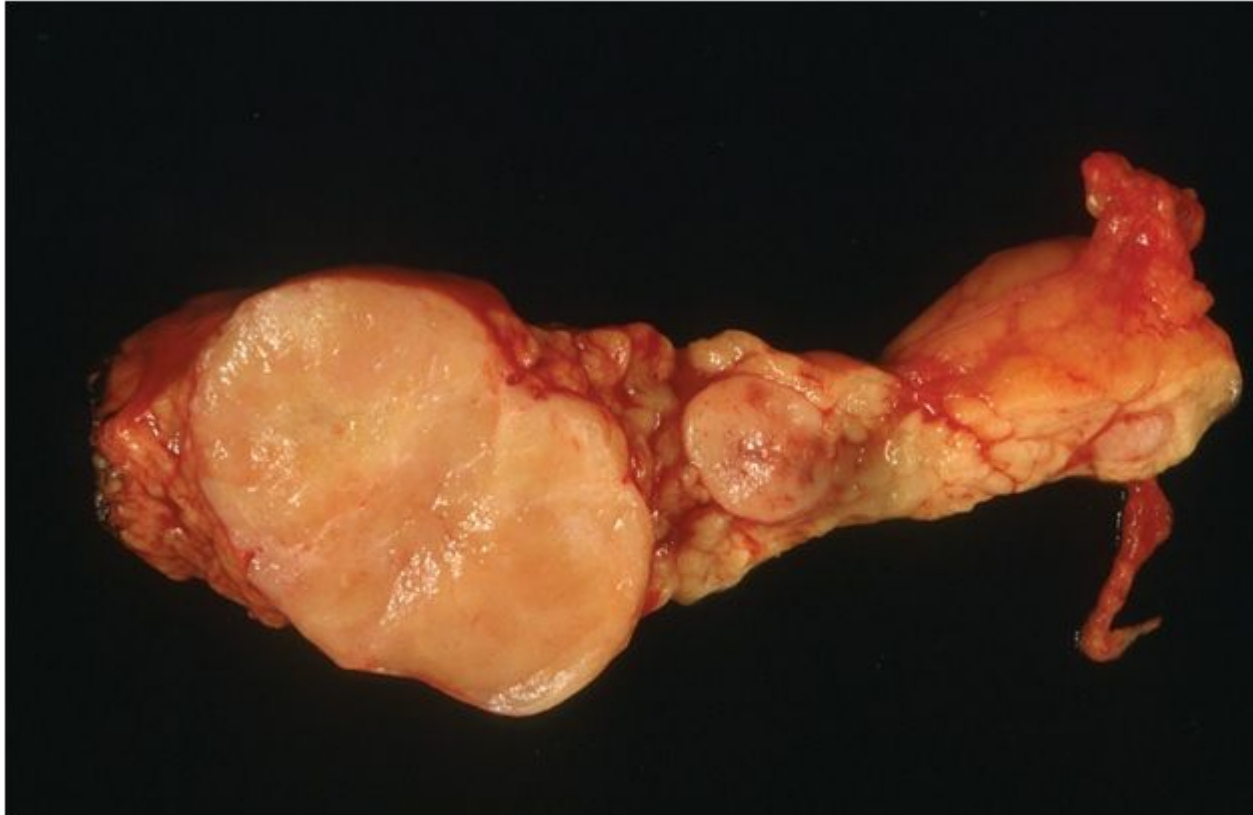
- Нет клинических проявлений;
- В некоторых случаях отмечают незначительное повышение гормонов островковых клеток поджелудочной железы в плазме крови;
- Часто встречаются злокачественные новообразования (являются самой частой причиной смерти у пациентов с МЭН 1);

## Диагностика:

- Эндоскопическое ультразвуковое исследование
- Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов (визуализация метастазов)



Computed tomographic scan of the pancreas in a patient with multiple endocrine neoplasia (MEN) type I and a non-functioning tumor of the head of the pancreas. This patient was investigated because of his membership in a kindred with MEN type I and an elevated pancreatic polypeptide level. This otherwise asymptomatic tumor was resected by pancreaticoduodenectomy, and the patient is disease



**FIGURE 40-6** Multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in a distal pancreatectomy specimen from a patient with MEN1.

# Лечение

Резекция опухоли:

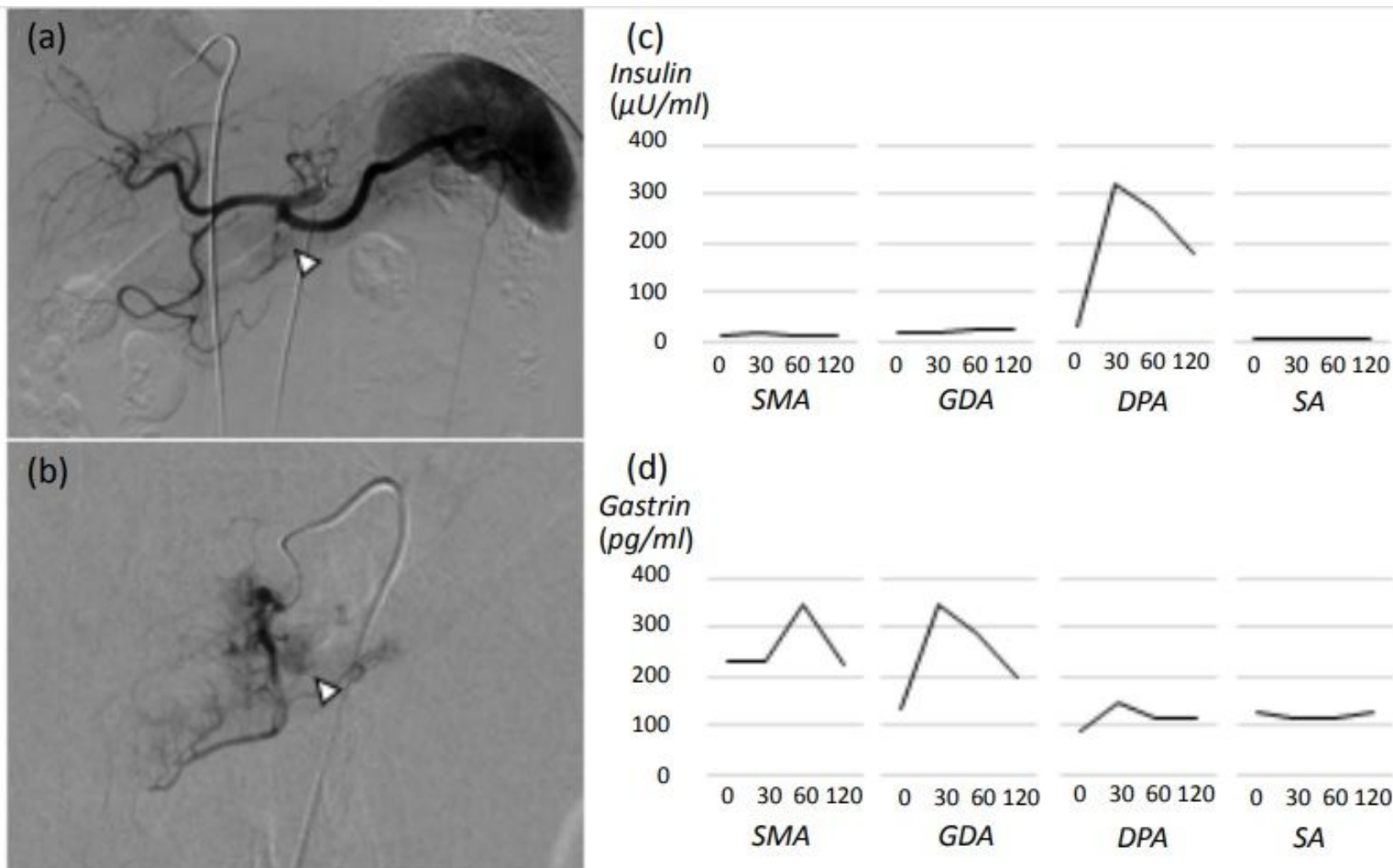
- с ростом в течение 3-6 мес.;
- более 1-2 см.;

