

## **Что представляют собой феохромоцитома и параганглиома с генетическим фактором?**

Феохромоцитома (далее «фео») и параганглиома (далее «пара») — редкие медленно растущие нейроэндокринные опухоли, происходящие соответственно из мозгового вещества надпочечников и симпатических или парасимпатических параганглиев.

Над каждой почкой имеется один надпочечник. Опухоли «фео» развиваются в клетках, находящихся в мозговом веществе надпочечника, в то время как «пара» развиваются вне надпочечника в голове, шее, грудной клетке, брюшной полости или полости таза.

До 40 % опухолей «фео» и «пара» являются результатом унаследованной генетической мутации. Всем пациентам с диагнозом «фео» или «пара» рекомендуется пройти генетическое тестирование, которое заключается в анализе крови или слюны и консультации у специалиста по генетике. В случае обнаружения генетической мутации пройти генетическое тестирование рекомендуется и другим членам семьи, поскольку у их детей существует 50 %-я вероятность унаследовать эту мутацию (ее называют аутосомно-доминантной). Это не означает, что у кого-либо с генетической мутацией обязательно разовьется опухоль, однако для раннего выявления опухолей важно проведение пожизненного мониторинга.

Опухоли «фео» и «пара» могут возникать в любом возрасте, но чаще всего они поражают людей в возрасте от 20 до 50 лет. У более молодых пациентов выше вероятность иметь унаследованную генетическую мутацию. Кроме того, при некоторых мутациях вероятность развития метастазов выше, чем при других.

### **Симптомы +/- синдромы, связанные с этими заболеваниями**

Опухоли «фео» и «пара» могут вырабатывать избыток гормонов, называемых катехоламинами, в число которых могут входить норадреналин (норэпинефрин), адреналин (эпинефрин) и дофамин. Результатом высвобождения катехоламинов могут быть следующие состояния, постоянные или эпизодические:

- повышенное кровяное давление;
- головная боль;
- потливость;
- приливы;
- бледность лица;
- снижение массы тела;
- учащенное сердцебиение и/или тремор;
- тяжелая тревожность и другие симптомы.

Большинство опухолей «пара», развивающихся в области головы и шеи, не вырабатывают катехоламинов и соответственно не вызывают распространенных симптомов. Их часто обнаруживают случайно или вследствие местного проявления объемного воздействия (например, пульсирующий ушной шум, потеря слуха, опухоль шеи).

Важна ранняя диагностика, поскольку без лечения опухоль «фео» или «пара», вырабатывающая гормоны, может привести к тяжелым или угрожающим жизни состояниям, в том числе к инсульту или инфаркту. Кроме того, опухоли могут метастазировать и в конце концов приводить к смерти.

Приблизительно 20 генетических мутаций связаны с повышенным риском развития «фео» или «пара», и исследователи полагают, что в ближайшем будущем их число может увеличиться. Некоторые из наиболее распространенных генных мутаций приведены ниже. Все они аутосомно-доминантные, а это означает, что дети одного из родителей с генетической мутацией с вероятностью 50 % унаследуют эту мутацию. Риск развития опухоли в течение жизни (пенетрантность заболевания) для разных мутаций варьирует.

Знание о наличии у вас генетической мутации может помочь медицинской бригаде, занимающейся вашим лечением, понять

- как часто следует проводить визуализацию и анализы при последующем наблюдении;
- какой курс лечения следует выбрать в случае выявления новых опухолей или опухолевого роста.

### Синдром SDHx

Синдром SDHx развивается в результате мутаций в генах субъединиц сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Для пациентов с мутациями в любом из генов СДГ повышен риск «фео» и «пара», а также риск развития опухолей почек и ЖКТ. К генам SDHx относятся четыре субъединицы (SDHB, SDHD, SDHC и SDHA) и кофактор сборки (SDHAF2).

SDHB: мутации в SDHB служат одной из наиболее распространенных причин семейных случаев «фео» и «пара». Мутации в SDHB чаще всего связаны с «фео» и «пара» (локализованными в основном в брюшной полости). Опухоли «фео» и «пара», имеющие мутацию SDHB, с большей вероятностью дают метастазы, особенно у более молодых пациентов.

SDHD: риск развития опухоли вследствие мутации в этом гене повышен почти исключительно в том случае, если она унаследована от отца. Это называют наследованием по отцовской линии. Если наследование произошло от матери, дети все же могут быть носителями генетической мутации и передавать повышенный риск своим детям. У пациентов с мутациями SDHD обычно наблюдаются параганглиомы в области головы и шеи, причем с большей вероятностью развиваются множественные опухоли. Вероятность метастазирования относительно низкая.

