

# Междисциплинарный банк данных в онкоэндокринологии. Медуллярный рак щитовидной железы и синдромы множественных эндокринных неоплазий 2 типа

© П.О. Румянцев<sup>1</sup>, К.Ю. Слащук<sup>1\*</sup>, С.В. Корнев<sup>2</sup>, А.Г. Гончаров<sup>2</sup>,  
Д.Г. Бельцевич<sup>1</sup>, О.С. Чухачева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет около 5% всех карцином щитовидной железы и в 20–30% случаев имеет наследственную природу. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа (МЭН2) помимо МРЩЖ может включать феохромоцитому, гиперпаратиреоз и другие проявления.

Разработанный нами междисциплинарный банк данных (МБД) представляет собой специализированный ресурс для хранения, накопления и последующего анализа данных по пациентам с МРЩЖ и синдромами МЭН2. МБД позволяет собирать данные из любых источников (первичное звено, медучреждения различного уровня, федеральные центры), обеспечивает внутренний автоматизированный контроль качества и количества вносимых данных, учет которых необходим для повышения эффективности диагностики, лечения и реабилитации пациентов. МБД является интегрированной цифровой платформой, содержащей справочные материалы для врачей, позволяющей объединять доказательный клинический опыт по пациентам, обеспечивающей возможность экспертной поддержки врачебных решений, а в перспективе – цифровую матрицу для машинного обучения и фундамент для развития искусственных нейронных сетей.

**Ключевые слова:** медуллярный рак щитовидной железы, синдром множественных эндокринных неоплазий, эндокринология, онкология, банк данных, междисциплинарный подход, анализ данных.

## Interdisciplinary data bank in oncoendocrinology. Medullary thyroid cancer and type 2 multiple endocrine neoplasia syndromes

© Pavel O. Rumyantsev<sup>1</sup>, Konstantin Y. Slashchuk<sup>1\*</sup>, Sergey V. Korenev<sup>2</sup>,  
Andrei G. Goncharov<sup>2</sup>, Dmitry G. Beltceovich<sup>1</sup>, Olga S. Chukhacheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Medullary thyroid cancer (MTC) is about 5% of all thyroid carcinomas and is hereditary in 20–30% of cases. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 2 (MEN2), in addition to medullary thyroid cancer, may include pheochromocytoma, hyperparathyroidism, and some other manifestations.

The multidisciplinary data bank (MDB) developed by us is a specialized resource for storing, accumulating and subsequent analysis of data on patients with MTC and MEN2 syndromes. The MDB allows you to collect data from any sources (primary care, medical institutions at various levels, federal centers) and provides internal automated control of the quality and quantity of input data. It is necessary to keep a record of such data to improve the efficiency of diagnostics, treatment and rehabilitation of patients.

MDB is an integrated digital platform containing reference materials for doctors, which allows combining evidence-based clinical experience in patients, and provides the opportunity for expert support of medical decisions. In the long run, it will help us organize digitally stored data for machine learning and lays the groundwork for the development of artificial neural networks.

**Keywords:** medullary thyroid cancer, multiple endocrine neoplasia syndrome, endocrinology, oncology, data bank, multidisciplinary approach, data mining.

## Введение

Причина или по меньшей мере предрасположенность к развитию злокачественных новообразований (ЗНО) кроется в индивидуальном генетическом “багаже” [1]. Влияние ряда эндогенных (например, ожирение, диабет, ВПЧ, ВИЧ и др.) и экзогенных (например, курение, радиация и др.) канцерогенных факторов повышает риск развития соответствующих фактор-зависимых карцином, с учетом наследственной предрасположенности [2]. Чем глубже мы заглядываем за генетические “кулисы”, тем выше доля генетически детерминированных болезней [3]. В свою очередь это позволяет индивидуально прогнозировать и выявлять заболевания на ранней стадии, персонализировать оптимальную тактику диагностики, лечения и реабилитации, производить элиминацию мутантных половых клеток при планировании семьи с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Опухоли эндокринных органов и гормонсекретирующих клеточных систем (нейроэндокринных, хромоаффинных), а также опухоли эндокринно-зависимых органов (молочная железа, предстательная железа, эндометрий и яичники, тестикулы) нередко имеют наследственно-генетическую природу и синдромальный (множественные опухоли) характер [4, 5]. В составе наследственного синдрома могут быть не только злокачественные, но и доброкачественные, в том числе

гормонально активные, опухоли [6]. В онкоэндокринологии в частности и в персонализированной медицине в целом сегодня чрезвычайно востребовано создание междисциплинарных банков данных (МБД) с включением демографических, клинических данных, доказавших свою прогностическую значимость, а также новых параметров, информативность которых для профилактики, диагностики, лечения и реабилитации пациентов еще предстоит изучить.

Цель популяционных (городских, районных, областных, национальных) регистров ЗНО/наследственных заболеваний – изучить их распространенность в популяции, показатели инвалидизации и смертности. Они формируются, условно говоря, “сверху”. Клинические регистры же ставят целью углубленное изучение заболеваний/синдромов с использованием существующего арсенала профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных возможностей. Они создают доказательную базу для совершенствования клинических рекомендаций, научных междисциплинарных и многоцентровых исследований. В этом смысле они формируются “снизу” (табл. 1).

