

Наследственный медуллярный рак щитовидной железы

Н.Ф. Нуралиева, М.Ю. Юкина[✉], Е.А. Трошина, А.В. Данилова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

[✉]kuronova@yandex.ru

Аннотация

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – это опухоль, происходящая из парафолликулярных С-клеток, продуцирующая кальцитонин. На наследственные формы приходится 20–30% случаев МРЩЖ. Из них 60–85% пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии (МЭН) типа 2А, 5% с синдромом МЭН типа 2В и 10–35% с семейной формой МРЩЖ, клинически проявляющейся только МРЩЖ. МРЩЖ характеризуется относительно медленным ростом опухоли и быстрым началом метастазирования. Метастазами в первую очередь поражаются лимфатические узлы шеи и средостения, отдаленные метастазы обнаруживаются в легких, печени и костных структурах. Наиболее эффективной в предотвращении наследственного МРЩЖ является превентивная тиреоидэктомия. Своевременная диагностика в соответствии с общепринятыми рекомендациями по ведению узловых образований щитовидной железы и индивидуализация тактики лечения на основании генетического обследования позволяют значительно улучшить прогноз болезни. В статье на примере пациента с синдромом МЭН типа 2В освещены вопросы ведения такой категории больных.

Ключевые слова: синдром множественной эндокринной неоплазии типа 2В, ген *RET*, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома.

Для цитирования: Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Данилова А.В. Наследственный медуллярный рак щитовидной железы. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 74–78. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200118

Clinical case

Hereditary medullary thyroid cancer

Nurana F. Nuralieva, Marina Yu. Yukina[✉], Ekaterina A. Troshina, Anastasiia V. Danilova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

[✉]kuronova@yandex.ru

Abstract

Medullary thyroid cancer (MTC) is a tumor originating from parafollicular C-cells and producing calcitonin. Hereditary variants consist 20–30% of all cases of MTC. Of these, 60–85% of patients have MEN (multiple endocrine neoplasia) type 2A, 5% have MEN type 2B and 10–35% have familial forms of MTC, which clinically manifest only by MTC. MTC characterized by relatively slow tumor growth and rapid onset of metastasis. Metastases primarily affect the lymph nodes of the neck and mediastinum, distant metastases can be found in the lungs, liver and bone structures. Preventive thyroidectomy is the most effective method of preventing hereditary MTC. Timely diagnosis in accordance with generally accepted recommendations for the management of nodules of the thyroid gland and individualization of treatment tactics based on genetic examination can significantly improve the prognosis of the disease. The article focuses on the management of this category of patients particularly in a patient with MEN 2B syndrome.

Key words: multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome, *RET* gene, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma.

For citation: Nuralieva N.F., Yukina M.Yu., Troshina E.A., Danilova A.V. Hereditary medullary thyroid cancer. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 74–78. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200118

Введение

Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) 2-го типа – это синдром с аутосомно-доминантным характером наследования и предполагаемой распространенностью 1: 35 тыс. населения [1]. МЭН 2-го типа обусловлена герминальной мутацией гена *RET*, который расположен на хромосоме 10q11.2 и включает 21 экзон. *RET* (REarranged during Transfection) открыт в 1985 г. как протоонкоген, способный активироваться после генетической перестановки [2]. Его продуктом является тирозинкиназа рецепторного типа, отвечающая за рост, дифференцировку и выживание клетки. Мутация гена *RET* в эмбриональных клетках приводит к экспрессии патологически измененного сверхактивного *RET*-протеина в нейроэндокринных тканях, что влечет за собой бесконтрольную клеточную пролиферацию [3]. Герминальные мутации в *RET* ассоциированы с развитием не только вариантов МЭН: 2А (синдром Сиппла) и 2В (синдром Горлина); но также и с семейной формой медуллярного рака щитовидной железы (СМРЩЖ) [2].

