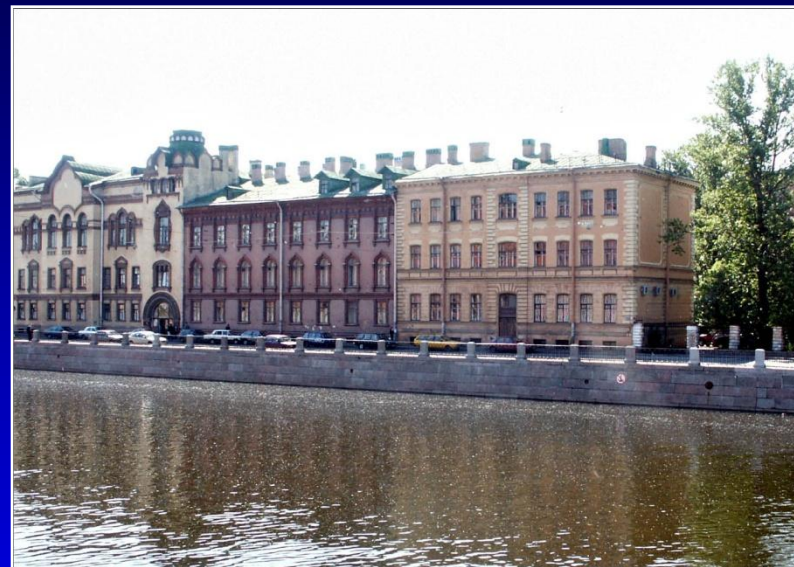


ФГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр Росздрава»
Северо-Западный региональный эндокринологический центр



Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования

Военно-Медицинская Академия, кафедра терапии
усовершенствования врачей №1

Медуллярный рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению

Слепцов И.В.

THYROID
Volume 19, Number 6, 2009
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2008.0403

Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association

The American Thyroid Association Guidelines Task Force*

Richard T. Kloos (Chair),¹ Charis Eng,² Douglas B. Evans,³ Gary L. Francis,⁴
Robert F. Gagel,⁵ Hossein Gharib,⁶ Jeffrey F. Moley,⁷ Furio Pacini,⁸ Matthew D. Ringel,⁹
Martin Schlumberger,¹⁰ and Samuel A. Wells Jr¹¹

**Рекомендации
Американской тиреоидологической ассоциации
по лечению пациентов
с медуллярным раком щитовидной железы**

TNM-классификация

T	1	опухоль менее 2 см без инвазии капсулы железы
	2	опухоль более 2 см, менее 4 см, без инвазии капсулы железы
	3	опухоль 4 см и более без инвазии капсулы ЩЖ, опухоль с инвазией капсулы и минимальным распространением за пределы ЩЖ
	4a	инвазия в подкожные ткани, трахею, пищевод, возвратный нерв
	4b	опухоль прорастает предпозвоночную фасцию, сонную артерию, грудные сосуды

TNM-классификация

N	0	регионарных метастазов нет
	X	наличие регионарных метастазов невозможно оценить
	1a	метастазы в зону VI (прегортанные, претрахеальные, паратрахеальные лимфоузлы)
	1b	метастазы в боковые лимфоузлы шеи (II-V), загрудинные лимфоузлы (VII)

TNM-классификация

M	0	отдаленных метастазов нет
	X	наличие отдаленных метастазов невозможно оценить
	1	отдаленные метастазы есть

TNM-классификация - стадии

I	$T_1N_0M_0$
II	$T_2N_0M_0$
III	$T_3N_0M_0, T_{1-3}N_{1a}M_0$
IVA	$T_{4a}N_{0-1a}M_0$ $T_{1-4a}N_{1b}M_0$
IVB	$T_{4b}N...M_0$
IVC	$T...N...M_1$

При стадировании не учитывается возраст пациента!

Первичное выявление МРЩЖ

- УЗИ щитовидной железы
- ТАБ узлов размером более 1 см
- Определение уровня кальцитонина крови (диагностическое значение – более 100 пг/мл)
- При подозрении на МРЩЖ – определение уровня РЭА, кальция, а также анализ протоонкогена RET

**Рутинный скрининг уровня кальцитонина
не показан**

Обследование пациентов с МЭН

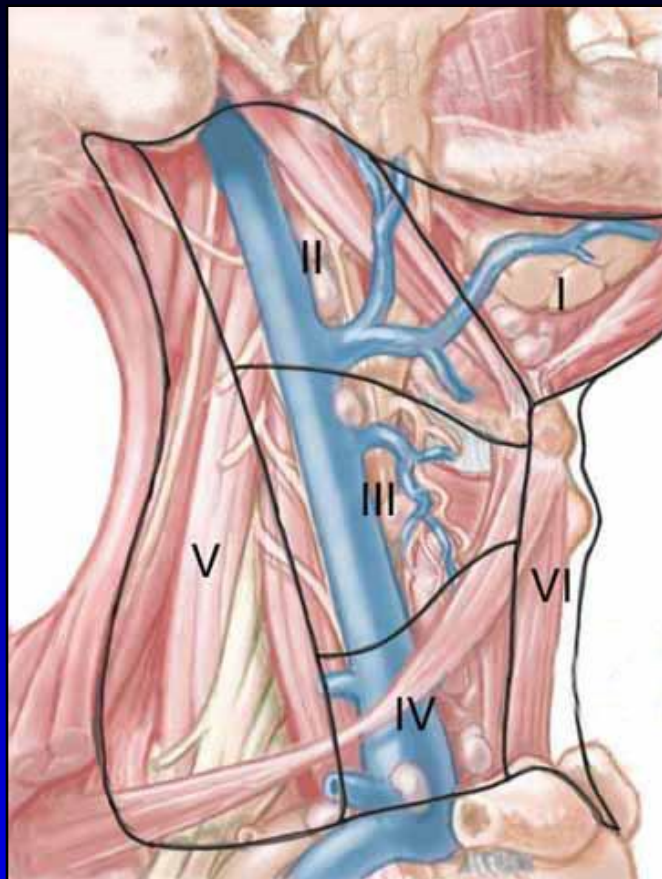
- Скрининг на наличие феохромоцитомы (метанефрины и норметанефрины плазмы или суточной мочи, КТ или МРТ надпочечников)

При подозрении на наличие отдаленных метастазов

(кальцитонин > 400 пг/мл

или выявлены пораженные лимфоузлы)

