

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2009; 20(3): 2.
2. Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф. Анализ выживаемости и годичной летальности больных злокачественной меланомой кожи на популяционном уровне. Вопросы онкологии. 2006; 52(4): 385—91.
3. Allen D.C. Histopathology reporting. 2-nd Ed. ; 2006: 200—9.
4. Balch C.M. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. Semin. Surg. Oncol. 1992; 8: 400—14.
5. Balch C.M., Soong S.J., Murad T.M. et al. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). Ann. Surg. 1981; 193: 377—88.
6. Batistatou A., Cook M.G., Massi D. Histopathology report of cutaneous melanoma and sentinel lymph node in Europe: a web-based survey by the Dermatopathology Working Group of the European Society of Pathology. Virchows Arch. 2009; 454(5): 505—11.
7. Buzaid A.C., Ross M.I., Balch C.M. et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 1039—51.
8. Carli P. et al. Campagna per la diagnosis precode del melanoma. Quanto e efficace lazione di "filtro" del medico di famiglia? G. Ital. Dermatol. Venereol. 1998; 133(6): 405—10.
9. Clark W.H., Elder D.E., Guerry D. et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. J. Natl. Cancer Inst. 1989; 81: 1893—904.
10. Compton C.C., Barbill R., Wick M.R., Balch C. Protocol for the examination of specimen from patients with melanoma of the skin. Arch. Pathol. Lab. Med. 2003; 127: 1253—60.
11. Rivers J.K. Melanoma. Lancet. 1996; 347: 803—7.

REFERENCES

1. Davydov M.I., Axel E.M. Cancer statistics in Russia and CIS countries in 2007. Bulletin of RCRC. NN Blokhin 2009; 20(3): 2 (in Russian).
2. Merabishvili V.M., Chepik O.F. Survival analysis and annual mortality patients with malignant melanoma of the skin at the population level. Problems of Oncology 2006; 52(4): 385—91 (in Russian).
3. Allen D.C. Histopathology Reporting Second Edition 2006: 200—9.
4. Balch C.M. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. Semin. Surg. Oncol. 1992; 8: 400—14.
5. Balch C.M., Soong S.J., Murad T.M. et al. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). Ann. Surg. 1981; 193: 377—88.
6. Batistatou A., Cook M.G., Massi D. Histopathology report of cutaneous melanoma and sentinel lymph node in Europe: a web-based survey by the Dermatopathology Working Group of the European Society of Pathology. Virchows Arch. 2009; 454(5): 505—11.
7. Buzaid A.C., Ross M.I., Balch C.M. et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 1039—51.
8. Carli P. et al. Campagna per la diagnosis precode del melanoma. Quanto e efficace lazione di "filtro" del medico di famiglia? G. Ital. Dermatol. Venereol. 1998; 133(6): 405—10.
9. Clark W.H., Elder D.E., Guerry D. et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. J. Natl. Cancer Inst. 1989; 81: 1893—904.
10. Compton C.C., Barbill R., Wick M.R., Balch C. Protocol for the examination of specimen from patients with melanoma of the skin. Arch. Pathol. Lab. Med. 2003; 127: 1253—60.
11. Rivers J.K. Melanoma. Lancet. 1996; 347: 803—7.

Поступила 28.02.13

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.441-006.04-055.5/7

М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Д.Г. Бельцевич, П.О. Румянцев

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА (часть I)

ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России, 117036, г. Москва

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет 2—8% злокачественных новообразований органа. МРЩЖ представлен главным образом спорадическим вариантом, однако 20—30% — это семейные случаи, причиной которых является герминальная точечная мутация гена *RET* с аутомно-доминантным типом наследования. Имеются четкие генотип-фенотип-корреляции между локализацией *RET*-мутации (генотип) и возрастом манифестации опухоли, агрессивностью МРЩЖ, присутствием опухолей других эндокринных органов в составе синдромов множественной эндокринной неоплазии Па и Пб типов (фенотип). МРЩЖ считается опухолью с тенденцией к медленному росту, но рано метастазирующей. Регионарными метастазами чаще всего поражаются лимфатические узлы шеи и средостения, отдаленными — легкие, печень, кости. Кальцитонин — высокочувствительный биомаркер медуллярной карциномы как первичной так и рецидива.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, спорадический, наследственный, *RET*-мутация, кальцитонин.