Синдром МЭН типа 2А составляет 60–90% от всех случаев МЭН 2-го типа [4] и включает:

- медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ): возраст манифестации – от 5 до 25 лет в зависимости от мутации [3];
- феохромоцитому – ФХЦ (всегда надпочечниковой локализации): в 50% случаев, средний возраст диагностики – 37,4 года [5];
- первичный гиперпаратиреоз: в 20–30% случаев, диагностируется, как правило, до 39 лет [6];
- болезнь Гиршпрунга [7];
- кожный лихеноидный амилоидоз [7].

Синдром МЭН типа 2В составляет примерно 5–10% от всех случаев синдрома МЭН 2-го типа и включает:

- агрессивные формы МРЩЖ с ранней манифестацией (на первом году жизни);
- ФХЦ (всегда надпочечниковой локализации) в 50% случаев [8];
- ганглиейроматоз слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта: уже в младенческом и детском возрасте возможно выявление невринома на передней дорсальной поверхности языка, твердого неба или глотки [2];
- марфаноподобный фенотип с деформациями скелета и суставов (полая стопа, воронкообразная грудная клетка); пигментные пятна на лице, слабость проксимальных мышц, ганглионевромы конъюнктивы, миелинизация роговничного нерва, ганглиейроматоз и мальформация мочевого пузыря [7].

У носителей всех клинических вариантов наследственного МРЩЖ пенетрантность достигает 90–100% [9]. Наиболее чувствительный маркер опухоли – гормон кальцитонин (продукт секреции С-клеток щитовидной железы – ЩЖ). Уровень кальцитонина, как базальный, так и стимулированный глюконатом кальция, при МРЩЖ почти всегда повышен. МРЩЖ нечувствителен к лучевой терапии, как и к стандартным химиотерапевтическим схемам. Эти методы в отдельных случаях могут рассматриваться как паллиативное лечение. Хирургическое удаление остается единственным эффективным методом. Учитывая, что МРЩЖ имеет высокий потенциал к диссеминации, раннее и адекватное степени распространенности опухоли хирургическое вмешательство – единственный потенциально радикальный метод лечения [10].

После операции в целях выявления рецидива заболевания показано наблюдение: контроль уровня сывороточного кальцитонина и ракового эмбрионального антигена (РЭА). С целью определения прогноза заболевания используют «времена удвоения кальцитонина» (ВУК), когда уровень кальцитонина превышает предыдущий результат в 2 раза. В группу высокого риска входят пациенты с ВУК менее 6 мес, для данных пациентов 10-летняя выживаемость оценивается лишь в 8%. Для группы среднего риска, когда ВУК фиксируется в период от 6 мес до 2 лет, 10-летняя выживаемость оценивается в 37%. В группу низкого риска входят пациенты с ВУК более 2 лет, 10-летняя выживаемость у этих больных составляет 100% [11].

МРЩЖ – самая частая причина смерти больных с МЭН 2-го типа [12]. Агрессивность МРЩЖ уменьшается в следующем порядке: МЭН 2В>МЭН 2А>СМРЩЖ. Наследственный МРЩЖ обычно бывает двусторонним и мультифокальным. МРЩЖ является быстро метастазирующей опухолью с тенденцией к медленному росту. Метастазы определяются в лимфоузлах средостения, центральных и боковых лимфоузлах шеи или имеют более отдаленную локализацию: легкие, печень, кости. Выживаемость зависит от распространения опухоли: 10-летняя выживаемость составляет 95% для пациентов с опухолью, не выходящей за пределы ЩЖ, и 40% – при отдаленных метастазах [13].