- КТ (или МРТ с контрастированием) грудной клетки, шеи, печени



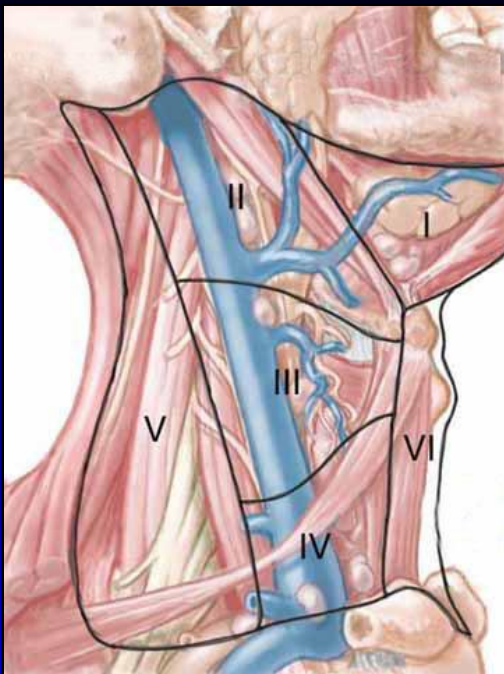
Объем оперативного вмешательства

тиреоидэктомия

+

**селективная
билатеральная шейная
лимфодиссекция VI уровня
(центральная шейная
лимфодиссекция)**

Вопрос о рутинном проведении ипсилатеральной боковой шейной лимфодиссекции поддерживается меньшинством рабочей группы (в случае поражения лимфоузлов центральной группы)



**При поражении лимфоузлов
боковой группы шеи**

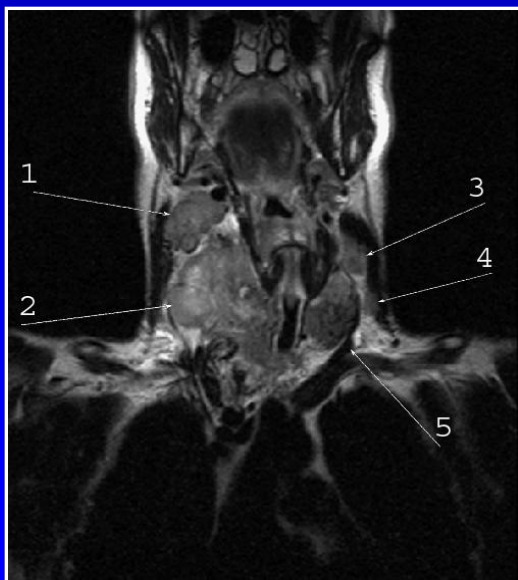
тиреоидэктомия

+

**селективная билатеральная
шейная лимфодиссекция VI
уровня (центральная шейная
лимфодиссекция)**

+

**селективная шейная
лимфодиссекция II-V уровня
(боковая шейная
лимфодиссекция)**

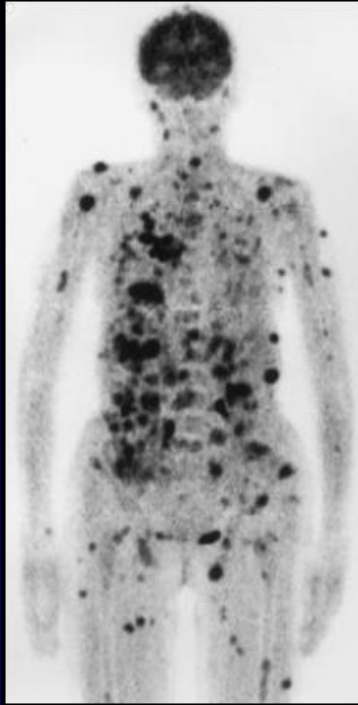


При наличии отдаленных метастазов или распространенной первичной опухоли

цель – тиреоидэктомия и удаление всех пораженных лимфатических коллекторов

ОДНАКО:

может применяться менее агрессивный подход к планированию объема операции с целью сохранения важных жизненных функций (дыхание, голос, функция околощитовидных желез)



Терапия левотироксином в послеоперационном периоде

Опухоли из С-клеток нечувствительны к ТТГ



Супрессивная терапия не требуется

**Цель – заместительная терапия с целью
поддержания уровня ТТГ в пределах
от 0,5 до 2,5 мкМЕ/мл**

Когда определять уровень кальцитонина и РЭА после операции?

**Первое определение –
через 2-3 месяца**

**Раннее определение уровня маркеров
может привести к ложноположительному результату**

Послеоперационное обследование



Если проведена гемитиреоидэктомия?

Один очаг опухоли, нет прорастания капсулы ЦЖ,
нет данных за метастазирование



тиреоидэктомия + ЦЛД,
либо наблюдение

(если кальцитонин в норме через 2 месяца)

Во всех остальных случаях



тиреоидэктомия + ЦЛД

**Через 2-3 месяца уровень кальцитонина
близок к нулю (неопределяемый)**

Риск персистирования опухоли очень низок



другие тесты и методы визуализации не требуются



наблюдение

**Через 2-3 месяца уровень кальцитонина
<150 пг/мл**

Подозрение на регионарный рецидив



УЗИ шеи



**КТ с контрастированием, МРТ с контрастированием,
FDG-ПЭТ, ДОРА-ПЭТ**



**тщательная лимфодиссекция всех пораженных зон
(удаление клетчатки VI уровня даже при отсутствии
данных за поражение узлов этой зоны)**

**Через 2-3 месяца уровень кальцитонина
≥150 пг/мл**

**Подозрение на регионарное или отдаленное
метастазирование**



УЗИ шеи

+

**КТ с контрастированием, МРТ с контрастированием,
FDG-ПЭТ, DOPA-ПЭТ**

**Через 2-3 месяца уровень кальцитонина
 ≥ 150 пг/мл**

**Выявлены лимфоузлы < 1 см,
отдаленные метастазы не выявлены**



**возможно наблюдение
возможно оперативное удаление лимфоузлов**

**Через 2-3 месяца уровень кальцитонина
 ≥ 150 пг/мл**

**Выявлены лимфоузлы >1 см,
отдаленные метастазы не выявлены**



**оперативное удаление лимфоузлов
(лимфодиссекция)**

**Через 2-3 месяца уровень кальцитонина
≥150 пг/мл**

**Выявлены лимфоузлы >1 см,
выявлены отдаленные метастазы**



оперативное удаление лимфоузлов

или

клинические исследования препаратов

или

лучевая терапия

или

чрескожные вмешательства

Как часто определять уровень кальцитонина?

Через 2-3 месяца после операции



1 раз в 6-12 месяцев



Далее – ежегодно

Показана ли терапия радиоактивным йодом?

НЕТ!

Показана ли цитотоксическая химиотерапия?

НЕТ!

Показана ли терапия аналогами соматостатина?

НЕТ!

Показана ли лучевая терапия на область шеи?

