

Zespoły MEN 2 to nieliczne dobrze udokumentowane zespoły, w których dochodzi do nowotworzenia jednoznacznie uwarunkowanego genetycznie mutacjami różnych kodonów protoonkogenu RET. Ostatnie dziesięciolecie przyniosło istotne odkrycia w postaci precyzyjnego określenia punktowych mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie zespołu, a także jego typu. Postęp we wczesnej diagnostyce genetycznej jest powiązany ze znacznym postępowaniem metod i strategii leczenia tych chorób. Dzięki możliwościom rozpoznania zespołów w fazie przedobjawowej, czyli nowotworów przedinwazyjnych, dużego znaczenia nabrały tzw. operacje profilaktyczne. Na podstawie licznych obserwacji klinicznych i genetycznych precyzuje się algorytm postępowania, zwłaszcza dotyczący terminu leczenia operacyjnego dzieci obciążonych mutacją. Termin leczenia, tzn. wiek operowanego dziecka zależy od miejsca mutacji, co wiąże się z wystąpieniem określonego wariantu zespołu. W artykule omówione zostały klasyfikacje, metody diagnostyki zespołu w fazach bezobjawowej i objawowej oraz podobieństwa i różnice między jego odmianami. W szczególności opisano leczenie operacyjne zespołów, z uwzględnieniem leczenia profilaktycznego, które daje największe szanse trwałego wyleczenia. Opisano także nowe możliwości leczenia nadnerczy, zwłaszcza metod laparoskopowego dostępu do tego narządu. Pewną nowością są także operacje oszczędzające tkankę korową nadnercza, poprawiające komfort życia chorych. Ostatnie lata przynoszą także szereg nowych koncepcji dotyczących zakresu leczenia operacyjnego przytarczyc w zespołach MEN 2. Omówiono argumenty za usuwaniem i przeciw usuwaniu przytarczyc w trakcie tyroidektomii z powodu raka lub w trakcie operacji profilaktycznej oraz skuteczność ich autotransplantacji.

Słowa kluczowe: MEN 2, protoonkogen RET, rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny, nadczynność przytarczyc, zabiegi profilaktyczne, taktyka chirurgiczna.

Postępowanie chirurgiczne w zespołach MEN 2

Surgical management for MEN 2 syndromes

Maciej Biczysko, Michał Drews, Bolesław Stawny

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej, Akademia Medyczna w Poznaniu

Wstęp

Zespoły gruczolakowatości wielogruczotowej, znane jako zespoły MEN, zostały opisane i scharakteryzowane wiele lat temu. Historia pierwszego opisu nowotworów wielogruczotowych sięga 1903 r., kiedy to Erdheim opisał synchroniczne guzy tarczycy, przytarczyc oraz przysadki mózgowej. Następnym milowym krokiem postępu stały się odkrycia Sipple'a, Steinera, Williamsa i Pollocka oraz Gorlin i Schimke, którzy ponad 50 lat później szczegółowo opisali klinicznie zespoły wielogruczotowych endokrynopatii zaliczane obecnie do rodziny zespołów MEN [1, 2]. W tamtym czasie, mimo przekonujących danych klinicznych sugerujących tło dziedziczne występowania zespołów MEN, niemożliwe było precyzyjne określenie mutacji i jej znaczenia dla przebiegu lub odmiany zespołu. Postęp technologiczny, który dokonał się na przestrzeni następnych 30 lat, umożliwił szczegółowe badania genomu chorych obciążonych zespołami MEN, których wyniki zostały opublikowane w latach 90. przez Donis-Keller i wsp. oraz Mulligtana i wsp. [3, 4].

