

Актуальные проблемы в терминологии и классификации наследственных заболеваний при опухолях органов эндокринной системы

Пинский С.Б. ¹, Белобородов В.А. ¹, Дворниченко В.В. ^{1,2}, Батороев Ю.К. ², Воробьев В.А. ¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); ² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Воробьев Владимир Анатольевич, email: terdenecer@gmail.com

Резюме

Существенный интерес к проблеме генетических онкологических заболеваний обусловлен увеличением частоты их выявляемости, существующими трудностями раннего распознавания, разногласиями в клинико-морфологических критериях постановки диагноза и оценке прогностических факторов, отсутствием общепринятых стандартов лечения и объективной оценки их результатов.

Внедрение в клиническую практику новейших диагностических технологий (молекулярно-генетических исследований, определения широкого спектра гормонов и пептидов, иммуногистохимического определения уровней общих и специфических маркеров, современных методов топической диагностики и др.) позволило установить специфический генетический субстрат различных вариантов опухолей эндокринных органов, выявить новые, ранее неизвестные нозологические формы, совершенствовать возможности прогнозирования заболевания на доклиническом уровне, оценить их место и значимость в структуре общей онкопатологии.

Вопросы терминологии, классификации, критериев степени злокачественности и факторы прогноза наследственных эндокринных заболеваний являются особенно актуальными. В статье представлена и проанализирована современная классификация и терминологические определения данной группы заболеваний. Описана проблема наследственных эндокринных опухолевых заболеваний и синдромов, связанных с нейроэндокринными опухолями (НЭО) и синдромами множественных эндокринных неоплазий (МЭН-синдромы). В заключении проанализирована ситуация с изучением данной проблемы в Российской Федерации.

Ключевые слова: эндокринные органы, нейроэндокринные опухоли, МЭН-синдром, наследственные болезни

Для цитирования: Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В., Батороев Ю.К., Воробьев В.А. Актуальные проблемы в терминологии и классификации наследственных заболеваний при опухолях органов эндокринной системы. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 72-77. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.11

Current Issues in Terminology and Classification of Hereditary Disorders at Endocrine Cancer

Pinsky S.B. ¹, Beloborodov V.A. ¹, Dvornichenko V.V. ^{1,2}, Batoroev Yu.K. ², Vorobev V.A. ¹

¹ Irkutsk State Medical University (ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Vladimir A. Vorobev, email: terdenecer@gmail.com

Abstract

Significant interest in the problem of genetic oncological diseases is due to an increase in the frequency of their detection, existing difficulties of early recognition, disagreements in the clinical and morphological criteria for diagnosis and evaluation of prognostic factors, the absence of generally accepted standards of treatment and objective assessment of their results.

The introduction of new diagnostic technologies into clinical practice (molecular genetic studies, the ability to determine a wide range of hormones and peptides, immunohistochemical determination of general and specific markers, modern methods of topical diagnostics, etc.) allowed us to identify a specific genetic substrate of various types of endocrine organ tumors, previously unknown nosological forms, improve the ability to predict the disease on the preclinical level, to assess their place and importance in the structure of general oncopathology.

The issues of terminology, classification, criteria for the degree of malignancy and prognostic factors of hereditary endocrine diseases are particularly relevant. The article presents and analyzes the modern classification and terminological definitions of this group of diseases. The problem of hereditary endocrine tumor diseases and syndromes associated with neuroendocrine tumors (NETs) and multiple endocrine neoplasia syndromes (MEN-syndromes) has been described. In conclusion, the situation with the study of this problem in the Russian Federation is analyzed.

Key words: endocrine organs, neuroendocrine tumors, MEN-syndrome, hereditary diseases

For citation: Pinsky S.B., Beloborodov V.A., Dvornichenko V.V., Batoroev Yu.K., Vorobev V.A. Current Issues in Terminology and Classification of Hereditary Disorders at Endocrine Cancer. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2), 72-77. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.11

АКТУАЛЬНОСТЬ

Отмечаемый в последние десятилетия повышенный интерес к проблеме генетических онкологических заболеваний объясняется не только несомненным увеличением частоты их выявляемости и существующими трудностями раннего распознавания, но и разногласиями в клинико-морфологических критериях постановки диагноза и оценке прогностических факторов, отсутствием общепринятых стандартов лечения и объективной оценки их результатов.