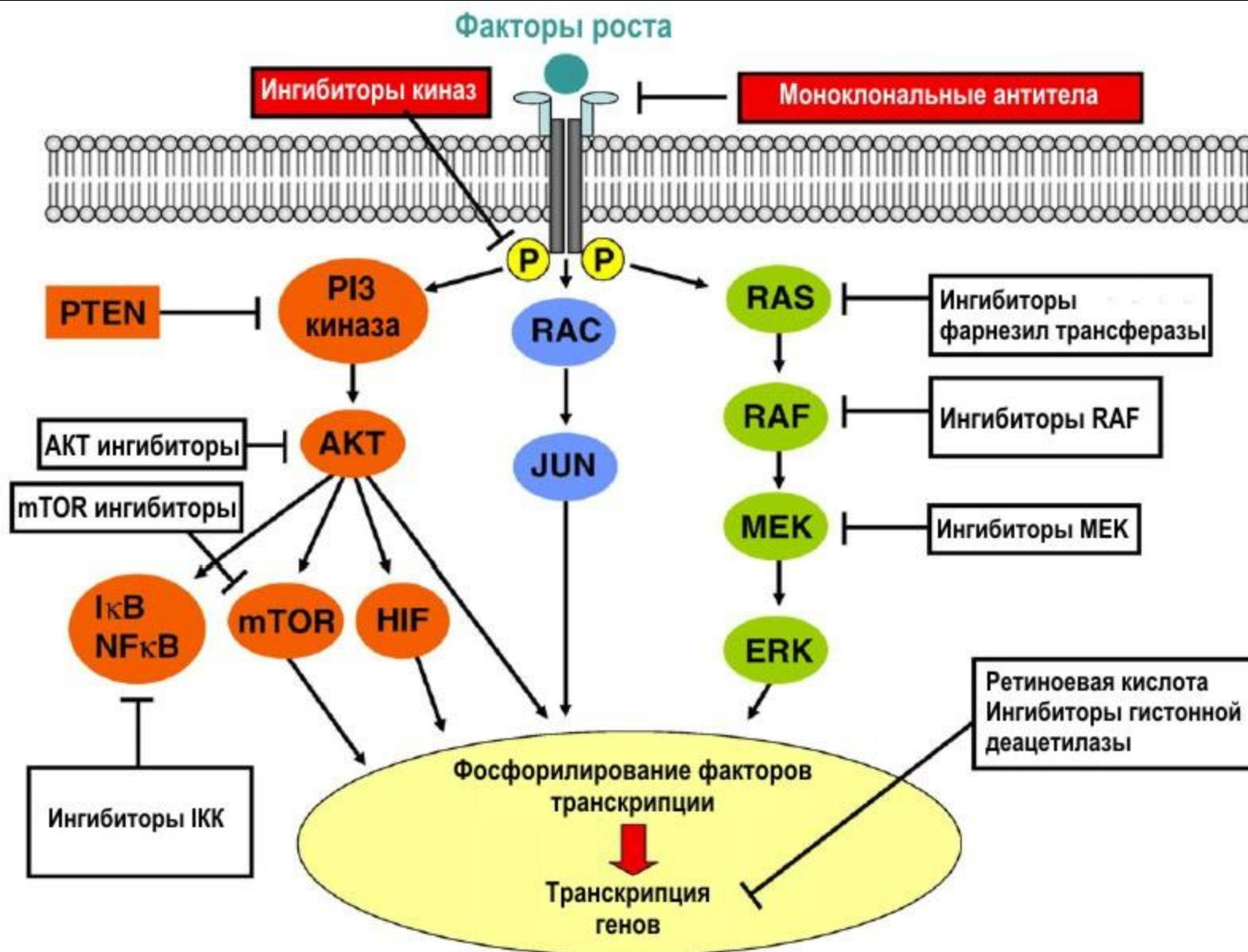
**При возможности полного удаления опухоли –
НЕТ!**

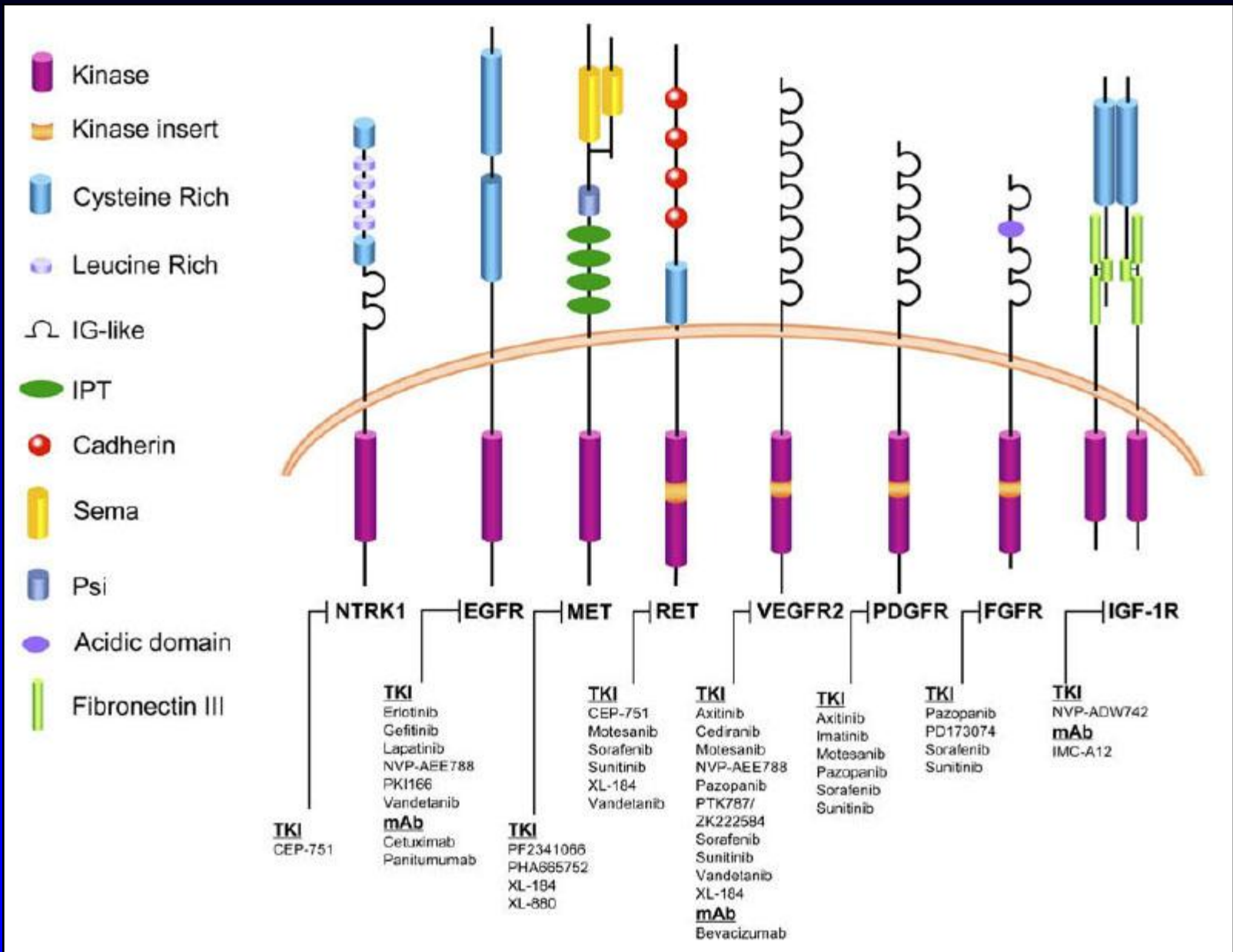
**Применение лучевой терапии возможно только при
уверенности в отсутствии возможности полного
удаления опухоли в области шеи**

