

Оригинальные исследования

Результаты профилактической тиреоидэктомии у носителей герминальной мутации в гене *RET* в семьях с наследственными формами медуллярного рака щитовидной железы

Поляков В.Г.^{1,4}, Шишков Р.В.^{1,4}, Ильин А.А.², Северская Н.В.², Иванова Н.В.¹, Пименов Р.И.¹, Козлова В.М.¹, Амосенко Ф.А.³, Любченко Л.Н.¹, Казубская Т.П.¹, Павловская А.И.¹, Близнюков О.П.¹, Кошечкина Н.А.^{1,4}, Михайлова Е.В.¹, Панферова Т.Р.¹, Матвеева И.И.¹, Серебрякова И.Н.¹, Михайлова С.Н.¹, Медведев В.С.², Исаев П.А.², Румянцев П.О.⁵, Абросимов А.Ю.⁵, Калинин Н.Ю.^{1,5}

¹ ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва,

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский радиологический центр” Минздрава России, Обнинск

³ ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”, Москва

⁴ ГБОУ ДПО “Российская медицинская академия последипломного образования” Минздрава России, Москва,

⁵ ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва

Генетически обусловленный медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) относится к злокачественным опухолям с плохим прогнозом, и это делает необходимым разработку как новых диагностических методик доклинического выявления заболевания, так и внедрение в лечебную практику эффективных способов, блокирующих развитие опухоли. В статье представлен первый в России обобщенный опыт профилактических тиреоидэктомий (ТЭ), выполненных в период с 1998 по 2015 г. у 10 носителей герминальных мутаций в гене *RET* из семей с синдромом множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН 2А) и семейным МРЩЖ.

Цель: оценить результаты хирургического лечения носителей герминальных мутаций в гене *RET*.

Материал и методы. В период с 1998 по 2015 г. в двух центрах – НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина и МРНЦ им. А.Ф. Цыба – было проведено профилактическое хирургическое лечение 10 пациентов – бессимптомных носителей герминальных мутаций в гене *RET*. Возраст пациентов – от 2 до 23 лет. Из всех пациентов 9 были из семей с синдромом МЭН 2А, один – с семейным МРЩЖ. Во всех случаях хирургическое лечение проведено в объеме ТЭ, двум пациентам дополнительно выполнена лимфодиссекция VI уровня. Период наблюдения после операции составил от 6 мес до 16 лет.

Результаты. ДНК-диагностика выявила у 8 пациентов мутацию в экзоне 11, в одном случае – в экзоне 10 и у одного пациента были выявлены две мутации в экзонах 13 и 14. Возраст пациентов варьировал от 2 до 23 лет. Уровень базального кальцитонина был повышен у 7 из 10 пациентов. Проведенная профилактическая ТЭ у двух пациентов была дополнена селективной лимфодиссекцией. Гистологическое исследование удаленной щитовидной железы (ЩЖ) обнаружило очаги медуллярного рака у 6 из 10 пациентов, у двоих выявлена С-клеточная гиперплазия и у двоих обнаружены признаки выраженного и слабо выраженного склероза в ткани ЩЖ. Самый ранний возраст выявления МРЩЖ составил 3 года – у ребенка – носителя мутации в кодоне 634, из семьи, где у родственников наблюдалось агрессивное течение МРЩЖ. В ходе динамического наблюдения рецидив выявлен у одного больного, ребенка 15 лет, носителя аналогичной мутации.

Заключение. При выявлении мутации в гене *RET* и риске развития МРЩЖ профилактическая ТЭ должна быть проведена как можно раньше, что подтверждается высокой частотой выявления очагов рака у пациентов в проведенном исследовании (6 случаев манифестации заболевания из 10 пациентов).

Ключевые слова: превентивная тиреоидэктомия, наследственный медуллярный рак щитовидной железы, синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН 2А), мутации в гене *RET*.

Prophylactic thyroidectomy results among *RET* germline mutation bearers in families with hereditary forms of medullary thyroid cancer

Polyakov V.G.^{1,4}, Shishkov R.V.^{1,4}, Ilyin A.A.², Severskaya N.V.², Ivanova N.V.¹, Pimenov R.I.¹, Kozlova V.M.¹, Amosenko F.A.³, Lubchenko L.N.¹, Kazubskaya T.P.¹, Pavlovskaya A.I.¹, Bleznukov O.P.¹, Koshechkina N.A.^{1,4}, Mikhaylova E.V.¹, Panferova T.R.¹, Matveeva I.I.¹, Serebryakova I.N.¹, Mikhaylova S.N.¹, Medvedev V.S.², Isaev P.A.², Rumyantsev P.O.⁵, Abrosimov A.Y.⁵, Kalinchenko N.Y.^{1,5}

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

² A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

⁵ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Genetically caused medullary thyroid cancer (MTC) is associated with unfavorable survival prognosis, so it makes necessary to develop new diagnostic techniques to reveal pre-clinical stage of disease as well as to introduce into clinical practice the effective method of tumor prevention. The article represents first in Russia summary clinical experience of prophylactic thyroidectomy have been executed in the period 1998 – 2015 years among ten bearers of *RET* gene germline mutation in families with hereditary disease including syndrome MEN2A and familial MTC.

Aim: to evaluate the results of surgical treatment of asymptomatic carriers of germinal mutations in the *RET* gene.

Materials and methods. In the period from 1998 to 2015, in two centers: N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow and A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk was conducted prophylactic surgical treatment in 10 patients – asymptomatic carriers of germinal mutations in *RET*. Age of patients – from 2 to 23 years old. 9 patients – from families with the syndrome of multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A), one – with the family of MTC. According to genealogy in 9 families of patients there have been cases of death from MTC or pheochromocytoma (PC). In all cases, surgical treatment was performed in a volume of TE, two patients additionally performed lymph node dissection VI level. The observation period after surgery ranged from 6 months to 16 years.

Results. DNA diagnostics in 8 patients identified a mutation in exon 11, in one case – in exon 10 and one patient had revealed two mutations in exons 13 and 14. The age of patients ranged from 2 to 23 years. Basal calcitonin level was elevated in 7 of 10 patients. Such prophylactic TE in 2 patients was supplemented by selective lymph node dissection. Histological examination of the removal of the thyroid gland (TG) revealed foci of medullary cancer in 6 of 10. At 2 patients revealed a C-cell hyperplasia and at 2 patients were found signs of the well expressed and weakly expressed sclerosis in thyroid tissue. The earliest age to identify MTC was a child 3 years old, mutations in codon 634, from a family where relatives observed for aggressive MTC. In the course of follow-recurrence was detected in one patient, a child of 15 years, a similar mutation carrier.

Conclusion. In view of the risk of MTC developing identifying a mutation in *RET* gene and preventive TE should be carried out as soon as possible. The high risk of MTC developing in *RET*-gene positive subjects was confirmed in this study (6 cases of cancer from 10 patients).

Key words: preventive thyroidectomy, hereditary medullary thyroid cancer, syndrome of multiple endocrine disorders 2A type (MEN2A), *RET* gene germline mutation.

Актуальность

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – это нейроэндокринная опухоль, происходящая из парафолликулярных С-клеток, которые продуцируют кальцитонин. По данным разных авторов, МРЩЖ составляет 5–10% от всех злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ). МРЩЖ встречается в любом возрасте, может быть спорадическим (70–80%) и наследственным (20–30%) [1]. До настоящего времени единственным эффективным методом лечения МРЩЖ остается хирургическое вмешательство. Однако успех лечения во многом зависит от распространенности опухолевого процесса. При отсутствии регионарных и отдаленных метастазов десятилетняя выживаемость у больных МРЩЖ составляет 95,6%, при наличии регионарных метастазов – 75,5% и отдаленных метастазов – 40% [2]. К сожалению, до 70% больных с определяемой при пальпации опухолью (узел более 1 см) уже имеют метастазы в лимфатические узлы шеи и средостения, что существенно ухудшает прогноз. В этих случаях полное излечение с достижением биохимической ремиссии возможно менее чем у 30% больных [3, 4].

Благодаря открытию в 1993 г. герминальных мутаций в протоонкогене *RET*, лежащих в основе возникновения наследственных форм МРЩЖ, появилась реальная возможность выявления генетически детерминированного МРЩЖ. Генетическое тестирование на наличие мутаций в гене *RET* стало точным критерием выявления бессимптомных носителей мутаций. Это открыло путь к индивидуальному подходу диагностики этого заболевания, что не менее актуально, к проведению хирургического лечения до клинической манифестации и внедрению методов профилактики этого заболевания, позволяющих предотвратить развитие МРЩЖ [5–7].

Выполнение тиреоидэктомии (ТЭ) у носителей *RET*-мутации, вошедшее в клиническую практику во многих странах мира, позволило значительно повысить безрецидивную выживаемость в группе больных с наследственным МРЩЖ. Первая в России превентивная ТЭ проведена 24 сентября 1998 г. профессором Поляковым В.Г. в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина пациентке 11 лет, которая предварительно прошла комплексное обследование в Эндокринологическом научном центре г. Москвы и в Институте эндокрино-

логии Университета г. Гамбурга (В. Хепнерор). Однако до сих пор этот подход в других регионах используется крайне редко.

Цель

Оценить результаты хирургического лечения 10 пациентов – бессимптомных носителей герминальных мутаций в гене *RET*, проведенного в двух медицинских центрах (РОНЦ им. Н.Н. Блохина и МРНЦ им. А.Ф. Цыба).

Материал и методы

В период с 1998 по 2015 г. в двух центрах – НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина и МРНЦ им. А.Ф. Цыба – было проведено профилактическое хирургическое лечение у 10 пациентов – бессимптомных носителей герминальных мутаций в гене *RET*. Возраст пациентов – от 2 до 23 лет. 9 больных – из семей с синдромом множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН 2А), один – с семейным МРЩЖ. По генеалогическим данным, в семьях 9 пациентов имелись случаи смерти от МРЩЖ или феохромоцитомы (ФХ).

НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в настоящее время имеет наибольший в России опыт проведения профилактических ТЭ у носителей мутации в гене *RET* из семей с МЭН 2А. С 1998 по 2015 г. в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина профилактические ТЭ проведены у 7 детей. Все 7 пациентов (3 мальчика и 4 девочки) – бессимптомные носители патологических мутаций в гене *RET* из семей с МЭН 2А были в возрасте от 2 до 15 лет.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба в период с 2003 по 2006 г. профилактические ТЭ выполнены у 3 больных: у двух детей 9 и 11 лет (мальчик и девочка) – бессимптомных носителей патологических мутаций в гене *RET* из семей с МЭН 2А и у женщины 23 лет – носительницы мутации в гене *RET* из семьи с наследственным МРЩЖ.

Материалом для молекулярного анализа служили лейкоциты периферической крови. Сбор материала осуществлялся с согласия всех обследованных пациентов и/или их родителей (законных представителей). Геномную ДНК для ПЦР-амплификации экзонов гена *RET* выделяли с помощью соответствующих протоколов. ПЦР и тотальное секвенирование нуклеотидной последовательности проводились для экзонов 10, 11, 13, 14, 15 и 16 протоонкогена *RET*.

До операции всем пациентам проводилось полное клиническое и лабораторное обследование, включавшее ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ и лимфатического коллектора шеи, брюшной полости, компьютерную или магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки, биохимическое исследование

крови, полное гормональное исследование, исследование базального уровня тиреокальцитонина (ТКТ) в сыворотке крови. Четверем из них был дополнительно проведен тест с глюконатом кальция (25 мг/кг) для оценки уровня стимулированного ТКТ.

Решение о необходимости профилактической ТЭ и сроках ее проведения принималось консилиумом врачей после тщательного изучения семейного анамнеза, данных клинического обследования и международных и отечественных рекомендаций по ведению больных наследственным МРЩЖ/синдромом МЭН 2. Все родители несовершеннолетних детей или их законные представители подписывали информированное согласие на проведение лечения. По достижении совершеннолетия согласие давал сам пациент.

Во всех случаях хирургическое лечение проведено в объеме ТЭ, двум пациентам дополнительно выполнена лимфодиссекция VI уровня. Период наблюдения после операции составил от 6 мес до 16 лет.

Результаты

Проведенное молекулярно-генетическое исследование у 8 из 10 пациентов выявило герминальную мутацию в гене *RET* в экзоне 11. У 6 обследованных пациентов была обнаружена наиболее известная в российской популяции мутация *TGC (Cys) → CGC (Arg)* (замена цистеина на аргинин) (С634R), а у одного выявлена редко встречающаяся в российской популяции мутация в том же кодоне 634, но замена *(Cys) → (Gly)* (замена цистеина на глицин) (С634G). Обе выявленные мутации (С634R) и (С634G), установленные у 7 пациентов, ассоциируют с синдромом МЭН 2А. Интересно отметить, что у одного из детей была выявлена комплексная мутация, затрагивающая в том числе кодон 634 (del632-636ins6). У 23-летней пациентки обнаружена мутация в экзоне 10, замена цистеина на тирозин (С620Y). Кроме того, у одного ребенка выявлена комплексная, гетерозиготная мутация в экзонах 14 и 13 (I852M и Y791F) соответственно. Интересно, что мутация p.I852M (экзон 14) была унаследована от матери, а p.Y791F (экзон 13) – от отца.

У 4 из 10 больных после проведения гистологического исследования подтверждены доклинические стадии заболевания (участки с имитацией узлообразования и без признаков С-клеточной гиперплазии (СКГ) – 1; дольчатая структура ткани ЩЖ, разделенная довольно “толстыми” прослойками соединительной ткани, – 1; очаги гиперплазии С-клеток – 2), а у 6 пациентов выявлены уже манифестировавшие случаи МРЩЖ.

После ТЭ у 7 из 10 больных при гистологическом исследовании выявлена СКГ, причем в 5 из 7 наблюдений СКГ сочеталась с очагами МРЩЖ. Самый

Таблица 1. Клиническая характеристика 10 пациентов, которым проведена профилактическая тиреоидэктомия

Проявления в семье (ФХ, гиперпаратиреоз, МРЩЖ у родственников пациентов из семей с МЭН 2А и семейный МРЩЖ)	Тип мутации в гене <i>RET</i> у пациента ($n = 10$)	Возраст на момент операции, лет/пол	ТКТ базальный/стимулированный, пг/мл	Гистологическая картина изменений в удаленной ЩЖ	Период наблюдения после операции, мес
МЭН 2А (МРЩЖ + гиперпаратиреоз + ФХ)	С634R в 11-м экзоне гена <i>RET</i>	11/ж	19/49	МРЩЖ + СКГ	140
	С634R в 11-м экзоне гена <i>RET</i>	3/ж	21	МРЩЖ + СКГ	6
МЭН 2А (МРЩЖ + ФХ)	С634R в 11-м экзоне гена <i>RET</i>	9/м	15/57	МРЩЖ + СКГ	120
	С634R в 11-м экзоне гена <i>RET</i>	9/ж	20	МРЩЖ (капсула узла не сформирована с инфильтрацией ткани железы)	19
МЭН 2А (МРЩЖ + ФХ)	С634R в 11-м экзоне гена <i>RET</i>	4/ж	30	Умеренно выраженный склероз в ткани ЩЖ	156
МЭН 2А (МРЩЖ)	С634G в 11-м экзоне гена <i>RET</i>	15/м	97	МРЩЖ + СКГ	132
МЭН 2А (МРЩЖ + ФХ)	С634R в 11-м экзоне гена <i>RET</i>	11/ж*	33	Умеренно выраженный склероз в ткани ЩЖ*	192
МЭН 2А (МРЩЖ + ФХ)	del632-636 ins6 в 11-м экзоне гена <i>RET</i>	2/м	14/93	СКГ	19
МЭН 2А (МРЩЖ + ФХ)	I852M+ Y791F в экзонах 14 и 13	4/м	14	СКГ	19
Семейный МРЩЖ	С620Y в экзоне 10	23/ж	9/74	МРЩЖ + СКГ + ПРЩЖ	132

Примечание: * – отсутствие повторного морфологического исследования.

ранний возраст выявления МРЩЖ был 3 года. Следует отметить, что у родственников этого 3-летнего ребенка МРЩЖ отличался агрессивным течением с ранним метастазированием, у одного из родственников метастазы были обнаружены в возрасте 8 лет и трое умерли от прогрессирования злокачественной опухоли до 40 лет.

Повышение уровня ТКТ до операции выявлено у 9 из 10 больных, в том числе базального ТКТ в 5 из 6 (83%) наблюдений, с выявленным при гистологическом исследовании МРЩЖ (19–97 пг/мл). Максимальный уровень базального ТКТ (97 пг/мл) отмечен у 15-летнего носителя мутации С634G. Этому пациенту ТЭ была дополнена селективной лимфодиссекцией (VI уровень). При гистологическом исследовании метастатического поражения лимфатических узлов шеи выявлено не было.

Ребенку с двойной мутацией (I852M+Y791F) хирургическое лечение было проведено в возрасте 4 лет. Уровень дооперационного ТКТ составил 14 пг/мл. При гистологическом исследовании выявлена СКГ.

Носительница мутации С620Y наблюдалась в клинике с 19 лет. Предоперационный уровень базального и стимулированного ТКТ составил 9,4 и 73,8 пг/мл соответственно. В 23 года пациентке была выполнена ТЭ и селективная лимфодиссекция (VI уровень). При гистологическом исследовании на фоне СКГ выявлен микрофокус МРЩЖ (1 мм) и очаг папиллярной микрокарциномы (табл. 1). Лимфатические узлы без признаков опухолевого поражения.

Только в одном случае после хирургического лечения при эндоскопии гортани было выявлено незначительное отставание голосовой складки при движении (парез).

Продолжительность послеоперационного динамического наблюдения пациентов составила от 6 мес до 16 лет (медиана 10,5 лет). У 9 пациентов в процессе наблюдения рецидивов и признаков прогрессирования заболевания выявлено не было. У одного больного с мутацией С634G после ТЭ в 15-летнем возрасте к настоящему времени сохраняется умеренное повышение уровня ТКТ (до 47 пг/мл).

В ходе подготовки статьи были пересмотрены все гистологические препараты, за исключением одного наблюдения (в табл. 1 оно отмечено звездочкой), с указанием на отсутствие повторного морфологического исследования. У данной девочки 11 лет была выявлена гетерозиготная мутация, как и у ее тети, в 11-м экзоне гена *RET* – *TGC(Cys) → CGC(Arg)* (замена цистеина на аргинин) (С634R). Из анамнеза известно, что дедушка со стороны матери умер в 37 лет в состоянии кахексии после гастрэктомии, бабушка со стороны матери страдала гипертоническими кризами, умерла в 29 лет от инсульта (?), на вскрытии – увеличение надпочечников, мама девочки страдала увеличением ЩЖ с 16 лет и умерла в 25 лет от сепсиса (?) и деструктивной пневмонии, на вскрытии была выявлена двусторонняя ФХ. У тети (сестры матери) в 19 лет выявлена двусторонняя ФХ, по поводу чего оперирована 5 раз, в 36 лет при цитологическом исследовании пунктата ЩЖ были выявлены атипичные клетки, ей была проведена ТЭ. Девочке было проведено комплексное предоперационное обследование, которое не выявило патологии надпочечников, офтальмологом была выявлена начальная ангиопатия сетчатки. Была проведена ТЭ 24.09.1998 без послеоперационных осложнений. Результаты послеоперационного гистологического исследования удаленной ЩЖ не выявили очагов МРЩЖ, был выявлен только склероз и фиброз перегородок в ткани ЩЖ, на отдельных участках с имитацией узлообразования, также не обнаружено признаков СКГ. Это не соответствовало ожидаемым морфологическим результатам – выявление очагов МРЩЖ, учитывая данные международных публикаций по данной тематике, данные анамнеза пациентки и результаты предоперационного комплексного обследования, особенно высокие показатели уровня ТКТ после стимуляции – до 33 пг/мл.

Обсуждение

МРЩЖ впервые описал Horn R.C. Jr. в 1951 г. как необычную форму карциномы. В 1959 г. Hazard и соавт. [8] детализировали гистологическое строение этой опухоли и ввели термин “медулярный рак”. Williams [9] предположил, что эта форма рака развивается из парафолликулярных клеток, происходящих эмбриологически из нервного гребня и продуцирующих кальцитонин.

В 1961 г. [10] впервые описан случай семейной формы МРЩЖ у трех кровных родственников – матери и двух ее детей. Тогда же J. Sipple описал сочетание МРЩЖ и ФХ. В 1968 г. Steiner и соавт. [18] ввели понятие “множественная эндокринная неоплазия 2 типа”, который включал МРЩЖ, ФХ и гиперпаратиреоз (далее МЭН 2А). В том же году был описан

синдром, включающий МРЩЖ, ФХ, ганглионевриномы слизистых оболочек и марфаноидный хабитус [12], который позднее был отнесен к типу МЭН 2Б [13]. С 70-х гг. с внедрением в клиническую практику определения уровня ТКТ для диагностики МРЩЖ появилась возможность диагностировать МРЩЖ в семьях с синдромом МЭН 2 до клинической манифестации МРЩЖ. Тогда же стали проводить профилактические и ранние ТЭ лицам с повышенным уровнем ТКТ.

В 1987 г. впервые была открыта ассоциация синдрома МЭН 2А со специфическим локусом на хромосоме 10 [14, 15], в районе, где двумя годами раньше был картирован ген *RET*. В 1993–94 гг. герминальные мутации в гене *RET* идентифицированы у больных с синдромом МЭН 2А, МЭН 2Б и семейным МРЩЖ [5–7]. Открытие генетической причины возникновения наследственного МРЩЖ явилось прорывом в ранней диагностике и лечении МРЩЖ. Если до 1994 г. отбор больных для профилактической ТЭ основывался на определении повышенного уровня ТКТ, что было сопряжено с риском ошибки, то позднее отбор стал базироваться на выявлении герминальной мутации в гене *RET* [16]. За короткий период времени был накоплен большой клинический материал о специфических мутациях и их потенциальной возможности к злокачественной прогрессии заболевания, который и лег в основу разработки рекомендаций по проведению профилактических ТЭ у носителей герминальных *RET*-мутаций.

К 2000 г. многие исследовательские группы пришли к выводу, что течение (агрессивность) МРЩЖ зависит от локализации мутации в гене *RET*, что необходимо учитывать при планировании профилактического лечения. На 7-м Международном совещании рабочей группы по синдромам МЭН (Seventh International workshop on MEN, NIH 2001) впервые была принята классификация наследственного МРЩЖ/МЭН 2 по степени агрессивности клинического течения в зависимости от типа герминальной *RET*-мутации [17]. Все описанные к тому времени мутации были подразделены на три группы (уровня). Высокий уровень риска – это носители мутации в кодонах 818 и 634, мутация в кодонах 790, 620 и 611 – группа с умеренным риском, и мутация в кодонах 768 и 804 – группа с низким риском. В зависимости от уровня, к которому отнесена мутация, разработаны рекомендации по срокам проведения профилактической ТЭ. При наличии мутации уровня 3 (самый агрессивный тип МРЩЖ) рекомендовалось проводить ТЭ в первые 6 мес жизни ребенка, предпочтительно в первый месяц жизни, и дополнять ТЭ удалением центральной клетчатки шеи. При наличии мутации уровня 2 ТЭ рекомендовано

Таблица 2. Рекомендации по срокам проведения профилактической тиреоидэктомии (АТА, 2009)

Риск агрессивности МРЩЖ (уровни АТА)	Мутации	Сроки проведения профилактической ТЭ
D (самый высокий)	V804M+E805K, V804M+Y806C, V804M+S904C A883F, M918T	Как можно скорее, в первый год жизни
C	C634R/G/F/S/W/Y	До 5 лет
B	C609F/R/G/S/T C611R/G/S/W/F/Y C618R/G/F/S/Y C620R/G/S/W/F/Y C630R/F/S/Y D631/Y 633/9 base pair duplication 634/12 base pair duplication V804M+V778I	До 5-летнего возраста, возможно позже*
A	R321G, 531/9 base pair duplication, 532 duplication, C515S, G533C, R600Q, K603E, Y606C, 635/insertion ELCR+ T636P, S649L, K666E, E768D, N777S, L790F, Y791F, V804L/M, G819K, R833C, R844Q, R866W, S891A, R912P	Можно провести после 5 лет*

* При следующих условиях: нормальный уровень базального и стимулированного ТКТ, нет изменений структуры ЩЖ при УЗИ, низкая пенетрантность и неагрессивное течение МРЩЖ у других членов семьи.

выполнять в возрасте до 5 лет. При мутации в 634-м кодоне предлагалось оперировать еще раньше, так как были описаны случаи микроскопического МРЩЖ у 2-летнего ребенка, а метастазы в лимфатических узлах шеи – в возрасте 5 лет. В отношении профилактического удаления лимфатических узлов центральной клетчатки шеи четких рекомендаций не предложено. При наличии мутации уровня 1 была отмечена необходимость проведения профилактической ТЭ, однако сроки ее проведения четко не обозначены. Одни предлагали проводить ТЭ в возрасте до 5 лет, другие – до 10 лет, третьи – только после повышения уровня ТКТ при проведении стимуляционного теста с пентагастрином.

В 2009 г. Американская тиреоидологическая ассоциация (АТА) опубликовала новые рекомендации по проведению профилактических ТЭ у носителей герминальных *RET*-мутаций [18]. АТА предложила подразделить все типы мутаций на 4 уровня (А, В, С и D). В целом классификация напоминает таковую NIH 2001, но дополнена вновь выявленными мутациями, а также вынесением в отдельный уровень мутации в 634-м кодоне, заслуживающей особого внимания в силу агрессивности МРЩЖ и высокой частоты сочетания МРЩЖ с ФХ и гиперпаратиреозом (табл. 2).

Согласно рекомендациям АТА, профилактическую ТЭ предлагалось проводить всем носителям герминальной *RET*-мутации, кроме некоторых слу-

чаев, относящихся к уровню АТА-А с низкой пенетрантностью и неагрессивным течением МРЩЖ, отсутствием в семье летальных исходов от МРЩЖ. В целом вопрос состоял не в том, проводить или не проводить профилактическую ТЭ, а когда ее проводить. Стратегия выбора оптимального срока проведения ТЭ основана на анализе следующих факторов: минимальный возраст возникновения метастатического МРЩЖ при данном типе мутации (по данным литературы), наиболее ожидаемый возраст проявления МРЩЖ, уровень базального и стимулированного ТКТ, данные УЗИ органов шеи, семейные особенности МРЩЖ и комбинация этих факторов. Доводом в пользу ранней ТЭ (до предполагаемого метастатического поражения) должна рассматриваться возможность радикального лечения в меньшем объеме, без проведения лимфодиссекции, увеличивающей количество хирургических осложнений. Преимуществом отсроченной ТЭ является лечение детей старшего возраста и взрослых, что технически представляет менее сложную задачу. Проведение лимфодиссекции рекомендовано в случае выявления метастазов в лимфоузлах шеи, а также при размере первичной опухоли более 5 мм и уровне ТКТ выше 40 пг/мл.

Позже во многих странах, включая Россию, были разработаны свои рекомендации по ведению носителей герминальной *RET*-мутации (табл. 3). Большинство из них согласуются с рекомендациями АТА (2009), варьируя незначительно и детализируя

Таблица 3. Рекомендации по проведению профилактической тиреоидэктомии, лимфодиссекции и определению кальцитонина

	Возраст профилактической ТЭ	Лимфодиссекция	ТКТ
European Society of Endocrine Surgeons (ESES), 2013 [20]	ATA-D – как можно раньше, до 1 года ATA-C – в 2–4 года ATA-B – до 6 лет ATA-A – до 10 лет	ATA-D – у детей старше 1 года При отсроченной ТЭ При повышении ТКТ	При выборе отсроченной ТЭ (в семье с неагрессивным МРЩЖ)
British Thyroid Association (BTA), 2014 [19]	ATA-D – до 6 мес ATA-C – до 5 лет В остальных случаях может быть отсрочена, по критериям ATA	При повышении ТКТ выше 20 пг/мл, в некоторых случаях выше 31 пг/мл, 60 пг/мл, 90 пг/мл	Для принятия решения о лимфодиссекции и в случае отсроченной ТЭ
European Thyroid Association (ETA), 2012 [21]	При ТКТ выше порогового уровня	При повышении ТКТ > 30–60 пг/мл	Во всех случаях
NCCN, 2015	Рекомендации ATA 2009	При повышении ТКТ или РЭА	Всем, кроме маленьких детей (не установлен пороговый уровень)
Российская ассоциация эндокринологов Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы, 2013 [1]	Рекомендации ATA 2009	При уровне ATA-D и ATA-C в случае повышения ТКТ > 40 пг/мл и/или размера опухоли ЩЖ > 5 мм при УЗИ	Всем

некоторые моменты, касающиеся лимфодиссекций, порогового уровня ТКТ для принятия решения и возраста проведения ТЭ (BTA, ESES) [19, 20]. Особую позицию занимает Европейская тиреоидологическая ассоциация (ETA, 2012), которая предлагает всем пациентам с выявленной мутацией определять уровень ТКТ (базального и/или стимулированного в зависимости от уровня по классификации ATA) и только при его повышении проводить ТЭ. Исключение составляют некоторые случаи синдрома МЭН 2Б с нормальным уровнем ТКТ, когда ТЭ проводится раньше. При уровне ТКТ выше 30–60 пг/мл ТЭ рекомендовано дополнять центральной лимфодиссекцией [21].

Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (2013) также согласуются с ATA по срокам проведения профилактической ТЭ и лимфодиссекции.

И наконец, в 2015 г. ATA представила обновленные рекомендации по стратификации уровней мутаций и срокам проведения ТЭ [22]. В новой редакции вновь предложено три уровня агрессивности МРЩЖ (самый высокий – HST = Highest, высокий – H = High и умеренный – MOD = Moderate). Изменилось положение некоторых мутаций в классификации и рекомендации по ведению МРЩЖ умеренного риска (табл. 4). Лимфодиссекция при уровне ATA-HST в

отсутствие явных метастазов рекомендована только в случае возможности сохранения паращитовидных желез, при уровне ATA-H – при ТКТ выше 40 пг/мл.

Мы провели профилактическую ТЭ 10 носителям герминальной мутации в гене *RET*. У 8 из них мутация затрагивала кодон 634 (7 миссенс-мутаций и одна del632-636/ins6), у одного имелось две миссенс-мутации в разных кодонах I852M и Y791F и у одной – мутация в кодоне 620. Все миссенс-мутации в кодоне 634 относят к уровню ATA-C (ATA-H), т.е. предрасполагающие к развитию агрессивного МРЩЖ в молодом возрасте и с ранним метастазированием. Согласно всем имеющимся рекомендациям, профилактическую ТЭ при данной мутации рекомендовано проводить до 5-летнего возраста. В случае более позднего выявления носительства мутации – как можно раньше с возможным расширением объема до центральной лимфодиссекции (при повышении уровня ТКТ).

В нашем случае при носительстве мутации в 634-м кодоне в возрасте до 5 лет прооперировано трое детей. У первой из них – девочки 3 лет с мутацией p.C634R (экзон 11) гена *RET* при гистологическом исследовании была обнаружена микрокарцинома 4 мм в правой доле ЩЖ, которая при УЗИ не была определена. Также были выявлены диффузная (реактивная) гиперплазия и очаг нодулярной гипер-

Таблица 4. Новые рекомендации АТА по проведению профилактической тиреоидэктомии (АТА, 2015)

Риск агрессивности МРЩЖ (АТА, 2015)	Мутации	Рекомендации по ведению МРЩЖ
HST = Highest	M918T	ТЭ в первый год жизни (лучше в первые месяцы жизни)
H = High	C634R/G/F/S/W/Y A883F	ТЭ в 5 лет и ранее (учитывается уровень ТКТ), при ТКТ > 40 пг/мл + лимфодиссекция
MOD = Moderate	G533C C609F/R/G/S/T C611R/G/S/W/F/Y C618R/G/F/S/Y C620R/S/F/Y D631/Y K666E, E768D, L790F V804L/M, S891A, R912P	С 5-летнего возраста контроль ТКТ и УЗИ органов шеи. При невозможности следовать регулярному контролю каждые 6 мес предпочтительнее проведение ТЭ

плазии. У второго ребенка были выявлены очаги СКГ, и у третьего ребенка обнаружены признаки выраженного склероза в ткани ЩЖ. В семье, где у 3-летнего ребенка при профилактической ТЭ был выявлен МРЩЖ, заболевание у родственников отличалось агрессивным течением с ранним метастазированием и высокой летальностью.

У всех 5 носителей мутации в кодоне 634, прооперированных в старшем возрасте (в 9–15 лет), при гистологическом исследовании выявлены очаги МРЩЖ. Так, у мальчика 15 лет с мутацией р.С634G (экзон 11) гена *RET* и повышенным до операции ТКТ при гистологическом исследовании выявлены узлы МРЩЖ (10 и 7 мм) в обеих долях ЩЖ и очаги СКГ, в удаленных лимфатических узлах шеи VI уровня метастатическое поражение обнаружено не было.

Дальнейшее послеоперационное наблюдение за пациентами в течение 6 мес – 16 лет позволило выявить персистирование заболевания у одного больного, прооперированного в возрасте 15 лет (ранее МРЩЖ был выявлен у старшей сестры, а затем у матери пациента). Спустя 11 лет после операции у этого пациента сохранилось умеренное повышение уровня кальцитонина в отсутствие клинических признаков рецидива. Полученные нами данные подтверждают необходимость выполнения профилактических ТЭ у носителей мутации в 634-м кодоне в раннем возрасте.

Мутации I852M и Y791F относят к уровню АТА-А, при которых также рекомендовано проведение профилактической ТЭ до 5 лет, но с возможной отсрочкой операции при благоприятном течении МРЩЖ в семье и в отсутствие клинических признаков заболевания (по УЗИ и уровню ТКТ). Особенностью данной семьи является то, что у матери ребенка были выявлены две мутации С634R и I852M

и полная клиническая картина синдрома МЭН 2А (МРЩЖ + ФХ в 24 года). Отец ребенка является носителем мутации Y791F без клинических проявлений МРЩЖ. Несмотря на то что ребенок от родителей получил две неагрессивные мутации I852M и Y791F, а клиника МЭН 2А у матери была, вероятно, в большей степени обусловлена мутацией С634R, было решено провести профилактическую ТЭ ребенку в возрасте до 5 лет, согласно имеющимся на тот момент рекомендациям. При гистологическом исследовании удаленной ЩЖ была обнаружена СКГ, что указывает на адекватность проведенного хирургического лечения.

Мутации в 620-м кодоне относят к уровню АТА-В, при которых также возможно отложить хирургическое лечение после 5-летнего возраста при соблюдении ряда условий (семейный анамнез, данные УЗИ и ТКТ). У родственников нашей пациентки с мутацией С620Y МРЩЖ проявился довольно поздно (после 30 лет) и без метастазов. Пациентка наблюдалась ежегодно, начиная с 19 лет. После выявления при УЗИ ЩЖ кальцината в правой доле размером 2 мм и повышенного уровня стимулированного ТКТ ей было предложено хирургическое лечение. В 23 года больной выполнена ТЭ с лимфодиссекцией VI уровня. При гистологическом исследовании удаленной ЩЖ был выявлен очаг МРЩЖ (1 мм) на фоне СКГ и очаг папиллярного рака ЩЖ. Дальнейшее наблюдение за данной пациенткой в течение 11 лет не обнаружило признаков рецидива или прогрессирования заболевания.

Нужно уточнить, что во всех 6 случаях выявленного МРЩЖ после профилактической ТЭ опухолевые очаги были не более 10 мм в диаметре, отсутствовали признаки ангиолимфатической инвазии, опухоль не выходила за капсулу ЩЖ.

Таким образом, мы представляем первый в России обобщенный опыт проведения профилактических ТЭ у носителей мутации гена *RET* с наследственным МРЩЖ из семей с синдромом МЭН 2А и семейным МРЩЖ. Полученные нами данные подтверждают необходимость раннего проведения ТЭ у носителей мутации в 634-м кодоне. Минимальный возраст выявления МРЩЖ в нашей группе составил 3 года. У всех пациентов с мутацией в кодоне 634, оперированных в возрасте старше 9 лет, выявлен МРЩЖ. Однако, учитывая отсутствие случаев метастатического поражения (по данным гистологического исследования и дальнейшего наблюдения), остается открытым вопрос оптимального возраста для проведения профилактической ТЭ. Вероятно, и при мутации уровня АТА-С (АТА-Н) следует учитывать семейные особенности проявления МРЩЖ (возраст манифестации МРЩЖ, минимальный возраст метастазирования заболевания у родственников, типы мутаций в гене *RET*) и уровень ТКТ.

Исходя из наших данных, с учетом семейного анамнеза и данных клинического обследования, можно рекомендовать для проведения профилактической ТЭ у носителей мутации в 634-м кодоне возрастной интервал от 3 до 9 лет.

При наличии мутации в 620-м кодоне (уровень АТА-В/АТА-MOD) наши данные подтверждают возможность выполнения ТЭ у детей старше 10 лет при регулярном контроле уровня ТКТ и УЗИ органов шеи.