Достижения мировой медицинской науки в разработке и внедрении в клиническую практику новейших диагностических технологий (молекулярно-генетических исследований, возможности определения широкого спектра гормонов и пептидов, иммуногистохимического определения уровней общих и специфических маркеров, современных методов топической диагностики и др.) позволили установить специфический генетический субстрат различных вариантов опухолей эндокринных органов, выявить новые, ранее неизвестные, нозологические формы, совершенствовать возможности прогнозирования заболевания на доклиническом уровне, оценить их место и значимость в структуре общей онкопатологии.

Актуальность проблемы объясняется также отсутствием унифицированной рубрикации и единой терминологии, отражающей широкий спектр клинико-морфологических вариантов наследственных и семейных синдромов и заболеваний, во многом обусловленных многочисленными постоянно пересматриваемыми биохимическими, клиническими и морфологическими классификациями. Нарушения терминологической преемственности и взаимопонимания между специалистами также создают трудности в своевременной адаптации к этим классификациям, делают невозможным сопоставимость результатов исследований.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Вопросы терминологии, классификации, критериев степени злокачественности и факторы прогноза нашли отражение в многочисленных опубликованных рекомендациях группы экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS), American Joint Committee on Cancer (AJCC), European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), International Agency for Research on Cancer (IARC). Последняя морфологическая классификация "WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs" опубликована в 2017 г. под эгидой IARC [1].

В 7-й главе последней морфологической классификации опухолей эндокринных органов представлены наследственные опухолевые синдромы. В этой классификации, по сравнению с предыдущей, введены три новых синдрома: множественной эндокринной неоплазии типа 4 (МЭН-4), DICER1 и глюкагон клеточная гиперплазия и неоплазия. Классификация наследственных опухолевых синдромов представлена ниже сознательно в оригинальной транскрипции:

- Inherited tumor syndromes
- Introduction
- Multiple endocrine neoplasia type 1
- Multiple endocrine neoplasia type 2
- Multiple endocrine neoplasia type 4
- Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome

- Von Hippel-Lindau syndrome
- Familial paraganglioma-phaeochromocytoma syndromes caused by SDHB, SDHC and SDHD mutations
- Neurofibromatosis type 1
- Carney complex
- McCune-Albright syndrome
- Familial non-medullary thyroid cancer
- Cowden syndrome and PTEN-related lesions
- Familial adenomatous polyposis and APC-related lesions
- Non-syndromic familial thyroid cancer
- Werner syndrome and Carney complex
- DICER1 syndrome
- Glucagon cell hyperplasia and neoplasia

Заслуживает особого внимания представленные во введении 7-й главы данные о наследственных опухолевых синдромах и генах для различных органов эндокринной системы, представленные в таблице 1.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ И СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Проблема наследственных эндокринных опухолевых заболеваний и синдромов тесно связана с нейроэндокринными опухолями (НЭО) и синдромами множественных эндокринных неоплазий (МЭН-синдромы). Большинство наследственных и семейных опухолевых синдромов и заболеваний обусловлены доброкачественными или злокачественными нейроэндокринными опухолями.

Проблема с терминологией уходит своими корнями в более чем вековую историю изучения НЭО. Не вдаваясь в исторический экскурс этой проблемы, следует отметить, что и до настоящего времени сохраняются терминологические разногласия в определении понятий НЭО. В 2000 г. экспертами ВОЗ на основании сходства иммунофенотипа клеток эндокринной и нервной тканей, установленного по экспрессии общих нейроэндокринных маркеров, рекомендован термин «нейроэндокринные опухоли» (НЭО) для обозначения всей группы новообразований из клеток диффузной нейроэндокринной системы [2]. В 2010 г. экспертами ВОЗ предложена новая классификация нейроэндокринных новообразований для пищеварительной системы, в которой общий термин для всех опухолей нейроэндокринного происхождения НЭО заменён новым – «нейроэндокринная неоплазия» (НЭН) [3]. В отечественной и зарубежной литературе и до настоящего времени понятие «НЭН» не является общепризнанным. Для опухолей нейроэндокринной природы чаще используется термин НЭО. Сохраняются терминологические разногласия и в определении понятий «нейроэндокринные» и «эндокринные» опухоли [3–5]. При этом ряд образований эндокринных желёз относят к НЭО (медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, некоторые опухоли гипофиза), в то время как другие (гипофиза, околощитовидных желёз и надпочечников) – к эндокринным опухолям, несмотря на наличие у них ряда общих клинико-морфологических характеристик. Термины «эндокринные опухоли», «опухоли эндокринных органов», «опухоли эндокринной системы», «эндокринная неоплазия» не только широко применяются в клинической практике, но и прочно вошли в название ряда заболеваний и, в частности, «синдромов множественных эндокринных неоплазий» (МЭН-синдромы), происхождение которых