FAMILY MEDULLARY THYROID CANCER: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS. (PART I)

M. Yu. Yukina, E.A. Troshina, D.G. Beltsevich, P.O. Rumyantsev

Federal Endocrinological Research Center, 117036, Moscow, Russian Federation

Medullary thyroid cancer (MTC) represents 2-8 % of thyroid malignancies. Predominantly MTC have sporadic nature but 20-30% of cases are hereditary caused by germ line missense mutation in RET gene with autosomal dominant inheritance. There are precise genotype-phenotype correlations of RET mutation location (genotype) with tumor manifestation age, disease aggressiveness, presence of components of multiple endocrine neoplasia syndrome 2a and 2b types (phenotype). MTC is considering as slow-growing tumor but early metastasizing. Regional metastases frequently involve neck and mediastinal lymph nodes, distant — lungs, liver and bones. Calcitonin — highly sensitive biomarker of either primary or recurrent MTC.

Key words: medullary thyroid cancer, sporadic, hereditary, RET mutation, calcitonin.

Рак щитовидной железы составляет около 1% всех злокачественных новообразований. Среди гистологических типов доля медуллярного рака щитовидной железы (МРЦЖ) составляет 2—8% [1]. МРЦЖ — опухоль, происходящая из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы, производных эндодермы, продуцирующая кальцитонин [2]. На наследственные формы приходится 20—30% случаев МРЦЖ. Из них 60—85% пациентов с синдромом МЭН (множественной эндокринной неоплазии) типа II-A, 5% с синдромом МЭН типа II-B и 10—35% с семейной ("чистой", изолированной) формой МРЦЖ (СМРЦЖ), клинически проявляющейся только МРЦЖ. В семьях с МЭН-II без установленного диагноза пациенты обычно выявляются по клиническим признакам (узловой зоб) в возрасте 15—20 лет [3]. СМРЦЖ манифестирует позже, чем МРЦЖ при МЭН-II, обычно между 20 и 40 годами [4].

МРЦЖ — самая частая причина смерти больных с МЭН-II и СМРЦЖ [5]. У носителей всех клинических вариантов наследственного МРЦЖ пенетрантность достигает 90—100% [6].

МРЦЖ был впервые описан J. Hazard и соавт. в 1959 г. О семейных вариантах МРЦЖ впервые сообщили в 1961 г., было отмечено, что эта форма наследуется аутосомно-доминантным путем [7]. В 1961 г. J. Sipple и соавт. [8] сообщили об ассоциации МРЦЖ с феохромоцитомой. В 1968 г. этот комплекс заболеваний назвали МЭН-II и включили в него гиперпаратиреоз как часть синдрома [9]. В 1977 г. определено, что в некоторых семьях встречается и рецессивный тип наследования [5].

МРЦЖ считается опухолью с тенденцией к медленному росту, но рано метастазирующей [10]. Регионарными метастазами чаще всего поражаются лимфатические узлы шеи и средостения, отдаленными — легкие, печень, костная ткань [11]. Даже микроскопический МРЦЖ может протекать агрессивно и метастазирует приблизительно у 5% пациентов [7]. При пальпируемом МРЦЖ в более 75% случаев имеются метастазы в лимфатические узлы [12].

Первичная опухоль щитовидной железы при наследственном МРЦЖ обычно имеет двусторонний и мультифокальный характер [4]. Частота встречаемости мультифокального поражения при семейных вариантах МРЦЖ составляет не менее 75%, тогда как при спорадической форме МРЦЖ — 0—22%. Мультифокальная С-клеточная гиперплазия (СКГ) щитовидной железы является предшественником (предраком) МРЦЖ у пациентов с наследственной формой болезни. Скорость развития МРЦЖ из СКГ различна и может занимать несколько лет. У пациентов со спорадической формой МРЦЖ, как правило, отмечаются солитарное односто-

роннее поражение щитовидной железы, поздний возраст манифестации и отсутствие СКГ [13].