Химиотерапия при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы:

- Высокодифференцированные: сунитиниб малат;
- Низкодифференцированные: эверолимус;

# Диагностика

- Определение концентрации гормонов ЖКТ в плазме крови (гастрин, глюкагон, инсулин + гликемия, хромогрин А, панкреатический полипептид - РР, вазоактивный интестинальный полипептид – VIP). Для людей с доказанным синдромом MEN 1 скрининг не реже 1 раза в год.
- Хромогрин А, нейрокинин, панкреостатин;
- МРТ или КТ каждые 3 года;
- УЗИ органов брюшной полости;
- Периодическая ФГДС показана пациентам с гастриномами;
- КТ или МРТ + эндоскопическая ультрасонография (ЭУС);
- Selective arterial secretagogue injection (SASI) инвазивный провокационный тест с введением кальция или секретина в бассейн верхней брыжеечной артерии;
- Биопсия (интраоперационно): необходимо классифицировать опухоли по TNM (Европейское общество по изучению нейроэндокринных **опухолей**);



**Figure 2.** Selective arterial secretagogue injection (SASI) test: **(a.)** Celiac arteriography. **(b.)** Dorsal pancreatic arteriography. A tumor stain is visualized in the body of the pancreas. **(c.)** A rapid increase of insulin was observed following calcium injection into the DPA. **(d.)** A rapid increase in gastrin was observed following calcium injection into the SMA and GDA.

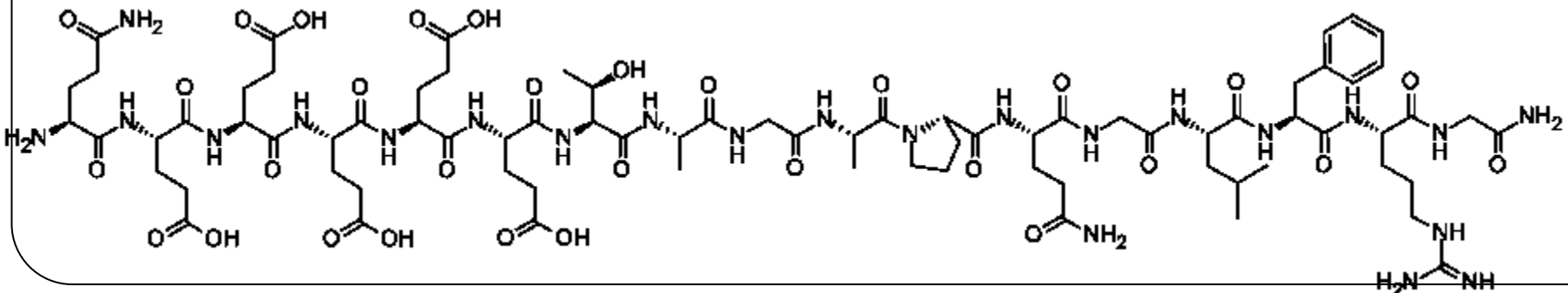
# Chromogranin A

## Хороший маркер

- Секретируется всеми нейроэндокринными клетками;
- Чувствительность 73%
- Специфичность 84% - 98%
- Снижение CRGA на 80% - предиктор улучшения состояния больного, в том числе после не полной резекции опухоли.

## Плохой маркер

- Уровень CRGA напрямую зависит от размера опухоли;
- Ложноположителен при: снижении функции почек, заболеваниях ЖКТ, применении ИПП, H2 гистаминоблокаторов, при сердечно-сосудистых заболеваниях, физической нагрузке, при других новообразованиях;
- Разные лабораторные нормы less than 30 ng/mL to less than 5 pmol/L.

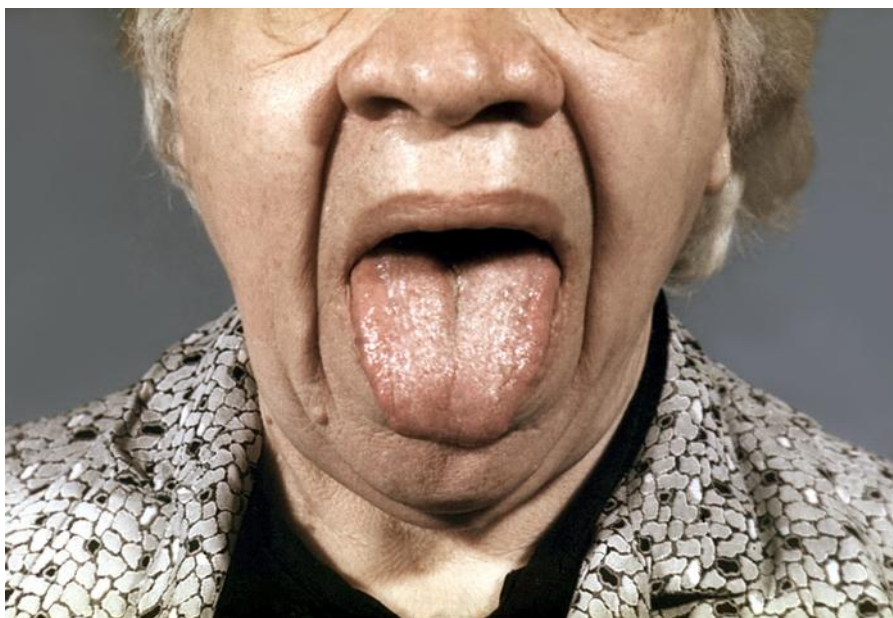


# Аденомы гипофиза

- Чаще у женщин;
- Чаще макроаденомы (диаметром более 1см);
- Чаще пролактиномы 60%; соматотропиномы 20-25%; 5% секретируют АКТГ; 10-15% гормоннеактивные
- 1/3 новообразований с признаками инвазии в окружающие ткани;
- Низкий ответ на консервативную терапию;
- Высокая вероятность рецидива;
- В структуре всех опухолей передней доли гипофиза ассоциированные с МЭН составляют 3%;