Современные регистры заболеваний и патологических состояний (наследственных синдромов) представляют собой интегрированные информационные системы для учета унифицированных параметров, достоверно и независимо влияющих на исходы,

**Таблица 1.** Варианты банков данных в медицине

Статус	Уровень	Направленность	Цель
Национальный регистр случаев заболевания/синдрома	Головное медицинское учреждение, уполномоченное Минздравом	Популяционный нозологический регистр. Заполнение статистических форм, ввод в базу данных	Популяционная эпидемиология: заболеваемость, смертность
Специалисты по данному заболеванию/синдрому	Экспертное сообщество	Междисциплинарный банк данных (МБД). Электронная web-страница с авторизованным доступом	Клиническая эпидемиология, факторный анализ переменных на отдаленных результатах, доказательная база клинических рекомендаций
Медицинское учреждение (МУ)	Врачи МУ, административно-управляющий персонал	Медицинская информационная система (МИС). Медицинская карта (бумажная, электронная)	Информационное сопровождение пациента в МУ. Архив данных

которые служат научным, клиническим и организационным целям [7]. Назначение МБД – создание условий для развития доказательной персонализированной медицины, проведения многоцентровых клинико-эпидемиологических исследований, повышения интереса к прикладным трансляционным исследованиям [8, 9, 10]. Количество объединенных (интеграционных, мультицентровых) клинических банков данных в мире постоянно растет, что указывает на то, что они являются успешным инструментом на практике. Прикладная ценность регистра напрямую зависит от структуры, качества и репрезентативности содержащихся в нем данных [11, 12]. МБД – инструмент для регистрации и мониторинга пациентов, анализа эффективности и безопасности лечения, обратной связи с лечащим врачом с целью экспертной поддержки принятия врачебных решений, обновления доказательной базы медицинских знаний.

Онкологические регистры, разработанные в различных странах мира, очень отличаются по структуре и назначению. Наиболее известны клинико-эпидемиологические регистры SEER (англ. Survival, Epidemiology and End Results) и NCDB (National Cancer DataBase) [13]. С точки зрения охвата в национальном масштабе выгодно отличаются национальные клинические регистры скандинавских стран (Финляндия с 1969 г., Дания с 1978 г., Швеция с 1987 г., Исландия с 1999 г., Норвегия с 2008 г.) [14]. В США хорошо развиты регистры по различным группам населения (ветераны – Veteran Affairs, возрастные группы – Medicare, застрахованные лица – например, Kaiser Permanente) [14]. Каждый нозологический регистр (например, рака молочной железы, колоректального рака, лейкемии), с одной стороны, содержит ряд универсальных переменных (дата рождения, пол, расовая принадлежность, дата операции и пр.), но еще больше – специфических параметров (переменных), характеризующих пациента и его заболевание(я) [15]. Обновляются классификации стадирования опухоли (TNM, др.), совершенствуются методы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации [16]. Это обуславливает необходимость развития МБД, интеграцию их с больничными

информационными системами, различными регистрами заболеваний и Международной объединенной базой медицинских знаний (УМКВ). МБД – это интеллектуально-методический продукт междисциплинарной коммуникации профессионального сообщества, объединяющий знания и опыт ведения пациентов, развивающий персонализированную доказательную медицину.

Современный МБД включает демографические и биомедицинские данные: клинические, инструментальные (в том числе изображения), лабораторные данные, характеризующие пациента и его состояние в динамике. Из огромного перечня этих параметров необходимо выделить и формализовать те переменные, которые коренным образом и независимо влияют на прогноз клинического течения, ответ на лечение, выживаемость пациентов. Задачей экспертов является отобрать все параметры, значимо влияющие на переменные результатов (исходы). Конечными точками чаще всего являются время без прогрессирования, безрецидивная и общая болезнь-специфическая выживаемость.

Зарубежные клинико-эпидемиологические регистры (SEER, NCDB, NIS, UHC, ENCR и др.) непрерывно совершенствуются, время от времени добавляются и уточняются новые параметры, рекомендованные советами экспертов для учета. Главным образом это делается с целью клинико-эпидемиологических исследований на больших группах пациентов, анализа информативности диагностических методов, прогнозирования эффективности и безопасности влияющих на это лечебных факторов.

В качестве пилотного направления для создания МБД нами был выбран медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ). Выбор не был случайным. Несмотря на определенный прогресс в раннем выявлении и лечении МРЩЖ, остается много вопросов, касающихся профилактики, эпидемиологии, диагностики, лечения и реабилитации этих пациентов. До трети всех случаев МРЩЖ являются наследственными (генетически обусловленными), в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2 типа. Уже изучены вызывающие их герминальные (на-

следуемые) онкомутации *RET/MTC*, установлена их этиологическая и прогностическая роль [17].

С учетом анализа накопленного собственного и зарубежного опыта в Институте онкоэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разработан междисциплинарный банк данных больных МРЩЖ и синдромами МЭН 2 типа (МБД МРЩЖ/МЭН2). В статье представлен функционал и инструментарий нового информационного ресурса, который может быть доступен через браузер (IE, Chrome, Firefox, Opera и др.) с любого компьютера, подключенного к сети Интернет.

Особенностью новой информационно-аналитической платформы является возможность самоконтроля полноты и непротиворечивости внесенных данных. Разработаны дружелюбные и интуитивно понятные врачу рубрификаторы и удобные оконные интерфейсы, рисунки/схемы, предельно облегчающие заполнение полей и ячеек (кликком, выбор в списке и пр.).

Базовой задачей МБД МРЩЖ/МЭН2 является персонализированный учет пациентов с МРЩЖ и их кровных родственников – потенциальных носителей онкомутаций (*RET/MTC*), вызывающих развитие синдромов МЭН 2 типа, в целях совершенствования профилактики, диагностики, лечения и реабилитации пациентов, анализа ближайших и отдаленных результатов лечения. В рамках МБД МРЩЖ/МЭН2 предусмотрена оперативная интерактивная поддержка принятия решений со стороны ведущих отечественных специалистов (дистанционная экспертная поддержка врачебных решений).

Техническую поддержку МБД МРЩЖ/МЭН2 осуществляет компания Aston Health, также занимающаяся ведением регистров больных сахарным диабетом, акромегалией, гиперпаратиреозом и некоторых других регистров. Работа осуществляется в полном соответствии с Федеральным законом от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» (далее – Закон № 152-ФЗ).

