

Международный консенсус по диагностике и лечению детей с феохромоцитомами и параганглиомами (выдержки).

Феохромоцитомы и параганглиомы (ФХЦ/ПГЛ) – редкие нейроэндокринные опухоли, возникающие из мозгового вещества надпочечников или симпатических и парасимпатических ганглиев. ФХЦ/ПГЛ – крайне редкие опухоли у детей: ежегодная заболеваемость составляет 0,5-2 на миллион детей. У детей есть свои особенности течения заболевания, но отдельных рекомендаций для них до сих пор не было. В августе 2024 в одном из самых авторитетных биомедицинских журналов Nature опубликован международный консенсус по диагностике и лечению детей с ФХЦ/ПГЛ, в разработке которого участвовала международная группа специалистов различных профилей: онкологи, эндокринологи, лучевые диагносты, хирурги, генетики, клинические биохимики, психологи и патологи.

Диагностика:

- Биохимические исследования для исключения ФХЦ/ПГЛ должны включать определение уровня метанефрина и норметанефрина в плазме или моче и должны проводиться с использованием метода жидкостной хроматографии.

Свободные метанефрины плазмы (метанефрин, норметанефрин и 3-метокситирамин) обладают наибольшей диагностической точностью. Но, учитывая возможное стрессовое повышение этих показателей, забор крови необходимо проводить в теплом помещении, после пребывания в положении лежа в течение 20 минут, а у маленьких детей желателен забор крови из предварительной установленной венозной канюли и с использованием отвлекающих мероприятий. Желательно ночью не принимать пищу, а утром не пить кофе и чай.

Исследование неконъюгированных метанефринов в суточной моче тоже обладает высокой диагностической точностью, но имеет ряд ограничений: сложно собрать суточную мочу детям раннего возраста, нельзя оценить уровень 3-метокситирамина, говорящий о гиперсекреции дофамина.

Новым в консенсусе является возможность исследования метанефринов в разовой порции мочи (ночной, утренней, дневной порциях) у детей. Это менее диагностически точно, чем исследование в плазме, но сопоставимо с суточной мочой, но требуются дополнительные исследования на этот счет. Поэтому в настоящее время исследование метанефринов в разовой порции мочи разрешено у детей младшего возраста из группы невысокого риска заболевания (дети с симптомами феохромоцитомы, но не имеющие подтвержденного генетического дефекта и отягощенного семейного анамнеза по ФХЦ/ПГЛ). Также авторы отмечают, что выбор метода может определяться его доступностью в клинике, в которой проводится обследование пациента.

Исследования, проведенные на фоне тяжелого сопутствующего заболевания и сильного эмоционального стресса необходимо интерпретировать с осторожностью и при невыраженном (менее 2х норм) повышении только одного из метанефринов, проводить повторное исследование.

У детей в зависимости от возраста и пола разные верхние предельные референсные значения метанефринов (таблица с референсными интервалами представлена в тексте статьи).

- При поиске опухоли у пациента с доказанным биохимически заболеванием возможно использование как магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и компьютерной томографии (КТ). Оба исследования должны проводиться с контрастным усилением. На выбор метода могут влиять: 1. предполагаемая локализация опухоли (например, для ПРГ головы и шеи предпочтительна МРТ с контрастным усилением); 2. лучевая нагрузка – у детей предпочтительно

выбрать МРТ, так как у КТ высокая лучевая нагрузка; 3. возраст ребенка и необходимость проведения исследования с седацией – проведение МРТ занимает гораздо больше времени по сравнению с КТ и может требовать седации у маленьких детей. То есть для каждого отдельного ребенка необходимо учесть все эти факторы и сделать выбор в пользу того или иного исследования. Функциональные визуализирующие исследования выполняются в тех случаях, когда есть подозрение на множественные опухоли или метастатический процесс (подробнее о том, какое из функциональных исследований необходимо выбрать можно ознакомиться в тексте статьи).