Ранее диагностика МРЩЖ в семьях с наличием мутации *RET* предпринималась только при клинической симптоматике. В результате МРЩЖ выявлялся в 3 или 4-м десятилетиях жизни, нередко на инкурабельной стадии, смертность составляла 15–20%. Последние достижения молекулярной биологии пролили свет на механизмы онкогенеза и позволили типировать наследственные генетические нарушения, вызывающие МРЩЖ и МЭН 2-го типа. Эти исследования предоставили возможность оптимизировать диагностические и терапевтические алгоритмы. Превентивная тиреоидэктомия оказалась наиболее эффективной в лечении наследственного МРЩЖ [14]. Превентивная тиреоидэктомия – это удаление ЩЖ на доклинической стадии медулярного рака (некоторыми специалистами все же допускаются узловые образования ЩЖ до 5 мм) с доказанным агрессивным вариантом мутации *RET* [15]. Введение практики превентивной тиреоидэктомии уменьшило смертность от наследственного МРЩЖ до 5% [16]. Превентивная тиреоидэктомия оправдана на доклинической стадии в целях предотвращения метастазирования, так как метастатическая диссеминация значительно ухудшает прогноз. Профилактическое лечение позволяет уменьшить риск метастатического поражения региональных лимфатических узлов, что дает возможность избежать дополнительной центральной лимфодиссекции, которая ассоциирована с более высоким риском гипопаратиреоза [17] и пареза голосовых связок [18].

Метастазирование в лимфатические узлы при МРЩЖ происходит часто и может наблюдаться даже при микроскопическом МРЩЖ и С-клеточной гиперплазии. К сожалению, метастазирование МРЩЖ не удается предотвратить у всех пациентов с МЭН типа 2В, несмотря на превентивную тиреоидэктомию после рождения. Метастазы в лимфатические узлы при опухоли менее 1 см встречаются до 20% случаев. Таким образом, при определяемой по данным ультразвукового исследования (УЗИ) опухоли дополнительно к тиреоидэктомии имеет смысл выполнять центральную лимфодиссекцию шеи, так как при повторном вмешательстве риск интраоперационных осложнений значительно увеличивается. В подобных ситуациях после выполнения тиреоидэктомии без центральной лимфодиссекции рецидив заболевания наблюдается в 33% случаев [19].

Пациентам с МРЩЖ рекомендовано обязательное предоперационное обследование с целью выявления ФХЦ [3], так как, несмотря на то, что ФХЦ при МЭН 2-го типа яв-

ляется доброкачественной опухолью, отсутствие лечения гиперкатехоламинемии может привести к летальному исходу. У пациентов с МЭН 2-го типа ФХЦ часто мультифокальная и билатеральная. Характерной особенностью ФХЦ при МЭН 2-го типа является активная выработка фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы – фермента, который преобразовывает норадреналин в адреналин, что определяет преимущественный адреналиновый (или метанефриновый) тип секреции опухоли. Для пациентов с опухолями, которые производят преимущественно адреналин, характерны следующие клинические симптомы: дрожь, беспокойство, одышка, гипергликемия и «кризовое» течение артериальной гипертензии. В качестве главного диагностического теста и самого точного метода скрининга используют определение плазменных или мочевых фракций метанефринов. В качестве топической диагностики ФХЦ проводят компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) надпочечников. Чувствительность КТ для надпочечниковых ФХЦ размером более 5 мм доходит до 100%. МРТ лучше детализирует соотношение опухоли с кровеносными сосудами. Необходимо отметить, что для пациентов с МЭН 2-го типа использование функциональных методов диагностики (позитронно-эмиссионная томография с [¹⁸F]-фтордопой, [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозой или сцинтиграфия с [¹²³I]мета-йодбензилгуанидином) требуется крайне редко, так как и рецидивирующие опухоли, и первично-множественное поражение локализованы всегда в брюшной полости, а поиск вненадпочечниковой ФХЦ и ее метастазов при данном синдроме нецелесообразно. Учитывая высокий риск проведения анестезиологического пособия и хирургического вмешательства при наличии ФХЦ, любые инвазивные манипуляции необходимо проводить после соответствующей предоперационной подготовки гипотензивными препаратами. Большинство клиницистов считают α-адреноблокатор (АБ) оптимальным для дооперационного медикаментозного ведения пациентов с ФХЦ, который успешно используется в пероральной форме. β-АБ также могут назначаться, но только на фоне блокады α-адренорецепторов. При выявлении ФХЦ показано оперативное лечение преимущественно лапароскопическим методом. Полное удаление доброкачественной спорадической опухоли приводит к выздоровлению, однако при наследственном варианте рецидив ФХЦ наблюдается более чем в 20% случаев (первично-множественное поражение), особенно при органосохраняющих операциях [7].