В 2—6% случаев МРЦЖ является причиной развития синдрома эктопированной АКГГ- или КРГ-продукции (адренокортикотропный и кортикотропин-релизинг-гормон) [14].

RET-мутации

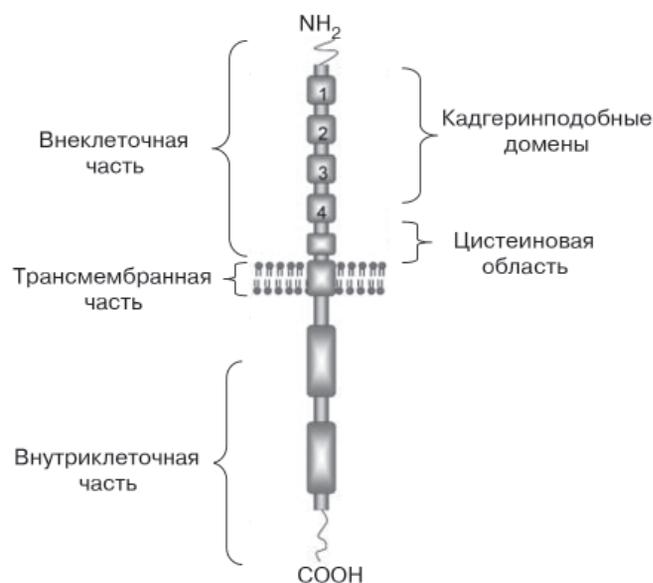
Герминальная мутация в гене *RET* является этиологическим фактором развития МРЦЖ и ассоциированных наследственных синдромов МЭН-II [15]. Вероятность герминальной *RET*-мутации у пациента со спорадическим МРЦЖ составляет 1—7% [16], из которых приблизительно 2—9% это вновь возникшие герминальные *RET*-мутации [17]. Соматические мутации гена *RET* выявляются в 1/4—1/2 всех спорадических случаев МРЦЖ, причем у 88—100% пациентов с синдромом МЭН-II и СМРЦЖ определяют герминальную мутацию *RET*. Учитывая, что МРЦЖ — это чаще всего первое проявление синдрома типа МЭН-II (из-за его ранней и высокой пенетрантности по сравнению с феохромоцитомой или гиперплазией околощитовидных желез), то получается, что С-клетки более восприимчивы к онкогенной *RET*-активации, чем мозговой слой надпочечников или клетки околощитовидных желез [18].

RET (REarranged during Transfection) впервые описан M. Takahashi и соавт. в 1985 г. как протоонкоген, способный активироваться после генетической перестановки [19]. У пациентов с МЭН-II и СМРЦЖ мутация в гене *RET* была идентифицирована в 1993 и 1994 гг. [20]. Ген *RET* в основном экспрессируется в тканях, происходящих из нервного гребня: норадренергических и допаминергических нейронах, нейроэндокринных железах, включая С-клетки щитовидной железы и мозговое вещество надпочечника [21]. *RET* также принимает участие в развитии тонкокишечной нервной системы и почек [22].

Ген *RET* расположен на хромосоме 10q11.2 и включает 21 экзон. В настоящее время типичные мутации гена *RET* определяют в 8 экзонах (1, 8, 10, 11, 13—16) [23]. Ген *RET* кодирует белок рецептора, отвечающего за рост, дифференцировку и выживание клетки (тирозинкиназу). Этот *RET*-трансмембранный рецептор состоит из трех функциональных зон: внутриклеточной (с двумя поддоменами тирозинкиназы — ТК1 и ТК2), внеклеточной и трансмембранной. Внеклеточная часть состоит из лигандзакрепляющего домена, четырех кадгеринподобных доменов и домена, богатого цистеином около мембраны клетки [7] (см. рисунок).

Димеризация рецептора опосредована активацией цистеиновой области. Она приводит к автофосфорилированию внутриклеточных остатков тирозина, которые впоследствии активизируют проводящие пути нисходящего потока сигнальной трансдукции [6]. Лиганды для *RET* включают глиально-клеточные производные нейротро-

Для корреспонденции: Юкина Марина Юрьевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния терапии; 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, e-mail: endo-yukina@yandex.ru.



