

Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
«Российский  
онкологический научный  
центр имени Н.Н. Блохина»  
РАМН, Москва

# РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОБУСЛОВЛЕННОСТЬ, ГЕТЕРОГЕННОСТЬ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ

Т.П. Казубская

*Семейный рак щитовидной  
железы может  
встречаться как в виде  
отдельного заболевания,  
так и входить в состав  
клинических проявлений  
более комплексных  
наследственных  
опухолевых синдромов*

## Гены, мутации которых приводят к развитию злокачественных новообразований

Доказательства генетической основы рака и понимание механизмов превращения нормальных клеток в опухолевую были получены с помощью молекулярно-генетических исследований, которые показали, что в основе развития злокачественной опухоли лежит накопление множества соматических мутаций в геноме клетки. Главная роль в злокачественной трансформации клетки принадлежит: 1. протоонкогенам, которые в норме осуществляют контроль клеточной пролиферации, дифференцировки, морфогенеза, раннего развития опухоли. В случае структурно-функциональных изменений этих генов их принято называть онкогенами; 2. генам-супрессорам, которые в норме тормозят активность протоонкогенов, действуя как альтернативный вариант по отношению к онкогенам, поэтому их иногда называют антионкогенами. Гены-супрессоры кодируют регуляторные белки и участвуют в регуляции клеточного деления, и в случае инактивации или отсутствия такого гена (генов) может возникнуть бесконтрольное деление клетки.

Изучение биохимической функции генов позволило Кинзлеру и Фогельштейну в 1997 году классифицировать гены-супрессоры опухолевого роста и распределить их на группы: гены «хранителей клеточного цикла» (gate-keepers) и гены «общего контроля» (caretakers). Мутации или структурные изменения, ведущие к нарушению функции генов «хранителей клеточного цикла», предрасполагают к развитию опухоли. Для развития опухоли необходимо повреждение (мутация или функциональная инактивация) оставшегося (интактного) аллеля гена. Дефекты «генов общего контроля» приводят к увеличению частоты мутаций, то есть к нестабильности генома.

В зависимости от того, в какой клетке произошла первоначальная мутация, половой или соматической, рак может быть наследственным и ненаследственным. В генетически детерминированных неоплазиях герминальная мутация одной копии гена происходит в половой клетке одного из родителей, передается потомку и будет выявляться во всех клетках его организма. Это носительство мутации, которое можно выявить в клетках периферической крови. Для возникновения опухоли необходима потеря функции второй неповрежденной копии этого гена-супрессора, что является причиной нарушения функции гена и последующей злокачественной трансформации. В отличие от генов-супрессоров для протоонкогенов достаточно мутации в одной копии гена, чтобы превратить его в трансформирующий онкоген и быть причиной развития неоплазии. Сложность в том, что дефект в одном гене может быть причиной развития только некоторых опухолей, как, например, ретинобластомы или медуллярного рака при синдромах множественных эндокринных неоплазий 2 типа. Для развития большинства злокачественных новообразований, как упоминалось выше, необходима аккумуляция генетических нарушений, т.е. дополнительных соматических мутаций. С генетической точки зрения главными особенностями неоплазий являются клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность, а для так называемых мультифакториальных злокачественных опухолей – существование их наследственных и ненаследственных форм без четких границ [1]. Выявление лиц с высоким риском развития рака и диагностика предрасположенности к его разви-

тию лежат в основе ранней диагностики и профилактики злокачественных опухолей.

### Рак щитовидной железы (РЩЖ)

Из-за отсутствия надежных диагностических тестов, позволяющих дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания щитовидной железы, РЩЖ до сих пор является проблемой в онкологии. Большинство вариантов этого заболевания обнаруживается в виде узлов, которые в 35% случаев существуют в субклинической форме, количество которых, как известно, увеличивается с возрастом. На развитие РЩЖ влияют многие факторы, основными из которых, являются узловые образования в щитовидной железе, ионизирующая радиация, генетические факторы и возраст, поскольку он является биологической детерминантой процесса малигнизации. Малигнизацию тиреоидного эпителия связывают с йодной недостаточностью и повышенной концентрацией тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ). Считается, что наиболее чувствительны к радиации пролиферирующие клетки, поэтому риск возникновения рака наиболее высок у детей, проживающих в районах с недостаточным содержанием йода.

РЩЖ включает две основные группы неоплазий. Первая группа имеет фолликулярно-клеточное происхождение и составляет большинство опухолей этой локализации. Вторая группа имеет парафолликулярное (С-клеточное) происхождение, составляет только 5-10% от всех РЩЖ, и патоморфологически это медулярный РЩЖ (МРЩЖ) [2]. Фолликулярно-клеточный РЩЖ (ФКРЩЖ) в зависимости от патоморфогенеза опухоли подразделяют на четыре основные формы: дифференцированный фолликулярно-клеточный РЩЖ (ДФКРЩЖ) (папиллярный рак и фолликулярный рак), низкодифференцированный и недифференцированный (анапластический рак). Клинически и морфологически ДФКРЩЖ наиболее трудно дифференцировать от других доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы, и примерно у 80% пациентов с узлами в щитовидной железе выполняется неадекватная тиреоидэктомия [3]. Наиболее близкими к решению диагностических задач являются генетические исследования.