**Пациентка с болезнью Кушинга до и  
через 1,5 года  
после оперативного лечения**





1977



1981



1983



1988

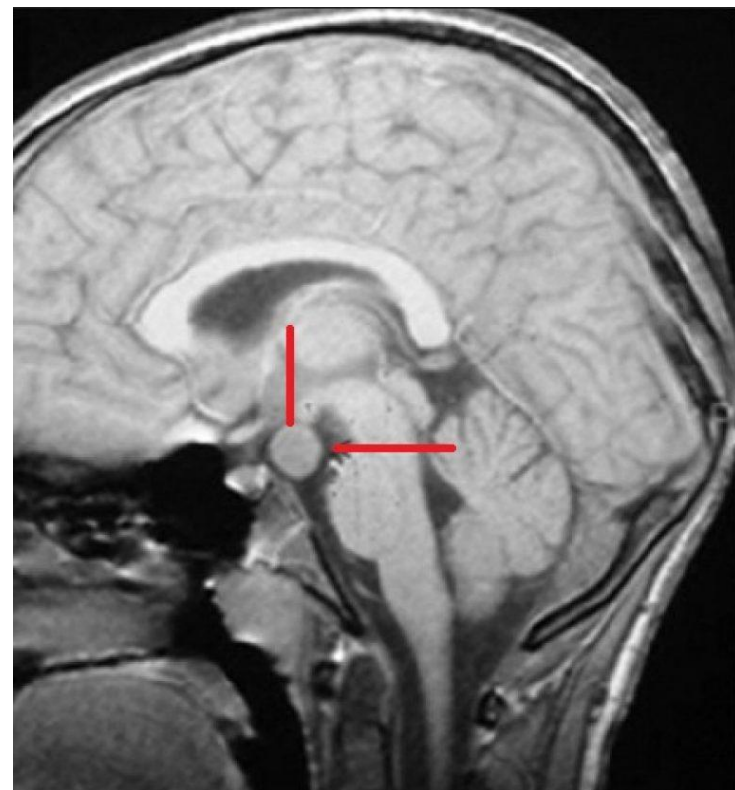
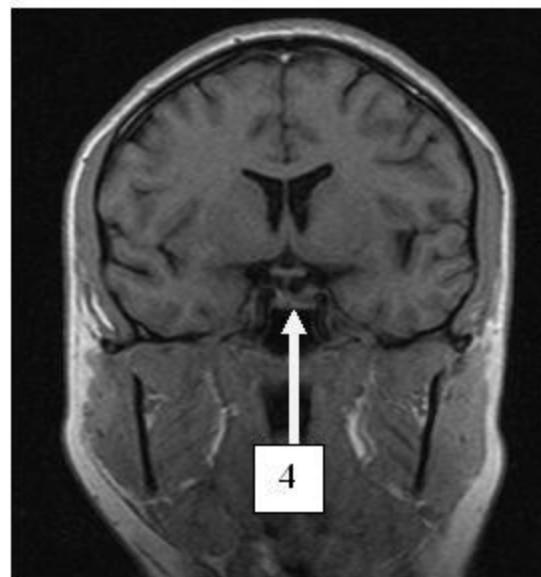
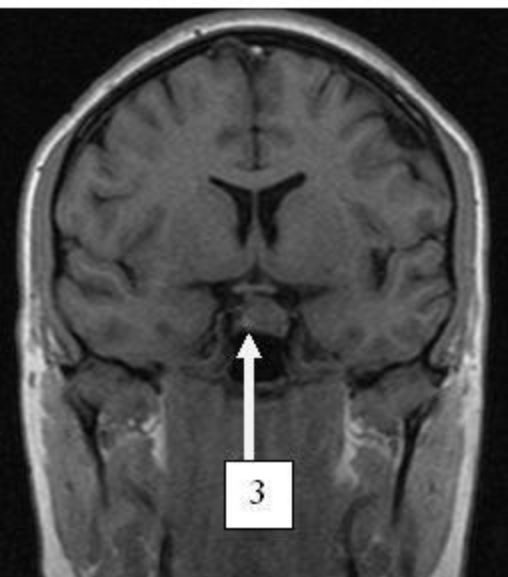
# Клиническая картина

Как при спорадических аденомах гипофиза!

- Специфические симптомы:
  - Прولاктинома: гиперпролактинемия (аменорея, бесплодие и галакторея у женщин, импотенция и бесплодие у мужчин)
  - Соматотропинома: акромегалия, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия
  - Болезнь Иценко- Кушинга (АКТГ-ассоциированный СД 2 типа, артериальная гипертензия, нарушения психического здоровья, стрии, абдоминальное ожирение, лунообразное лицо и т.д.)
- Симптомы сдавления окружающих структур:
  - Снижение зрения
  - Гипопитуитаризм

# Диагностика

- Симптомы гиперпродукции гипофизарных гормонов;
- Определение концентрации гипофизарных гормонов в плазме крови (пролактин, АКТГ, соматотропин + ИПФР-1) каждый год;
- Определение концентрации гормонов гипоталамуса;
- МРТ гипофиза каждые 3-5 лет;
- ПЭТ.



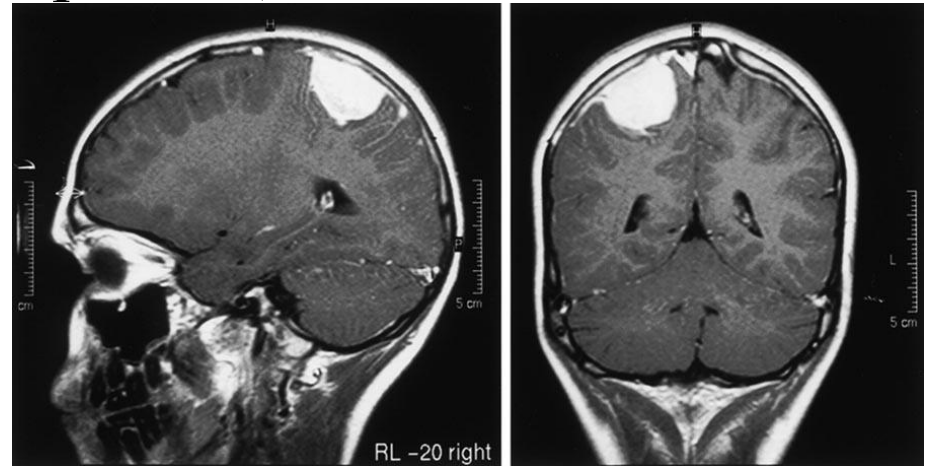
# Лечение:

Аналогично лечению спорадических аденом гипофиза.

- Хирургические методы предпочтительнее при МЭН ассоциированных аденомах: трансфеноидальная аденэктомия;
- Консервативная терапия (при невозможности хирургического лечения или в период подготовки к нему):
  - При пролактиноме — бромокриптин, каберголин;
  - При соматотропиноме — октреотид, ланреотид;
  - При БИК — кетоконазол;

# МЭН -ассоциированные опухоли

- Новообразования коры надпочечников
- Карциноиды (желудка, бронхов)
- Тимомы
- Липомы
- Ангиофибромы лица
- Коллагеномы
- Менингиомы
- Опухоли щитовидной железы



# Карциноиды

- МРТ или КТ грудной клетки каждые 1-2 года!
- 5- гидроксииндолуксусная кислота суточной мочи <2-8 мг/день. [А можно и плазмы]
- Желудочно-кишечного тракта;
- Поджелудочной железы;
- Бронхов (мужчины:женщины - 1:4) доброкачественное течение;
- Тимуса (мужчины:женщины - 20:1), агрессивны, высокий риск смертности;

## **Карциноидный синдром:**

В результате экспрессии БАВ (серотонина, гистамина, ВИП, гастрина, глюкагона и др.)

Симптомы: тахикардия, гипотония, диспепсические расстройства-диарея, приливы с покраснением лица и шеи, чувство страха, тревоги;

В большинстве случаев бессимптомное течение,  
без карциноидного синдрома.