Участие эндокринных органов и генетические изменения при наследованных опухолевых синдромах

Table 1

The involvement of endocrine organs and genetic changes in inherited tumor syndromes

Organ	Neoplastic lesion(s)	Syndromes	Genes		
Pituitary gland	Adenoma; pituitary blastoma in DICER1 syndrome	Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN1		
		Multiple endocrine neoplasia type 4	CDKN1B		
		Carney complex	PRKAR1A		
		McCune-Albright syndrome	GNAS		
Thyroid gland	Papillary carcinoma (rarely, follicular carcinoma)	DICER1 syndrome	DICER1		
		Familial non-medullary thyroid cancer, including Cowden syndrome, familial adenomatous polyposis, non-syndromic familial thyroid cancer, Werner syndrome, Carney complex and DICER1 syndrome	Various, DICER1		
Parathyroid glands	Microadenomatosis	Medullary carcinoma	Multiple endocrine neoplasia type 2		
		Multiple endocrine neoplasia type 1	RET		
		Multiple endocrine neoplasia type 2A	MEN1		
		Multiple endocrine neoplasia type 4	RET		
Paraganglia	Paraganglioma	Multiple endocrine neoplasia type 4	CDKN1B		
		Hyperparathyroidism – jaw tumour syndrome	CDC73 (also called HRPT2)		
		Paraganglioma – pheochromocytoma syndromes, Carney – Stratakis syndrome (paraganglioma and gastrointestinal stromal tumour)	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, MAX, FH, MDH2		
		von Hippel – Lindau syndrome	VHL		
		Multiple endocrine neoplasia type 2A	RET		
		Neurofibromatosis type 1	NF1		
		Paraganglioma-polycythaemia syndrome	EGLN2, EGLN1		
		Pacak-Zhuang syndrome	EPAS1		
		Adrenal glands	Adrenal cortical neoplasm	Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN1
				Carney complex	PRKAR1A
Multiple endocrine neoplasia type 2	RET				
von Hippel-Lindau syndrome	VHL				
Pancreas	Microadenomatosis and neuroendocrine tumour	Paraganglioma – pheochromocytoma syndromes	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, MAX, FH, MDH2		
		Neurofibromatosis type 1	NF1		
		Paraganglioma – polycythaemia syndrome	EGLN2, EGLN1		
		Pacak – Zhuang syndrome	EPAS1		
		Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN1		
		von Hippel-Lindau syndrome	VHL		
Duodenum	Neuroendocrine tumour	Neurofibromatosis type 1	NF1		
		Multiple endocrine neoplasia type 4	CDKN1B		
		Glucagon cell hyperplasia and neoplasia	GCGR		
		Tuberous sclerosis	TSC1, TSC2		
Ovary	Sertoli cell tumour	Neurofibromatosis type 1	NF1		
		Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN1		
Ovary	Sertoli cell tumour	Pacak – Zhuang syndrome	EPAS1		
		DICER1 syndrome	DICER1		

рассматривают исходя из концепции о диффузной нейроэндокринной системе.

НЭО относятся к числу относительно редких новообразований и составляет 0,1–0,5 % от числа всех видов опухолей. Их частота составляет от 1,5 до 6 случаев на 100 тыс. населения [2, 6, 7]. НЭО объединяют гетерогенную группу новообразований различных локализаций,

происходящих из клеток диффузной нейроэндокринной системы, способных продуцировать нейроспецифические гормоны и биогенные амины. В настоящее время диффузная нейроэндокринная система считается общепризнанным регулятором гомеостаза, морфологической основой нейроэндокринной регуляции органов, позволяющей объяснить сложные клинико-морфологические

особенности возникающих гетерогенных опухолей, получивших общее название НЭО. НЭО чаще возникают в бронхолёгочной системе, в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Около 25 % от числа всех НЭО возникают в эндокринных органах (гипофизе, щитовидной, околощитовидных и поджелудочной железах, надпочечниках). Наследственные опухолевые синдромы чаще всего возникают и диагностируются при сочетанном поражении не менее двух эндокринных желёз с развитием МЭН-синдромов.