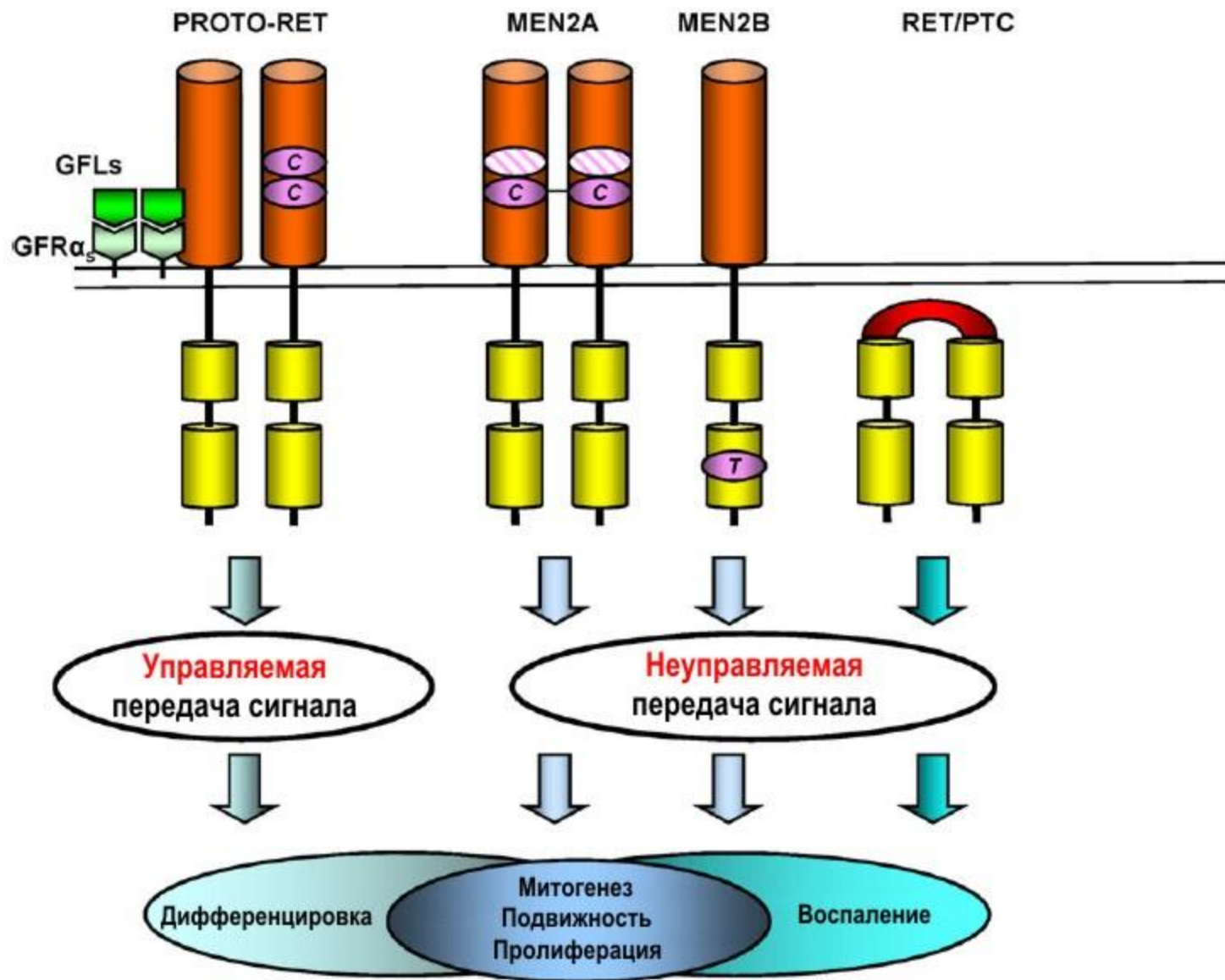
**ДЛТ не должна применяться для лечения пациентов с
повышенным уровнем кальцитонина и РЭА при
отсутствии данных о наличии неудалимой опухоли
в области шеи**

Отдаленные метастазы при выявлении МРЩЖ –
7–23% случаев

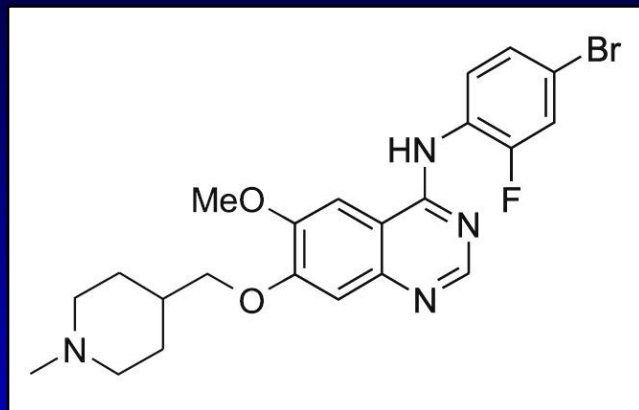
В течение 10 лет у 35–65% пациентов с
определяемым уровнем кальцитонина будет
выявлен местный рецидив опухоли или
метастазирование



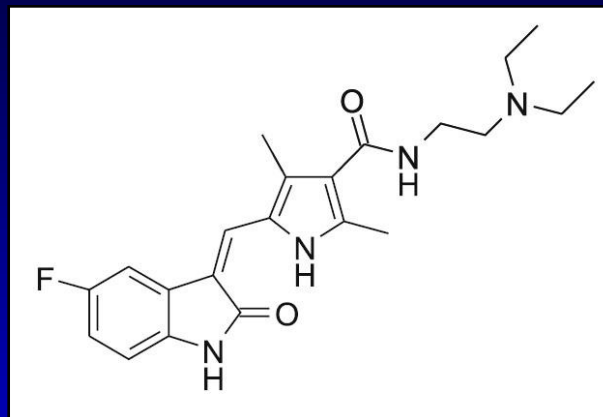




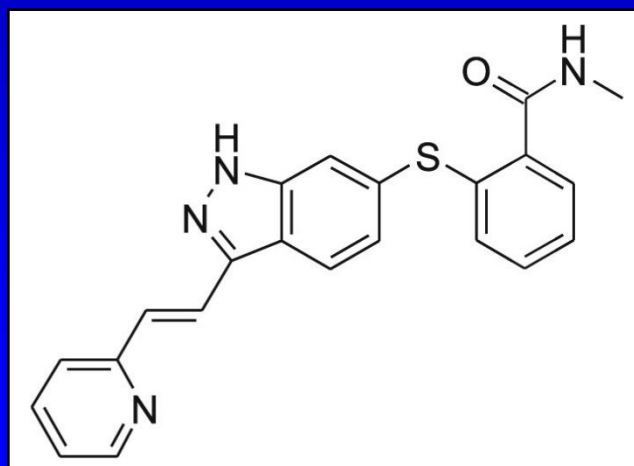
Ингибиторы тирозинкиназы



Vandetanib



Sunitinib



Axitinib

Selection of kinase inhibitors recently used in clinical trials for endocrine tumors and their respective targets.