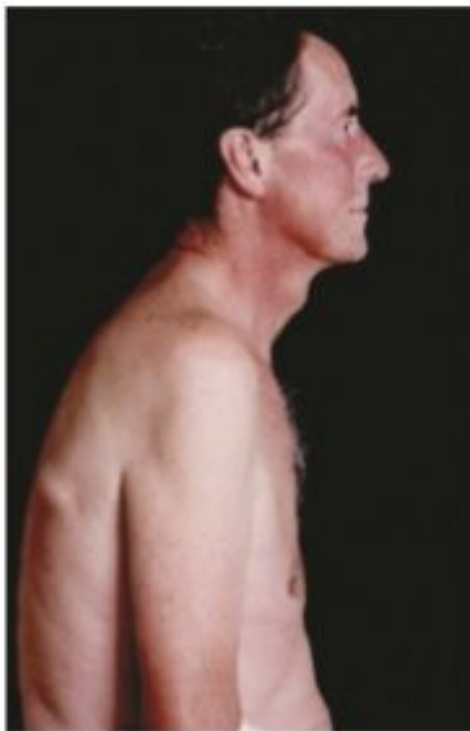


FIGURE 33-9. Carcinoid flush. Typical carcinoid flush involving the face and neck in a patient with small intestinal carcinoid and the carcinoid syndrome.

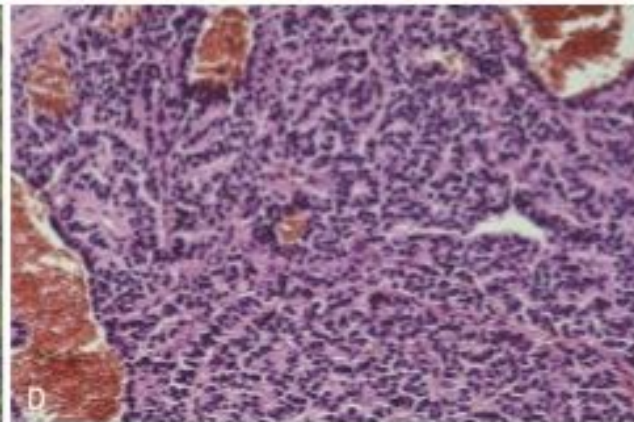
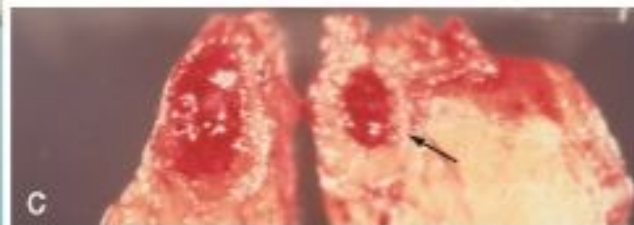
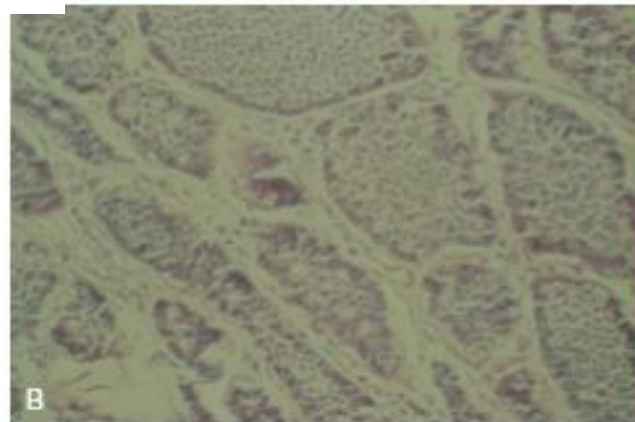
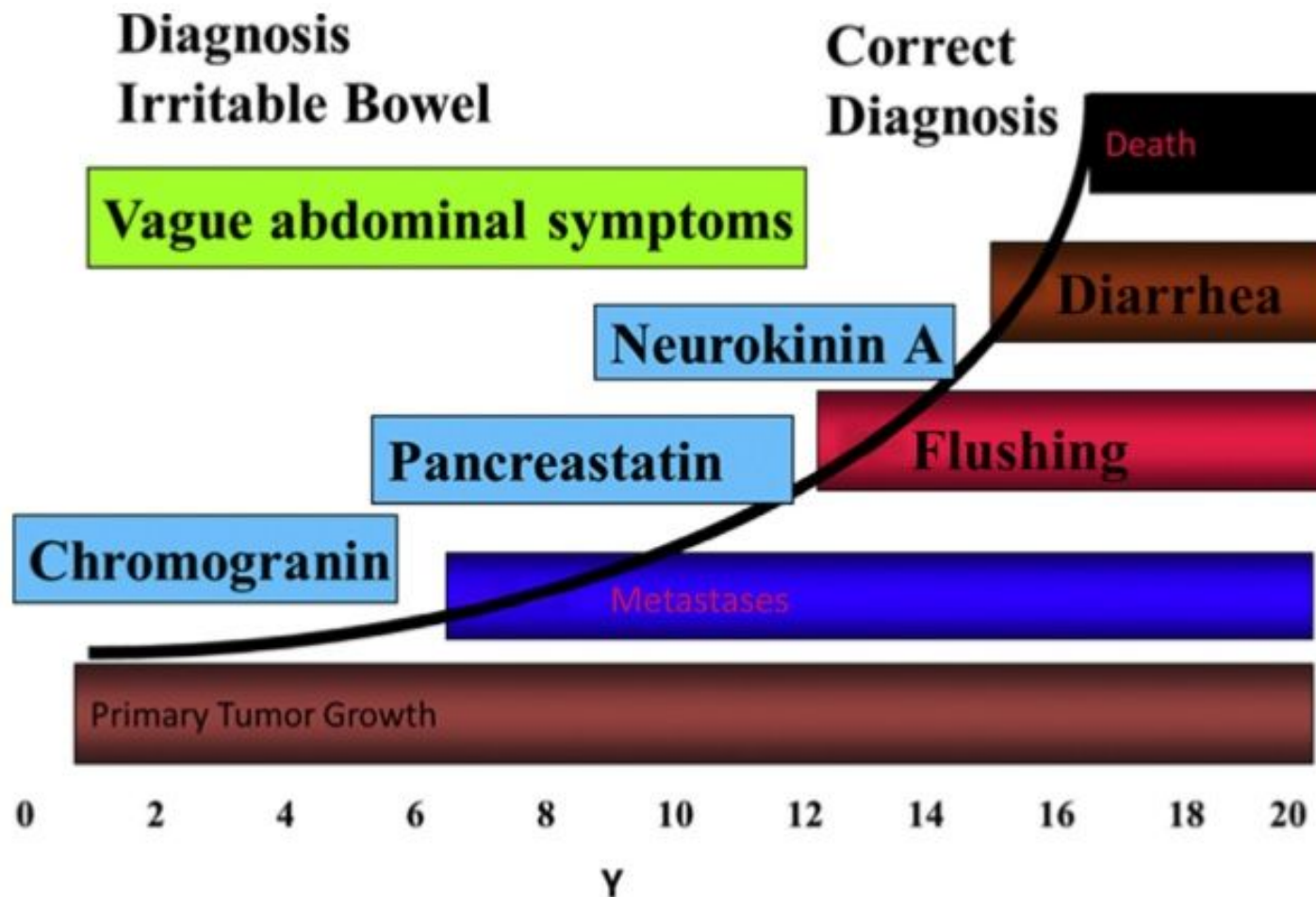


FIGURE 33-2. Gross and histologic sections of a GI-NET (carcinoid) and a pNET. *A*, Gross section of a carcinoid in the small intestine. The size is typical for primary small intestinal carcinoids, and the tumor is subepithelial in location. *B*, Histopathology of a small intestinal carcinoid with its characteristic insular growth pattern. (H&E,  $\times 80$ .) *C*, Hemorrhagic and cystic 2-cm pNET (gastrinoma) in the tail of the pancreas (arrow). *D*, Histopathology of gastrinoma, similar to that of other pNETs. This highly vascular tumor is composed of tubules of bland endocrine cells.