Структура рецептора тирозинкиназы.

фического фактора (GDNF): персеферин, артемин и нейротурин [24]. *RET* сигнализирует через множественные проводящие пути нисходящего канала. Один такой путь (RAS/MEK/ERK) запускает клеточный цикл, другой путь нисходящего канала (P13K/AKT/NF-κ B) увеличивает подвижность клетки, ее выживание и запускает клеточный цикл [25]. Помимо этого, RET-активация стимулирует p38, MAPK, JAK/STAT и протеинкиназу C [24].

Специфическое место мутирующего остатка в пределах RET-белка коррелирует с фенотипическими особенностями пациентов. Пациенты с МЭН-Па имеют миссенс-мутации в экзоне 10 (кодоны 609, 610, 611, 618, 620) и экзоне 11 (кодон 634) [3]. Эти мутации повреждают один из шести цистеиновых остатков в RET-внеклеточном домене [26]. Мутации в этих остатках цистеина приводят к гомодимеризации рецептора через формирование дисульфидных мостиков, предоставляя возможность рецептору активироваться независимо от наличия лиганда.

До 98% пациентов с МЭН-Па и 80–90% пациентов с СМРЦЖ имеют мутацию в одном из цистеиновых кодонов внеклеточного домена RET-белка: 609, 611, 618, 629 (экзон 10) и 634 (экзон 11) [3]. Кодон 634 поражается чаще всего и является причиной возникновения МЭН-Па более чем в 80% случаев. В остальных случаях мутации цистеинового домена могут быть в 610, 620, 630-м и других кодонах [27].

При МЭН-Пb более чем у 95% пациентов имеется мутация в экзоне 16 (кодон 918). Подобная локализация мутации предоставляет рецептору тирозинкиназы возможность активироваться в мономерном состоянии, что приводит к усилению фосфорилирования внутриклеточных остатков тирозина (повышается местная киназная каталитическая активность). Есть предположение, что такие различия между кодонами зависят также от степени экспрессии поверхностно-клеточной формы *RET* [28].

В дополнение к этим генетическим изменениям были описаны другие более редкие нецистеиновые мутации, расположенные в пределах внутриклеточного каталитического домена *RET*. Эти мутации могут вызывать СМРЦЖ (кодоны 768, 790, 791, 804, 806 и 891) и МЭН-Пb (кодон 833) [6].

Имеются четкие ассоциации между определенной RET-мутацией (генотип) и возрастом манифестации заболевания, агрессивностью МРЦЖ, присутствием или

отсутствием компонентов наследственных синдромов (фенотип) [29].

При мутациях, ассоциированных с синдромом МЭН-Пb доказано более агрессивное течение МРЦЖ и наличие характерных фенотипических особенностей (марфаноподобная внешность). Однако в некоторых случаях мутации и при синдроме МЭН-Па могут приводить к более агрессивному течению, когда исходные изменения дополняются другими генетическими нарушениями [30].

Известна корреляция между мутацией 634-го кодона и ранним развитием МРЦЖ, феохромоцитомы и гиперпаратиреоза [31]. В литературе есть данные о выявлении МРЦЖ при мутации 634-го кодона уже в возрасте 15 мес [10], а метастазов МРЦЖ в лимфатические узлы шеи в возрасте 6 лет [32].

Анализ *RET* в семьях с синдромом МЭН-П и СМРЦЖ показал, что почти у всех членов этих семей есть герминальная мутация, но только у членов семьи с герминальной миссенс-мутацией развилась болезнь. Это наблюдение клинической генетики позволило верифицировать наследственную природу и прогнозировать развитие опухоли, что значительно изменило тактику ведения семей с наследственными опухолями. В настоящее время анализ мутации в семьях с синдромом МЭН-П и СМРЦЖ идентифицировал более чем 50 различных миссенс-мутаций, ассоциированных с заболеванием [18]. Мутации одного аллеля гена *RET* достаточно, чтобы запустить процесс новообразования [33].