Тактика ведения пациентов с множественными *RET*-мутациями (в нашем случае I852M и Y791F) не определена. Каждая отдельно взятая мутация относится к уровню АТА-А. Широкая дискуссия развернулась в литературе в последние годы относительно патогенной роли мутации Y791F, которую ряд исследователей предлагают рассматривать как полиморфизм [23]. Мутация I852M также недостаточно изучена из-за редких наблюдений [24]. Тем не менее в литературе имеется несколько публикаций, свидетельствующих о потенцирующем эффекте двойных мутаций на клинические проявления МРЩЖ/синдрома МЭН 2 [25]. В нашем случае у 4-летнего ребенка имелись множественные очаги СКГ, что указывает на своевременность проведенного оперативного вмешательства. Можно ли было перенести лечение ребенка на более поздний срок? Вероятно, да. Но было бы это промедление безопасно для ребенка? Требуется дальнейшее накопление данных.

Заключение

Удаление ЩЖ до развития МРЩЖ, выполненное в раннем детстве, на основании положительного результата генетического исследования, имеет луч-

ший клинический исход, чем у пациентов после ТЭ, проведенной по поводу уже развившегося МРЩЖ. Поэтому у большинства пациентов с синдромом МЭН 2А или 2Б, оперированных в детстве в объеме ТЭ по поводу МРЩЖ, возникает в отдаленные сроки рецидив заболевания. Целесообразно выполнение ТЭ у детей с семейным анамнезом МЭН 2А, несущим герминальную *RET*-мутацию, даже если уровень базального или стимулированного сывороточного кальцитонина нормальный. Большинство специалистов рекомендуют проводить профилактическую ТЭ для носителей *RET*-мутаций до 5-летнего возраста в семьях с МЭН 2А и еще раньше – в семьях с МЭН 2Б, поскольку при МРЩЖ у детей рано могут появиться метастазы. При МРЩЖ полная ремиссия не всегда достижима после повторного удаления шейных и/или средостенных метастазов даже в отсутствие у них отдаленных метастазов. Это подчеркивает необходимость ранней диагностики метастазов МРЩЖ и адекватной первой операции на шее. При выявлении мутации в гене *RET* и риске развития МРЩЖ профилактическая ТЭ и операция должна быть проведена все же как можно раньше, это подтверждается нашими результатами – 6 случаев манифестации заболевания из 10.

На основании приобретенного опыта генетически обусловленный МРЩЖ требует индивидуального подхода и в диагностике, и в тактике лечения, при выборе которой следует учитывать семейные особенности проявления МРЩЖ (типы мутаций в гене *RET*, возраст манифестации МРЩЖ, раннее метастазирование заболевания у родственников) и уровень ТКТ.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Подготовка материала статьи проходила при поддержке ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России в отсутствие дополнительного финансирования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Список литературы

1. Абдулхабилов Ф.М., Бельевич Д.Г., Ванушко В.Э., и др. Диагностика и лечение медулярного рака щитовидной железы // Эндокринная хирургия. – 2013. – Т. 7. – №2 – С. 4–16. [Abdulkhabirov FM, Bel'tsevich DG, Vanushko VE, et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines. *Endocrine Surgery*. 2013;7(2):4-16. (In Russ)]. doi: 10.14341/serg201324-16.

2. Поляков В.Г., Шишков Р.В., Пименов Р.И., и др. Предварительные результаты лечения рака щитовидной железы у детей и подростков, исходя из морфологии опухоли и распространенности опухолевого процесса // *Детская онкология*. – 2004. – №3–4. – С. 68–72. [Polyakov V.G., Shishkov R.V., Pimenov R.I., et al. Preliminary results of treatment of children with thyroid carcinoma in dependance of morphology and stage of tumor. *Pediatric oncology*. 2004;3-4:68-72. (In Russ)]
3. Козлова В.М., Амосенко Ф.А., Шишков Р.В., и др. Медико-генетическое консультирование при медулярном раке щитовидной железы // *Детская онкология*. – 2005. – №1 – С. 11–15. [Kozlova VM, Amosenko FA, Shishkov RV, et al. Medical and genetic counseling in medullary thyroid cancer. *Pediatric oncology*. 2005;1:11-15. (In Russ)]
4. Поляков В.Г., Шишков Р.В., Павловская А.И., и др. Новая стратегия диагностики и лечения рака щитовидной железы у детей и подростков // *Врач*. – 2006. – №13 – С. 36–40. [Polyakov VG, Shishkov RV, Pavlovskaya AI, et al. The new strategy of diagnosis and treatment of thyroid cancer in children and adolescents. *Vrach*. 2006;13:36-40. (In Russ)]
5. Шишков Р.В., Поляков В.Г., Павловская А.И., и др. Результаты лечения рака щитовидной железы у детей и подростков // *Детская хирургия*. – 2006. – №6 – С. 7–11. [Shishkov RV, Polyakov VG, Pavlovskaya AI, et al. Results of treatment of thyroid cancer in children and adolescents. *Detskaya Khirurgiya*. 2006; 6:7-11. (In Russ)]
6. Казубская Т.П., Козлова В.М., Амосенко Ф.А., и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2А. Профилактическая тиреоидэктомия // *Детская онкология*. – 2007. – №2 – С. 24–30. [Kazubskaya TP, Kozlova VM, Amosenko FA, et al. The syndrome of multiple endocrine neoplasia type 2A. Prophylactic thyroidectomy. *Pediatric oncology*. 2007;2:24-30. (In Russ)]
7. Казубская Т.П., Козлова В.М., Амосенко Ф.А., и др. Синдромы множественных эндокринных неоплазий и медулярный рак щитовидной железы // *Российский онкологический журнал*. – 2008. – №1 – С. 1–10. [Kazubskaya TP, Kozlova VM, Amosenko FA, et al. Syndromes of multiple endocrine neoplasia and medullary thyroid cancer. *Russian journal of oncology*. 2008;1:1-10. (In Russ)]
8. Bachelot A, Lombardo F, Baudin E, et al. Inheritable forms of medullary thyroid carcinoma. *Biochimie*. 2002;84(1):61-66. doi: 10.1016/s0300-9084(01)01364-5.
9. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2006;107(9):2134-2142. doi: 10.1002/cncr.22244.
10. Tavares MR, Michaluart P, Montenegro F, et al. Skip metastases in medullary thyroid carcinoma: A single-center experience. *Surg Today*. 2008;38(6):499-504. doi: 10.1007/s00595-007-3664-8.
11. Machens A, Lorenz K, Dralle H. Individualization of lymph node dissection in RET (rearranged during transfection) carriers at risk for medullary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2009;250(2):305-310. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181ae333f.
12. Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993;363(6428):458-460. doi: 10.1038/363458a0.
13. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet*. 1993;2(7):851-856. doi: 10.1093/hmg/2.7.851.
14. Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*. 1994;367(6461):375-376. doi: 10.1038/367375a0.
15. Hazard JB, Hawk WA, Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid – a clinicopathologic entity*. *J Clin Endocr Metab*. 1959;19(1):152-161. doi: 10.1210/jcem-19-1-152.
16. Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol*. 1966;19(2):114-118. doi: 10.1136/jcp.19.2.114.
17. Friedell GH, Carey RJ, Rosen H. Familial thyroid cancer. *Cancer*. 1962;15(2):241-245. doi: 10.1002/1097-0142(196203/04)15:2<241::aid-cnrcr2820150205>3.0.co;2-n.
18. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore)*. 1968;47(5):371-409.
19. Gorlin RJ, Sedano HO, Vickers RA, et al. Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid – a syndrome. *Cancer*. 1968;22(2):293-299. doi: 10.1002/1097-0142(196808)22:2<293::aid-cnrcr2820220206>3.0.co;2-r.
20. Sizemore GW, Health H, 3rd, Carney JA. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Clin Endocrinol Metab*. 1980;9(2):299-315.
21. Mathew CG, Chin KS, Easton DF, et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature*. 1987;328(6130):527-528. doi: 10.1038/328527a0.
22. Simpson NE, Kidd KK, Goodfellow PJ, et al. Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage. *Nature*. 1987;328(6130):528-530. doi: 10.1038/328528a0.
23. Wells SA, Jr, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg*. 1994;220(3):237-247; discussion 247-250. PMC: 1234374.
24. Brandi ML. CONSENSUS: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658-5671. doi: 10.1210/jcem.86.12.8070.
25. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612. doi: 10.1089/thy.2008.0403.
26. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:1-122. doi: 10.1111/cen.12515.
27. Niederle B, Sebag F, Brauckhoff M. Timing and extent of thyroid surgery for gene carriers of hereditary C cell disease – a consensus statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2013;399(2):185-197. doi: 10.1007/s00423-013-1139-5.
28. Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B, et al. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Genetic Testing and Its Clinical Consequences in Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2012;1(4):216-231. doi: 10.1159/000346174.
29. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid

- Carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
30. Toledo RA, Hatakana R, Lourenco DM, et al. Comprehensive assessment of the disputed RET Y791F variant shows no association with medullary thyroid carcinoma susceptibility. *Endocrine Related Cancer*. 2014;22(1):65-76. doi: 10.1530/erc-14-0491.
31. Machens A, Spitschak A, Lorenz K, et al. Germline RET sequence variation I852M and occult medullary thyroid cancer: harmless polymorphism or causative mutation? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(6):801-805. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04158.x.
32. Nunes AB, Ezabella MCL, Pereira AC, et al. A novel val648ile substitution in RET protooncogene observed in a cys634arg multiple endocrine neoplasia type 2a kindred presenting with an adrenocorticotropin-producing pheochromocytoma. *J Clin Endocr Metab*. 2002;87(12):5658-5661. doi: 10.1210/jc.2002-020345.
33. Nakao K-T, Usui T, Ikeda M, et al. Novel tandem germline RET proto-oncogene mutations in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B: Report of a case and a literature review of tandem RET mutations within silicoanalysis. *Head Neck*. 2013; 35(12):E363-E368. doi: 10.1002/hed.23241.

Поляков Владимир Георгиевич – д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора и заведующий хирургическим отделением №1 (опухолей головы и шеи) НИИ ДОГ ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО “РМАПО” МЗ РФ, Москва, Россия.

Шишков Руслан Владимирович – д.м.н., профессор кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО “РМАПО” МЗ РФ, врач хирургического отделения №1 (опухолей головы и шеи) НИИ ДОГ ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Ильин Алексей Амурович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – ФГБУ “Национальный медицинский радиологический центр” Минздрава России (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России), Москва, Россия.

Северская Наталья Викторовна – к.м.н., заведующая отделением “Ин Витро” радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – ФГБУ “Национальный медицинский радиологический центр” Минздрава России, Москва, Россия.

Иванова Наталья Владимировна – к.м.н., врач хирургического отделения №1 (опухолей головы и шеи) НИИ ДОГ ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Пименов Роман Иванович – врач отделения трансплантации костного мозга НИИ ДОГ ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Козлова Валентина Михайловна – врач-генетик лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Амосенко Фаина Аркадьевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”, Москва, Россия.

Любченко Людмила Николаевна – д.м.н., заведующая лабораторией клинической онкогенетики ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Казубская Татьяна Павловна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Павловская Алентина Ивановна – к.м.н., ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Близнюков Олег Петрович – д.м.н., врач-патоморфолог патологоанатомического отделения ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Кочечкина Наталья Анатольевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ ДОГ ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии ГБОУ ДПО “РМАПО” МЗ РФ, Москва, Россия.

Михайлова Елена Владимировна – к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением НИИ ДОГ ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Панферова Тамара Рамитовна – к.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ ДОГ ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Матвеева Ирина Ивановна – д.м.н., заведующая группой детской гемоцитологии клинко-диагностической лаборатории централизованного клинко-лабораторного отдела НИИ КО ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Серебрякова Ирина Николаевна – к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики группы детской гемоцитологии клинко-диагностической лаборатории централизованного клинко-лабораторного отдела НИИ КО ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Михайлова Светлана Николаевна – заведующая поликлиническим отделением НИИ ДОГ ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Медведев Виктор Степанович – профессор, д.м.н., заведующий отделением радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – ФГБУ “Национальный медицинский радиологический центр” Минздрава России, Обнинск, Россия.

Исаев Павел Анатольевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – ФГБУ “Национальный медицинский радиологический центр” Минздрава России, Москва, Россия.

Румянцев Павел Олегович – д.м.н., заместитель директора ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия.

Абросимов Александр Юрьевич – д.м.н., заведующий отделом фундаментальной патоморфологии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия.

Калинченко Наталья Юрьевна – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, врач детский эндокринолог НИИ ДОГ ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Шишков Руслан Владимирович – 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, тел.: +7 (499) 324-73-53. E-mail: rvshishkov@mail.ru