W ciągu kolejnych 20 lat badania nad chorymi prowadziły do coraz bardziej szczegółowych wniosków. Między innymi precyzyjnie określono budowę i znaczenie biologiczne protoonkogenu RET, co w znacznym stopniu tłumaczy rolę biologiczną mutacji tego genu oraz sekwencje następstw po mutacji na poziomie molekularnym. Identyfikacja genu oraz opracowanie technologii analizy genów odpowiedzialnych za wystąpienie mutacji umożliwiło molekularne rozpoznanie zespołu, a nawet jego odmiany [5]. Możliwe jest rozpoznanie zespołu przed pojawieniem się jakichkolwiek objawów klinicznych, analiza i obserwacja chorych od urodzenia do czasu trwałego wyleczenia bądź śmierci. Połączenie metod badań genomu, szczegółowe dane kliniczne, obserwacja rodzin dotkniętych mutacją, wszystko to doprowadziło do wypracowania schematów postępowania oraz procedur, które umożliwiają osiągnięcie jak najlepszych wyników leczenia i ratują życie wielu ludziom.

Klasyfikacja

Zespoły MEN dzieli się obecnie na MEN 1, MEN 2A, MEN 2B, w zależności od przebiegu klinicznego i miejsca mutacji w obrębie onkogenu RET. Do zespołów MEN 2 zaliczany bywa niekiedy zespół rodzinnie występującego raka tarczycy FMTC, bez towarzyszących endokrynopatii poza tarczycą [6]. W niniejszym artykule opisane zostaną zasady postępowania w zespołach MEN 2A i MEN 2B. Składniki zespołów MEN 2 i częstość występowania jego elementów przedstawia tab. 1.

MEN-2 syndroms belong to a small number of well documented inherited neoplasms. Mutations in different codons of the RET proto-oncogene are responsible for clinical appearance and penetrance of the disease. The last decade brought numerous important scientific discoveries precisely identifying codons, mutations and their clinical significance. In relation with genetical and basic science progress there is a constant improvement of clinical management of these syndromes. Due to precise early diagnosis in an asymptomatic patient it is possible to perform prophylactic surgical procedures. An increasing number of clinical and genetical observations impact the type and especially the timing of surgery. Codon involvement influences the strongest type of the syndrome and surgery timing. The paper discusses classification, diagnostic procedures and treatment in symptomatic and asymptomatic patients. A particular stress was put on prophylactic surgical treatment for a risk of preinvasive medullary thyroid carcinoma, promising patients best chances for cure.

Adrenal surgery problems are discussed, particularly the laparoscopic approach to these organs and modern cortical tissue sparing techniques. There is also constant progress in primary hyperparathyroidism treatment, accompanying MEN 2 syndromes. We discuss pros and cons of different types of parathyroid surgical techniques and their clinical impact on the final outcome. Total parathyroid removal and autotransplantation are also discussed.

Key words: MEN 2, RET oncogene, medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, hyperparathyroidism, prophylactic surgery, surgical strategy.

Tab. 1. Składniki zespołów MEN 2 i częstość występowania jego elementów
Table 1. MEN 2 syndrome elements and propability of their apperance

MEN 2A	MEN 2B
rak rdzeniasty tarczycy – 100 proc.	rak rdzeniasty tarczycy – 100 proc.
guz chromochłonny – 50 proc.	guz chromochłonny – 50 proc.
gruczolak przytarczyc – 30 proc.	brak
brak	nerwiaki błon śluzowych przewodu pokarmowego
brak	marfanoidalne deformacje układu kostno-szkieletowego
brak	nerwiako-zwojaki przewodu pokarmowego

Tab. 2. Charakterystyka zespołów MEN 2A i MEN 2B
Table 2. MEN 2A and MEN 2B syndrome characteristic

MEN 2A	MEN 2B
90 proc. zespołów MEN 2	10 proc. zespołów MEN 2
wiek objawowych chorych –2.–3. dekada życia	wiek objawowych chorych - 1.–2. dekada życia
zespoły odziedziczone (mutacje germinalne) – 80 proc. nowe mutacje (mutacje somatyczne) – 20 proc.	zespoły odziedziczone (mutacje germinalne) – 50 proc. nowe mutacje (mutacje somatyczne) – 50 proc.
30 proc. nosicieli zmutowanych genów choruje na gruczolaki przytarczyc	nosiciele genów nie chorują na gruczolaki przytarczyc

W odmianach A i B zespołu MEN 2 występują istotne różnice przebiegu klinicznego determinujące czas i możliwości leczenia chorych.

Charakterystykę zespołów przedstawia tab. 2.