В последние годы выявлено разнообразие клинического течения наследственного МРЦЖ среди пациентов из одной семьи. Эта внутрисемейная фенотипическая вариабельность относительно возраста манифестации заболевания и стадии опухоли при первичной диагностике (размер опухоли, наличие метастазов) является вопросом дальнейшего исследования в этой области. Возможно, это связано с влиянием других генетических факторов.

В настоящее время проводятся исследования однонуклеотидных полиморфизмов, для которых в разных популяциях имеются различные варианты последовательностей нуклеотидов в гене *RET* (G691S, L769L, S836S и S904S) [34]. Доказано, что выявление полиморфизма G691S не является прогностическим фактором и основанием для диагноза МРЦЖ [35]. Однако в проведенном исследовании F. Raue и K. Frank-Raue определено, что у пациентов с МРЦЖ при полиморфизме G691S стадия распространения опухоли коррелирует с частотой самих аллельных полиморфизмов [36].

Химерные перестройки гена *RET* (так называемые RET/PTC), обладающие онкогенной стимуляцией, обнаружены в опухолевых клетках при папиллярном раке щитовидной железы, однако они были также обнаружены в доброкачественных опухолях и в узловом зобе. Напротив, мутации *RET*, приводящие к МЭН-П и СМРЦЖ, являются точечными и происходят с заменой аминокислоты (миссенс), при этом они исключительно патогномичны для наследственных форм МРЦЖ [37].

Диагностика

При клинически манифестировавшем заболевании первоначальный алгоритм обследования должен соответствовать общепринятым рекомендациям по ведению узловых образований щитовидной железы, включая тонкоигольную пункционную биопсию и исследование уровня сывороточного кальцитонина [23].

Кальцитонин — специфический секреторный продукт злокачественных С-клеток МРЦЖ; высокочувствительный маркер медулярной карциномы как первичной так

и рецидива [38]. Несмотря на то что опухолевые клетки МРЦЖ могут также секретировать хромогранин А, амилоид, соматостатин, серотонин, ВИП и др., кальцитонин является наиболее информативным биохимическим онкомаркером, используемым для выявления МРЦЖ и послеоперационного ведения пациентов [39].

Уровни кальцитонина (как базальный, так и стимулируемый пентагастрином или глюконатом кальция) всегда повышены при МРЦЖ. МРЦЖ может быть диагностирован до начала клинических проявлений, основываясь на повышении базального уровня кальцитонина. Считается, что уровень кальцитонина > 100 пг/мл, базальный или стимулированный, с высокой степенью достоверности сигнализирует о наличии МРЦЖ [23]. В исследовании P. Niccoli-Sire и соавт. [40] у всех, кроме одного пациента с повышенным уровнем (> 100 пг/мл) кальцитонина крови, выявлен МРЦЖ, при этом метастазы в центральные лимфатические узлы шеи были найдены у 37,1% пациентов. Эти же исследователи обнаружили влияние стадии опухоли на базальный уровень кальцитонина. Причем, когда уровень кальцитонина был выше 100 пг/мл, в половине случаев опухоль щитовидной железы была макроскопических размеров [30]. Таким образом, имеется прямая корреляция между опухолевой массой и уровнем кальцитонина. Однако, несмотря на то что базальный уровень кальцитонина обычно выше при МРЦЖ, чем при СКГ, это различие не может использоваться для дифференциальной диагностики этих состояний [41].