Клинический случай

Представляем клинический случай пациента с МЭН типа 2В.

Пациент А., 1990 года рождения, впервые госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в марте 2019 г. При поступлении предъявлял жалобы на эпизоды внезапной слабости, сопровождающиеся потливостью, без связи с физической нагрузкой на фоне нормального артериального давления.

Из анамнеза известно, что летом 2013 г. пациент обратил внимание на объемное образование в области шеи, увеличивающееся в размерах. Обратился за медицинской помощью по месту жительства в марте 2014 г.: проведена тонкоигольная аспирационная биопсия образования: «Сг правой доли ЩЖ» (без оценки по системе Bethesda и указания предполагаемого гистологического типа опухоли); в анализе крови кальцитонин более 2000 пг/мл. В июле 2014 г. выполнена тотальная тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией. По результатам патогистологического исследования подтверждена медулярная карцинома ЩЖ, Т3N0M0 II стадии. По поводу послеоперационного гипотиреоза инициирована заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 125 мкг/сут, на этом фоне достигнута медикаментозная компенсация.

Рис. 1. Пациент с МЭН типа 2В (марфаноподобная внешность).



Рис. 2. Пациент с МЭН типа 2В (значительное утолщение губ, «негроидный» вид).



Рис. 3. Невриномы слизистых у пациента с МЭН типа 2В.



Рис. 4. Невриномы конъюнктивы у пациента с МЭН типа 2В.



После тиреоидэктомии, в связи с сохраняющимся повышением кальцитонина до 754 пг/мл, а также данными МСКТ (выявлено образование в проекции ЩЖ слева 18×20 мм неоднородной структуры с кальцинатами, деформирующее просвет трахеи), заподозрен рецидив медулярного рака. По результатам инструментальных исследований данных за отдаленные метастазы не получено. Проведены хирургическое удаление образования передневерхнего средостения, пре- и паратрахеальная лимфодиссекция с двух сторон. По данным гистологического исследования: фрагменты тимуса, признаков опухолевого роста не обнаружено. В послеоперационном периоде сохранялось повышение кальцитонина до 1053 пг/мл.

При обследовании в 2015 г. проведено генетическое исследование, подтвердившее наличие МЭН типа 2В: выявлена герминальная мутация *RET* с.2753T>C (з.М819Т) в гетерозиготном состоянии.

В 2018 г. по данным КТ выявлены объемные образования надпочечников: справа 27×24 мм, плотностью 28–31 ед.Н.; слева 23 мм, плотностью 22 ед.Н. По месту жительства проводилось исключение гормональной активности образований: эндогенного гиперкортицизма и первичного гиперальдостеронизма, однако метанефрин и норметанефрин в суточной моче не исследовались (!). Кроме того, заподозрен рецидив медулярного рака: по данным УЗИ в проекции удаленной левой доли ЩЖ визуализировалось неоднородное гипоэхогенное образование с нечеткими ровными контурами размером 11×10×23 мм, гипертраваскуляризацией при цветовом доплеровском картировании и узловое образование умеренно повышенной эхогенности размером 10,3×6,7 мм с кровотоком в центре и по периферии. Визуализировались единич-

ные шейные лимфатические узлы: справа 30×8 мм, слева 25×6,5 мм неизменной структуры. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия образования в проекции ЩЖ – результат неинформативен.

Семейный анамнез не отягощен, пациент не имел детей. При осмотре: артериальное давление – 115/75 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 90 уд/мин, масса тела – 74 кг, рост – 191 см, индекс массы тела – 20,3 кг/м². Обращала на себя внимание марфаноподобная внешность (рис. 1), значительное утолщение губ, так называемый негроидный

Рис. 5. МРТ органов брюшной полости при госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2019 г.

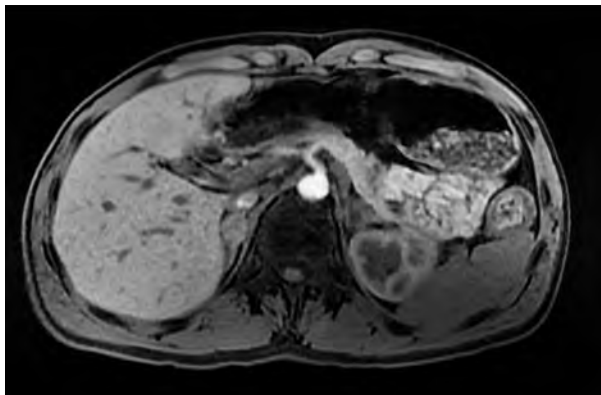
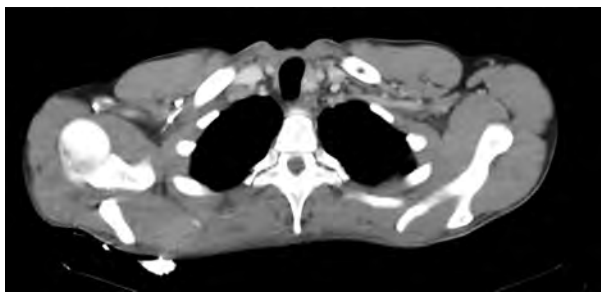


Рис. 6. КТ органов шеи при госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2020 г.



вид (рис. 2), на слизистой языка (рис. 3) и нижних веках множественные невриномы размером от 2 до 5 мм (рис. 4).

При обследовании в марте 2019 г. в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» сохранялась гиперкальцитонинемия (367 пг/мл), РЭА в пределах референсных значений – 4,89 нг/мл. По данным УЗИ шеи к культе левой доли ЩЖ тесно прилежало образование размером 3,4×1,3×1,4 см с неровными, нечеткими контурами, пониженной эхогенности, гиперэхогенными включениями. Проведена пункционная биопсия образования (материал неинформативный, Bethesda 1), кальцитонин в смыве пункционной иглы 1120 пг/мл. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) образование тесно прилежало к пищеводу, трахее и левой общей сонной артерии. Также определялись нижние яремные лимфатические узлы с признаками накопления контрастного препарата и очаговые изменения в паренхиме легких (размер до 4,5 мм). По результатам МРТ данных за метастазы в головном мозге и органах брюшной полости не получено. Таким образом, выявлены региональные и отдаленные метастазы МРЩЖ. Пациент консультирован хирургом: рекомендовано динамическое наблюдение с целью последующего решения вопроса о необходимости назначения таргетной терапии мультикиназным ингибитором.

В ходе обследования подтверждено наличие ФХЦ обоих надпочечников с преимущественно метанефриновым типом секреции: по данным гормонального анализа суточной мочи метанефрин 1972,64 мкг/сут, норметанефрин 1103,68 мкг/сут. По данным МСКТ с контрастированием в обоих надпочечниках визуализировались объемные образования: справа размером 17×18×23 мм, плотностью 34 ед.Н. и 31×22×35 мм, плотностью 43 ед.Н., прилегающие передним контуром к нижней полой вене; слева – размер 25×21×23 мм, плотностью 31 ед.Н. с зоной некроза. По данным МРТ с контрастированием в латеральной ножке левого надпочечника дополнительно к описанным на МСКТ выявлено солидное образование размером до 10 мм (рис. 5). В условиях отделения

иницировано лечение препаратом из группы α -АБ: доксазозин в начальной дозе 0,5 мг утром и вечером с последующим постепенным увеличением дозы до 2 мг утром и вечером (кроме того, рекомендован прием препарата из группы β -АБ после выписки из стационара). Пациент консультирован хирургом: рекомендовано оперативное лечение (двусторонняя адреналэктомия с опухолями) после достижения адренергической блокады.

В августе 2019 г. в отделе хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» на фоне адренергической блокады [как α -адренорецепторов (доксазозин 2 мг утром и вечером), так и β -адренорецепторов (бисопролол 2,5 мг утром)] выполнена двусторонняя эндоскопическая адреналэктомия. По результатам гистологического исследования подтверждено наличие ФХЦ правого и левого надпочечников: в мозговом слое обоих надпочечников определялись конгломераты узлов с кистозной полостью в центре диаметром максимально 1,7 см справа и 2,0 см слева. При микроскопическом исследовании с обеих сторон обнаружена аналогичная картина: гиперплазия мозгового слоя надпочечников, опухоли из крупных полиморфных энтерохромаффинных клеток с гиперхромными ядрами и ядерными псевдовключениями солидно-альвеолярного строения с кистозными образованиями в центре и кровоизлияниями (0 баллов по шкале PASS). В послеоперационном периоде инициирована заместительная терапия первичной надпочечниковой недостаточности: гидрокортизон 15 мг утром и 10 мг днем и флудрокортизон 0,025 мг утром.

Повторная госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» – в марте 2020 г. При поступлении пациент предъявлял жалобы на периодические эпизоды общей слабости. В ходе госпитализации при обследовании гиперкальцитонинемия без значимой динамики (546,0 пг/мл), РЭА 5,3 нг/мл. По данным визуализирующих методов исследования подтверждена стабилизация диссеминированного метастатического процесса МРЩЖ: размеры образования шеи (рис. 6), а также очагов в легких без динамики. Принято решение продолжить наблюдение.

По данным гормонального анализа суточной мочи метанефрин 180,5 мкг/сут, что с учетом проведенной двусторонней адреналэктомии не позволило исключить рецидив ФХЦ, в связи с чем рекомендованы тщательное динамическое наблюдение и повторное обследование через 6 мес.

Принимая во внимание жалобы пациента, с положительным эффектом проведена коррекция заместительной терапии надпочечниковой недостаточности, суточная доза гидрокортизона распределена на 3 приема (дополнительно назначен вечерний прием препарата): 12,5 мг утром, 7,5 мг днем и 5 мг вечером. Кроме того, увеличена доза флудрокортизона (0,05 мг утром).

С пациентом проведена беседа о необходимости генетического обследования родственников 1-й степени родства и возможностях предимплантационной диагностики с последующим экстракорпоральным оплодотворением супруги при планировании детей. Больному разъяснено, что синдром МЭН типа 2В может передаваться по наследству и в случае обнаружения у его детей той же мутации гена *RET* будет настоятельно рекомендовано проведение им превентивной тиреоидэктомии на первом году жизни.

Обсуждение

МЭН типа 2В является относительно редким, но крайне агрессивным заболеванием [20]. Семейный анамнез прослеживается не у всех пациентов, мутация может быть *de novo*. Наличие характерных фенотипических проявлений, которые являются «визитной карточкой» синдрома, должностораживать врачей в отношении данной патологии. Такие симптомы заболевания должны были идентифицировать еще в детском возрасте и тогда же инициировать обследование и лечение пациента [21]. В настоящее время пациент признан неоперабельным и после констатации дестабили-

зации опухолевого процесса подлежит системной (таргетной) дорогостоящей терапии.

Кроме того, больному непосредственно после верификации диагноза МРЩЖ не проведено обследование для исключения ФХЦ. Более того, исключение ФХЦ не выполнено даже после выявления мутации в гене *RET* и обнаружения объемных образований надпочечников. Таким образом, пациент все это время подвергался существенному риску сердечно-сосудистых катастроф.

Обращает на себя внимание отсутствие у пациента «главного» клинического признака ФХЦ – артериальной гипертензии, что может быть связано с рецепторными особенностями у пациентов с МЭН типа 2В. В связи с чем особенно важно внимательно интерпретировать другие жалобы и анамнез жизни больного. Отсутствие явной гипертензии не должно являться поводом к отказу от назначения α -АБ [22], так как в ходе инвазивного вмешательства катехоламино-вый шок не может быть исключен.

Выводы

С учетом описанного клинического случая важно отметить необходимость усиления и расширения образовательного контента не только для эндокринологов, онкологов, хирургов, но и врачей других специальностей, а в частности участковых педиатров и терапевтов. Крайне важно следовать разработанным современным алгоритмам обследования и лечения пациентов с МЭН типа 2В. Кроме того, для лиц с орфанной патологией необходимо регулярное наблюдение в высокоспециализированных центрах с наличием мультидисциплинарной команды.