**Fig. 1.** The natural history of carcinoid tumors. Vague symptoms such as abdominal pain precede the diagnosis by a median of 9.2 years, and flushing and diarrhea, the major manifestations of carcinoid NETs, occur after the tumor has metastasized. Also shown is the relationship between tumor extent and when the biochemical markers are positive when measured in blood. Pancreastatin and neurokinin are both important, because they correlated with mortality, metastases, and survival, respectively. (Data from Vinik A. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2009;38:876–89.)

# Лечение

- В приоритете хирургическое лечение — резекция карциноида;
- При неоперабельных опухолях или метастатическом поражении — лучевая терапия, химиотерапия цисплатином, этопозидом;
- При наличии карциноидного синдрома эффективны аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид);

# Новообразования надпочечников

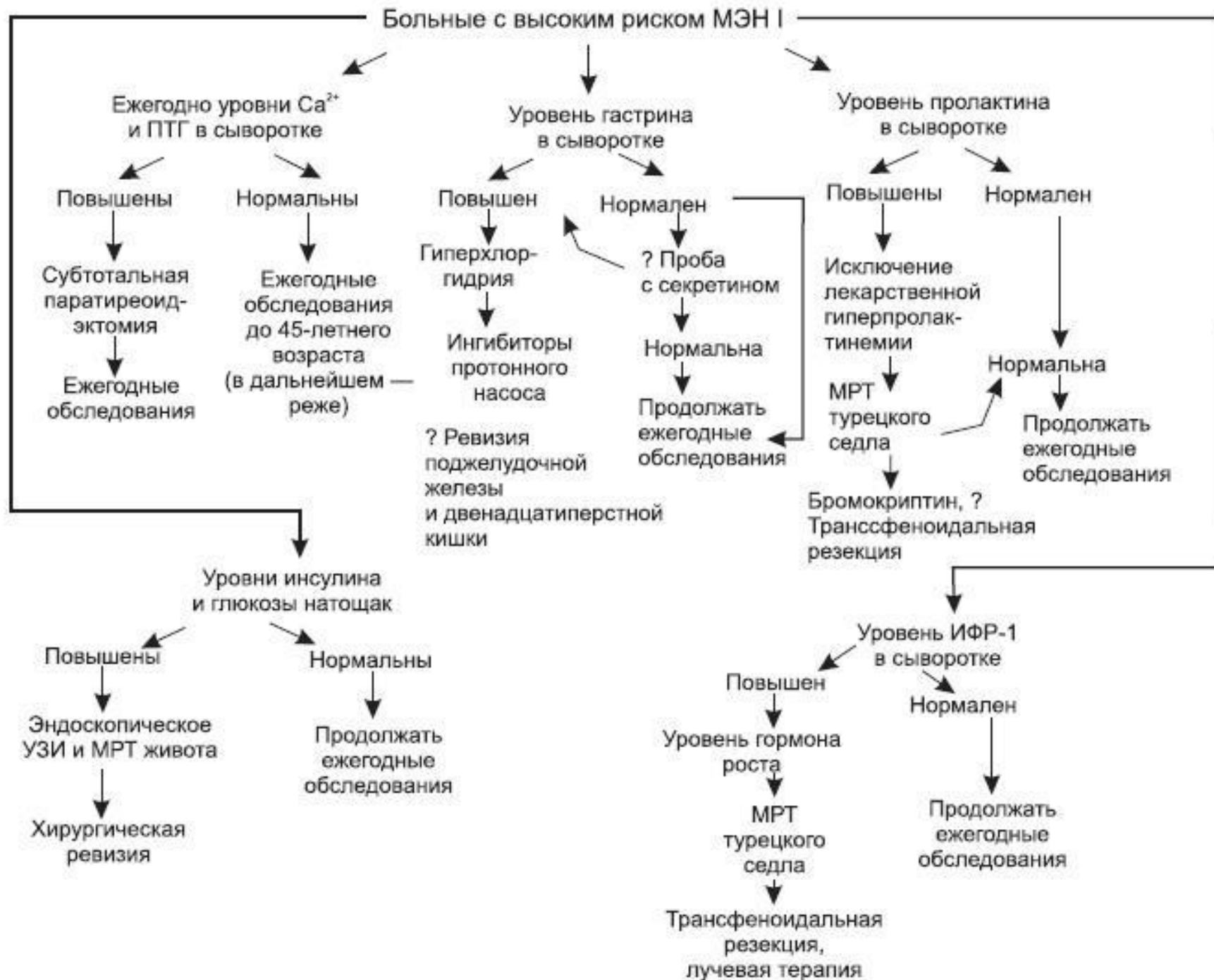
- КТ или МРТ надпочечников каждые 3 года (скрининг при МЭН синдроме);
- КТ или МРТ надпочечников 1 раз в год при диагностированном новообразовании надпочечников;
- Чаще негормонпродуцирующие, реже клинические признаки гиперкортицизма, гиперандрогении;
- Злокачественные новообразования надпочечников наблюдаются у 13% пациентов с МЭН 1 при диаметре опухоли более 1 см.;

# Диагностика:

- КТ или МРТ;
- Ренин, альдостерон плазмы крови;
- Кортизол плазмы крови, тесты на подавление секреции (с 1 мг, с 2 мг дексаметазона);
- Нефрин/метанефрин в моче(хотя феохромоцитома при МЭН 1 встречается редко);

# Лечение:

- Динамическое наблюдение новообразований до 4 см.;
- Частичная адреналэктомия при новообразованиях более 4 см в диаметре и/или при интенсивном росте новообразования в течение 6 месяцев;
- адреналэктомия с лимфодиссекцией или расширенная адреналэктомия при наличии признаков озлокачествления новообразования;
- Лечение МЭН 1 ассоциированных и МЭН 1 не ассоциированных гормонпродуцирующих опухолей аналогично;



# MEN 2 синдром

- Медуллярная карцинома щитовидной железы 90%;
- Феохромоцитома
- Три варианта MEN 2 синдрома: MEN 2А, MEN 2В, MEN 2 с медуллярной карциномой щитовидной железы;
- Мутация в RET протоонкогене, кодирующем структуру рецептора тирозинкиназы.