Cechy wspólne zespołów MEN 2 to:

- mutacje dotyczące protoonkogenu RET o lokalizacji w obrębie różnych kodonów,
- dziedziczenie odbywa się w sposób autosomalnie dominujący,
- wszyscy nosiciele genów chorują na raka rdzeniastego tarczycy, który jest odpowiedzialny za znakomitą większość zgonów w tej grupie chorych,
- 50 proc. nosicieli choruje na guza chromochłonnego nadnercza lub zwojów współczulnych, przy czym ta ostatnia lokalizacja jest bardzo rzadka.

Z punktu widzenia klinicznego najistotniejsze znaczenie dla życia i zdrowia chorych mają rak rdzeniasty tarczycy i guz chromochłonny, które są odpowiedzialne za trwałą utratę zdrowia lub życia pacjentów. Nadczynność przytarczyc niezwykle rzadko bywa przyczyną istotnych problemów zdrowotnych, a biorąc pod uwagę późny wiek pojawiania się tego składnika, pozostaje problemem niemal marginalnym.

Diagnostyka zespołów MEN 2

Diagnostyka zmian w tarczycy

Diagnostyka zmian ogniskowych w tarczycy u pacjentów objawowych, u których brak podejrzeń podłoża genetycznego, nie odbiega od klasycznej diagnostyki zmian ogniskowych tarczycy i polega na wykonaniu USG tarczycy, biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej gruczolotu oraz ewentualnie scyntygrafii technetowej tarczycy.

Wśród pacjentów bezobjawowych, którzy są podejrzani o nosicielstwo mutacji, postępowanie diagnostyczne oparte jest na diagnostyce biochemicz-

nej i genetycznej, ponieważ nie stwierdza się u nich objawowego guza na szyi. W grupie zagrożonych zachorowaniem na raka rdzeniastego tarczycy wykonuje się oznaczenia poziomów kalcytoniny bez stymulacji lub testy prowokacyjne: wapniowy albo pentagastrynowy. Badania te mają na celu wykrycie przerostu (hiperplazji) komórek C tarczycy, czyli stanu przedrakowego raka rdzeniastego tarczycy. Celem tych badań jest wykrycie raka przedinwazyjnego, co umożliwia najskuteczniejsze leczenie i osiągnięcie najlepszych odległych wyników leczenia [7].

Wśród potomków chorych na zespoły MEN 2 stosuje się wyrafinowane metody diagnostyki genetycznej. Badania należy wykonać jak najwcześniej, czyli w 1. roku życia, ponieważ zachorowania na inwazyjnego raka tarczycy mogą wystąpić w zespole MEN 2B już przed ukończeniem 1. roku życia. Badania te są bezpieczne i mało inwazyjne, wykonuje się je z próbek krwi obwodowej przy użyciu metody PCR. Obecnie uważa się, że każdy nowo wykryty przypadek raka rdzeniastego tarczycy powinien być przebadany pod kątem obecności mutacji RET w celu określenia ryzyka odziedziczenia zespołu i przekazania mutacji potomstwu [8].

Diagnostyka guzów chromochłonnych

Postępowanie diagnostyczne wykrywające guzy chromochłonne w zespołach MEN 2 nie różni się istotnie od diagnostyki takich guzów występujących sporadycznie. U pacjentów z objawowym zespołem guza chromochłonnego należy zastosować typową diagnostykę biochemiczną oraz obrazową. Badania biochemiczne polegają na oznaczeniu poziomów produktów guzów, czyli katecholamin lub ich metabolitów w dobowej zbiórce moczu. Stosowane są w zależności od możliwości diagnostycznych oznaczenia katecholamin w surowicy krwi lub moczu albo metanefryn i kwasu wanilinomigdałowego z moczu w danym ośrodku [9]. Niezależnie od diagnostyki biochemicznej należy wykonać badania obrazowe, tzn. badanie TK jamy brzusznej ze środkiem kontrastującym lub badanie tomografią MR tej okolicy. W nietypowych ektopowych lokalizacjach pozanadnerczowych guzów dużą rolę odgrywa scyntygrafia I-131 MIBG. Podobny schemat postępowania obowiązuje w sytuacji, kiedy podejrzewa się *niemy* klinicznie zespół guza chromochłonnego. W chwili obecnej uważa się, że u każdego pacjenta z rozpoznaniem guza chromochłonnym powinno się przeprowadzić diagnostykę genetyczną – analizę genu RET, ze względu na wysokie prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji. Dotyczy to także przypadków tzw. sporadycznych [10].