При создании программного обеспечения (ПО) регистра МБД МРЩЖ/МЭН2 были сформулированы критерии, которым должно соответствовать ПО: контроль качества

данных, удобство использования, безопасность, эксплуатационная технологичность и совместимость. МБД МРЩЖ/МЭН2 создан как экспертная база данных с системой обеспечения и контроля качества заполнения индивидуальных информационно-аналитических карт (ИАК) пациента, с валидацией полноты и непротиворечивости данных.

Сбор данных в МБД МРЩЖ/МЭН2 осуществляется ретроспективно и проспективно. Источником данных являются медицинские записи (описания, заключения, выписки, результаты анализов/исследований) пациента, которые вводятся врачом – участником регистра в электронную индивидуальную карту пациента (e-CRF). Все пациенты – кандидаты на включение в МБД или их официальные представители (родители и/или опекуны) до регистрации в системе информируются о целях программы, операторах и кураторах данных, конфиденциальности и обезличенности, подписывают информированное согласие на обработку и хранение информации в рамках реализации программы. Вся информация об участниках регистра хранится с соблюдением законодательства РФ (Закон № 152-ФЗ) о персональных данных.

МБД МРЩЖ/МЭН2 позволяет обеспечивать контроль качества данных, удобство использования, безопасность, эксплуатационную технологичность и совместимость. Критерии соответствия, реализованные в регистре, описаны в табл. 2.

При разработке электронной карты пациента был сделан акцент на доказательных методах диагностики и лечения. Собирается ограниченное количество сведений, анализ которых планируется выполнять (табл. 3), поэтому хотим обратить особое внимание, что МБД МРЩЖ/МЭН2 не пытается заменить электронную карту пациента, задача которой собирать всю информацию о течении заболевания в конкретном медицинском учреждении. Новая платформа позволяет объединить в едином ресурсе информацию обо всех пациентах с данным заболеванием, из всех медицинских учреждений страны. По сути, речь идет о создании объединенной базы данных случаев заболевания для вы-

Таблица 2. Реализованный функционал в МБД МРЦЖ/МЭН2

Критерии	Реализовано в МБД МРЦЖ/МЭН2
Обеспечение качества данных	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Реализованы внутренние компоненты проверки (валидации) данных</li> <li>• Интерфейс для валидации и верификации данных (рис. 3, 4)</li> <li>• Формы с неполными или некорректными сведениями обозначаются в системе (рис. 3, 4)</li> <li>• Чтобы избежать неверных записей, не применяется predetermined выбор</li> <li>• Применяется множественный выбор, сведены к минимуму текстовые поля</li> <li>• Внедрены справочники данных и возможность использования стандартной терминологии</li> <li>• Доступен инструмент для составления запроса данных с возможностью выгрузки для аналитики</li> </ul>
Удобство использования	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Система с веб-интерфейсом, совместима с большинством интернет-браузеров</li> <li>• Интуитивно понятный интерфейс с встроенной проверкой при вводе данных по типам данных с ограниченным диапазоном значений</li> <li>• Встроенные калькуляторы</li> <li>• Перенастроенные отчеты и графики</li> </ul>
Безопасность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Строго разграничен доступ к данным, вход в систему осуществляется под персональным логином и паролем, которые выдаются каждому врачу индивидуально, после регистрации</li> <li>• Автоматическое кодирование персональных данных пациента</li> <li>• Контрольный журнал регистрации событий в информационной системе</li> </ul>
Эксплуатационная технологичность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гибкость системы при внесении изменений в ИАК, возможность настраивать стандартные отчеты, графики или параметры выгрузки данных</li> </ul>
Совместимость	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Система подразумевает использование стандартной электронной карты, полей и справочников с возможностью экспорта данных в формате XML</li> </ul>

Таблица 3. Параметры информационно-аналитической карты

Раздел	Параметры	Анализируемый результат
Пациент		
Демография	Пол, возраст, адрес, обратная связь	Клиническая эпидемиология. Региональные/ЛПУ особенности
Анамнез	Анамнез болезни, семейный анамнез, наличие герминальных (наследуемых) мутаций <i>RET/MTC</i>	Связь мутаций с прогнозом, тактикой лечения, семейным скринингом, профилактикой
Опухоль		
Предоперационная диагностика	УЗИ (размер опухоли, состояние лимфоузлов шеи), ТАБ (Bethesda), МСКТ (надпочечники), кальцитонин, паратгормон, кальций крови	Объем и информативность предоперационной диагностики
Первичная стадия опухоли	Дата установления диагноза (морфологического), тип и вариант опухоли, клинический вариант (спорадический, семейный), pTNM и клиническая стадия опухоли (8-я редакция)	Своевременность диагностики опухоли. Полноценность диагностических и лечебных алгоритмов
Гистологическое и иммуногистохимическое исследования, генетика опухоли	Морфологические характеристики опухоли (размер, инвазия, мультифокальность опухоли, С-клеточная гиперплазия), наличие онкомутаций ( <i>RET</i> , <i>RAS</i> и др.), другие опухоли	Распространенность опухоли и выбор оптимального объема операции. Влияние морфологии/генетики на прогноз клинического течения

Таблица 3 (окончание).