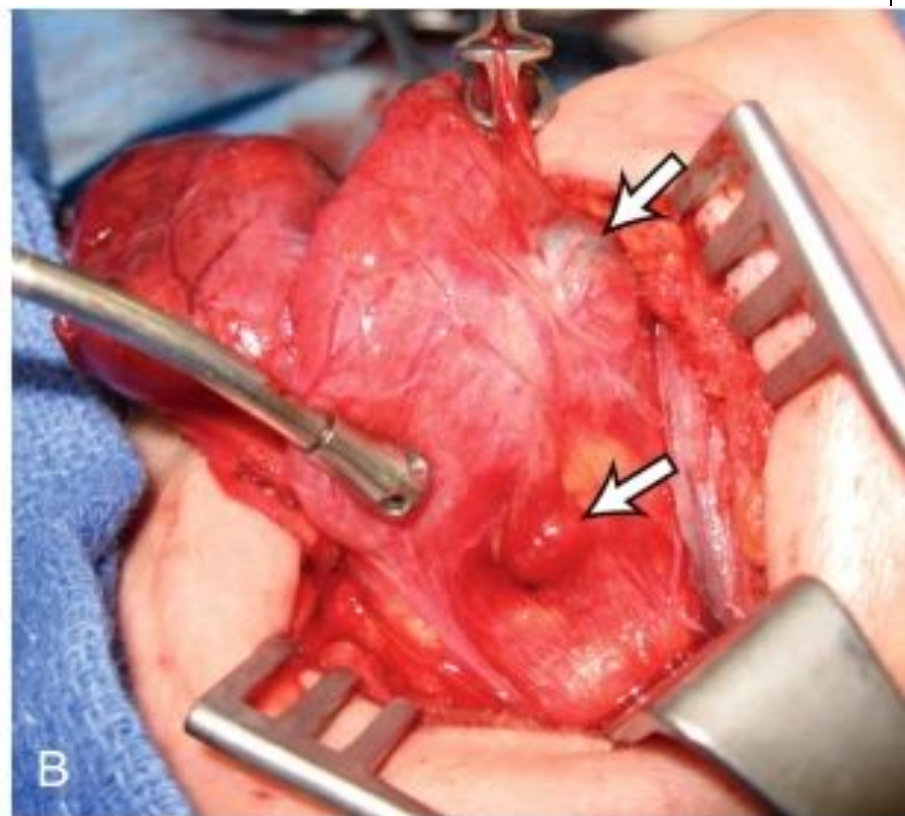
# **MEN 2A (синдром Сиппла)**

## **70-80%**

- Медуллярная карцинома щитовидной железы (90%);
- Феохромоцитома (50%);
- Аденома околощитовидной железы (20 – 30%);
- Болезнь Гиршпрунга 7%
- Мутация в 10 cen-10q11.2 RET протоонкогена в кодоне 634 – замена цистеина на аргинин (85% случаев);
- Дебют заболевания в возрасте до 30 лет;

# Медуллярная карцинома щитовидной железы

- На момент постановки диагноза, многие пациенты уже имеют метастазы в регионарные лимфоузлы;
- Чаще без симптомов;
- Повышение уровня кальцитонина в плазме крови;



**FIGURE 40-10** **A**, CT scan showing multiple bilateral foci of medullary thyroid carcinoma in an older patient with MEN2A. **B**, Operative photograph of the same patient showing focus of MTC in thyroid (*top arrow*) and enlarged parathyroid (*bottom arrow*).

# Диагностика:

- Определение базального уровня кальцитонина ( $\geq 100$  пг/мл);
- При умеренном повышении уровня базального кальцитонина (менее 100 пг/мл) показано определение стимулированного уровня кальцитонина. Тест проводится в стационарных условиях, в положении больного лежа, натощак. После забора крови из вены с целью определения уровня базального кальцитонина внутривенно болюсно вводят глюконат кальция из расчета 2,5 мг (0,27 мл 10% раствора) на 1 кг массы тела. Стимулированный уровень кальцитонина определяется через 5 мин после введения раствора.
- Определение концентрации ракового эмбрионального антигена;
- Определение кальция плазмы крови (ионизированного и/или общего);

# Инструментальные методы:

- УЗИ железы и регионарных лимфоузлов;
- Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узла и увеличенных лимфатических узлов под контролем УЗИ;
- КТ (спиральная, мультиспиральная) — для определения метастатической распространенности МРЩЖ;
- Позиционно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с применением в качестве радиофармпрепарата (РФП) 2-[фтор-18] фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы при повышенном уровне стимулированного кальцитонина после радикальной операции на щитовидной железе и регионарных лимфатических коллекторах, если при этом на УЗИ и мМС КТ патологического очага не выявлено;
- Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченным  $^{123}\text{I}$ ;

# Лечение

- Минимальный объем оперативного вмешательства — тотальная тиреоидэктомия с удалением клетчатки и лимфоузлов центральной паратрахеальной зоны.
- При вовлечении в процесс лимфатических узлов бокового треугольника шеи — дополнительно - футлярно-фасциальное удаление клетчатки и лимфоузлов бокового треугольника шеи.
- Если уровень базального и стимулированного кальцитонина остается высоким после первичной операции , важно установить локализацию метастазов.
- При подозрении на метастатическое поражение регионарных шейных или лимфоузлов средостения - показана повторная операция.
- При отдаленных метастазах оперативное лечение не показано. Исключение: при гормонозависимой диарее.
- Химиотерапия при метастазировании не эффективна.
- Опухоли нечувствительны к лучевой терапии и гипертермии.
- Выявление МЭН 2-носительства — показание к профилактической тиреоидэктомии.



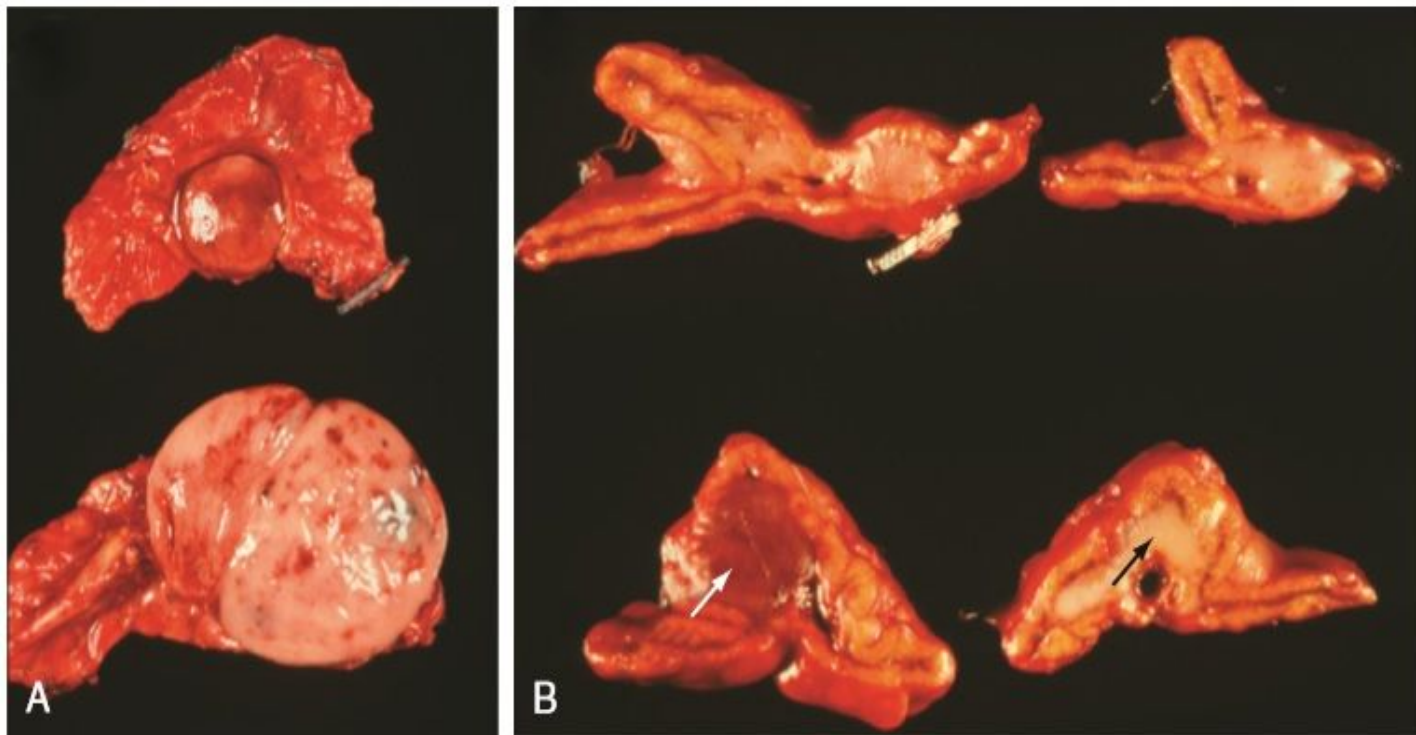
**FIGURE 40-9** Total thyroidectomy and central neck dissection in a MEN2A patient with multifocal MTC. Arrows point to visible MTC tumors.