### Семейные формы ФКРЩЖ и их наследственные варианты

Возможно, из-за чрезвычайной гетерогенности ФКРЩЖ и относительно невысокой распространенности о существовании наследственных форм этого заболевания в литературе известно мало. Только в последнее десятилетие на основании данных эпидемиологических исследований было показано, что от 3,2% до 6,2% этого рака имеет семейное происхождение [4, 5]. Обычно в семьях удается выявить от 2-х до 4-х случаев заболевания, но имеются данные о существовании поражения до 8 родственников в одной семье, при этом другие члены семьи могут иметь доброкачественные заболевания щитовидной железы [6, 7]. Как оказалось, ФКРЩЖ семейно-

го происхождения включает гетерогенную группу заболеваний, в которых РЩЖ может сегрегировать в семьях как основное заболевание или может быть компонентом наследственных синдромов. Различный характер клинических проявлений семейного ПРЩЖ (СПРЩЖ) позволил выделить несколько типов наследственных форм этого заболевания. Семьи, где наблюдается поражение только ткани щитовидной железы, без других патологических изменений, отнесены к синдрому СПРЩЖ. Для этого типа наследственного ПРЩЖ был определен регион на хромосоме 2q21, включающий потенциальный ген, ответственный за его развитие (табл. 1) [8].

Семьи, где родственники 1-й степени родства поражаются ПРЩЖ и папиллярным раком почки (ПРП) и/или при этом ПРЩЖ и ПРП может быть поражен один индивидуум, отнесен к СПРЩЖ, ассоциированному с ПРП. Гистологически РЩЖ имеет типичный папиллярный вариант, и в семье могут встречаться неоплазии других локализаций. Потенциальный ген картирован на хромосоме 1q21 [8].

Семейная форма ПРЩЖ, при которой ЩЖ поражается мультицентрическими опухолями и множественными аденоматозными узлами с онкоцитарными изменениями (оксифилией) и без таковых, отнесена к наследственному СПРЩЖ с онкоцитарными изменениями. Ген, ответственный за развитие опухолей ЩЖ с онкоцитарными изменениями, локализован на хромосоме 19p13.2 [9]. Другой вариант наследственного ПРЩЖ ассоциирован с синдромом семейного многоузлового зоба. Этот синдром характеризуется поражением щитовидно железы родственников в семье множественными доброкачественными узлами, с высоким злокачественным потенциалом. Для этого семейного типа ПРЩЖ отмечена наибольшая агрессивность течения заболевания по сравнению со спорадическим [10, 11]. Ген (MNG1) синдрома множественного семейного зоба с ПРЩЖ картирован на хромосоме 14q.32 (табл. 1) [12].

Из представленных данных видно, что папиллярный РЩЖ является преобладающим как в спорадических случаях ФКРЩЖ, так и в семейных наследственных синдромах. Окончательные критерии для выделения наследственных форм СПРЩЖ продолжают обсуждаться. Тем не менее, во многих исследованиях было показано, что клиническими особенностями проявления семейных форм заболевания, по сравнению со спорадическим, являются более раннее начало развития РЩЖ, мультифокальный и билатеральный характер роста, раннее метастазирование и склонность к рецидивам. По нашим собственным данным у членов семьи с СПРЩЖ заболевание также имело более тяжелый фенотип. Причем возраст развития ПРЩЖ последующего поколения был много моложе по сравнению с предыдущим и в среднем оказался на 9 лет моложе по сравнению с общей выборкой больных. Кроме того, было отмечено, что в некоторых семьях чем в более молодом возрасте у больного проявлялось заболевание, тем более агрессивно и с большим числом рецидивов оно протекало [11]. Однако данные о

Таблица 1.

## Наследственные варианты семейного ПРЦЖ

Показатель	Заболевания у родственников в семье, определяющие синдром	Гены/их локализация
Синдром СПРЦЖ	ПРЦЖ	Неизвестен/ 2q21
СПРЦЖ ассоциированный с папиллярным раком почки (ПРП)	ПРЦЖ и ПРП	Неизвестен/ 1q21
СПРЦЖ с онкоцитарными изменениями	Папиллярный рак с онкоцитарными изменениями	Неизвестен/19p13.2
Синдром множественного семейного зоба с ПРЦЖ	Множественные доброкачественные узлы в ЩЖ и ПРЦЖ	Неизвестен/14q.32.

более агрессивном течении семейного ПРЦЖ в литературе дискутируются до сих пор [13].

В большинстве описанных семейных случаев ПРЦЖ обнаруживалась ассоциация с аутосомно-доминантным наследованием, но строгой генетической основы для выделенных наследственных вариантов РЦЖ пока не установлено. Как видно из таблицы 1, потенциальные гены, ответственные за семейные формы ПРЦЖ, локализованы в 4-х разных хромосомных регионах. Было предположено, что ФКРЦЖ как комплексное заболевание может включать общие генетические варианты низкопенетрантных генов, которые, взаимодействуя между собой и факторами внешней среды, могут влиять на индивидуальную восприимчивость к развитию рака [14, 15].

Ген, ответственный за семейную предрасположенность к ПРЦЖ, пока не идентифицирован. Однако по данным многих авторов степень риска развития аналогичной формы рака для родственников в 8,6-10,3 раз выше, чем при спорадических формах, что свидетельствует в пользу моногенного типа наследования семейных форм ПРЦЖ [4, 16, 17]. Эти данные получили подтверждение в разных популяционных исследованиях, где также было обнаружено, что риск заболеть РЦЖ еще выше, если этим заболеванием поражаются оба родителя; интересно, что для мужчин риск увеличивался трехкратно [4, 5].