Под синдромом МЭН понимают группу разрозненных наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности гена и вариабельной экспрессивностью, при которых отмечается синхронное (чаще метахронное) развитие в двух или более органах эндокринной системы доброкачественных или злокачественных опухолей и других гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов [8, 9].

Эти заболевания ранее были известны под разными названиями: «синдром множественных эндокринных опухолей», «эндокринный полиаденоматоз», «множественный эндокринный аденоматоз», «полигландулярный аденоматоз эндокринной системы». В 70-х годах XX столетия после описания Вермером (Wermer) и Сиппем (Sipple) двух новых ранее не известных синдромов, названия этих заболеваний как «множественные эндокринные неоплазии» и аббревиатурой «МЭН» стали общепризнанными.

Основу всех МЭН-синдромов составили два типа: МЭН-1 и МЭН-2. С учётом данных молекулярно-генетических исследований и особенностей клинических проявлений были выделены два сходных варианта синдрома МЭН-2: МЭН-2А и МЭН-2Б, генетическая специфичность которых установлена в 1997 и 1993 гг. соответственно. К чрезвычайно редким относится обнаруженный недавно МЭН-синдром типа 4 (МЭН-4), который впервые представлен в новой классификации 2017 г.

В настоящее время известна генетическая специфичность для каждого варианта синдрома МЭН, обусловленных мутациями гена супрессии опухоли, которые наследуются клетками эндокринных желёз и другими клетками диффузной нейроэндокринной системы и приводят к их опухолевой трансформации. При этом продолжают интенсивные исследования по изучению генетических нарушений и характера герминативных мутаций (приводящих к наследственным заболеваниям) и соматических мутаций (лежащих в основе злокачественных процессов) при синдромах МЭН, для которых характерным является сочетание гормонально активных опухолей в неэндокринных органах. Достижения в расшифровке генетических основ синдромов МЭН послужили началом качественно нового этапа в разработке методов генетического и биохимического семейного скрининга, возможностей прогнозирования развития заболевания на доклинической стадии и определение наследственной предрасположенности, выяснения спектра эндокринных опухолей у ближайших родственников больных.

В современных условиях в структуре МЭН-синдромов принято выделять три классических наиболее изученных и отличных друг от друга варианта: МЭН-1 (синдром Вермера), МЭН-2А (синдром Сиппеля) и МЭН-2Б (синдром Горлина).

МЭН-1 – генетическая детерминированная патология, при которой наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования с высокой степенью пенетрантности и варьирующей экспрессивностью. Развитие синдрома связано с мутациями гена-супрессора опухолевого роста MEN-1 (Menin). Синдром МЭН-1 проявляется синхронным или метахронным развитием аденомы или гиперплазии околощитовидных желёз, доброкачественными или злокачественными опухолями поджелудочной железы, аденомой передней доли гипофиза, реже – опухолями щитовидной железы и коры надпочечников и значительно реже – опухолями желудочно-кишечного тракта, лёгких, вилочковой железы. Выделяют наследственные (85 %) и спорадические (15 %) формы, для которых характерны сходные генетические аномалии. В 10–30 % наследственных случаев МЭН-1 и у 60–80 % пациентов со спорадическим синдромом мутации в гене MEN-1 могут не выявляться, что объясняется мутациями в других генах, которые ещё не идентифицированы [10]. Риск развития заболевания у родственников (первой линии родства) носителя мутантного аллеля составляет 50 %.