# Профилактика

- Детей с мутацией RET в кодонах 611, 618, 620 и 634 относят ко II степени риска агрессивности МРЩЖ. Превентивная тиреоидэктомия в данной группе детей показана до наступления 5-летнего возраста. Обязательный объем операции — тотальная тиреоидэктомия. Единого мнения о необходимости превентивной центральной лимфаденэктомии при МЭН 2А нет.
- Детей с мутацией RET в кодонах 609, 768, 790, 791, 804 и 891 относят к I (наиболее мягкой) степени риска агрессивности МРЩЖ. Этим больным также показана тотальная тиреоидэктомия. В этой группе опухоли растут медленнее по сравнению с другими, проявления развиваются в более позднем возрасте. Возможна превентивная тиреоидэктомия. Многие авторы считают достаточным 10-летний порог оперативного лечения. В группе первой (невысокой) степени риска возможна тиреоидэктомия после выража уровня кальцитонина.

# Феохромоцитома

- Манифестация 10% МЭН 2А;
- Чаще двусторонние;
- Симптомы схожи с МЭН не ассоциированной феохромоцитомой: трудно купируемая артериальная гипертензия с гипертоническими кризами, тахикардия, чувство страха, приливы: покраснение кожи, жар, повышение температуры тела, гипергликемия после криза, в моче повышены глюкоза, нефрины, метанефрины;



**Figure 39-13** Pheochromocytomas: **A**, Bilateral pheochromocytomas in the left adrenal gland (*top*) and the right adrenal gland (*bottom*). Also notice the multiple pheochromocytomas in the bottom adrenal gland. **B**, Foci of adrenal medullary hyperplasia in adrenal gland (*black arrow*) and pheochromocytoma (*white arrow*).

# Диагностика:

- КТ или МРТ органов забрюшинного пространства;
- Нефрины/метанефрины, в суточной моче  $>2\text{мг}$ ;
- Суточная экскреция катехоламинов с мочой  $>240\text{мкг}$ ;
- Тест подавления с клофелином( $0,3\text{ мг}$ ) – отрицательный;
- Тест стимуляции глюкагоном – положительный;
- Адреналин, норадреналин плазмы крови на высоте катехоламинового криза;

# Лечение

- При сочетании МРЩЖ и феохромоцитомы предпочтительнее начинать операцию с удаления последней.
- Объем операции — адреналэктомия при одностороннем и тотальная адреналэктомия при двустороннем поражении.
- Предоперационная подготовка  $\alpha$ -адреноблокаторами (доксазозин, за 10–14 дней до операции, начальная доза — 2 мг/сут.), что связано с более низкими предоперационным диастолическим АД и интраоперационной частотой сердечных сокращений, лучшим исходом послеоперационного периода и меньшим количеством побочных эффектов, таких как реактивная тахикардия и плохо управляемая постоянная послеоперационная гипотония.
- Превентивное удаление обоих надпочечников не применяют.

# **MEN 2 с медуллярной карциномой 10-20%**

- Мутация протоонкогена RET в длинном плече 10 хромосомы в кодоне 618;
- Медуллярная карцинома щитовидной железы 100%;

# **MEN 2В или MEN 3 (синдром Горлина) 5%**

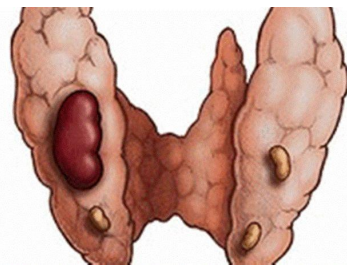
- Медуллярная карцинома щитовидной железы (90%)
- Феохромоцитома (40 –50%)
- Ассоциированные заболевания (40 –50%):  
ганглионевромы, марфаноидный хабитус, мегаколон;
- Мутация RET протоонкогена в длинном плече 10 хромосомы в кодоне 918 замена метионина на треонин;
- Дебют в детском, юношеском возрасте (средний возраст 10 лет);
- Более агрессивное течение по сравнению с МЭН 2А;

- Дети с МЭН 2В и мутацией в кодонах 883, 918 и 922 отнесены к III (наибольшей) степени риска агрессивности МРЩЖ.
- Таким пациентам превентивную тиреоидэктомию необходимо провести в течение первых 6 мес. жизни, предпочтительно в течение 1-го мес.
- Операция должна включать превентивное удаление клетчатки и лимфоузлов центральной зоны. При выявлении метастазирования в центральной зоне необходимо выполнить расширенную лимфаденэктомию в боковых треугольниках шеи.

# Клиническая картина

- ганглионейромы губ, переднелатеральной поверхности языка, твердого неба и глотки, кишечника, мочевого пузыря;
- **миелинизация нервных окончаний роговицы;**
- марфаноподобная внешность (удлиненные конечности и пальцы, гипермобильность суставов, большие межзубные промежутки, пролапс митрального клапана);
- костно-мышечные нарушения (полая стопа, воронкообразная грудная клетка, деформации позвоночника, слабость проксимальных мышц);
- симптомы со стороны ЖКТ: рвота, дегидратация, кишечная непроходимость. У  $2/3$  пациентов развивается мегаколон, а около  $1/3$  нуждаются в хирургическом лечении;
- Характерный фенотип в течение первого года жизни проявляется менее чем у 20% детей, тогда как у 86, 61 и 46% соответственно отмечаются неспецифические симптомы: синдром «сухого глаза», отставание в прибавке массы тела, нарушение питания;

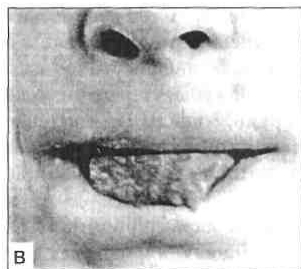
Ганглионеврома языка



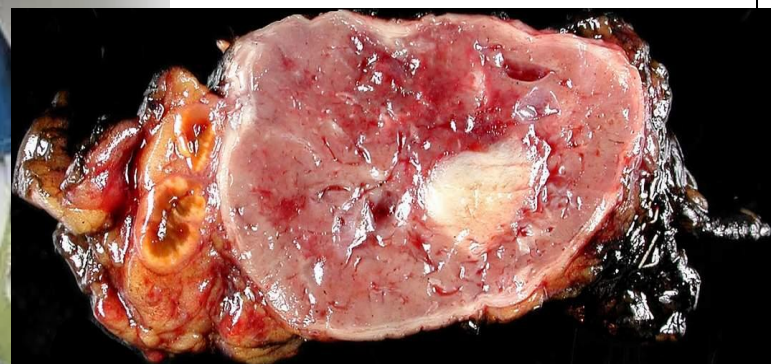
Медуллярный рак



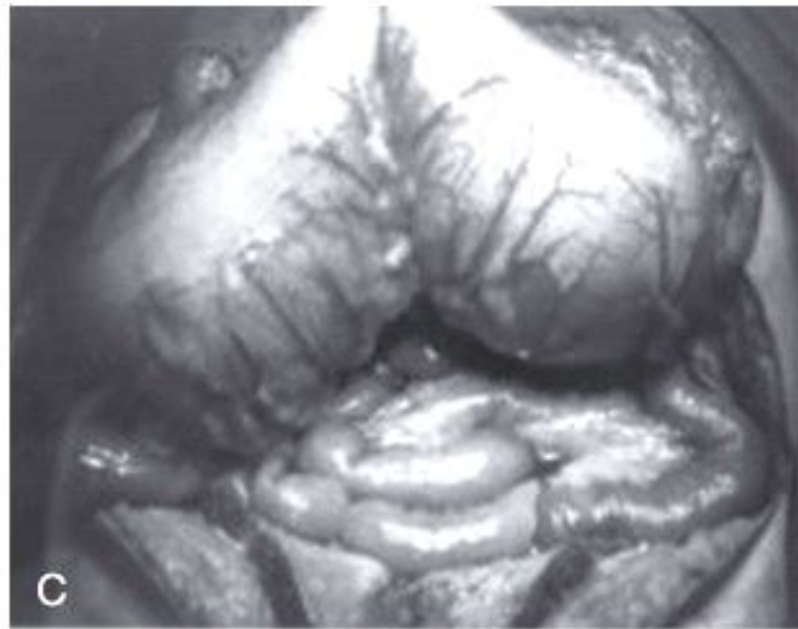
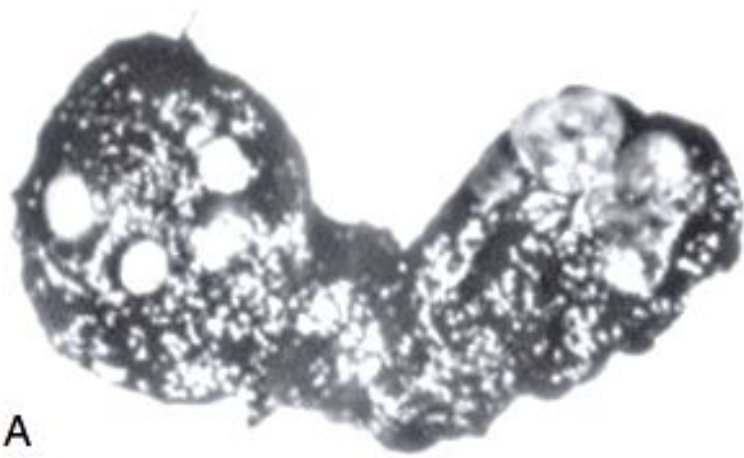
Полая стопа



в



Феохромоцитома



**FIGURE 40-7** Features of MEN2A and 2B syndromes. **A**, Bisected thyroidectomy specimen showing multifocal, bilateral MTC tumors. **B**, Adrenalectomy specimen from patient with MEN2B showing pheochromocytoma. **C**, Megacolon in patient with MEN2B. **D**, Tongue nodules in patient with MEN2B. (**A**, Courtesy Dr. S. A. Wells. **B-D**, Courtesy Dr. R. Thompson. From Moley JF: Medullary thyroid cancer. In Clark OH, Duh QY, editors: *Textbook of endocrine surgery*, Philadelphia, 1997, WB Saunders.)

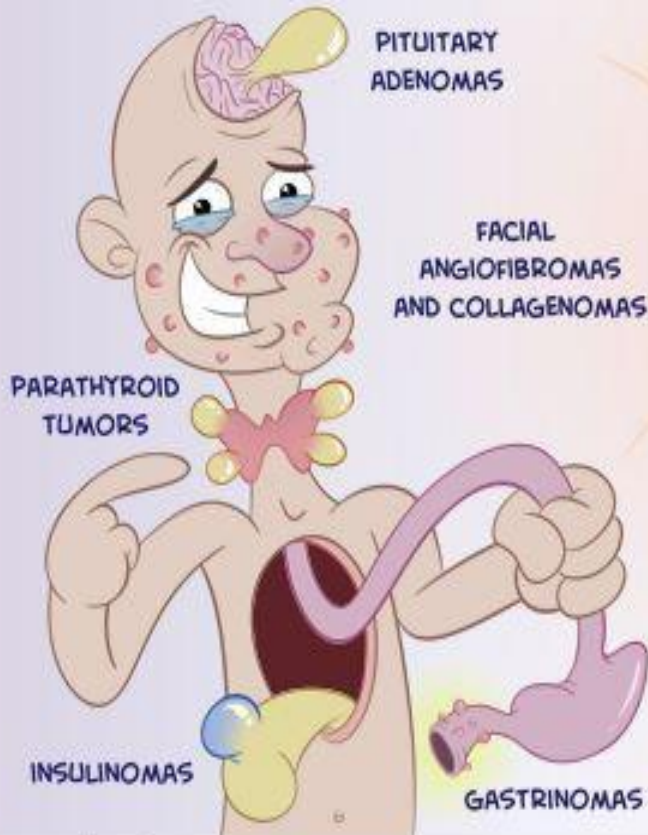
# MEN 4

- Синдром впервые описан в 2010 г. в семье из Германии с семейными АГ, ПГПТ, ангиомиолипомой почки и раком яичек среди различных членов семьи. В настоящее время в литературе описаны 12 пациентов с герминативными мутациями в гене CDKN1B.
- Нонсенс-мутации в гене CDKN1B в отсутствие мутаций в гене MEN1. Ген CDKN1B (супрессор опухолевого роста) расположен на хромосоме 12p13.
- Наиболее частым клиническим проявлением МЭН-4 служат аденомы паращитовидной железы (81%), реже - аденомы гипофиза (41,6%).
- Ассоциированные — опухоли репродуктивной системы: рак яичка, аденокарцинома шейки матки; новообразования надпочечников и почек, так же, описаны гастринома, карциноиды бронхов и желудка, папиллярный рак щитовидной железы, объемные образования ПЖ.

# Спасибо за внимание!

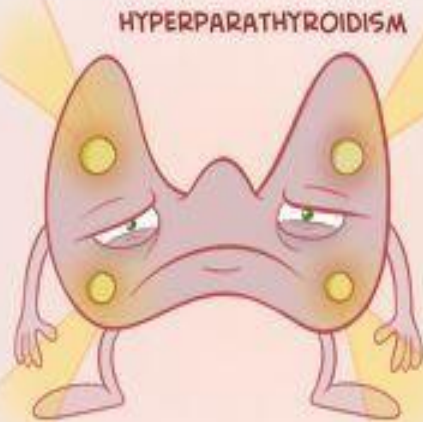
## MEN 1

WERMER'S SYNDROME



## MEN 2A

SIPPLE SYNDROME



PHEOCHROMOCYTOMA

## MEN 2B

MARFANOID PHENOTYPE