Финансирование: выполнено за счет государственного задания «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей» на 2018–2020 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/multiple-endocrine-neoplasia#statistics>
- Любченко Л.Н., Амосенко Ф.А., Филиппова М.Г. и др. Медулярный рак щитовидной железы в составе синдрома МЭН 2Б. Клинический случай. Опухоли головы и шеи. 2013; 4: 23–8.

- Liubchenko L.N., Amosenko F.A., Filippova M.G. et al. Medullarnyi rak shchitovidnoi zhelezy v sostave sindroma MEN 2B. Klinicheski sluchai. Opuhoholi golovy i shei. 2013; 4: 23–8 (in Russian.)
- Медулярный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2020. [Medullarnyi rak shchitovidnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. 2020 (in Russian.)]
- Yasir M, Kasi A. Multiple Endocrine Neoplasias, Type 2 (MEN II, Pheochromocytoma and Amyloid Producing Medullary Thyroid Carcinoma, Sipple Syndrome). StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- Rodríguez JM, Balsalobre M, Ponce JL et al. Pheochromocytoma in MEN 2A Syndrome. Study of 54 Patients. World J Surg 2008; 32: 2520–6. DOI: 10.1007/s00268-008-9734-2
- Alevizaki M. Management of hyperparathyroidism (PHP) in MEN2 syndromes in Europe. Thyroid Res 2013; 6 (Suppl. 1): S10.
- Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С. и др. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2В типа. Лечение и профилактика. 2015; 2 (14): 79–83. [Yukina M.Iu., Troshina E.A., Kuznetsov N.S. et al. Sindrom mnozhestvennoi endokrinnoi neoplazii 2V tipa. Lechenie i profilaktika. 2015; 2 (14): 79–83 (in Russian.)]
- Makri A, Akshintala S, Dersse-Anthony C et al. Pheochromocytoma in Children and Adolescents With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104 (1): 7–12. DOI: 10.1210/jc.2018-00705
- You YN, Lakhani V, Wells A Jr. New directions in the treatment of thyroid cancer. J Am Coll Surg 2007; 205 (4): 45–8.
- Kebebew E, Kikuchi S, Duh Q, Clark OH. Long-term Results of Reoperation and Localizing Studies in Patients With Persistent or Recurrent Medullary Thyroid Cancer. Arch Surg 2000; 135: 895–901.
- Barbet J. Prognostic Impact of Serum Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen Doubling-Times in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma. Endocrinol Metab 2005; 90 (11): 6077–84. DOI: 10.1210/jc.2005-0044
- Skinner MA, Moley JA, Dilley WG et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 2005; 353 (11): 1105–13.
- Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer 2006; 107: 2134–42.
- You YN, Lakhani V, Wells SA Jr. New directions in the treatment of thyroid cancer. J Am Coll Surg 2007; 205 (4): 45–8.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009; 19 (6): 565–612.
- Brandi ML, Gagel RF, Angelini A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (12): 5658–71.
- Skinner MA, Moley JA, Dilley WG et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 2005; 353 (11): 1105–13.
- Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. J Clin Endocrinol 2008; 93: 3058–65.
- Ellenhom JD, Shah JP, Brennan MF. Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid gland. Surgery 1993; 114: 1078–82.
- Orphanet. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=247709
- Castinetti F, Castinetti F, Moley J et al. A comprehensive review on MEN2B. Endocrine-Related Cancer 2018; 25: T29–T39. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0209>
- Agarwal A, Gupta S, Mishra AK et al. Normotensive pheochromocytoma: institutional experience. World J Surg 2005; 29 (9): 1185–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kuronova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии, зам. дир. по координации эндокринологической службы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Данилова Анастасия Валерьевна – клинический ординатор 2-го года обучения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Nurana F. Nuralieva – endocrinologist, Research Officer, Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>

Marina Yu. Yukina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: kuronova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Anastasiia V. Danilova – Clinical Resident, Endocrinology Research Centre

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.06.2020