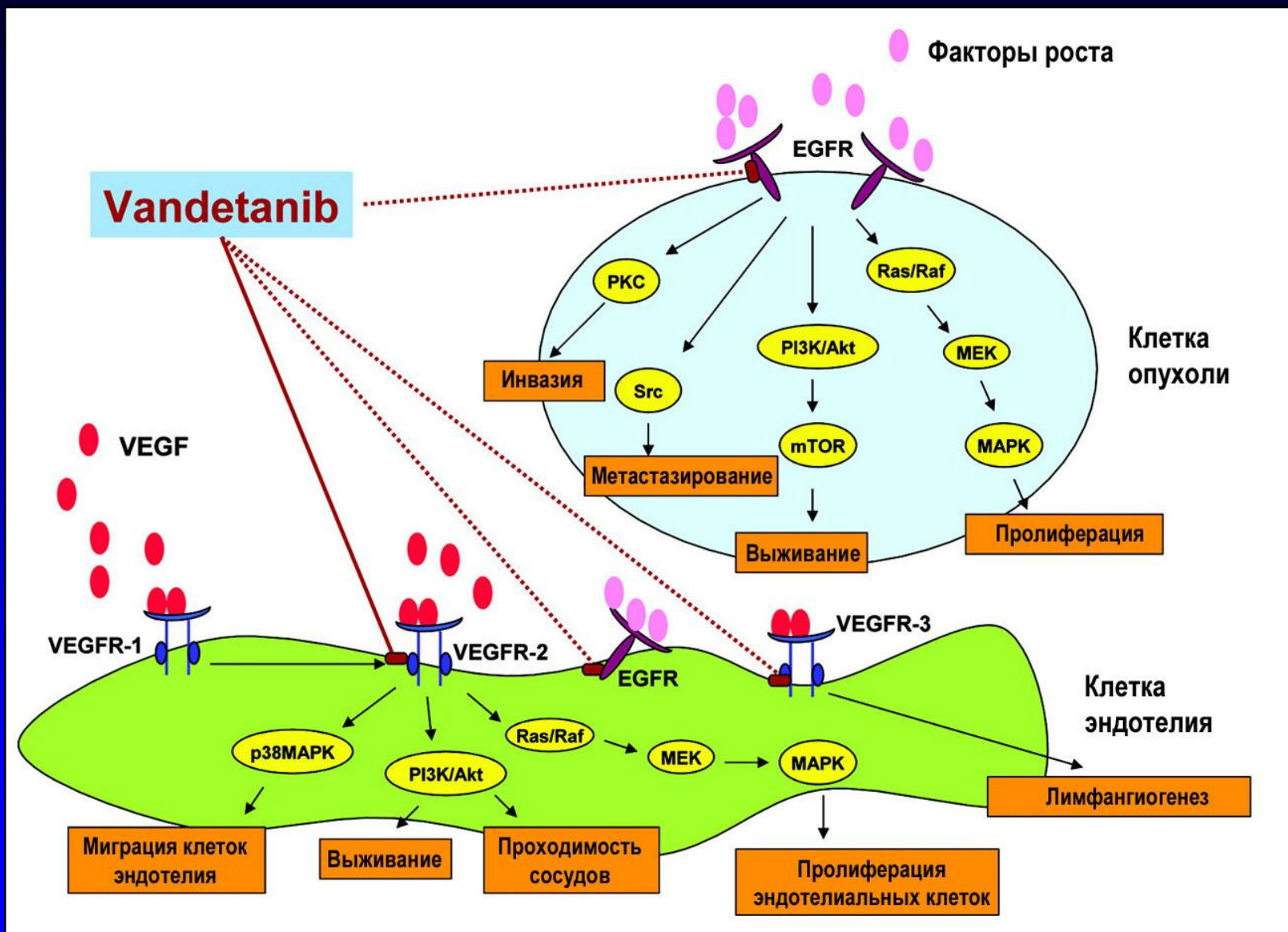
Agent	VEGFR1 IC ₅₀ (nM)	VEGFR2	VEGFR3	RET	BRAF	PDGFR β	EGFR	c-KIT	Others	Refs	Clinically tested in endocrine tumors ^a
Axitinib (AG013736)	1.2	0.25	0.29			2.5		1.7		Inai et al., 2004	ATC, DTC, MTC
E7080	22	4.0	5.2			39	6500	5.2		Matsui et al., 2008b	MTC
Erlotinib ^b (OSI-774)							20			Moyer et al., 1997	ACC
Gefitinib ^b (ZD1839)							33			Wakeling et al., 2002	ACC, ATC, DTC, MTC
Imatinib ^b (STI571)		> 10,000		3700		100		150	BCR-ABL 25	Buchdunger et al., 2002	ACC, ATC, DTC, MTC
Motesanib (AMG706)	2	3	6	59		84		8	FLT3 33	Polverino et al., 2006	DTC, MTC
Sorafenib ^b (BAY43-9006)		90	20	47	22	57		68	P38-MAPK 38	Wilhelm et al., 2004	ATC, DTC, MTC, Pheo
Sunitinib ^b (SU011248)	2	4-9	17	41-100		2		1-10	FLT3 8-14	Kim et al., 2006; Chow & Eckhardt, 2007	MTC, Pheo
Vandetanib (ZD6474)	1600	40	110	130			500			Wedge et al., 2002; Herbst et al., 2007	MTC
XL184		0.035		4		234			C-MET 1.8	Sherman, 2008	MTC

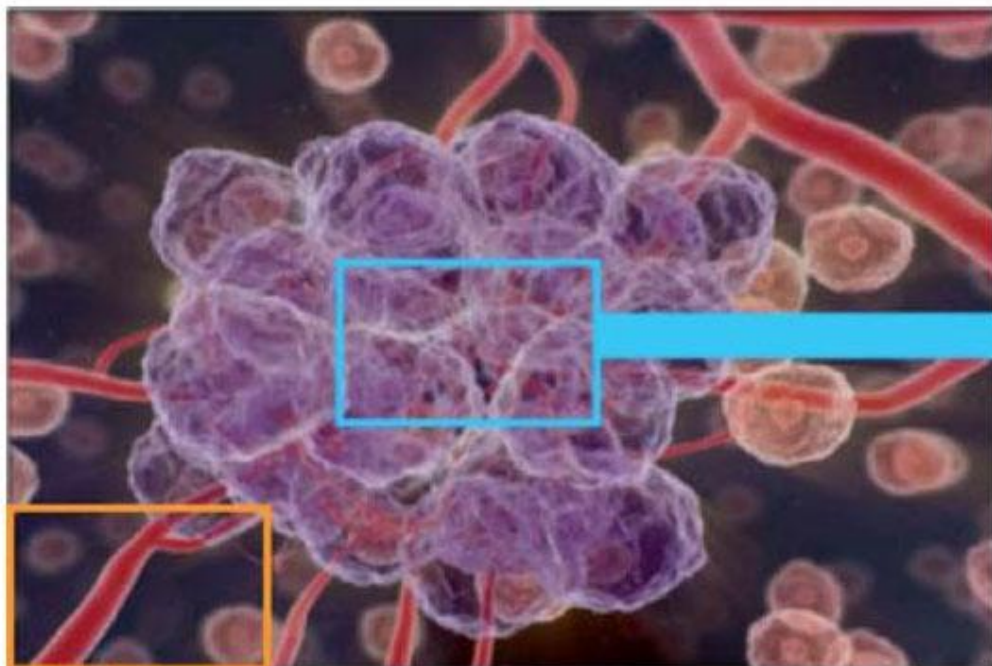
Fassnacht M. et al., 2009

Kinase	IC ₅₀ (μ M)
VEGFR-2 (KDR)	0.04
VEGFR-3 (Flt-4)	0.11
RET	0.13
EGFR	0.50
VEGFR-1 (Flt-1)	>1
PDGFR- β	>1
Tie-2	>1
FGFR1	>1
MEK	>10
CDK2	>10
c-Kit	>20
erbB2	>20
FAK	>20
PDK1	>20
AKT	>100
IGF-1R	>200



Barge A., Ryan A.J., 2009





Прямое воздействие на опухоль

Ингибирование EGFR:

- ингибирование пролиферации
- уменьшение инвазивности
- стимуляция апоптоза
- подавление метастазирования
- подавление продукции VEGF

Непрямой эффект - через воздействие на эндотелиальные клетки

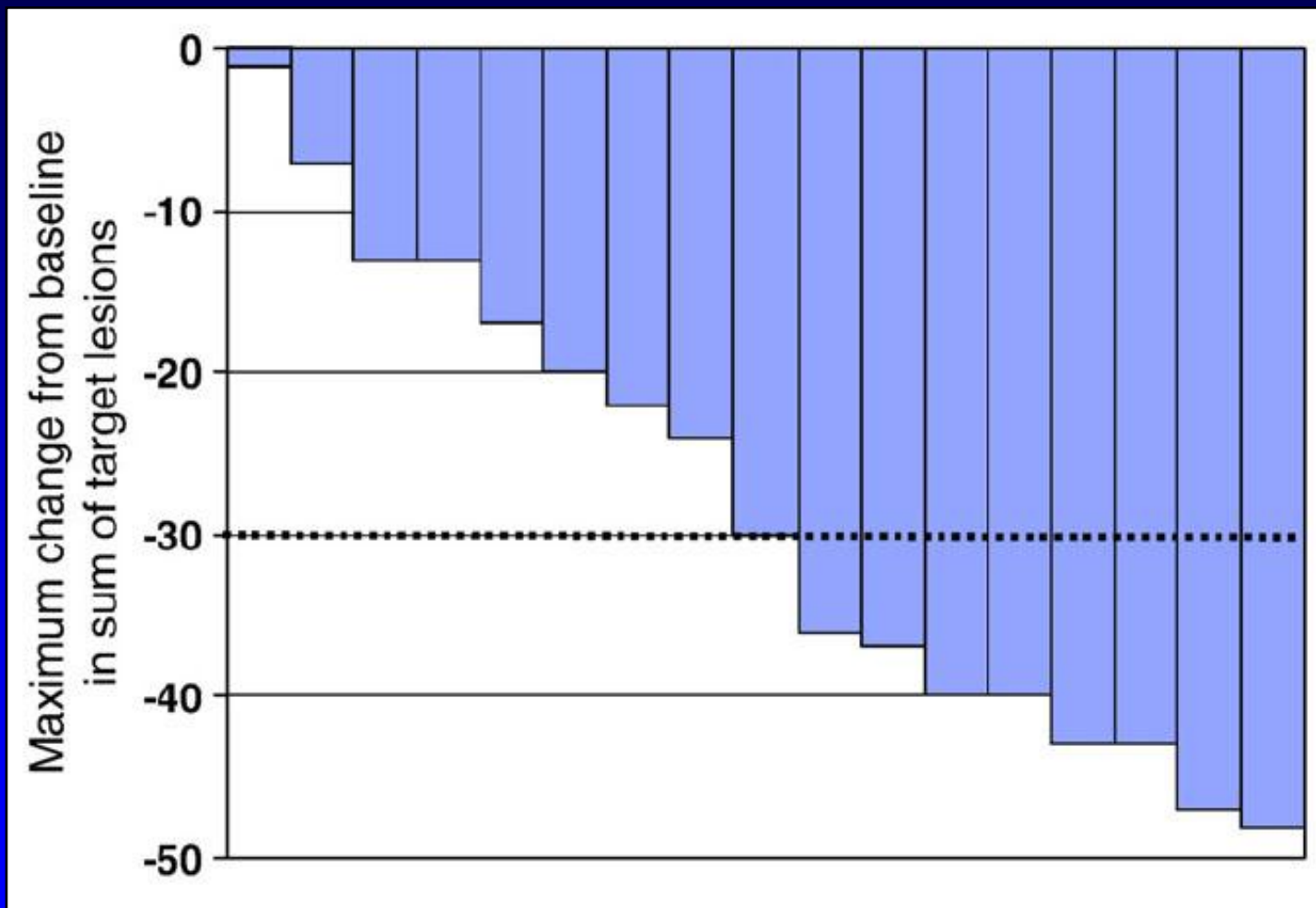
Ингибирование VEGFR:

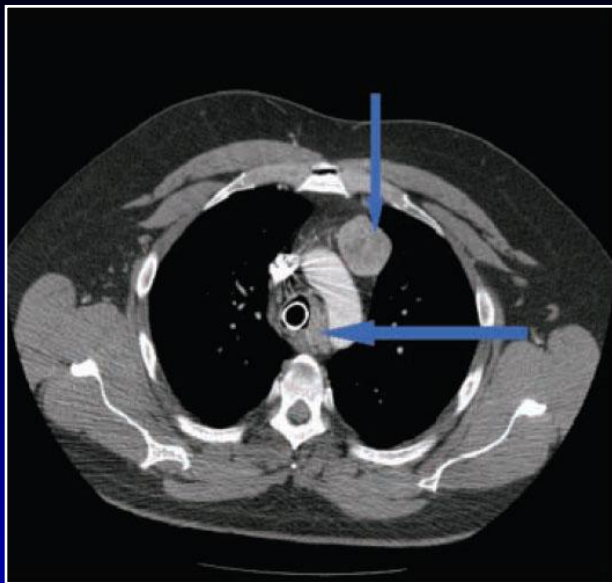
- подавление ангиогенеза путем снижения активности пролиферации и миграции эндотелиальных клеток
- подавление жизнеспособности клеток эндотелия
- снижение проходимости сосудов

Результаты клинических испытаний

Agents	Rationale	n	Outcome (in evaluable patients)	Reference
Motesanib	Multiple TKI ^a	83	PR 2%; SD 47%	Schlumberger et al., 2007
Vandetanib	Multiple TKI ^a	49	PR 14%; SD 43%	Wells et al., 2007; Haddad et al., 2008
Imatinib	Inhibition of c-KIT and PDGF	30	SD 36%	Gross et al., 2006; de Groot et al., 2007; Frank-Raue et al., 2007
XL184	Multiple TKI (incl. RET) ^a	22	PR 53%, SD 47%	Salgia et al., 2008
⁹⁰ Y-DOTA-TOC	Radionuclide therapy targeting SSR-2	12	SD: 42%	Waldherr et al., 2001
Axitinib	Multiple TKI ^a	11	PR 40%; SD 60%	Cohen et al., 2008b
Sunitinib	Multiple TKI ^a	7	PR 14%, SD 71%	Cohen et al., 2008a; Kelleher & McDermott, 2008
Thalidomide	Inhibition of angiogenesis	7	PR 18%; SD 18%	Ain et al., 2007
Sorafenib	Multiple TKI ^a	6	CR 17%; PR 33%	Kober et al., 2007; Gupta-Abramson et al., 2008
Gefinitinib	Inhibition of EGF receptor	4	PD 100%	Pennell et al., 2008

Эффект XL184 на размер очагов при МРЦЖ

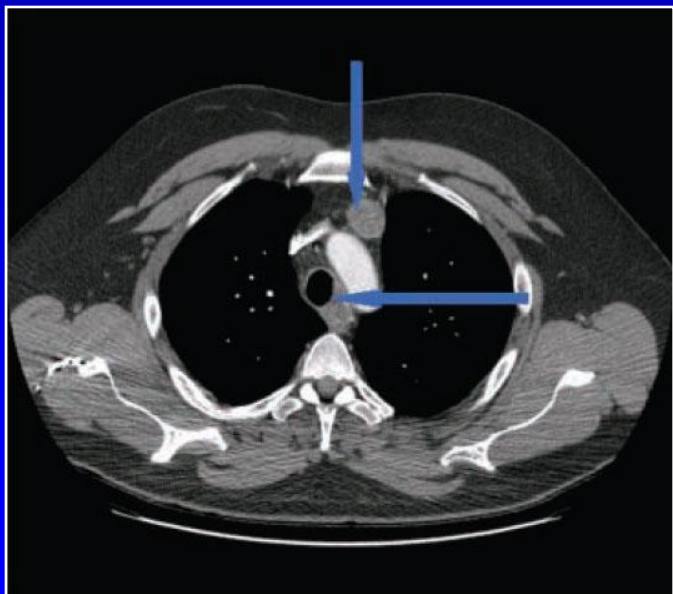




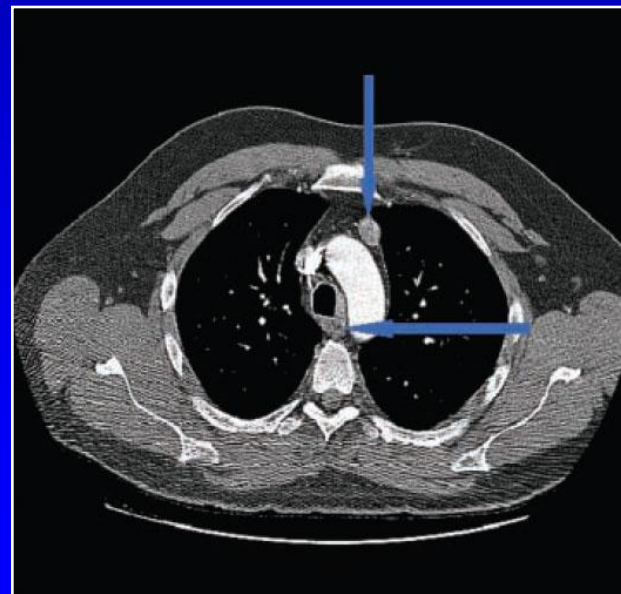
MRЦЖ
MTC
 $pT_3N_{1b}M_1$

Sorafenib 600 mg/day + Tipifarnib 400 mg/day

Hong D. et al., 2008

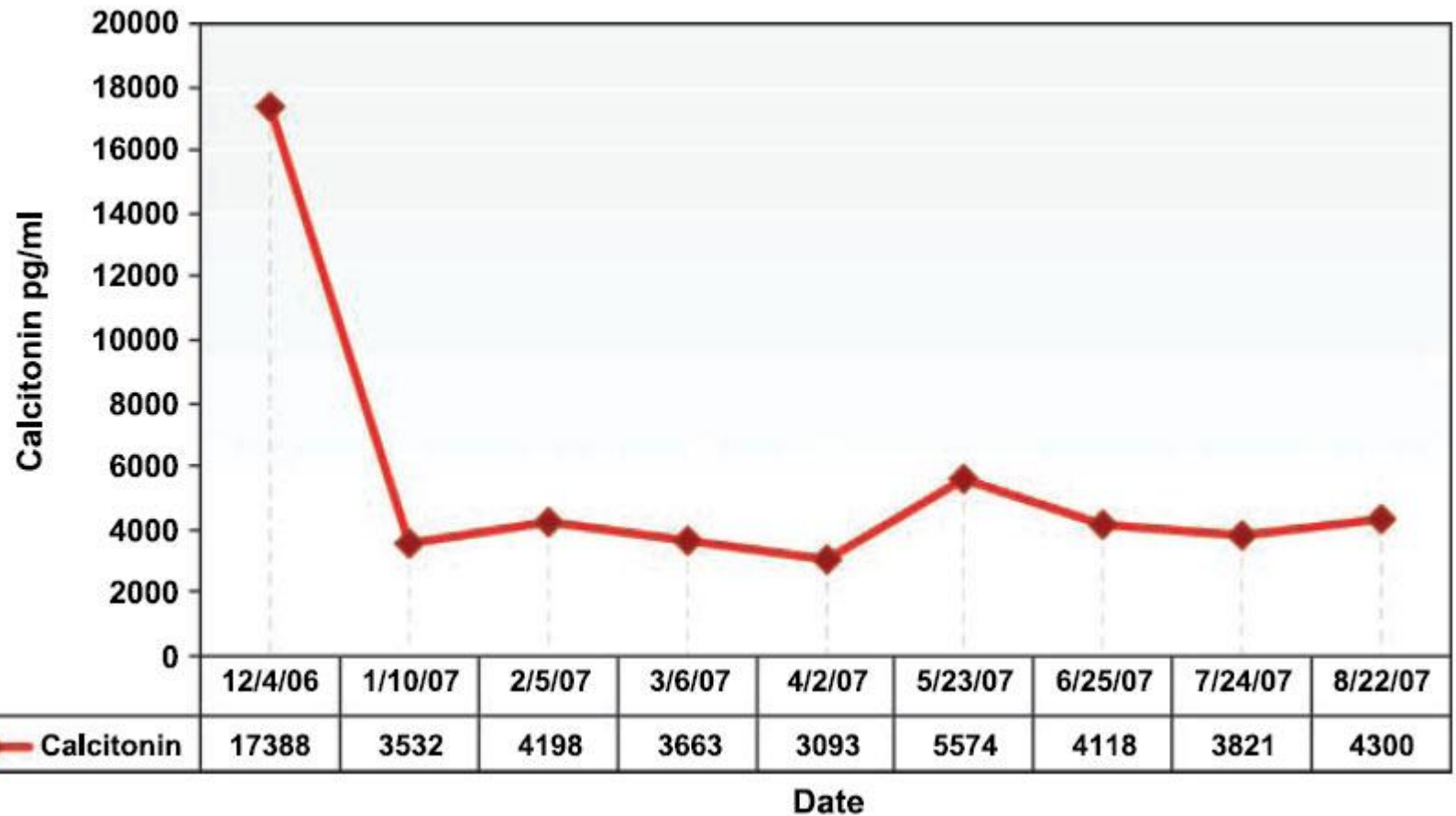


36% RECIST



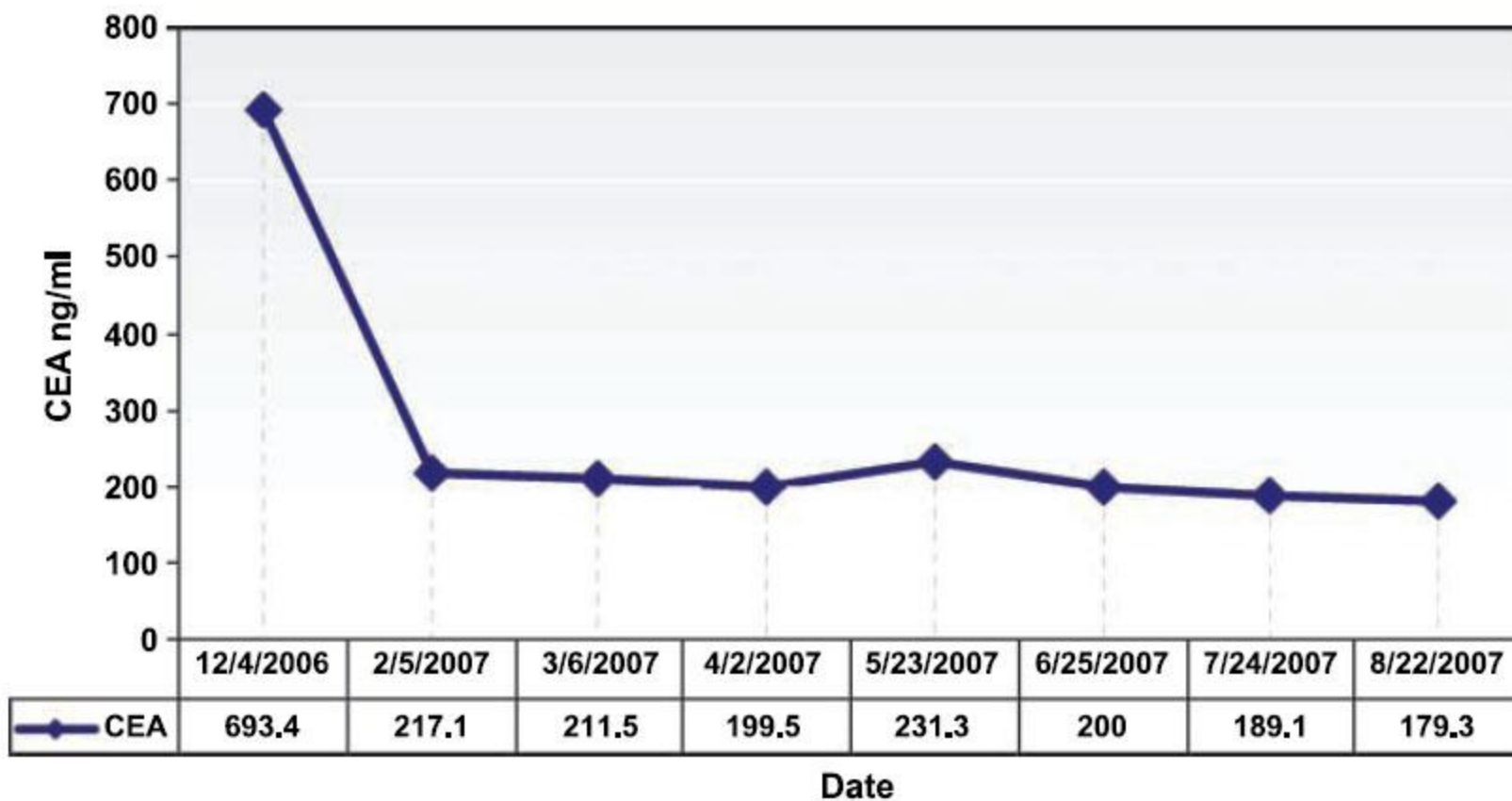
46% RECIST

Динамика уровня кальцитонина



Hong D. et al., 2008

Динамика уровня РЭА



Hong D. et al., 2008

RECOMMENDATION 109

Given the absence of an established effective systemic therapy for patients with advanced MTC, physicians should give high priority to facilitating enrollment of their patients into well-designed clinical trials.

Grade: C Recommendation

Medullary Thyroid Cancer:
Management Guidelines of the
American Thyroid Association
THYROID, V. 19, N. 6, 2009

Пациенты, не имеющие симптомов, при наличии небольших медленно прогрессирующих или стабильных по размеру метастатических очагов (время удвоения уровня кальцитонина и РЭА более 2-х лет), обычно не требуют системной терапии. Решение о начале подобной терапии должно приниматься совместно с пациентом после тщательного обсуждения.

Пациенты с быстро прогрессирующим заболеванием (по данным методов визуализации, при времени удвоения уровня кальцитонина и РЭА менее 2-х лет) должны получать лечение, желательно – в рамках правильно спланированного клинического испытания.

**Кальцитонин, РЭА повышены
НО
опухоль не визуализируется**

ЧТО ДЕЛАТЬ?

**Каждые 6 месяцев – определение уровня
кальцитонина и РЭА**



**После определения времени удвоения уровня
кальцитонина обследование проводится ежегодно,
либо через $\frac{1}{4}$ периода удвоения кальцитонина
(кальцитонин, РЭА, УЗИ, другие методы)**

Северо-Западный региональный эндокринологический центр

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- опухолей щитовидной железы, околощитовидных желез, надпочечников
- диффузного токсического зоба
- токсического узлового зоба

Слепцов Илья Валерьевич

тел. +7 921 402-30-31, с 9 до 17 ч.

676-25-25 (с 8 до 21 часа, без выходных)