Раздел	Параметры	Анализируемый результат
Лечение (с указанием дат)		
Методы лечения	Объем и радикальность операции, таргетная терапия, лучевая терапия, химиотерапия	Факторный анализ эффективности/безопасности лечения. Доказательная клиническая практика, клинические рекомендации
Диспансерное наблюдение (с указанием дат)		
Методы визуализации	УЗИ; МРТ/МСКТ ± контраст; ОФЭКТ/ПЭТ; рентгенография; эндоскопия	Оценка точности (чувствительности, специфичности) методов визуализации и их комбинаций
Лабораторные показатели	Кальцитонин, РЭА, биохимические показатели, гормоны	Встроенный калькулятор времени удвоения кальцитонина/РЭА. Оценка прогноза и эффективности лечения
Рецидив опухоли и исходы		
Сведения о рецидиве опухоли	Характер рецидива (локальный, регионарный, отдаленный), хронология, тактика ведения	Причины рецидивов. Оценка эффективности терапии
Жизненный (витальный) статус	Актуальный витальный статус пациентов. Цензурирование наблюдения	Общая и опухоль-специфическая выживаемость

полнения мультицентровых клинко-эпидемиологических исследований на больших массивах данных.

Для определения стадий TNM и клинической стадии опухоли используется последняя (8-я) редакция классификации TNM.

С 2018 г. действует 8-я редакция классификации TNM, данная классификация была интегрирована в МБД МРЖЩ/МЭН2 с встроенной системой проверки на соответствие вносимых данных новой классификации и с возможностью обозначения локализации доминантой опухоли (рис. 1). Данные меры позволят проверять соответствие стадий размерам опухоли, наличию прорастаний и другим параметрам. Клиническая стадия опухоли рассчитывается автоматически с учетом введенных значений TNM.

Для удобства врачей объем удаления анатомо-хирургических уровней регионарных лимфатических узлов отмечается простым кликом, а система сама автоматически формирует текстовый эквивалент в специальном поле, что ускоряет процесс заполнения карты (рис. 2).

Для мониторинга полноты и качества (непротиворечивости) вносимых данных раз-

работана система внутренней валидации с возможностью “функциональной” оценки как всей карты, так и отдельно каждого раздела. Определен “информационный вес” каждой ячейки карты, получивший цветовую маркировку: красный – наиболее важны для заполнения, желтый – умеренный уровень, зеленый – желательны, но не столь существенны для заполнения. По красным ячейкам установлен порог “приемки” 100%, по желтым – 75%, по зеленым – 50%. В целом по карте настроены следующие диапазоны полноты заполнения: 0–10%; 25–50%; 50–75%; 75–100%. Для удобства пользователей система раскрашивает цветами записи, визуально информируя о полноте заполнения карты (рис. 3). Каждый раздел карты оценивается на полноту внесенных данных с разбивкой по категориям: 0–10%; 25–50%; 50–75%; 75–100%; варианты отображения полноты заполнения каждого раздела карты представлены на рис. 4.

МРЦЖ возникает из кальцитонин-продуцирующих парафолликулярных клеток (С-клеток), расположенных диффузно в щитовидной железе. Кальцитонин и раково-эмбриональный антиген (РЭА) – очень чувствитель-

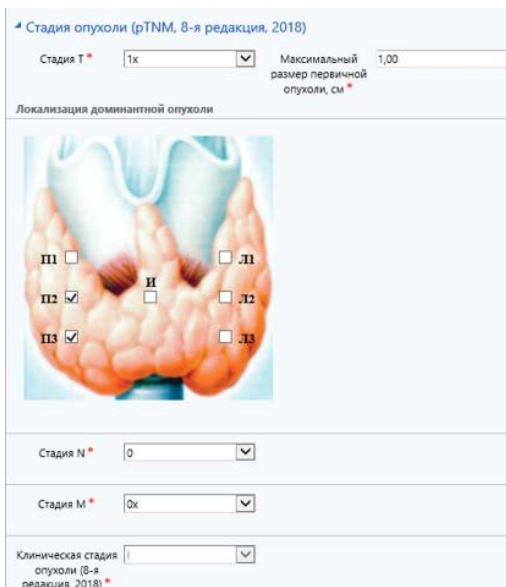


Рис. 1. Интерфейс маркировки локализации опухоли в щитовидной железе.



Рис. 2. Интерфейс маркировки объема шейной лимфодиссекции.