Синдром МЭН-2 – аутосомно-доминантный наследственный синдром, генетической основой и маркером является точечная мутация в RET-протоонкогене. Синдром МЭН-2А является наиболее распространённым вариантом (составляет более 75 % всех случаев синдрома МЭН-2) и характеризуется сочетанием медуллярного рака щитовидной железы с амилоидозом её стромы, феохромоцитомы надпочечников и в 20–30 % гиперплазией или аденомой околощитовидных желёз. Различают две клинические формы медуллярного рака щитовидной железы: спорадическую и наследственную. Спорадические составляют около 70 % медуллярных карцином, не имеют чётко выраженного генетического происхождения или характерного типа наследования. Наследственные формы, которые составляют 20–30 % всех случаев (при МЭН-2А – 40 %), относятся к генетическим заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования.

Синдром МЭН-2Б характеризуется сочетанием медуллярного рака щитовидной железы, двухсторонней феохромоцитомы, множественного нейроматоза слизистых, «марфаноидной» структурой тела, нарушением функции кишечника. В отличие от МЭН-2А отсутствуют опухолевые и гиперпластические изменения в околощитовидных железах, а медуллярный рак щитовидной железы возникает раньше (обычно до 10 лет) и протекает более агрессивно.

Синдром МЭН-4 – аутосомальный доминирующий опухолевый синдром, вызываемый герминальной мутацией в гене CDKN1, что приводит к фенотипу сходному с МЭН-1. Характеризуется нейроэндокринными опухолями околощитовидных желёз, гипофиза и поджелудочной железы, но могут развиваться и другие опухоли (bronхов, лёгких, щитовидной железы и надпочечников). Первичный гиперпаратиреоз при МЭН-4 развивается раньше, чем при МЭН-1. Учитывая отсутствие специфического фенотипа, при появлении признаков синдрома МЭН-1 и отсутствии мутации гена RET, пациент должен быть проверен на мутации гена CDKN1.

Идентифицированная генетическая природа ряда известных ранее заболеваний и синдромов, обусловленных сочетанием нейроэндокринных и неэндокринных опухолей различных органов, позволила отнести их к группе наследственных заболеваний под общим названием «МЭН-

синдромы»: нейрофиброматоз 1-го типа (neurofibromatosis type 1, NF-1, болезнь Реклингаузена), синдром Гиппель – Линдау (von Hippel – Lindau, VHL), синдром Мак-Кьюна – Олбрайта (McCune – Albright, MAS), комплекс Карни (Carney complex, CNC), синдром гиперпаратиреоз-опухоль нижней челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT), синдром семейной параганглиомы-феохромоцитомы, обусловленных мутациями в генах SDHB, SDHC и SDHD (familial paraganglioma-phaeochromocytoma syndrome caused by SDHB, SDHC and SDHD mutations).

Указанные выше синдромы, наряду с синдромами МЭН-1, МЭН-2, МЭН-4, группой семейных немедуллярных тиреоидных опухолей (включающих 4 синдрома), DICER1 и синдрома глюкагон клеточной гиперплазии и неоплазии, представлены в 7-й главе классификации 2017 г., посвящённой наследственным опухолевым синдромам. Между тем, в таблице 1, во введении к 7-й главе, приводится ещё 4 синдрома, не вошедших в классификацию: Карни – Стратакиса (Carney – Stratakis), обусловленного опухолевым поражением параганглиев, парагангиома-полициитемия (paraganglioma-polycythaemia) при опухолях параганглиев и феохромоцитоме, туберозный склероз (tuberous sclerosis) при микроаденомах и нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, Пак-как – Жуанг (Pacak – Zhuang) при опухолях параганглиев и нейроэндокринных опухолях двенадцатиперстной кишки.

В связи с этим следует отметить, что в зарубежной литературе имеется достаточно много сообщений о редких или нетипичных генетически обусловленных вариантах синдрома МЭН, для которых характерно различное сочетание как эндокринных опухолей с потенциальными и/или продуцирующими различные гормоны, так и образований в неэндокринных органах и тканях. Эти варианты синдрома МЭН не представлены в последней классификации 2017 г.

Ещё в 1998 г. J. Carney справедливо заметил, что наряду с общепризнанными синдромами МЭН на основе выявленных других сочетаний эндокринных (и даже неэндокринных) опухолей не исключено появление понятий о новых МЭН-синдромах. Генетические исследования в поисках генов, мутации в которых могут быть причиной развития наследственных форм заболеваний, позволили в последнее десятилетие выявить различные новые варианты, характеризующиеся наличием основных признаков классических синдромов МЭН с некоторыми вариациями. Появилось новое понятие – МЭН-подобные (MEN-like) заболевания [11].

