

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 2А ТИПА – РЕЗУЛЬТАТЫ БЕЛОРУССКОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**А.П. Шепелькевич¹, Ю. В. Дыдышко¹, Т.А. Леонова²,
В.А. Кондратович², Э.С. Богомолова², М.И. Портная³**

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь;

²УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», г. Минск, Беларусь;

³ГУ «Центральная поликлиника Департамента финансов и тыла
Министерства внутренних дел Республики Беларусь», г. Минск, Беларусь

Под термином «синдром множественных эндокринных неоплазий» объединяются заболевания, при которых выявляются опухоли нейроэктодермального происхождения и (или) гиперплазии (диффузные, узелковые) в 2 эндокринных органах и более. Согласно рекомендациям экспертов Европейского общества по медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) 2020 года различают несколько фенотипических вариантов синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН) в зависимости от характера генетических нарушений и сочетанного поражения внутренних органов. Варианты синдромов МЭН 2-го типа различаются распространенностью, возрастом манифестации заболевания, типом мутации, ассоциацией с другими заболеваниями, агрессивностью компонентов и прогнозом.

Согласно данным экспертов Американской тиреоидологической ассоциации, синдром МЭН-2А составляет 95% случаев МЭН-синдромов. Классический вариант синдрома МЭН-2А типа является наиболее распространенным, облигатным признаком которого является медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) в сочетании с феохромоцитомой (ФХ) и/или первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). Частота развития ФХ и ПГПТ зависит от варианта RET-мутации.

Работа выполнялась в рамках государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Злокачественные опухоли» на период 2019-2023 гг. по заданию 03.12 «Разработать и внедрить метод диагностики медулярного рака щитовидной железы и синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А типа», период выполнения – с 2019 по 2024 годы. В условиях научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет» была создана междисциплинарная научная группа «Онкоэндокринология», в которую вошли сотрудники кафедры эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета, Минского городского клинического онкологического диспансера. Целью проекта являлась разработка и внедрение метода диагностики медулярного рака щитовидной железы и синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А типа.

В Республике Беларусь до начала реализации проекта отсутствовали данные о распространенности синдрома МЭН-2А типа, что было обусловлено как сложностями комплексной (клинической и молекулярно-генетической) диагностики, так и отсутствием алгоритма диагностики. В рамках проекта было проведено ретроспективное продольное исследование, включавшее всех заболевших (658 пациентов) МРЩЖ в Беларуси с 1980 по 2019 гг., в том числе анализ данных 394 пациентов с МРЩЖ: 2019-2024 гг. По результатам исследования была создана и зарегистрирована «База данных пациентов с медулярным раком щитовидной железы» (№ 1761920314 от 21.11.2019 г.).

Регистрируемые средние пятилетние уровни заболеваемости МРЦЖ в Республике Беларусь в период с 1980 г. по 2019 г. увеличились в 8 раз (0,03 и 0,24 на 100 000 населения) и сопоставимы в последние годы с показателями заболеваемости в других европейских странах. Имеется возрастная, половая и территориальная вариабельность (город/село) в распространенности МРЦЖ. Показатель смертности на протяжении последних 25 лет сохраняет стабильность, варьируя от 0,03 до 0,04 на 100 000 населения.

Наследственная форма МРЦЖ является обязательным компонентом синдрома МЭН-2А типа. Для данной формы МРЦЖ характерна ранняя манифестация (1-ая декада жизни при проведении генетического и биохимического скрининга), двустороннее мультифокальное поражение ЩЖ с очагами С-клеточной гиперплазии.

По результатам исследования генетически детерминированный МРЦЖ в Республике Беларусь выявлен в 15,1% наблюдений. Определены степени агрессивности клинического течения МРЦЖ в зависимости от выявленных мутаций с представлением гистограммы распределения групп риска у жителей Республики Беларусь. В 3% случаев выявлены мутации наиболее высокого риска, в 34% – высокого риска, 63% пациентов отнесены к умеренному уровню риска.

Установление генетических параметров является важным, поскольку пациенту с наличием RET-мутации показано наблюдение для раннего выявления ФХ и ПППТ. Также установлено, что у родственников пациента с выявленной RET-мутацией выше риск развития МРЦЖ.

Проведен анализ частоты встречаемости клинических проявлений ФХ в зависимости от генетических нарушений в протоонкогене RET у пациентов с верифицированным диагнозом МРЦЖ. Медиана возраста установления диагноза 35 лет. Патогенные варианты в 634 кодоне выявлены в 27,8% случаев. Пенетрантность ФХ в данной группе пациентов составила 50,0% (n=5).

Для создания базы данных пациентов с МЭН-2А типа были проанализированы данные базы пациентов с МРЦЖ, сформированной на основании канцер-регистра Республики Беларусь и медицинской документации Республиканского центра опухолей щитовидной железы. В группу МЭН-2А включены пациенты с МРЦЖ и наличием еще одной эндокринной опухоли, всего 23 человека. ФХЦ выявлена у 69,6% пациентов (16 человек), ПППТ у 17,4% (4 пациента), сочетание трех нейроэндокринных опухолей имело место в 13,0% случаев (3 пациента)

Выводы. В рамках проекта «Разработать и внедрить метод диагностики медулярного рака щитовидной железы и синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А типа» генетически детерминированный МРЦЖ в Республике Беларусь выявлен в 15,1% наблюдений. Заболевание было ассоциировано с мутациями, относящимися в 3% случаев к мутациям наиболее высокого риска, в 34% – высокого риска, 63% пациентов отнесены к умеренному уровню риска. В подгруппу синдрома МЭН-2А типа включены пациенты с МРЦЖ и наличием еще одной эндокринной опухоли, всего 23 человека. ФХЦ выявлена у 69,6% пациентов (16 человек), ПППТ у 17,4% (4 пациента), сочетание трех нейроэндокринных опухолей имело место в 13,0% случаев (3 пациента).

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

**«Актуальные проблемы
эндокринологии и эндокринной хирургии»**
(г. Гомель, 12 ноября 2024 г.)

Материалы республиканской
научно-практической конференции,
с международным участием

Под общей редакцией
доктора медицинских наук, профессора А.В. Рожко

Гомель
ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»
2024