Diagnostyka nadczynności przytarczyc

Nadczynność przytarczyc w potwierdzonych zespołach MEN 2 jest rzadko powodem postępowania diagnostycznego, ponieważ ujawnia się na tyle późno, że u większości pacjentów zespół został wcześniej rozpoznany na podstawie diagnostyki narządowej tarczycy, nadnerczy albo genetycznej. Jeśli jednak zachodzi podejrzenie tej choroby, opiera się na wynikach badań biochemicznych: oznaczeniach poziomów wapnia, poziomu parathormonu i wynikach badań obrazowych takich jak: scyntygrafia ^{99m}Tc MIBI, scyntygrafia subtrakcyjna czy badanie USG szyi [11].

Leczenie zespołów MEN 2. Tyroidektomie profilaktyczne

Nieznane są metody leczenia przyczynowego tych zespołów ani żadna metoda zachowawczego zapobiegania nowotworom na podłożu mutacji protoonkogenu RET. Miejsce, czyli kodon mutacji determinuje wariant zespołu, przebieg kliniczny, a zwłaszcza czas wystąpienia inwazyjnego raka tarczycy [12]. Ze względu na rzadkość występowania tych zespołów konieczne są wieloletnie i wieloośrodkowe obserwacje, ponieważ większość ośrodków dysponuje nielicznymi grupami chorych. Stosowane współcześnie metody lecznicze oparte są na operacyjnej eliminacji narządów narażonych na proces nowotworowy. Miarą postępu w tej dziedzinie jest wypracowanie schematów postępowania, które mają na celu najwcześniejsze wykrycie i wyeliminowanie nowotworu w stadium przedinwazyjnym.

W ostatnich latach pojawił się termin operacji profilaktycznych w odniesieniu do leczenia raka rdzeniastego tarczycy w przebiegu zespołów MEN 2 [13]. W takiej sytuacji klinicznej, mając jednoznacznie potwierdzoną przez 2 niezależne ośrodki mutację genu RET, należy wyciąć tarczycę, niezależnie od zmian histopatologicznych w niej występujących [14]. Najskuteczniejsze są zabiegi wykonane na niezmiennym gruczole lub tylko z przerostem komórek C tarczycy. Bardzo istotny jest termin wykonywania takich zabiegów. Podkreśla się, że w zespole MEN 2A zabiegi mogą być wykonane później ze względu na późniejsze nowotworzenie, aniżeli w zespole MEN 2B, kiedy zaleca się operacje już w 5.–7. mies. życia dziecka. Zalecany wiekiem do operacji tarczycy w zespole MEN 2A jest 2.–4. rok życia, w zależności od lokalizacji zmutowanego kodonu [15]. Pomimo tak wczesnych interwencji chirurgicznych nie osiągnięto 100 proc. skuteczności leczenia raków tarczycy w fazie przedinwazyjnej.

Leczenie operacyjne pozostałych narażonych narządów ukierunkowane jest na konkretny organ i w takiej kolejności zostanie omówione. W odniesieniu do innych niż rak tarczycy elementów zespołów nie stosuje się operacji profilaktycznych.