Заслуживает внимания возможность сочетания известных классических МЭН-синдромов с другими заболеваниями и синдромами. Так, в литературе описаны два варианта синдрома МЭН-2А: МЭН-2А (CLA) с кожным лишайным амилоидозом и МЭН-2А в сочетании с болезнью Гиршпрунга.

Несомненно, каждое наблюдение атипичного синдрома МЭН представляет интерес в плане этиологии и морфогенеза спорадических и семейных наследственных форм этого синдрома. Большинство из них относится к числу наследственных заболеваний, которые передаются по аутосомно-доминантному, с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, типу наследственности. Каждый вариант синдрома МЭН имеет свой генетический «субстрат». Вместе с тем генетическая специфичность каждого из вариантов синдрома МЭН не абсолютна, стро-

гая генетическая обусловленность их в определённой степени условна, подтверждением чего могут служить различные атипичные сочетания дисплазий. Дифференциальная диагностика этих вариантов возможна при генетическом скрининге известных мутаций, приводящих к наследственным вариантам синдромов МЭН.

Данные генетических исследований позволили выявить наличие различных вариантов синдромов МЭН-1 и МЭН-2, которые в той или иной степени имитируют эти классические синдромы наличием некоторых основных признаков с различными характерными вариациями. В зарубежной литературе некоторые варианты описаны как МЭН-подобные синдромы, генетические особенности которых были установлены значительно позднее. При генетических исследованиях некоторых «новых» МЭН-синдромов было установлено, что они вызваны мутациями тех же генов, что и классические синдромы. Но в большинстве случаев причинами МЭН-подобных синдромов явились другие гены. В настоящее время наиболее изучены генетические основы наследственных синдромных вариантов, ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом и аденомой гипофиза, которые не вошли в классификацию 2017 г.

К отдельным генетически обусловленным синдромным вариантам, ассоциированным с первичным гиперпаратиреозом, наряду с синдромами МЭН-1, МЭН-2, МЭН-4 и гипертиреоз-опухолью нижней челюсти (HPT-JT), относят семейный изолированный гиперпаратиреоз (FIN), семейную гипокальциемическую гиперкальциемию (FHH), семейную гиперкальциемию с гиперкальциемией (ADMH), тяжёлый гиперпаратиреоз новорождённых (NSHPT).

К наследственным синдромам, ассоциированным с аденомами гипофиза, наряду с синдромами МЭН-1, МЭН-4, Карни-комплексом, синдромом Мак-Кьюна-Олбрайта, DICER1, относят семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA), пролактиновый вариант МЭН-1 (MEN-1 Burin), общим признаком которых считается отсутствие мутации в гене МЭН-1 [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует сказать, что в отечественной литературе только в последние годы стали появляться немногочисленные публикации с единичными собственными наблюдениями, посвящённые пока малоизвестным в нашей стране редким и МЭН-подобным синдромам. В современных условиях для раннего (доклинического) распознавания наследственных форм синдрома МЭН важнейшим методом в комплексной диагностике является молекулярно-генетическое тестирование с применением ДНК-анализа мутаций соответствующих генов у пациента и его ближайших родственников. При отсутствии реальных возможностей для генетической диагностики семейных форм следует максимально использовать метод клинико-генеалогического анализа случаев заболевания в семье и клинико-лабораторное обследование ближайших родственников. Только эти методы дают возможность предположить и своевременно диагностировать наследственные формы синдромов и заболеваний.

Следует отметить, что в диагностике нейроэндокринных опухолей в настоящее время особое значение придаётся морфологическим методам исследования. Методами молекулярной морфологии, в первую очередь методами иммунофенотипирования, возможно точное

определение не только онконологической единицы, но нередко и её функциональной активности. Правильно оформленное заключение патолога с указанием гистотипа опухоли, клеточного фенотипа, пролиферативной активности и TNM-стадирования, позволяет стандартизировать подходы к лечению, проводить мониторинг остаточной опухоли и прогнозировать течение заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC press; 2017.
2. Solcia E, Kloppel G, Sobin L. *Histological typing of endocrine tumours*. New York: Springer; 2000.
3. Bosman F, Conneiro F, Hruban R, Theise N. *WHO Classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC press; 2010.
4. Кубышкин В.А., Кочатков А.В., Константинова М.М., Кригер А.Г. Нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы: терминология, классификация и стадирование. *Хирургия*. 2012; (6): 4-8.
5. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(3): 300-313. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ce1447
6. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Корсакова Н.А. Проблемы и достижения в современной морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей: собственный опыт. В: Калинин А.П., Стяжкина С.Н. (ред.) *Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XVIII Российского симпозиума с международным участием*. Ижевск: ИГМА; 2009; 69-71.
7. Гуревич Л.Е., Делекторская В.В. Перспективы пересмотра гистологических классификаций нейроэндокринных опухолей. *Современная онкология*. 2014; (3): 86-90.
8. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В. *Множественные эндокринные неоплазии*. Новосибирск: Наука; 2012.

9. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В., Батороев Ю.К. *Нейроэндокринные опухоли*. Новосибирск: Наука; 2016.
10. Falchetti A, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type I variants and phenocopies: more than a nosological issue? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5): 1518-1520. doi: 10.1210/jc.2009-0494
11. Agarwal SK. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Horm Res*. 2013; 41: 1-15. doi: 10.1159/000345666

REFERENCES

1. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC press; 2017.
2. Solcia E, Kloppel G, Sobin L. *Histological typing of endocrine tumours*. New York: Springer; 2000.
3. Bosman F, Conneiro F, Hruban R, Theise N. *WHO Classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC press; 2010.
4. Kubyshev VA, Kochatkov AV, Konstantinova MM, Kriger AG. The terminology, classifications and staging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Khirurgiia*. 2012; (6): 4-8. (In Russ.)
5. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(3): 300-313. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ce1447
6. Gurevich LE, Kazanceva IA, Korsakova NA. Problems and achievements in modern morphological diagnosis of neuroendocrine tumors: own experience. In: Khalinin AP, Styazhkhina SN. (eds.) *Sovremennye aspekty khirurgicheskoy endokrinologii. Materialy XVIII Rossiyskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem*. Izhevsk: IGMA; 2009; 69-71. (In Russ.)
7. Gurevich LE, Delektorskaya VV. Prospects for the revision of histological classifications of neuroendocrine tumors. *Sovremennaya onkologiya*. 2014; (3): 86-90. (In Russ.)
8. Pinskiy SB, Beloborodov VA, Dvornichenko VV. *Multiple endocrine neoplasia*. Novosibirsk: Nauka; 2012. (In Russ.)
9. Pinskiy SB, Beloborodov VA, Dvornichenko VV, Batoroev YK. *Neuroendocrine tumors*. Novosibirsk: Nauka; 2016. (In Russ.)
10. Falchetti A, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type I variants and phenocopies: more than a nosological issue? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5): 1518-1520. doi: 10.1210/jc.2009-0494
11. Agarwal SK. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Horm Res*. 2013; 41: 1-15. doi: 10.1159/000345666

Сведения об авторах

Пинский Семен Борисович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии и анестезиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2507-0641>

Белобородов Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии и анестезиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bva555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Дворниченко Виктория Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующая кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: irkmapo@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1777-5449>

Батороев Юрий Климентьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: irkmapo@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5902-0274>

Воробьев Владимир Анатольевич – ассистент кафедры общей хирургии и анестезиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: terdenecer@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Information about the authors

Semen B. Pinskiy – Dr. Sc. (Med.), Professor of the General Surgery and Anesthesiology Department, Irkutsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-2507-0641>

Vladimir A. Beloborodov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the General Surgery and Anesthesiology Department, Irkutsk State Medical University, e-mail: bva555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Victoria V. Dvornichenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Oncology Department, Irkutsk State Medical University, e-mail: bva555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1777-5449>

Yuri K. Batoroev – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Pathology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: irkmapo@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5902-0274>

Vladimir A. Vorobev – Assistant of the General Surgery and Anesthesiology Department, Irkutsk State Medical University, e-mail: terdenecer@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Статья получена: 29.11.2018. Статья принята: 04.03.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 29.11.2018. Accepted: 04.03.2019. Published: 26.04.2019.