- Генетическое тестирование рекомендуется всем детям с ФХЦ/ПГЛ. Если при исследовании известных генов, ассоциированных с этими опухолями, не обнаруживаются патогенные варианты, то рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении исследования расширенных панелей, исследования соматических мутаций в опухоли, экзомного или геномного секвенирования. Это связано с тем, что ФХЦ/ПГЛ у детей в 70-80% случаев имеют наследственную природу, а прогноз и наблюдения зависят от вовлеченного гена. У взрослых пациентов частота наследственных форм гораздо ниже и составляет около 35%.

Лечение:

- Детей с ФХЦ/ПГЛ должны оперировать хирурги, имеющие опыт лечения именно этих опухолей. Этот пункт и то, что детей должны наблюдать в специализированных центрах, имеющих опыт работы с данной патологией, отдельно подчеркивается авторами.
- Хирургическое лечение проводится в объеме адреналэктомии с тунорэктомией. Возможно рассмотрение вопроса о частичной кортикальной щадящей адреналэктомии у детей с двусторонними ФХЦ или у тех, у кого высокий риск развития двусторонних ФХЦ, но при этом низкий риск метастазирования. Определить это можно по результатам генетического тестирования.
- В качестве предоперационной подготовки у детей рекомендуется использование альфа-адреноблокаторов и/или блокаторов кальциевых каналов в сочетании с потреблением дополнительных объемов жидкости. Бета-блокаторы используются только у тех пациентов, у которых на терапии альфа-блокаторами сохраняется тахикардия. В статье представлена подробная таблица по предоперационной подготовке детей.
- Для лечения метастатических вариантов ФХЦ/ПГЛ, как и у взрослых пациентов, детям рекомендуется использование хирургического удаления первичной опухоли и метастатических очагов, если это возможно. При медленной прогрессии заболевания предпочтительно наблюдение, при быстрой прогрессии заболевания – использование таргетной молекулярной радиотерапии и системной полихимиотерапии, при сдавлении важных органов – циторедуктивной хирургии. Генетическая природа заболевания может влиять на выбор терапии.

Послеоперационное наблюдение:

- Повторное исследование метанефринов проводится в промежутке от 2 до 8 недель после операции
- Пациентам с патогенными герминативными вариантами в генах, ассоциированных с ФХЦ/ПГЛ, или с соматическими вариантами в определенных генах требуется пожизненное наблюдение. Детям, у которых не обнаружено никаких патогенных вариантов, требуется наблюдение не менее 10 лет.

- Всем детям, не имеющим проявлений заболевания, но с обнаруженными в рамках семейного консультирования патогенными вариантами в генах, ассоциированных с развитием ФХЦ/ПГЛ, требуется пожизненное наблюдение – сроки начала скрининга и его особенностей зависят от вовлеченного гена.

Некоторые важные рекомендации, не относящиеся непосредственно к диагностике и лечению ФХЦ/ПГЛ:

- с подростками, которым предстоит цитотоксическое лечение или радиотерапия области малого таза, рекомендуется обсудить возможность сохранения фертильности;
- подготовку к переводу пациента во взрослую сеть надо начинать постепенно и заблаговременно с момента достижения ребенком 16-летия;
- психологическая поддержка должна быть предложена всем детям и их родственникам при первичном обнаружении заболевания;
- детям и их семьям следует предлагать участие в национальных или международных реестрах с базами данных и биобанками тканей для содействия исследованиям в этой области. Связано это с редкостью заболевания и малым количеством данных о его течении у детей.

Подробнее со всеми рекомендациями, а также обоснованиями этих рекомендации можно ознакомиться в тексте консенсуса, который находится в свободном доступе на сайте журнала Nature (<https://www.nature.com/articles/s41574-024-01024-5>)

Использованная литература:

- Casey, R.T., Hendriks, E., Deal, C. *et al.* International consensus statement on the diagnosis and management of pheochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents. *Nat Rev Endocrinol* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01024-5>
- Клинические рекомендации «Феохромоцитома/параганглиома». Российская ассоциация эндокринологов, 2016. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr272_feohromocitoma-paraganglioma.pdf
- Jacques W. M. Lenders, Quan-Yang Duh, Graeme Eisenhofer et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 99, Issue 6, 1 June 2014, Pages 1915–1942, <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>