Leczenie operacyjne raka rdzeniastego tarczycy

Rak rdzeniasty, który jest najpoważniejszym i najwcześniejszym pojawiającym się przejawem zespołu MEN 2, jest także najtrudniejszy do leczenia. Chorych z MEN 2 i rakiem tarczycy na jego podłożu można podzielić na 2 podstawowe grupy. Pierwsza z nich to grupa chorych objawowych z inwazyjnym rakiem, a więc są to pacjenci z nierozpoznanym zespołem MEN 2. U nich diagnostyka genetyczna zostaje wdrożona dopiero po rozpoznaniu raka i pierwszych próbach jego leczenia. W tej grupie leczenie raka tarczycy nie różni się w istotny sposób od postępowania z tym typem nowotworu, bez jednoznacznie określonego podłoża genetycznego. Rak rdzeniasty tarczycy pozostaje do chwili obecnej nieuleczalny metodami innymi niż operacyjne, ponieważ nie wychwytuje jodu radioaktywnego i nie jest wrażliwy na żaden dotychczas stosowany protokół chemioterapii [16]. Progresa tego raka nie zależy od supresji farmakologicznej TSH. Do dnia dzisiejszego trwają badania nad skutecznością różnych wariantów tyroidekto-

mii połączonej z elektywną bądź selektywną lymphadenectomią węzłów chłonnych szyi. Kontrowersje dotyczą zakresu wycięcia węzłów podczas zabiegu pierwotnego usunięcia gruczołu, a także podczas wcale nierzadkich reoperacji z powodu miejscowego nawrotu choroby. Zakres zabiegu operacyjnego zależy od stopnia zaawansowania pierwotnej choroby. W tzw. zabiegach profilaktycznych, kiedy operuje się tarczycę z przerostem komórek C, czyli faktycznie stan przedrakowy, nie zaleca się lymphadenectomii szyi. Jeśli natomiast mamy do czynienia z inwazyjnym rakiem rdzeniastym, zalecana jest obustronna lymphadenektomia przedziału środkowego szyi i jednoimienna boczna przedziału bocznego szyi [17]. Kiedy rakowi rdzeniastemu towarzyszą przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych lub przerzuty odległe, zaleca się wycięcie węzłów chłonnych przedziału centralnego, obu przedziałów bocznych szyi oraz węzłów górnego śródpiersia. Nie ma natomiast sporów co do zakresu wycięcia tarczycy, zaleca się całkowite usunięcie chorego gruczołu.

Leczenie operacyjne guzów chromochłonnych

Leczenie operacyjne guzów chromochłonnych nie stwarza takich kontrowersji, jak leczenie raków tarczycy towarzyszących zespołom MEN 2. Guzy te rzadko są złośliwe, więc zabiegi w znacznej większości dotyczą tylko dotkniętego narządu i nie wymagają rozszerzenia zakresu operacji. Nie stosuje się także operacji profilaktycznych nadnerczy ze względu na fakt, że tylko 50 proc. chorych z zespołem MEN 2 zachoruje na guz chromochłonny. Dotychczas zakres wycięcia nadnercza był ustalony i obejmował cały gruczoł, nierzadko obustronnie, co wiąże się z trwałym okaleczeniem chorych ze względu na konieczność stałej substytucji glukokortykoidów, która nie w pełni chroni chorych przed przełomem nadnerczowym w sytuacji stresu chorobowego [18]. Ostatnie lata przynoszą szereg nowych pomysłów na rozwiązanie tego problemu. Pojawiły się analizy skuteczności leczenia poprzez usuwanie samych guzów nadnercza metodami wyłuszczenia zmiany z pozostawieniem tkanki korowej [19]. Metoda ta wydaje się obiecująca, gdyż u większości chorych pozostawiona kora nadnerczy pozostaje czynna i zapobiega niedoborom hormonów. Pozostaje jednak problem nawrotów miejscowych, które są opisywane. Na razie ich częstość jest oceniana na kilka procent, ale ostateczna weryfikacja metody nastąpi dopiero po wielu latach obserwacji i skumulowaniu odpowiedniej liczby chorych do analizy statystycznej.

Kolejną nowością są autologiczne przeszczepy tkanki korowej nadnercza w miejsca ektopowe. Skuteczności tej metody jest dopiero analizowana [20].

Od wielu lat możliwe jest leczenie operacyjne nadnerczy metodą laparoskopową. Dostęp laparoskopowy można uzyskać przezotrzewnowo, całkowicie pozaotrzewnowo lub w sposób łączony. Wszystkie te metody mają zwolenników i przeciwników. Wydaje się jednak, że we współczesnej chirurgii dostęp laparoskopowy do nadnerczy będzie metodą z wyboru. Stwarza ona także możliwości leczenia guzów z pozostawieniem tkanki korowej *in situ*, pozwala też na równoczesne wycięcie obu nadnerczy, jeśli zmiany są synchroniczne [21].