Полнота заполн...	Дата создания	Пол	Регион	Стадия опухоли...	Клиничесс...	Возра...	Длите...	Группа риска (рецид...	Опухолевый прогрес...	Жизненный ста...
<input type="checkbox"/> от 50% до 75%	12.06.2018 9:42	Женский	Ярославская обл	T4AN1BM0	IVA	83	0	Высокая	Неизвестно	Смерть
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	07.06.2018 1:21	Женский	Ярославская обл	T1BN0M0	I	51	10	Высокая	Неизвестно	Потерян из-под...
<input type="checkbox"/> от 50% до 75%	06.06.2018 23:24	Женский	Ярославская обл	T2N0M0	II	46	7	Промежуточная	Неизвестно	Потерян из-под...
<input type="checkbox"/> от 50% до 75%	06.06.2018 22:53	Женский	Костромская обл	T3AN0M0	II	57	7	Низкая	Неизвестно	Жив без рецид...
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	06.06.2018 22:23	Женский	Костромская обл	T3AmN0M0	II	60	4	Высокая	Неизвестно	Потерян из-под...
<input type="checkbox"/> от 50% до 75%	06.06.2018 21:46	Женский	Костромская обл	T2N0M0	II	31	9	Промежуточная	Неизвестно	Жив без рецид...
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	05.06.2018 23:06	Женский	Ярославская обл	T1AmN1AM0	III	53	9	Высокая	Неизвестно	Жив с рецидив...
<input type="checkbox"/> от 50% до 75%	05.06.2018 22:26	Женский	Ярославская обл	T3BN0M0	II	76	2	Высокая	Неизвестно	Потерян из-под...
<input type="checkbox"/> от 50% до 75%	30.05.2018 12:59	Мужской	Москва г	T1AN0M0	I	39	2	Низкая	Неизвестно	Жив без рецид...
<input type="checkbox"/> от 75% до 100%	30.05.2018 12:33	Женский	Москва г	T1AN0M0	I	24	0	Низкая	Неизвестно	Жив без рецид...
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	30.05.2018 12:31	Мужской	Адыгея Респ	T1AN1BMX	Нет данных	1	7	Низкая	Неизвестно	Жив БДУ
<input type="checkbox"/> от 75% до 100%	30.05.2018 0:34	Женский	Ярославская обл	T1AN1BM0	IVA	55	1	Низкая	Неизвестно	Жив с рецидив...
<input type="checkbox"/> от 75% до 100%	29.05.2018 23:24	Женский	Ярославская обл	T2N1BM0	IVA	67	1	Высокая	Неизвестно	Жив с рецидив...
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	29.04.2018 2:21	Женский	Иркутская обл	T1AN0M0	I	59	5	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> менее 10%	29.04.2018 2:21	Мужской	Орловская обл	T1AN0M0	I	62	17	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	29.04.2018 2:21	Женский	Тюменская обл	T3AN1AM0	III	72	8	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	29.04.2018 2:21	Мужской	Саратовская обл	TXN0M0	II	15	13	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	29.04.2018 2:21	Мужской	Саратовская обл	TXN0M0	II	37	18	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> менее 10%	29.04.2018 2:21	Женский	Новосибирская обл	T3AN1BM1	IVC	47	8	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	29.04.2018 2:21	Женский	Москва г	T1ANXMX	I	47	4	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	29.04.2018 2:21	Мужской	Москва г	TXN1AMX	III	46	9	НИ	Неизвестно	Жив с рецидив...
<input type="checkbox"/> от 10% до 25%	29.04.2018 2:21	Женский	Карелия Респ	T3AN1AM0	IVA	15	7	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	29.04.2018 2:21	Женский	Московская обл	T1BNXMX	I	63	6	НИ	Неизвестно	Потерян из-под...
<input type="checkbox"/> менее 10%	29.04.2018 2:21	Женский	Москва г	T3AN0M0	II	50	16	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> менее 10%	29.04.2018 2:21	Женский	Мордовия Респ	T1AN1AM0	III	47	8	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	29.04.2018 2:21	Женский	Челябинская обл	Нет данных		54	12	НИ	Неизвестно	Потерян из-под...
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	29.04.2018 2:21	Женский	Москва г	TXN0MX	I	41	33	НИ	Неизвестно	Потерян из-под...
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	29.04.2018 2:21	Женский	Московская обл	T3ANXMX	II	65	15	НИ	Неизвестно	Потерян из-под...
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	29.04.2018 2:21	Женский	Кабардино-Балкарская Р...	Нет данных		23	14	НИ	Неизвестно	Потерян из-под...
<input type="checkbox"/> менее 10%	29.04.2018 2:21	Женский	Калужская обл	T1BN0M0	I	36	6	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> менее 10%	29.04.2018 2:21	Женский	Брянская обл	T1BN0M0	I	11	9	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> от 10% до 25%	29.04.2018 2:21	Женский	Рязанская обл	T4AN1BM1	IVC	58	5	НИ	Неизвестно	
<input type="checkbox"/> от 25% до 50%	29.04.2018 2:21	Женский	Липецкая обл	T1BN0M0	I	61	4	НИ	Неизвестно	

Рис. 3. Маркировка данных по степени полноты заполнения данных.

**Запись заполнена от 25% до 50%**

Общие сведения

Дата начала \* 24.11.2010 Вид терапии \* Химиотерапия Дата окончания

Эффективность терапии (RECIST) \* Неизвестно

---

**Запись заполнена от 75% до 100%**

Общие сведения

Дата \* 07.12.2017 Вид терапии \* Хирургия

ЛПУ Терапии \* Другое Врач Александров

---

**Запись заполнена 100%**

Общие сведения

Дата \* 18.06.2018 Вид терапии \* Хирургия

ЛПУ Терапии \* Другое Врач

Рис. 4. Учет заполнения отдельных записей.

<input type="checkbox"/>	Дата ▲	Кальцитонин (б...	РЭА	Ответственный
<input type="checkbox"/>	15.06.2017	20,00	1,50	Менеджер АК
<input type="checkbox"/>	15.06.2018	41,00	3,80	Менеджер АК

1 - 2 из 2 (0 выбрано) Стр. 1

Время удвоения послеоперационного базального кальцитонина

Дни 365 Месяцы 30,4 Годы 1,00 Потенциал прогрессии Низкий

Рис. 5. Интерфейс динамики уровня опухолевых маркеров.

ные и специфичные биомаркеры при диагностике, стадировании и выявлении рецидива МРЦЖ, а время удвоения (динамика нарастания) опухолевых маркеров является важным прогностическим критерием клинического течения, персонализированной диагностики и терапии пациентов. Частота контрольных обследований устанавливается лечащим врачом, но согласно современным клиническим рекомендациям уровень кальцитонина и РЭА необходимо определять не реже, чем каждые шесть месяцев [2].

В МБД МРЦЖ/МЭН2 встроен калькулятор периода удвоения послеоперационного уровня базального кальцитонина и РЭА для оценки в динамике клинического прогноза (рис. 5).

Объединенные клинические регистры пациентов широко и успешно применяются в зарубежных странах, но об этом – в отдельном обзоре.

Существуют разные способы обеспечения контроля качества (контекст, полнота, целостность, непротиворечивость) данных



в подобных информационных системах от аудита бумажных карт до переобучения специалистов, однако наиболее продуктивным и наименее затратным в перспективе является внутренний контроль качества вводимых/изменяемых данных [18].

## Обсуждение

Последняя версия клинических рекомендаций 2015 г. по раку щитовидной железы (РЩЖ) предлагает концепцию “динамической стратификации риска”, которая постоянно модифицируется в процессе наблюдения [19]. Клинические, гистологические и биохимические параметры остаются опорными элементами прогностической стратификации риска рецидива опухоли. Их дополняют результаты генетических исследований и методов молекулярной визуализации, ценность которых проявляется при персонализированном планировании и оценке эффективности терапии. Несмотря на определенные достижения в изучении генетических особенностей РЩЖ, лишь некоторые генетические маркеры могут оказаться полезными при выборе оптимальной тактики лечения: мутация *BRAF* при папиллярной и анапластической карциноме щитовидной железы и мутации *RET/MTC 918* при медуллярной карциноме. Исследования по поиску клинически значимых биомаркеров продолжают. В перспективе появятся новые возможности благодаря радиомике, которая позволит проводить качественный и количественный анализ с высокой производительностью экстракции (high-output-extraction of numeric) радиологических данных для получения прогностической информации о пациентах.

В данном контексте наблюдательные клинические исследования приобретают все возрастающее влияние после завершения рандомизированных клинических исследований III фазы, потому что их влияние на клиническую практику значительно повышает доказательность результатов лечения и достоверность информации о его побочных эффектах (нежелательных явлениях) на более широкой и гетерогенной популяции. Наблюдательные исследования базируются на больших массивах данных (Big Data) и требуют высокой организации менеджмента ресурсов для их

хранения и анализа, что в свою очередь повышает требования к систематизации и унификации переменных параметров, влияющих на результат.

Регистры заболеваний включают в себя всех пациентов с конкретной болезнью, осложнением или патологическим состоянием (синдромом), в которые вносятся все данные, убедительно или предположительно связанные с болезнью. Первый госпитальный канцер-регистр в мире был создан в США в госпитале Yale-New Haven Hospital в 1926 г. Первый популяционный регистр начали создавать в Гамбурге (Германия). В 1935 и 1946 гг. соответственно штаты Коннектикут и Калифорния (США) создали полноохватные регистры. В 1937 г. первый канцер-регистр появился в Европе (госпиталь г. Мекленбурга, Германия). В России первый канцер-регистр появился в 1953 г. [20]. Сегодня популяционные канцер-регистры являются чрезвычайно мощными инструментами для исследований, особенно в клинической эпидемиологии, исходов заболевания, качества помощи, что особенно актуально при жизнеугрожающих заболеваниях, включая ЗНО. Клинические регистры трансформируются в междисциплинарные банки данных (МБД) с целью сбора и анализа данных и, как результат, повышения эффективности диагностики и лечения пациентов. МБД особенно востребованы в онкологии, которая становится все более мультидисциплинарной и аналитической. При этом только экспертное сообщество на основе новых доказательных знаний и результатов трансляционных исследований может развивать МБД “вглубь”. Из огромного массива данных (демографических, клинических, инструментальных и лабораторных), количество которых прогрессивно растет, особенно в области радиомики, необходимо выделить независимые и достоверно влияющие переменные, унифицировать поля и адаптировать оконные интерфейсы для врачей.

Популяционные регистры не охватывают массу важных для клиницистов данных и не позволяют оценивать эффективность тактики ведения пациентов. Разногласия существуют во всех областях онкологии, но РЩЖ имеет особую актуальность ввиду быстрого

роста заболеваемости (за счет улучшения выявляемости) и “омоложения” контингента пациентов. Ведутся ожесточенные дебаты в отношении оптимальных объемов операций, послеоперационного лечения, рекомендаций по динамическому наблюдению пациентов по поводу РЦЖ. По многим аспектам клинические рекомендации полагаются исключительно на экспертное мнение из-за скудности доказательной базы. При этом эксперты часто не имеют единого мнения по оптимальной стратегии диагностики, лечения и наблюдения пациентов. Более того, оценка диагностической и прогностической значимости биохимических и молекулярно-генетических маркеров, равно как и клинико-морфологических характеристик, требует доказательного анализа на больших когортах длительно наблюдаемых пациентов. Это невозможно без мультидисциплинарной кооперации специалистов, но этому должна предшествовать большая аналитическая и конструкторская работа по систематизации и стандартизации необходимых для сбора и последующего анализа данных.

В соответствии с утвержденным положением Минздрав России не уполномочен вести онкологические регистры. Сведения о заболеваемости ЗНО, которые собирают НМИЦ радиологии и РОНЦ им. Н.Н. Блохина, периодически публикуются, но статистические показатели в них различаются. Возможно, это связано с различным охватом и методиками учета и анализа.

Международное агентство по изучению рака (МАИР) рекомендует следующую структуру данных в онкологических регистрах солидных ЗНО.

1. Сведения о пациенте:
  - 1.1. Полное имя (персональный идентификатор, в соответствии с Законом № 152-ФЗ)
  - 1.2. Пол
  - 1.3. Дата рождения
  - 1.4. Адрес проживания
  - 1.5. Этническая группа
2. Сведения об опухоли:
  - 2.2. Дата установления диагноза
  - 2.3. Метод установления диагноза
  - 2.4. Нозологический код (МКБ-10, 10-й пересмотр, 2016 г.)

- 2.5. Гистологический тип опухоли (согласно МКБ-10, 3-й пересмотр, 2017 г.)

- 2.6. Природа опухоли (доброкачественная, злокачественная, неопределенного потенциала злокачественности)

- 2.7. Источник информации

Дополнительно МАИР рекомендует дополнять следующей клинически значимой информацией:

2. Сведения об опухоли:

- 2.1. Стадия опухоли (классификация TNM, 8-й пересмотр, 2017 г.)

- 2.2. Начальная терапия (лечение, начатое в течение 4 мес с установления диагноза)

3. Диспансерное наблюдение:

- 3.1. Дата последнего наблюдения

- 3.2. Витальный (жизненный) статус пациента (жив, умер)

- 3.3. Дата смерти

Отраслевые формы статистического учета онкологических заболеваний в РФ (№ 7 и 35) включают код МКБ-10, клиническую стадию и дату выявления случая ЗНО, но не включают МКБ-10 (гистологический тип опухоли) и ряд других полей, рекомендованных МАИР. Ассоциация онкологов России акцентирует внимание на важности параметров МКБ-10 и стадии TNM при учете случаев ЗНО. Развитие систем высокотехнологичной медицинской помощи и ОМС в стране позволило рассчитать нормативы финансовых затрат на лечение различных онкологических заболеваний и ранжировать их на клинко-статистические группы [21].

Приказами ФОМС (№ 79 от 07.04.2011, № 23 от 18.04.2016 и № 59 от 30.03.2018) расширен перечень сведений о пациентах, получающих лечение по полису ОМС. Полный перечень сведений на сегодня следующий:

1. Пол

2. Дата (момент времени), когда у пациента было заподозрено ЗНО

3. Возраст на момент госпитализации

4. Диагноз (МКБ-10)

5. Стадия опухоли согласно классификации TNM

6. Гистологический тип опухоли (классификатор, не МКБ-10)

7. Классификатор онкомаркеров и их значений (в соответствии с диагнозом)

8. Выполненные медицинские услуги

9. Сведения о примененных методах лечения (хирургического, лучевого, лекарственного), перечень и дозы противоопухолевых препаратов, суммарная доза лучевой терапии.

Нетрудно заметить, что далеко не все требования МАИР учитываются при совершенствовании онкологических регистров. При этом просматривается тенденция (со стороны ОМС) получить информацию о результатах и себестоимости различных вариантов лечения. Со стороны экспертного сообщества высок интерес к валидации данных при разработке клинических рекомендаций.

Нужны структурированные, интуитивно понятные врачам и доступные с любого компьютера банки данных: демографических, клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических, молекулярно-генетических. Классификаторы и онтологическая структура в них должны быть стандартизированными, по умолчанию – международными, общепризнанными.

Для исследователей в современной биомедицине важно соблюдение следующих принципов МБД:

- конфиденциальность данных (медицинская тайна и частная жизнь, в соответствии с Законом № 152-ФЗ);
- стандартизированная база данных, удобная в использовании и доступная с рабочего компьютера;
- охват всех клинических случаев данного заболевания (независимо от источника финансирования и пр.);
- междисциплинарность (коммуникация различных специалистов);
- наличие обратной связи врач–врач (экспертная поддержка врачебных решений);
- отсутствие конфликтов интересов (конфиденциальность, иерархия доступа и роли).

Самой большой эффект ожидается в области анализа изображений – радиомике (УЗИ, КТ, МРТ, ОФЭКТ, ПЭТ) и патоморфологии (цитология, гистология, иммуногистохимия), а также в биоинформатике (трансляционная медицина). Разумеется, их можно анализировать с учетом демографических,

анамнестических, клинических и лабораторных данных о пациенте. Для формирования интеграционной цифровой платформы необходимо подключение заинтересованного экспертного сообщества.

Мы планируем развивать МБД в онкоэндокринологии по следующим актуальным направлениям: рак щитовидной железы (радиойодрезистентный дифференцированный рак щитовидной железы), нейроэндокринные и хромаффинные опухоли, аденокарцинома и др. Платформа МБД является исключительно отечественной разработкой, адаптивной и функциональной, с большим потенциалом интеграции и может быть применена при других онкологических заболеваниях.

## Заключение

Доказательной персонализированной медицине требуются междисциплинарные банки данных о пациентах с различными заболеваниями (в том числе наследственными), регистрирующие те клинические и параклинические параметры, которые значимо и независимо влияют на показатели эффективности диагностики, лечения и реабилитации. Современный уровень медицинских и информационных технологий позволяет это реализовать, но главным условием является инициативная междисциплинарная кооперация на всех уровнях – от первичного звена до специализированных центров. МБД является интегрированной цифровой платформой для осуществления многоцентровых исследований, пополнения доказательной базы знаний, экспертной поддержки врачебных решений, машинного обучения и закладки фундамента “искусственного интеллекта” современной биомедицины.

Разработанный нами МБД МРЦЖ/МЭН2 – специализированный междисциплинарный банк данных, позволяющий обеспечить внутренний контроль полноты и качества вносимых данных, корректности стадирования (первичного и динамического), оценки прогноза, ответа на лечение, результатов диагностики/наблюдения, содержащий справочные материалы, а также систему экспертной поддержки врачебных решений в непростых клинических ситуациях.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа проведена при поддержке ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России и БФУ им. И. Канта.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов:** Румянцев П.О. – идея, анализ собственного опыта, написание статьи; Слащук К.Ю. – подготовка к публикации, написание статьи; Коренев С.В. – анализ литературы, написание статьи; Гончаров А.Г. – анализ литературы, написание статьи; Бельцевич Д.Г. – написание статьи; Чухачева О.С. – подготовка к публикации. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность компании “Астон Консалтинг” за техническую реализацию МКБД МРЦЖ/МЭН2.

## Список литературы (References)

1. Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2336-2346. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508054>.
2. Samuel J, Thomas A. *Etiology of cancer*. In: W. Marsh R De, Samuel J, Jacob G, et al, editors. *The essentials of clinical oncology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2005. pp. 10-19. doi: [https://doi.org/10.5005/jp/books/10971\\_2](https://doi.org/10.5005/jp/books/10971_2).
3. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet*. 2018;50(9):1212-1218. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0202-0>. Erratum in: *Nat Genet*. 2019;51(1):196.
4. Accardo G, Conzo G, Esposito D, et al. Genetics of medullary thyroid cancer: an overview. *Int J Surg*. 2017;41 Suppl 1: S2-S6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.02.064>.
5. Mannelli M, Canu L, Ercolino T, et al. Diagnosis of endocrine disease: SDHx mutations: beyond pheochromocytomas and paragangliomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):R11-R17. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0523>.
6. Румянцев П.О., Языкова Д.Р., Слащук К.Ю., и др. Персонализированная диагностика хромоаффинных опухолей (феохромоцитомы, параганглиомы) в онкоэндокринологии // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т.12. – №1. – С.19-39. [Rumyantsev PO, Yazykova DR, Slashchuk KY, et al. Personalized diagnostics of chromaffin tumors (pheochromocytoma, paraganglioma) in oncoendocrinology. *Endocrine surgery*. 2018;12(1):19-39. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg9731>.
7. Da Silva KR, Costa R, Crevelari ES, et al. Global clinical registries: pacemaker registry design and implementation for global and local integration – methodology and case study. *PLoS One*. 2013;8(7):e71090. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071090>.
8. Boffa DJ, Rosen JE, Mallin K, et al. Using the National Cancer Database for outcomes research: a review. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1722-1728. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6905>.
9. Hu QL, Ellis RJ, Ko CY. Databases for surgical health services research: national cancer database. *Surgery*. 2018;165(3):499-500. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.01.006>.
10. Doll KM, Rademaker A, Sosa JA. Practical guide to surgical data sets: surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. *JAMA Surg*. 2018;153(6):588-589. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.0501>.
11. Kiernan CM, Whiteside MA, Solorzano CC. Cancer registries: can we improve the quality of thyroid cancer data? *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1202-1207. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5612-6>.
12. Mehra S, Tuttle RM, Milas M, et al. Database and registry research in thyroid cancer: striving for a new and improved national thyroid cancer database. *Thyroid*. 2015;25(2):157-168. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0270>.
13. Mohanty S, Bilimoria KY. Comparing national cancer registries: the National Cancer Data Base (NCDB) and the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *J Surg Oncol*. 2014;109(7):629-630. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.23568>.
14. Schmidt M, Schmidt SA, Sandegaard JL, et al. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol*. 2015;7:449-490. doi: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S91125>.
15. Anazawa T, Miyata H, Gotoh M. Cancer registries in Japan: National Clinical Database and site-specific cancer registries. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(1):5-10. doi: <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0757-4>.
16. Levay C. Policies to foster quality improvement registries: lessons from the Swedish case. *J Intern Med*. 2016;279(2):160-172. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12438>.
17. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высококодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т.11. – №1. – С. 6-27. [Beltsevich DG, Vanushko VE, Rumiantsev PO, et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine surgery*. 2017;11(1):6-27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg201716-27>.
18. Chan KS, Fowles JB, Weiner JP. Electronic health records and the reliability and validity of quality measures: a review of the literature. *Med Care Res Rev*. 2010;67(5):503-527. doi: <https://doi.org/10.1177/1077558709359007>.
19. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The

- American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.  
doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
20. Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П., и др. Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения // Экология человека. – 2017. – №5. – С. 54-62. [Valkov MYu, Karpunov AA, Coleman MP, et al. The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. *Human ecology*. 2017;(5):54-62. (In Russ.)]  
doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-5-54-62>.
21. Семакова Е.В., Ледовских Ю.А., Тишкина С.Н., и др. Статистический учет злокачественных новообразований в РФ: текущая ситуация и основные направления совершенствования // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2018. – №4. – С. 19-24. [Semakova EV, Ledovskikh YA, Tishkina SN, et al. Statistical recording of malignant neoplasms in Russian Federation: current situation and main areas for improvement. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018;(4):19-24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2018.34.4.019-024>.

## Информация об авторах (Authors info)

\***Слащук Константин Юрьевич**, научный сотрудник [**Konstantin Y. Slashchuk**]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanova street 11 bld 2, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

**Румянцев Павел Олегович**, д.м.н. [**Pavel O. Rumyantsev**, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

**Коренев Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор [**Sergey V. Korenev**, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2310-0576>; eLibrary SPIN: 5257-4476; e-mail: korenevsv@mail.ru

**Гончаров Андрей Геннадьевич**, к.м.н. [**Andrei G. Goncharov**, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6967-8838>; eLibrary SPIN: 6638-9367; e-mail: agoncharov59@mail.ru

**Бельцевич Дмитрий Германович**, профессор РАН [**Dmitry G. Beltceovich**, MD, PhD, professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

**Чухачева Ольга Сергеевна**, врач-эндокринолог [**Olga S. Chukhacheva**, MD]; ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-5675-5419>; eLibrary SPIN: 3484-6222; e-mail: ochukhacheva@gmail.com

### Как цитировать

Румянцев П.О., Слащук К.Ю., Коренев С.В., Гончаров А.Г., Бельцевич Д.Г., Чухачева О.С. Междисциплинарный банк данных в онкоэндокринологии. Медуллярный рак щитовидной железы и синдромы множественных эндокринных неоплазий 2 типа // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13. – №3. – С. 105-117.  
doi: <https://doi.org/10.14341/serg11270>

### To cite this article

Rumyantsev PO, Slashchuk KY, Korenev SV, Goncharov AG, Beltceovich DG, Chukhacheva OS. Interdisciplinary data bank in oncoendocrinology. Medullary thyroid cancer and type 2 multiple endocrine neoplasia syndromes. *Endocrine surgery*. 2019;13(3): 105-117. doi: <https://doi.org/10.14341/serg11270>

**Рукопись получена:** 01.10.2019. **Рукопись одобрена:** 18.11.2019. **Опубликована online:** 05.12.2019.

**Received:** 01.10.2019.

**Accepted:** 18.11.2019.

**Published online:** 05.12.2019.