SDHC: мутации SDHC крайне редки, поэтому по-прежнему требуют обширной исследовательской работы. Маловероятно, что у кого-либо, кто является носителем мутации SDHC, но не имеет опухоли в настоящий момент, она разовьется к 60 годам. Опухоли «пара» почти всегда локализованы в области головы и шеи или в грудной клетке, а риск метастазирования исключительно низок.

SDHA: мутации SDHA у пациентов с «фео» и «пара» обнаруживаются редко. Эти опухоли могут возникать в области головы и шеи или в брюшной полости и могут вести себя агрессивно.

SDHAF2: риск развития опухоли вследствие мутации в этом гене повышен только в том случае, если ген унаследован от отца. Это называют наследованием по отцовской линии. Если наследование произошло от матери, дети все же могут быть носителями генетической мутации и передавать повышенный риск своим детям. Опухоли, связанные с SDHAF2, имеют тенденцию возникать прежде всего в области головы и шеи, и у пациентов часто отмечаются множественные опухоли. Эта генная мутация встречается редко, и о метастазах при ней до сих пор не сообщалось.

### Синдром VHL

Мутации в гене VHL приводят к синдрому фон Гиппеля-Линдау (Von Hippel-Lindau, VHL), который поражает приблизительно одного из 36 000 человек. Второй тип, преимущественно связанный с миссенс-мутациями VHL, определяется появлением «фео», либо самой по себе (тип 2C), либо в сочетании с гемангиобластомами (тип 2A) или гемангиобластомами и почечно-клеточными карциномами (тип 2B).

У более чем 90 % пациентов с этой генетической мутацией к 65 годам развивается синдром VHL. При тщательном мониторинге, раннем выявлении и надлежащем лечении наиболее вредоносные последствия этой генной мутации можно значительно уменьшить, а в некоторых случаях — полностью предотвратить. У приблизительно 20 % пациентов с VHL развивается «фео» с тенденцией к двусторонности. Злокачественные опухоли «фео» у пациентов с VHL отмечаются редко.

### Синдром МЭН2

Множественное эндокринное новообразование второго типа (МЭН2) вызывается мутациями гена RET. По оценке, примерно у одного из 30 000 человек есть МЭН2. Среди этих случаев МЭН2 можно разделить на 2 основные подгруппы. Наиболее часто встречающийся вариант МЭН2А представляет 95 % всех случаев МЭН2: он приводит к медуллярному раку щитовидной железы почти в 100 % случаев, к «фео» — в 50 % случаев и к гиперпаратиреозу — в приблизительно 10–20 % случаев. Вторая подгруппа МЭН2В представляет 5 % случаев: при том что пенетрантность медуллярного рака щитовидной железы и «фео» близка к таковой при МЭН2А, гиперпаратиреоз у пациентов не отмечается, но они демонстрируют весь набор признаков гиперфункции эндокринной системы (марфаноидный внешний вид, ганглионейроматоз слизистых и кишечника). Риск злокачественности «фео» очень низок.

### NF1

Нейрофиброматоз первого типа, или болезнь фон Реклингхаузена, поражает приблизительно одного из 3000 человек. Это заболевание характеризуется появлением множественных пятен цвета кофе с молоком (светло-коричневых) на коже и нейрофибром (небольших новообразований) на коже или под кожей, а также (или) пятнистостью в подмышках или в паху. Примерно у 50 % людей с NF1 отмечаются трудности с обучением. Могут встречаться также размягчение и деформация костей и искривление позвоночника (сколиоз). У детей с NF1 могут развиваться глиомы зрительного пути. Диагноз NF1 устанавливается обычно в детстве. У людей с NF1 существует умеренный риск развития «фео» (приблизительно 5–13 % на протяжении жизни) по сравнению с общей популяцией. Риск метастазов «фео» низок.

### Другие гены

Связь феохромоцитомы и параганглиомы установлена также с генами TMEM127, MAX, FH, PHD2 и KIF1Bβ, однако такие случаи крайне редки. Исследования, направленные на более подробное изучение этих генов, продолжаются.

### Причины и (или) факторы риска развития «фео» и «пара»

Мы не знаем точно, что вызывает возникновение «фео» и «пара», но у 40 % пациентов с этими диагнозами выявлена генетическая мутация. Каждый, кому поставлен такой диагноз, должен посоветоваться со своим врачом о генетическом тестировании. Кроме того, очень важно следовать рекомендациям по ведению здорового образа жизни: здоровому питанию, физическим упражнениям и отказу от курения и чрезмерного употребления алкоголя.

## **Обычные анализы, которые можно использовать для диагностики**

### Анализ крови и мочи

Для диагностики используют анализы крови и мочи (сбор суточной мочи) для измерения уровня метаболитов катехоламинов. К этим метаболитам относятся норметанефрин (метаболит норэпинефрина), метанефрин (метаболит эпинефрина) и 3-метокситирамин (метаболит дофамина). Последний метаболит очень полезен для диагностики «пара» в области головы и шеи, а также может помочь в выявлении метастазов. Все три метаболита измеряют одновременно в одной пробе крови, хотя 3-метокситирамин определяют не во всех лабораториях. Кроме того, это анализ не самый доступный в США и может быть не очень распространен.

### Визуализация и другие исследования

Визуализация поможет установить локализацию, число опухолей и их размер. Сначала обычно используют КТ и МРТ — еще до проведения функциональной визуализации.

К функциональной визуализации могут относиться ФДГ-ПЭТ/КТ, 123I-МИБГ или 68Ga-ДОТАТАТ/ДОТАТОК. Выбор между метками зависит от генетической мутации, лежащей в основе заболевания, и от локализации опухоли.

### Патогистология

Пациентам с подозрением на «фео» или «пара» либо с наличием такой опухоли не рекомендуется проходить биопсию, поскольку манипуляция с опухолью может вызвать выброс катехоламинов, который приведет к гипертоническому кризу.

## **Лечение**

Согласно всеобщему соглашению, достигнутому путем консенсуса, все пациенты с нейроэндокринным раком для обеспечения наилучшего ухода за ними должны обслуживаться специализированной по этому виду заболевания междисциплинарной бригадой.

При условии раннего выявления «фео» и «пара» в подавляющем большинстве случаев возможно успешное лечение и дальнейшее ведение пациента. Методом выбора при этом служит хирургическая операция по удалению опухоли (опухолей), однако если операцию провести невозможно, существуют и другие варианты лечения.

### Перед операцией

Анестезия и манипуляция на опухоли во время операции могут вызвать мощный выброс катехоламинов, что может привести к гипертоническому кризу. Во избежание этого пациентов перед операцией необходимо надлежащим образом «заблокировать».

Для нормализации кровяного давления и частоты сердечных сокращений назначают альфа- и бета-блокаторы, которые защищают пациента от действия высокого уровня катехоламинов, выделяемых в ходе операции. Сначала по меньшей мере за 2 недели до операции назначают альфа-блокирующие препараты.

Наиболее распространенными альфа-блокаторами служат феноксibenзамин и доксазозин. После нескольких дней применения альфа-блокатора большинству пациентов дополнительно прописывают бета-блокатор, иногда в сочетании с блокаторами кальциевых каналов. Кроме того, можно порекомендовать достаточную пероральную гидратацию и высокосолевою диету.

### Нехирургическое лечение:

Хирургическая операция может оказаться невыполнимой из-за прогрессирующего заболевания или метастазирования. В таком случае может быть предложен один из следующих подходов или несколько из них:

- Активное наблюдение. Опытный врач может предложить только регулярный мониторинг опухоли (опухолей) при условии ее (их) стабильности (отсутствия роста) и клинического контролирования.
- Целевая терапия, системная химиотерапия
- Дистанционная лучевая терапия, инвазивная радиология
- Целевая радиофармацевтическая (радионуклидная) терапия, например  $^{131}\text{I}$ -МИБГ (метод, доступный в США) или  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТАТАТ (пептидная рецепторная целевая лучевая терапия, PRRT)
- Ваша специализированная на «фео» и «пара» бригада может предложить подумать об участии в соответствующем клиническом исследовании

### **Последующее наблюдение**

Долгосрочное регулярное последующее наблюдение рекомендуется проходить всем пациентам. Пожизненно следует ежегодно проходить анализы мочи или крови на «фео» и «пара» с целью выявления остаточного заболевания, ее рецидива или развития метастазов. Лицам с секреторными «фео» и «пара» вследствие остаточного заболевания или метастазирования следует сообщать членам медицинской бригады о любой планируемой процедуре, так чтобы при необходимости можно было назначить курс блокаторов, а на экстренный случай им следует носить медицинский предупреждающий браслет или ожерелье. Лицам с обширной первичной опухолью и (или) с генетической мутацией при последующем наблюдении рекомендуется проходить КТ, МРТ или функциональную визуализацию. Долгосрочное регулярное последующее наблюдение обеспечивает пациентов с «фео» и «пара» новыми сведениями о лечении и результатах исследований в этой области по мере их поступления.

### **Ресурсы**

Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders (Ассоциация специалистов по множественным эндокринным неоплазиям)

[www.amend.org.uk](http://www.amend.org.uk)

Pheo Para Alliance (Альянс по «фео» и «пара»)

[www.pheopara.org](http://www.pheopara.org)

Полный список членов INCA: <https://incalliance.org/members/>