Leczenie operacyjne nadczynności przytarczyc

W zespole MEN 2B nadczynność przytarczyc nie występuje. W zespole MEN 2A natomiast jest elementem najrzadziej występującym, bo tylko u 30 proc. chorych dotkniętych mutacją. Leczenie operacyjne dostarcza jednak istotnych problemów, ponieważ pomimo braku histologicznej złośliwości tych zmian nie wszystkie zabiegi prowadzą do wyleczenia. Winę za to ponoszą trudności w lokalizacji przytarczyc zarówno przed, jak i w trakcie operacji. Możliwe jest także ektopowe położenie gruczołów w górnym śródpiersiu. Zakres zabiegu operacyjnego na przytarczycach jest różny, w zależności od ośrodka operującego. Możliwe są 3 warianty postępowania: całkowite wycięcie przytarczyc (*parathyroidectomy totalis*), wycięcie 3 i pół przytarczycy (*parathyroidectomy subtotalis*), wycięcie tylko makroskopowo zmienionych gruczolakowato przytarczyc. Wszystkie metody mają zalety i wady, ponieważ albo wprowadzają chorego w przewlekłą niedoczynność, albo pozostawiają ryzyko wczesnego lub późnego nawrotu choroby [22]. Obecnie całkowite wycięcie przytarczyc połączone jest z autotransplantacją 1–2 gruczołów do mięśni przedramienia niedominującej kończyny górnej. Podobną doktrynę stosuje się w trakcie operacji profilaktycznych, kiedy razem z tarczycą usuwane są niezmienione przytarczycy [23]. W takiej sytuacji wszczepia się je do mięśni przedramienia ręki niedominującej w zespole MEN 2A lub do mięśnia mostkowo-sutkowo-obojczykowego w zespole MEN 2B. Efekty leczenia chirurgicznego tego elementu zespołu są dobre, choć dalekie od ideału, ponieważ nie wszystkie przeszczepy podejmują produkcję parathormonu, która zabezpiecza pacjenta przed niedoczynnością. Analogiczne postępowanie zaleca się jest wtedy, gdy tarczyca jest operowana z powodu raka rdzeniastego, kiedy konieczna jest lymphadenektomia szyi. Możliwe jest także pozostawienie gruczołów *in situ* na szyi w trakcie operacji tarczycy po precyzyjnym ich odpreparowaniu od tarczycy. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko trwałej niedoczynności [22].

Współistniejące elementy zespołu. Taktyka chirurgiczna

Osobnym problemem leczniczym jest taktyka postępowania chirurgicznego u chorych, u których stwierdza się równocześnie więcej niż jeden element zespołu. Najczęściej współistnieją rak rdzeniasty i guz chromochłonny. Należy podkreślić, że guz chromochłonny, nawet *niemy* hormonalnie, ma zawsze pierwszeństwo leczenia ze względu na ryzyko powikłań śmiertelnych. Każdy chory podejrzany o zespół MEN 2, u którego stwierdza się inwazyjnego raka tarczycy, musi przejść weryfikację biochemiczną i obrazową w poszukiwaniu zmian w nadnerczach. W przypadku potwierdzenia konieczne jest leczenie nadnerczy w pierwszej kolejności [24, 25].

Kolejnym problemem jest postępowanie z przytarczycami w trakcie tyroidektomii. Większość autorów skłania się do zastosowania metody opisanej powyżej, tzn. wycięcia i wszczepienia ich w mięsień szkieletowy w ektopowej lokalizacji. Są jednak pojedyncze publikacje podkreślające wyższość metody polegającej na dokładnym odpreparowaniu przytarczyc od tarczycy i pozostawienie ich w miejscu

anatomicznym. Metoda ta pozwala na zminimalizowanie ryzyka pooperacyjnej niedoczynności, ale rośnie ryzyko pojawienia się nadczynności w odległym czasie po operacji i tym samym część chorych narażona jest na ryzyko powtórnej operacji na szyi.