Чувствительность лабораторной диагностики МРЦЖ была улучшена при помощи стимуляторов секреции кальцитонина (глюконат кальция или пентагастрин) [40]. При этом тесте пентагастрин вводится внутривенно (0,5 мкг/кг в течение 3 мин), забор крови производят до введения и через 3, 5 и 10 мин после введения пентагастрина. Следует отметить, что в последнее время пентагастрин используется редко ввиду особых условий хранения и труднодоступности, меньшей безопасности применения. Глюконат кальция используется наиболее часто, вводится в дозе 2—2,5 мг/кг не менее 1 мин, забор крови производят до введения и через 1, 3 и 5 мин после введения [42]. Стимулирующий тест позволяет обнаружить МРЦЖ и/или СКГ на ранней стадии, причем даже при нормальном базальном уровне кальцитонина [43]. Однако при помощи определения уровня кальцитонина СМРЦЖ чаще всего диагностируется уже на этапе прогрессирования болезни [44]. В 1997 г. на Международном симпозиуме по МЭН было достигнуто соглашение о том, что решение о проведении тиреоидэктомии у больных с наследственным МРЦЖ должно базироваться преимущественно на результате анализа RET-мутации, а не на показателях уровня кальцитонина крови [45]. Исследование ДНК для обнаружения RET-мутации высокоэффективно и сегодня доступно в клинической практике [5]. Данный тест имеет более высокий уровень истинно положительного результата и более низкие уровни ложноположительных и ложноположительных результатов в выявлении наследственного МРЦЖ, чем тест с определением уровня кальцитонина (базального и стимулированного). Это позволяет предотвращать развитие RET-индуцированной медулярной карциномы до появления опухолевых клеток в щитовидной железе [43]. Таким образом, генетическое тестирование необходимо для подтверждения наследственной этиологии МРЦЖ, с одной стороны, и для идентификации бессимптомных "здоровых" носителей онкомутации среди кровных родственников больного

наследственным МРЦЖ — с другой. Для пациентов с МЭН-IIb данное исследование должно быть выполнено как можно раньше после рождения, для пациентов с МЭН-IIa и семейной формой МРЦЖ исследование должно быть выполнено до 5-летнего возраста. Наличие или отсутствие семейной мутации у родственников является чрезвычайно важным для последующего ведения пациента, многие эксперты настаивают на двукратном независимом генетическом исследовании для окончательного подтверждения результата [26].

Почти все лаборатории выполняют прямое секвенирование гена *RET* с первоочередным поиском мутаций в экзонах, ранее скомпрометировавших себя мутациями. Чаще всего в лаборатории начинают исключать мутации в пяти наиболее часто мутирующих кодонах 10-го и 11-го экзонов (С634R, С609, С611, С618, и С620) [15]. Большое количество лабораторий дополнительно секвенирует 13, 14, 15 и/или 16-й экзоны, в редких случаях включают еще 1-й и 8-й экзоны. Если результат отрицательный, секвенируются оставшиеся экзоны. Поиск "экзотических" мутаций доступен в ограниченном числе лабораторий. Если расширенное тестирование *RET* не дало результатов, необходимо исследование гаплотипа, так как наличие RET-мутации высоковероятно [46].

Стоимость исследования тем выше, чем больше экзонов секвенируется. При секвенировании целиком кодирующей *RET* области стоимость исследования существенно возрастает. Некоторые лаборатории используют двухэтапный анализ — вначале секвенируют наиболее вероятные участки экзона и в случае, если при первичном анализе мутация не была выявлена, проводят секвенирование оставшихся экзонов *RET* [47].

Как уже упоминалось выше, вероятность выявления RET-мутации у пациента с явной спорадической формой МРЦЖ составляет 1—7%. Если принимать вероятность $\leq 7\%$, учитывая чувствительность выявления RET-мутации в 95% при МЭН IIa и IIb типов и 88% при семейной форме МРЦЖ, тогда оставшийся риск у пациентов с явной спорадической формой МРЦЖ иметь все же наследуемый МРЦЖ, составляет менее 1% (априорная вероятность \times (1 — частота выявления мутации)) [3]. Таким образом, при наличии в семье случаев заболевания синдромом МЭН IIa или IIb типов или семейной формы МРЦЖ, несмотря на отрицательный результат наличия мутации при анализе всех экзонов *RET*, необходим периодический скрининг родственников на предмет МРЦЖ (УЗИ шеи, исследование базального и стимулированного уровня кальцитонина крови), первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) (уровень кальция крови) и феохромоцитомы (уровень метанефрина, норметанефрина плазмы или суточной мочи). Скрининг выполняется с интервалом в 1—3 года и продолжается до возраста 50 лет или до наступления возраста, на 20 лет превышающего возраст самого старшего члена семьи, у которого первоначально было выявлено заболевание.

При отсутствии мутации или возможности выполнить генетическое исследование для постановки диагноза наследственного МРЦЖ необходимо наличие как минимум двух компонентов МЭН-II. Для диагностики семейной формы МРЦЖ (отсутствие синдрома МЭН-II), необходимо исключить внутри семьи феохромоцитому или ПГПТ в двух или более поколениях.

Предоперационное обследование при подозрении на МРЦЖ должно включать определение уровня кальцитонина, РЭА, кальция, метанефринов, исключение мутации *RET* [23].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Kouvaraki M.A., Shapiro S.E., Perrier N.D. et al. RET proto-oncogene, a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid*. 2005; 15(6): 531–44.
- Pelizzo M.R., Boschin I.M., Bernante P., Toniato A., Piotto A., Pagetta C. et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007; 33: 493–7.
- Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol.* 2001; 86(12): 5658–71.
- Fardon J.R., Leight G.S., Dilley W.G. et al. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies, a distinct clinical entity. *Br. J. Surg.* 1986; 73(4): 278–81.
- Skinner M.A., Moley J.A., Dilley W.G., Owzar K., Debenedetti M.K., Wells S.A. Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(11): 1105–13.
- You Y.N., Lakhani V., Wells A. Jr. New directions in the treatment of thyroid cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 205(4): 45–8.
- Shaha A.R., Cohen T., Ghossein R., Tuttle R.M. Late-onset medullary carcinoma of the thyroid: need for genetic testing and prophylactic thyroidectomy in adult family members. *Laryngoscope*. 2006; 116: 1704–7.
- Sipple J. The association of pheochromocytoma with carcinomas of the thyroid gland. *Am. J. Med.* 1961; 31: 163–6.
- Steiner A.L., Goodman A.D., Powers S.R. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore)*. 1968; 47: 371–409.
- Modigliani E., Cohen R., Campos J.M. et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma, results in 899 patients. The GETC Study Group. *Groupe d'étude des tumeurs a calcitonine. Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1998; 48(3): 265–73.
- Kebebew E., Ituarte P.H., Siperstein A.E., Duh Q.Y., Clark O.H. Medullary thyroid carcinoma, clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000; 88 (5): 1139–48.
- Weber T., Schilling T., Frank-Raue K., Colombo-Benkmann M., Hinz U., Ziegler R. et al. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. *Surgery*. 2001; 130: 1044–9.
- Miyachi A., Matsuzuka F., Hirai K., Yokozawa T., Kobayashi K., Ito Y. et al. Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations. *World J. Surg.* 2002; 26: 1023–8.
- Ilias I., Torpy D.J., Pacak K., Mullen N., Wesley R.A., Nieman L.K. Cushing's syndrome due to ectopic corticotrophin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J. Clin. Endocrinol.* 2005; 90: 4955–62.
- Eng C., Clayton D., Schuffenecker I. et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. *International RET mutation consortium analysis. J.A.M.A.* 1996; 276(19): 1575–9.
- Mannelli M., Ianni L., Ciolli A. et al. Pheochromocytoma in Italy: A multicentric retrospective study. *Eur. J. Endocrinol.* 1999; 141: 619–24.
- Schuffenecker I., Ginet N., Goldgar D., Eng C., Chambe B., Boneu A. et al. Prevalence and parental origin of de novo RET mutations in multiple endocrine neoplasia type 2A and familial medullary thyroid carcinoma. *Le Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine. Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60: 233–7.
- Pacak K., Lenders J.W.M., Eisenhofer G. Clinical presentation of pheochromocytoma; In: pheochromocytoma: diagnosis, localization and treatment. Malden, MA: Blackwell; 2007.
- Takahashi M., Ritz J., Cooper G.M. Activation of a novel human transforming gene by DNA rearrangement. *Cell*. 1985; 42(2): 581–8.
- Eng C., Smith D.P., Mulligan L.M., Nagai M.A., Healey C.S., Ponder M.A. et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 3: 237–41.
- Ball D.W. Medullary thyroid cancer, therapeutic targets and molecular markers. *Curr. Opin. Oncol.* 2007; 19(1): 18–23.
- Schuchardt A., D'Agati V., Larsson-Blomberg L., Costantini F., Pachnis V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature*. 1994; 367(6461): 380–3.
- Kloos R.T. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009; 19(6): 565–612.
- Drosten M., Putzer B.M. Mechanisms of disease, cancer targeting and the impact of oncogenic RET for medullary thyroid carcinoma therapy. *Nature Clin. Pract. Oncol.* 2006; 3(10): 564–74.
- Ichihara M., Murakumo Y., Takahashi M. RET and neuroendocrine tumors. *Cancer Lett.* 2004; 204(2): 197–211.
- Asai N., Iwashita T., Matsuyama M., Takahashi M. Mechanism of activation of the ret proto-oncogene by multiple endocrine neoplasia 2A mutations. *Mol. Cell. Biol.* 1995; 15(3): 1613–9.
- Machens A., Niccoli-Sire P., Hoegel J. et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1517–25.
- Salvatore D., Melillo R.M., Monaco C. et al. Increased in vivo phosphorylation of ret tyrosine 1062 is a potential pathogenetic mechanism of multiple endocrine neoplasia type 2B. *Cancer Res.* 2001; 61(4): 1426–31.
- Yip L., Cote G.L., Shapiro S.E. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch. Surg.* 2003; 138: 409–16.
- Niccoli-Sire P., Murat A., Rohmer V. et al. Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine RET mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J. Clin. Endocrinol.* 2001; 86: 3746–53.
- Szinnai G., Meier C., Komminoth P., Zumsteg U.W. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics*. 2003; 111: E132–9.
- Gill J.R., Reyes-Mugica M., Iyengar S. et al. Early presentation of metastatic medullary cancer on multiple endocrine neoplasia, type IIA: implications for therapy. *J. Pediatr.* 1996; 129: 459–64.
- Leboulleux S., Travagli J.P., Caillou B., Laplanche A., Bidart J.M., Schlumberger M. et al. Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. *Cancer*. 2002; 94: 44–50.
- Cebrian A., Lesueur F., Martin S. et al. Polymorphisms in the initiators of RET (rearranged during transfection) signalling pathway and susceptibility to sporadic medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol.* 2005; 90: 6268–74.
- Cardot-Bauters C., Leteurtre E., Leclerc L. et al. Does the RET variant G691S influence the features of sporadic medullary thyroid carcinoma? *Clin. Endocrinol.* 2008; 69: 506–10.
- Raue F., Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones*. 2009; 8: 23–8.
- Ponder B.A.J. Multiple endocrine neoplasia type 2. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Gagel R.F., Tashjian Jr A.H., Cummings T. et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a: an 18-year experience. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 478–84.
- Redding A.H., Levine S.N., Fowler M.R. Normal preoperative calcitonin levels do not always exclude medullary thyroid carcinoma in patients with large palpable thyroid masses. *Thyroid*. 2000; 10: 919–22.
- Niccoli-Sire P., Murat A., Rohmer V., Gibelin H., Chabrier G., Conte-Devolx B. et al. When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations? *Surgery*. 2003; 134: 1029–36.
- Heizmann O., Haecker F.M., Zumsteg U., Muller B., Oberholzer M., Oertli D. Presymptomatic thyroidectomy in MEN type 2A. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006; 32: 98–102.
- Skinner M.A. Management of hereditary thyroid cancer in children. *Surg. Oncol.* 2003; 12: 101–4.
- Wells S.A. Jr, Baylin S.B., Leight G.S., Dale J.K., Dilley W.G., Fardon J.R. The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma. *Ann. Surg.* 1982; 195: 595–9.
- Ponder B.A., Ponder M.A., Coffey R. et al. Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. *Lancet*. 1988; 1(8582): 397–01.
- Lips C.J. Clinical management of the multiple endocrine neoplasia syndromes: results of a computerized opinion poll at the Sixth International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia and von Hippel-Lindau disease. *J. Intern. Med.* 1998; 243: 589–94.
- Eng C., Mulligan L.M., Smith D.P. et al. Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1995; 43: 123–7.
- Kaldrymides P., Mytakidis N., Anagnostopoulos T., Vassiliou M., Tertipi A., Zahariou M. et al. A rare RET gene exon 8 mutation is found in two Greek kindreds with familial medullary thyroid carcinoma: implications for screening. *Clin. Endocrinol.* 2006; 64: 561–6.

Поступила 03.04.13