### Наследственно синдромы, компонентом которых является папиллярный и фолликулярный РЦЖ

Генетически детерминированный ДФКРЦЖ может быть также компонентом наследственных синдромов, большинство из которых ассоциированы с развитием гамартоматозных образований, возникающих в тканях эктодермального, мезодермального и энтодермального происхождения. Наиболее известным из таких синдромов с повышенным риском развития ФРЦЖ и ПРЦЖ является синдром Cowden. При этом синдроме фиброаденомы, кисты молочных желез с высоким риском малигнизации (25-50%), обнаруживаются у 75% женщин, частой является гипертрофия молочных желез [18]. Для синдрома характерны папилломы, ангиомы, липомы, полипы желудочно-кишечного тракта. Доброкачественные заболевания ЩЖ, включая зоб, встречаются у 50-70% больных. От 5 до 10% фолликулярного РЦЖ развивается из предшествующих фолликулярных аденом ЩЖ. Допол-

нительными признаками являются гиперпаратирозидизм, опухоли нервной системы, рак эндометрия, макроцефалия, умственная отсталость. Причиной синдрома Cowden является мутация в гене *PTEN* (хромосома 10q22-24). Однако герминальная мутация в гене *PTEN* обнаруживается только у 5% семей, включающих сочетание РЦЖ и рака молочной железы [19]. Примечательным является то, что носители этой мутации имеют высокий риск развития ФРЦЖ и ПРЦЖ, рака молочной железы (для мужчин и женщин) и эндометрия. Как оказалось, ген *PTEN* участвует в регуляции развивающейся и зрелой нервной ткани, что, по-видимому, и обуславливает вовлечение нервной ткани в этот синдром [20].

Семейным аденоматозный полипоз (САП) и его подтип синдром Гарднера – также гамартоматозно-опухолевые синдромы, при которых ПРЦЖ встречается примерно у 1-3% пациентов. Классические признаки синдромов: аденоматоз тонкой, толстой кишки, желудка, кожные фибромы и эпидермоидные кисты. В большинстве случаев РЦЖ в сочетании с этими синдромами мультифокальный и в 95% гистологически является типичным папиллярным раком с крибриформными структурами. По данным многих авторов этот вариант ПРЦЖ имеет хороший прогноз [21, 22].

Интересно, что при САП наблюдается выраженный половой диморфизм (соотношение женщины/мужчины – 1/10), причем чаще поражаются женщины молодого возраста между 20-30 годами. Эти особенности указывают на необходимость периодического обследования толстой кишки у больных молодого возраста, пораженных раком щитовидной железы, с целью выявления кишечного аденоматоза. И, наоборот; у пациентов с семейным полипозом толстой кишки рекомендуется тщательное обследование щитовидной железы [22].

Предрасположенность к САП вызывается герминальной мутацией в гене *APC* (хромосома 5q21). У 87,5% пациентов с герминальной мутацией в гене *APC* и ПРЦЖ мутация этого гена обнаруживается в экзоне 15, кодоны (463-1387), с изменениями в которых ассоциирована врожденная гипертрофия эпителия сетчатки глаза [22, 23]. Интересным является и тот факт, что при этом варианте ПРЦЖ биаллельной инактивации гена *APC* в соматических клетках опухолей ЩЖ в большинстве изучений обнаружено не было, но часто выявлялась онкогенная активация специфически перестроенной формы гена *RET* – это химерный онкоген *RET/PTC* (табл. 2) [21, 24].

Примером другого синдрома с наследственной предрасположенностью к ДФКРЩЖ является синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1). Этот доминантно наследуемый мультиопухолевый синдром включает в себя комбинацию более 20 различных эндокринных и нейроэндокринных опухолей. С практической стороны, для определения МЭН1 используют спектр опухолей, при котором наиболее часто (до 90% случаев) поражаются паращитовидные железы, поджелудочная железа (80%), гипофиз (60%), надпочечники (35%) и щитовидная железа (25%). При этом РЩЖ может быть папиллярным, фолликулярным, но никогда не бывает медуллярным. Типичной эндокринопатией при МЭН1 является первичный гиперпаратиреоидизм. Киническими критериями для диагностики МЭН1 являются наличие у пациента 2-х из 4-х главных, относящихся к синдрому эндокринных опухолей: аденома паращитовидных желез, опухоль поджелудочной железы, опухоль гипофиза. Признаки заболевания зависят от наличия гормоно-продуцирующих опухолей. Синдром МЭН1 вызывается инактивирующей мутацией в гене *MEN1* (хромосома 11q13). На значительную роль этого гена в канцерогенезе синдрома указывают такие изменения, как потеря гетерозиготности хромосомы 11q13 в опухолях поджелудочной железы, гипофиза и паращитовидных опухолях пациентов с МЭН1 и в спорадическом ФРЩЖ [19, 25, 26]. В семейных случаях у пациентов с герминальными мутация-

ми гена *MEN1* аденомы паращитовидных желез и ангиофибромы почти всегда доброкачественные, в то время как опухоли кишечника, поджелудочной железы и карциноидные опухоли чаще злокачественные [18].

Кроме того, ДФКРЩЖ с большой частотой встречается при других синдромах, к которым относится комплекс Carney (табл. 2). Это заболевание характеризуется доминантным наследованием, множественными пигментными пятнами на коже и слизистых, аденомами гипофиза, гипертрофией надпочечников, множественными аденомами ЩЖ. У 15% больных этим заболеванием развивается как ФРЩЖ, так и ПРЩЖ [27].

Синдром Вернера, или прогерия, аутосомно-рецессивное наследуемое состояние, проявляется в третьем-четвертом десятилетии жизни симптомами преждевременного старения: выраженной атрофией кожи, катарактой, гипофункцией желез. У 10% больных развиваются фибросаркомы, остеомы, доброкачественные опухоли ЩЖ, рак паренхиматозных органов – печени, ПРЩЖ, ФРЩЖ (14%) и анапластический РЩЖ (2%) [28].

В таблице 1, 2 представлены синдромы, ассоциированные с повышенным риском развития ДФКРЩЖ. При изучении этих синдромов видно, что папиллярный РЩЖ, возможно из-за своей наибольшей распространенности, является основным компонентом семейных наследственных форм этого заболевания. Однако, как это видно из таблицы 2, ФРЩЖ чаще ассоциирует с моногенно на-

Таблица 2.

Наследственные синдромы, ассоциированные с папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы

Синдромы	Ассоциированные опухоли	Заболевания ЩЖ	Тип гена	Гены и их локализация
Синдром Cowden.	Рак молочной железы, эндометрия	ФРЩЖ, ПРЩЖ, доброкачественные заболевания, аденомы, зоб ЩЖ	TS	PTEN (phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate), 10q22-24
Семейный полипоз толстой кишки (САП) и его подтип-синдром Гарднера	Рак тонкой, толстой кишки, желудка	Типичный ПРЩЖ с крибриформными структурами	TS	APC (Adenomatous Polyposis of the Colon) 5q21
Синдром МЭН 1	Аденомы паращитовидных желез, опухоли поджелудочной железы, гипофиза и др.	ПРЩЖ, ФРЩЖ	TS	MEN1 (множественная эндокринная неоплазия), 11q13
Комплекс Carney	Хондрома легких, лейомиома пищевода, опухоль надпочечников, аденомы гипофиза, миксомы, шванномы, эндокринные опухоли яичек	ФРЩЖ, ПРЩЖ, анапластический РЩЖ		PRKAR1-x 2q16,17q23
Синдром Вернера или прогерия	Саркомы мягких тканей, остесаркомы, меланомы	ФРЩЖ, ПРЩЖ		WRN, 8p11-p12, признаки хромосомной нестабильности (делеции, транслокации, инверсии)

Примечание: TS – ген-опухолевый супрессор.

Таблица 3.

Основные клинические признаки и их частота при наследственном МРЩЖ

Основные клинические признаки синдромов	МЭН2А	МЭН2Б	СМРЩЖ
С-клеточная гиперплазия	100%	100%	100%
Феохромоцитома	10-60%	50%	-
Гиперпаратирозит, гиперплазия, аденомы	10-30%	-	-
Слизистые невриномы	-	70-100%	-
Кишечные невриномы	-	60-90%	-
Морфаноподобное телосложение	-	100%	-
Типичный возраст развития заболевания МРЩЖ	10	2	30

следуемыми синдромами по сравнению с ПРЩЖ. И только при комплексе Carney был выявлен анапластический РЩЖ.

Для большинства синдромов, объединенных в одну диагностическую категорию – синдромы гамартом, связь ДФКРЩЖ с функцией главных генов, ответственных за эти фенотипические проявления, не ясна и нет доказательств его независимого происхождения при этих синдромах. Поиск генов, ответственных за семейный ПРЩЖ, продолжается. Поскольку в спорадических ПРЩЖ соматические мутации в гене *BRAF* выявляются с высокой частотой (40%), была предпринята попытка обнаружить герминальную мутацию в этом гене в группе из 40 больных с СПРЩЖ. Однако никаких мутаций или других изменений в этом гене выявлено не было [29].

Из-за меньшей агрессивности ПРЩЖ по сравнению с медулярным РЩЖ и невозможности с помощью ДНК диагностики установить абсолютный статус пораженности родственников целесообразность активного скрининга при этих синдромах экономически не оправдана. Тем не менее, в развитии ПРЩЖ и ФРЩЖ генетические факторы играют существенную роль, а гетерогенная природа этого заболевания предполагает изучение семейного анамнеза этих больных. При наличии в семье повторных случаев ПРЩЖ и ФРЩЖ и/или доброкачественных заболеваний ЩЖ для родственников риск развития аналогичного заболевания повышен. Поэтому для членов таких семей рекомендуется УЗИ каждые 5 лет, начиная с 10-15-летнего возраста или на 5-8 лет моложе возраста диагностики РЩЖ в семье.

### Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), наследственные синдромы

Вторая группа заболеваний ЩЖ – медулярный МРЩЖ. Это нейроэндокринная опухоль, образующаяся из С-клеток щитовидной железы, которые являются производными неврального гребня и продуцируют большое количество кальцитонина. Впервые С-клеточное происхождение гистогенеза этой опухоли было определено в 1966 году [30]. Выделяют два основных клинических типа МРЩЖ: спорадический МРЩЖ, который составляет около 7% всех РЩЖ, и наследственный – около 30% от всех случаев этого рака. Для наследственного МРЩЖ харак-

терен широкий клинический полиморфизм проявления заболевания. Такие признаки, как возраст развития и тяжесть течения заболевания, связь с другими доброкачественными и злокачественными опухолями, позволили выделить три доминантно наследуемых типа МРЩЖ: семейный медулярный рак щитовидной железы (СМРЩЖ) и два типа синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) тип 2А и тип 2Б.

При СМРЩЖ единственным проявлением является МРЩЖ, который, как правило, двусторонний, имеет мультицентрический рост и поражает две доли ЩЖ, тогда как при спорадическом МРЩЖ опухоль монофокусная и поражает одну долю ЩЖ. Гиперплазия С-клеток щитовидной железы в рамках этого синдрома расценивается как изменение, предшествующее развитию медулярного рака [19]. МРЩЖ проявляется в более позднем возрасте по сравнению с МЭН2А и МЭН2Б, имеет относительно благоприятный прогноз.

Синдром МЭН2А (синоним – синдром Сиппла). Медулярный РЩЖ является первым признаком проявления синдрома. Для больных с МЭН2А помимо мультифокального МРЩЖ опухолью (чаще доброкачественной) поражается мозговое вещество надпочечников. Феохромоцитома диагностируется у 10-50% больных, половина из них двусторонние, поражение второго надпочечника происходит через несколько лет. Иногда феохромоцитома локализуется ретроперитонеально [31]. Гиперплазия и аденомы паращитовидных желез при этом синдроме встречаются от 20% до 30% и развиваются медленно. Возраст развития заболевания МРЩЖ варьирует, к 13 годам заболеваемость составляет 25%, возрастает до 70% к 70 годам жизни. Иногда у членов семьи с МЭН2А выявляются болезнь Гиршпрунга и [32] и лихеноидный амилоидоз кожи [33] (табл. 3).

Синдром МЭН2Б (синоним – синдром невром слизистых оболочек) имеет четкие, легко распознаваемые фенотипические проявления, включает пороки развития скелета и зрения, невромы конъюнктивы, слизистых оболочек губ и щек, пищеварительного и урогенитального тракта [31, 34]. При этом типе синдрома такие признаки, как невриномы долихосигма, марфаноподобное телосложение, встречаются уже в первый год жизни, позволяя диагностировать заболевание в возрасте до года. Если такие признаки выражены нечетко, диагноз устанавли-

Таблица 4.

Мутации в гене *RET* ассоциирующие с риском МРЩЖ и связанный с ними рекомендуемый возраст профилактического удаления ЩЖ

RET-мутации (пораженный кодон)	МЭН2	Оценка риска МРЩЖ/ Возраст профилактической тиреоидэктомии
321,515,533,600,603, 606, 635,649, 666,768,776, 790, 791, 804,819,833,844,861, 891 и 912	СМРЩЖ	Риск умеренно высокий/ От 5 до 10 лет (или при повышении уровня кальцитонина )
609, 611, 618, 620, 630,631	МЭН2А/ СМРЩЖ	Риск высокий/ До 5 лет
634	МЭН2А	Риск высокий/ До 5 лет
918 и 883	МЭН2Б	Риск самый высокий/ Первые месяцы жизни

вается с выявлением МРЩЖ. По сравнению с другими синдромами МРЩЖ при МЭН2Б возникает гораздо раньше (до 5-летнего возраста) и протекает более агрессивно (табл. 3).

### Молекулярная диагностика МЭН 2 типа и генетическое консультирование больных МРЩЖ

Причиной развития наследственных форм МРЩЖ является мутация в гене *RET* (*RE-arranged during Transfection*), локализуемая на длинном плече хромосомы 10 (10q11.2). Этот ген был открыт в 1987 году, а к 1993 году были описаны герминальные мутации в гене *RET* ассоциированные с синдромами МЭН2А, МЭН2Б и СМРЩЖ [35, 36, 37, 38]. С тех пор идентификация мутаций в гене *RET* включена в стратегию медико-генетического консультирования. Протоонкоген *RET* включает 21 экзон и кодирует структуру рецептора тирозинкиназы [39]. Продуктами гена *RET* являются тирозинкиназы рецепторного типа (полипептиды, состоящие из 1072-1114 аминокислот), которые участвуют в контроле пролиферации, миграции и/или дифференцировке клеток неврального гребня [40, 41]. Этот мембранно-ассоциированный рецептор включает большой лиганд-связывающий экстраклеточный домен, гидрофобный трансмембранный домен и цитоплазматический домен с тирозинкиназной активностью. Экстраклеточный домен *RET*-белка содержит цистеин-обогащенную область (в непосредственной близости от трансмембранного домена) [40]. Мутации приводят к замене цистеина на другую аминокислоту в указанных доменах, что превращает нормальный протонкоген *RET* в доминантный трансформирующий онкоген. В отличие от генов-супрессоров для развития рака достаточно мутации в одном аллеле (копии) этого гена.

Важной оказалась частота встречаемости мутаций. У 98% семей с синдромом МЭН2А мутации в гене *RET* выявляются в экстраклеточном домене этого гена, в одном из кодонов: 609, 611, 618, 620, 630 (экзон 10) и 634 (экзон 11) [42]. Кроме того, наиболее частая мутация при МЭН2А локализуется в кодоне 634 и встречается в 80% этого синдрома. В половине СМРЩЖ мутации обнару-

живаются в кодонах 618 и 620. Более редкие герминальные мутации встречаются в кодонах: 768, 790, 791 (экзон 13), 804, 844 (экзон 14), 891 (экзон 15), которые кодируют структуру внутриклеточного домена рецептора тирозинкиназы [43, 44]. Мутация в кодоне 918 (экзон 16), в результате которой происходит замена метионина на треонин, ассоциируется с наиболее агрессивной формой МРЩЖ и обнаруживается у 95% больных с синдромом МЭН2Б [36]. Примечательно еще и то, что у больных с МЭН2Б эта мутация часто является *de novo*, и как оказалось, наследуется от отца [45]. При МЭН2Б обнаружены и более редкие мутации, приводящие к изменению структуры внутриклеточного домена, и локализованы в кодоне 883 (экзон 15) [46].

Международный консорциум анализа *RET* мутаций на основе изучения 477 семей с МЭН 2 типа выявил статистически значимую ассоциацию между мутацией в кодоне 634 гена *RET* и наличием феохромоцитомы и гиперпаратиреоидита [43].

Таким образом, молекулярно-генетические изучения гена *RET* обнаружили, что клинический полиморфизм МРЩЖ обусловлен разным положением точковой мутации в одном из цистеиновых кодонов этого гена. Это позволило установить связь между генотипом и тяжестью проявления заболевания. К настоящему времени мутации гена *RET* изучены в достаточной мере, чтобы дать более точный прогноз течения заболевания у больных наследственными формами МРЩЖ и предоставить возможность классифицировать риск развития МРЩЖ в зависимости от кодона, в котором произошла мутация гена *RET*. Кодон-специфический прогноз для пациентов включает три уровня риска тяжести проявления заболевания (табл. 4) [47, 48].

Несмотря на успехи в диагностике наследственных форм МРЩЖ единственным видом лечения этого заболевания является тиреоидэктомия. Медулярный РЩЖ при синдромах МЭН 2 типа у носителей мутации в гене *RET* развивается с вероятностью до 100% и является основной причиной летальности. В этой связи, молекулярное тестирование герминальных мутаций гена *RET* стало необходимым для идентификации лиц-носителей

мутаций среди родственников больных и по существу открыло возможность профилактики МРЩЖ.

Молекулярное тестирование гена RET необходимо проводить всем пациентам с выявленным МРЩЖ и невриномами слизистых оболочек для своевременной диагностики наследственной предрасположенности к синдромам МЭН2. ДНК-диагностика RET должна проводиться и при спорадическом МРЩЖ. По нашим собственным наблюдениям, при изучении мутаций у больных со спорадическим МРЩЖ герминальные мутации выявлены у 5% больных (мутация de novo).

ДНК-диагностику следует начинать с пораженного члена семьи, в случае обнаружения специфической мутации тестированию подвергаются все члены семьи. При этих синдромах 50% родственников в семье не являются носителями патологического гена. Для них риск развития МРЩЖ не превышает популяционный, и родственники, у которых мутации не выявлено, в дальнейшем повторном обследовании не нуждаются. Для ранней диагностики феохромоцитомы у носителей мутации, как при синдроме МЭН2А, так и МЭН2Б, необходимо ежегодное определение уровня катехоламинов в крови.

Для ведения пациентов с выявленной мутацией есть два подхода – ежегодное определение уровня кальцитонина (или теста с пентагастрином), начиная с возраста старше 6 лет. Следует помнить: есть наблюдения, что тест с пентагастрином оказывается положительным к возрасту 10-13 лет, и у 50% из них обнаруживаются микроскопические очаги МРЩЖ [47, 48]. Другой подход заключается в проведении тиреоидэктомии (табл. 4). Более чем у 90% детей с обнаруженной мутацией рано или поздно развивается МРЩЖ. Результаты генетического скрининга показали, что доля радикально вылеченных

больных после тиреоидэктомии приближается к 100% [48].

В заключение следует отметить, что генетически обусловленный РЩЖ представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которая, прежде всего, зависит от гистогенеза опухоли. Генетически детерминированные ФРЩЖ и ПРЩЖ ассоциируют с рядом доминантно наследуемых мультиопухолевых синдромов. Наследственный семейный ПРЩЖ может быть основным определяющим компонентом, как в синдроме СПРЩЖ, или ассоциировать с другими опухолями в семьях, как, например, в синдроме СПРЩЖ с ПРП и синдроме множественного семейного зоба. ДФКРЩЖ при этих наследственных формах, наряду с особенностями проявления, имеет общую тенденцию к ранней манифестации, билатеральному и мультицентрическому росту опухоли. Кроме того существование этих наследственных вариантов ДФКРЩЖ позволяет утверждать, что наличие повторных случаев этого заболевания в семье и/или доброкачественных образований щитовидной железы, может быть для родственников фактором риска. При МРЩЖ наследственные формы встречаются наиболее часто, и для этой формы РЩЖ также характерна генетическая гетерогенность, сопровождающаяся выраженным клиническим полиморфизмом, о чем свидетельствуют СМРЩЖ и синдромы МЭН2А, МЭН2Б. Обнаруженная связь между генотипом и тяжестью проявления заболевания МРЩЖ позволяет дать более точный прогноз течения заболевания у больных с МЭН 2 типа и планировать лечение. Молекулярное тестирование герминальных мутаций в гене *RET* открывает возможность ранней диагностики, своевременного лечения, дородовой или предимплантационной диагностики и профилактики наследственных форм МРЩЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. г. Москва. – 2001. – ГЭОТАР-Мед. – 447 С.
2. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nature Reviews //Cancer.* – 2006. – Vol.6. – P.292–306.
3. Shibli D, Hwang J, Khanafshar E, Dub QY, Clark OH, Kebebew E. Does the 3-gene diagnostic assay accurately distinguish benign from malignant thyroid neoplasms? *//Cancer.* – 2008. – Vol.113. – № 5. – P.930–935.
4. Pal T, Vogl F.D., Chappuis P.O., Tsang R., Brierley J., Renard H., Sanders K., Kantemiroff T., Bagha S., Goldgar D.E., Narod SA., Foulkes W.D. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study *// J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol.86. – P.5307–5312.
5. Hemminki K, Dong C. Familial relationships in thyroid cancer by histo-pathological type *// Int J Cancer.* – 2000. – Vol. 85. – P.201–205.
6. Leprat F, Bonichon F, Guyot M, Trouette H, Trojani M, Vergnot V, Longy M, Belleannüe G, de Mascarel A, Roger P. Familial non-medullary thyroid carcinoma: pathology review in 27 affected cases from 13 French families *//Clin Endocrinol (Oxf).* – 1999. – Vol.50. – № 5. – P.589-594.
7. Hrafnkelsson J, Tulinius H, Jynasson J.G., Sigvaldason H. Familial non-medullary thyroid cancer in Iceland *//J Med Genet.* – 2001. – Vol.38. – №3. – P.189-191.
8. Malchoff C.D., Sarfarazi M., Tendler B, Foroubar F, Whalen G., Joshi V., Arnold A., Malchoff D.M. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome *//J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol.85. – № 5. – P.758-64.
9. Canzian F., Amati P., Harach H.R., Kraimps J.L., Lesueur F., Barbier J., Levillain P., Romeo G., Bonneau D. A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *//Am J Hum Genet.* – 1998. – Vol.63. – № 6. – P.1743-1748.

10. *Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, Yamashita H, Watanabe S, amashita H, Shuto S.* Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population // *World J Surg.* – 2002. – Vol.26. – № 8. – P.897-902.
11. *Grossman R.F., Tu S.H., Dub Q.Y., Siperstein A.E., Novosolov F., Clark O.H.* Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment // *Arch Surg.* – 1995. – Vol.130. – № 8. – P.892-897.
12. *Bignell G.R., Canzian F., Shayeghi M. et al.* Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer // *Am J Hum Genet.* – 1997. – Vol.61. – P.1123–1130.
13. *Moses W., Weng J., Kebebew E.* Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer // *Thyroid.* – 2011. – Vol.21. – № 4. – P.367-371.
14. *Adjadj E., Schlumberger M. & de Vathaire F.* Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer // *Lancet Oncology.* – 2009. – Vol.10. – P.181–190.
15. *Sturgis E.M. & Li G.* Molecular epidemiology of papillary thyroid cancer: in search of common genetic associations // *Thyroid.* – 2009. – Vol.19. – P.1031–1034.
16. *Goldgar D.E., Easton D.F., Cannon-Albright L.A. & Skolnick M.H.* Systematic population – based assessment of cancer risk in first degree relatives of cancer probands // *Journal of National Cancer Institute.* – 1994. – Vol.86. – P.1600-1608.
17. *Hemminki K., Rawal R., Chen B. & Bermejo J.L.* Genetic epidemiology of cancer: from families to heritable genes // *International Journal of Cancer.* – 2004. – Vol.111. – P.944-950.
18. *Eng C., Parsons R.* Cowden syndrome. In: Vogelstein B., Kinzler K.W., eds. *The genetic basis of human cancer.* – New York: McGraw Hill. – 1998. – P. 519-526.
19. *Marx S.J., Simonds W.F.* Hereditary hormone excess: genes, molecular pathways, and syndromes // *Endocr Rev.* – 2005. – Vol.26. – №5. – P.615-661.
20. *Gimm O., Attie-Bitach, Tees J.A., Vekemans M., Eng C.L.* // Expression of the PTEN tumour suppressor protein during human development // *Hum Mol Genet.* – 2000. – Vol.9. – P.1633-1639.
21. *Soravia C., Sugg S.L., Berk T., Mitri A., Cheng H., Gallinger S., Cohen Z., Asa S.L., Bapat B.V.* Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol.154. – P.127-135.
22. *Cetta F., Montalto G., Gori M., Curia M.C., Cama A., Olschwang S.* Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol.85. – № 1. – P.286-292.
23. *Kinzler K.W., Nilbert M.C., Su N.K.L.* Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21 // *Science.* – 1991. – Vol.253. – P. 661–664.
24. *Nikiforova M.N., Stringer J.R., Blough R. et al.* Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells // *Science.* – 2000. – Vol.290. – P.138-141.
25. *Marx S.J.* *Multiple endocrine neoplasia type 1.* In: Kinzler K.W., ed. // *The genetic basis of human cancer.* – 2<sup>nd</sup> ed. New York. – McGraw Hill. – 2002. – P.475-500.
26. *Matsuo K., Tang S.H., Fagin J.A.* Allelotype of human thyroid tumors: loss of chromosome 11q13 sequences in follicular neoplasms // *Mol Endocrinol.* – 1991. – Vol.5. – P.1873-1879.
27. *Stratakis C.A., Kirschner L.S., Taymans S.E., Tomlinson I.P., Marsh D.J., Torpy D.J., Giatzakis C., Eccles D.M., Theaker J., Houlston R.S., Blouin J.L., Antonarakis S.E., Basson C.T., Eng C., Carney J.A.* Carney complex, Peutz-Jeghers syndrome, Cowden disease, and Bannayan-Zonana syndrome share cutaneous and endocrine manifestations, but not genetic loci. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1998. – Vol.83. – № 8. – P.2972-2976.
28. *Goto M., Miller R.W., Ishikawa Y., Sugano H.* Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria) // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 1996. – V.5. – № 4. – P.239-246.
29. *Xing M.* The T1799A BRAF mutation is not a germline mutation in familial nonmedullary thyroid cancer // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2005. – Vol.63. – № 3. – P.263-266.
30. *Delellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al.* World Health Organization Classification of Tumours / Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs // LARC Hress: Lyon. – 2004.
31. *Gorlin R.J., Sedano H.O., Vickers R.A. et al.* Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid – a syndrome // *Cancer.* – 1968. – Vol.22. – P.293-299.
32. *Caron P., Attié T., David D., Amiel J., Brousset F., Roger P., Munnich A., Lyonnet S.* C618R mutation in exon 10 of the RET proto-oncogene in a kindred with multiple endocrine neoplasia type 2A and Hirschsprung's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. – Vol.81. – № 7. – P.2731-2733.
33. *Gagel R.F., Levy M.L., Donovan D.T., Alford B.R., Wheeler T., Tschern J.A.* Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis // *Ann Intern Med.* – 1989. – Vol.15. – № 10. – P.802-806.
34. *Schimke R.N.* Genetics aspects of multiple endocrine neoplasia // *Ann.Rev.Med.* – 1984. – Vol.35. – P.25-31.
35. *Mulligan L.M., Eng C., Healy C.S. et al.* // Specific mutation of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC // *Nat Genet.* – 1994. – Vol.6. – P.670-674



36. Hofstra R.M., Landsvater R.M., Ceccherini I., Stulp R.P., Stelwagen T., Luo Y., Pasini B., Huppener J.W., van Amstel H.K., Romeo G. et al. A mutation in RET proto-oncogene associated with multiple neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma // *Nature*. – 1994. – Vol.367. – P.375-376.
37. Donis-Keller H., Dou S., Chi D., Carlson K.M. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC // *Hum.Mol Genet*. – 1993. – №2. – P.851-856.
38. Mulligan L.M., Kwok J.B., Healey C.S., Elsdon M.J., Eng C., Gardner E., Love D.R., Mole S.E., Moore J.K., Papi L. et al. Germline mutation of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A // *Nature*. – 1993. – Vol.363. – P.458-460.
39. Lorenzo M.J., Eng C., Mulligan L.M., Stonehouse T.J., Healey C.S., Ponder B.A., Smith D.P. Multiple mRNA isoforms of the human RET protooncogene generated by alternate splicing // *Oncogene*. – 1995. – Vol.10. – P.1377-1383.
40. Takahashi M., Buma Y., Iwamoto T. et al. Cloning and expression of the RET proto-oncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domains. // *Oncogene*. – 1988. – Vol.3. – P.571-578.
41. Santoro M., Carlomagno F., Romano A. et al. Activation of the RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN 2A and MEN 2B. // *Science*. – 1995. – Vol.267. – P.381-383.
42. Lips C.J.M., Landsvater R.M., Hoppener J.W.M. et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. // *N.Engl.J.Med*. – 1994. – Vol.331. – P.828-835.
43. Eng C., Clayton D., Schuffenecker I. et al. The relationship between specific RET protooncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: International RET Mutation Consortium analysis. // *JAMA*. – 1996. – Vol.276. – P.1575-1579.
44. Hofstra R.M., Fattoruso O., Quadro L., Wu Y., Libroia A., Verga U., Colantuoni V., Buys C.H. A novel point mutation in the intracellular domain of the ret protooncogene in a family with medullary thyroid carcinoma // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1997. – Vol.82. – № 12. – P.4176-4178.
45. Carlson K.M., Bracamontes J., Jackson C.E., Clark R., Lacroix A., Wells S.A. Jr., Goodfellow P. Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B // *J Am J Hum Genet*. – 1994. – Vol.55. – № 6. – P.1076-1082.
46. Gimm O., Marsh D.J., Andrew S.D., Frilling A., Dabia P.L., Mulligan L.M., Zajac J.D., Robinson B.G., Eng C. Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1997. – Vol.82. – № 11. – P.3902-3904.
47. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P., Beck-Peccoz P., Bordi C., Conte-Devolx B., Falchetti A., Gheri R.G., Libroia A., Lips C.J., Lombardi G., Mannelli M., Pacini F., Ponder B.A., Raue F., Skogseid B., Tamburrano G., Thakker R.V., Thompson N.W., Tomassetti P., Tonelli F., Wells S.A. Jr., Marx S.J. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2001. – Vol.86. – №12. – P.5658-5671. Review.
48. Raue F., Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. // *Hormones (Athens)*. – 2009. – Vol.8. – №1. – P.23-28.