Podsumowując, należy podkreślić stały postęp w zakresie diagnostyki, poprawy wyników leczenia, które staje się coraz mniej inwazyjne i bezpieczniejsze dla pacjentów. Miłowym krokiem w rozwoju nauk medycznych jest tak jednoznaczne i precyzyjne określenie roli genów i punktowych mutacji dotyczących pojedynczych kodonów, które spowodują istotne następstwa zdrowotne u dotkniętych nimi ludzi. Można stwierdzić, że zespoły MEN 2 są modelowym przykładem nowotworów narządowych rozwijających się na podłożu mutacji genu RET, w związku z czym cały czas budzą zainteresowanie i są obiektem intensywnych badań i analiz.

Piśmiennictwo

- Gorlin RJ, Sedano HO, Vickers RA, et al. Multiple mucosal neuro-mas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid – a syndrome. *Cancer* 1968; 22: 293-9.
- Schimke RN, Hartmann WH, Prout TE, et al. Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. *New Engl J Med* 1968; 279: 1-7.
- Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 851-6.
- Ponder BA, Smith D. The MEN II syndromes and the role of the ret proto-oncogene. *Adv Cancer Res* 1996; 70: 180-222.
- Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363: 458-60.
- Miller CA, Ellison EC. Multiple endocrine neoplasia type 2B. In: Clark OH, Duh QY (eds). *Textbook of Endocrine Surgery*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1997: p. 619-25.
- Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, et al. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 177-81.
- Szinai G, Meier C, Komminoth P, et al. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics* 2003; 111: 132-9.
- Hguyen L, Niccoli-Sire P, Caron P, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 37-44.
- Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM, et al. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 195-200.
- Roelants V, Michel L, Lonneux M, et al. Usefulness of (99 mTc) MIBI and (18F) fluorodeoxyglucose for imaging recurrent medullary thyroid cancer and hyperparathyroidism in MEN 2A syndrome. *Acta Clin Belg* 2001; 56: 373-7.
- Decker RA, Geiger JD, Cox CE, et al. Prophylactic surgery for multiple endocrine neoplasia type 1a after genetic diagnosis: is parathyroid transplantation indicated? *World J Surg* 1996; 20: 814-20.
- Wells SA, Skinner MA. Prophylactic thyroidectomy, based on direct genetic testing, in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 (1): 29-34.
- Kebebew E, Treseler PA, Siperstein AE, et al. Normal thyroid pathology in patients undergoing thyroidectomy for finding a RET gene germline mutation: a report of three cases and literature review. *Thyroid* 1999; 9: 127-31.
- Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma – clinical characteristics, treatment, prognostic factors and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88: 1139-48.
- Lee NC, Norton JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B – genetic basis and clinical expression. *Surg Oncol* 2000; 9: 111-8.
- Dralle H. Lymph node dissection and medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2002; 89: 1073-5.
- Telenius-Berg M, Ponder MA, Berg B, et al. Quality of life after bilateral adrenalectomy in MEN 2. *Henry Ford Hosp Med J* 1989; 37: 160-3.
- Lee JE, Curley SA, Gagel RF, et al. Cortical sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* 1996; 120: 1064-70.
- de Graff JS, Lips CJ, Rutter JE, et al. Subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Eur J Surg* 1999; 165: 535-8.
- Gagner M, Breton G, Pharand D, et al. Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytomas? *Surgery* 1996; 120: 1076-9.
- Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki PE, et al. Long-term biochemical results after operative treatment of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia types I and IIa: is more or less extended operation essential? *Eur J Surg* 2001; 167 (3): 173-8.
- Kihara M, Yokomise H, Miyauchi A, et al. Recovery of parathyroid function after total thyroidectomy. *Surg Today* 2000; 30: 333-8.
- Scheumann GF, Dralle H. Surgical approach of synchronous medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma in MEN 2 syndrome. *Henry Ford Hosp Med J* 1992; 40: 278-80.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-71.

Adres do korespondencji

dr med. **Maciej Biczysko**
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej
Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej
Akademia Medyczna
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań