

Феохромоцитома і парагангліома

Клінічні настанови Ендокринологічного товариства*

Частина 2

Цільова робоча група: Jacques W.M. Lenders, Quan-Yang Duh, Graeme Eisenhofer, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Stefan K.G. Grebe, Mohammad Hassan Murad, Mitsuhide Naruse, Karel Pacak and William F. Young, Jr.

Radboud University Medical Center (J.W.M.L.), 6500 HB Nijmegen, The Netherlands; VA Medical Center and University of California, San Francisco (Q.-Y.D.), San Francisco, California 94121; University Hospital Dresden (G. E.), 01307. Dresden, Germany; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique (A.-P.G.-R.), F-75015 Paris, France; Université Paris Descartes (A.-P.G.-R.), F-75006 Paris, France; Mayo Clinic (S.K.G.G., M.H.M.), Rochester, Minnesota 55905; National Hospital Organisation Kyoto Medical Center (M.N.), Kyoto 612-8555; Japan; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development (K.P.), Bethesda, Maryland 20892; and Mayo Clinic (W.F.Y.), Rochester, Minnesota 55905.

Асоціації-співзасновники: Американська асоціація із клінічної хімії (American Association for Clinical Chemistry), Європейське ендокринологічне товариство (European Society of Endocrinology).

Відмова від відповідальності. Клінічні настанови розроблено з метою допомоги ендокринологам та іншим спеціалістам у галузі охорони здоров'я наставляти та надавати рекомендації в конкретних сферах їхньої практики. Настанови не слід розглядати як такі, що враховують усі належні підходи або методи, або такі, що не враховують інших. Настанови не можуть слугувати гарантією сприятливого результату і не є стандартом медичної допомоги. Керівні принципи не призначені диктувати лікування конкретного пацієнта. Рішення щодо лікування необхідно приймати з урахуванням незалежного судження лікарів та індивідуальних особливостей кожного пацієнта.

Ендокринологічне товариство не дає жодних гарантій, прямих або непрямих, щодо Настанови, зокрема заперечує будь-які гарантії комерційної цінності та придатності для конкретних цілей і завдань. Товариство не несе відповідальності за прямі, непрямі, спеціальні, випадкові або подальші збитки, пов'язані з використанням інформації, що міститься в цьому документі.

3.0. ГЕНЕТИЧНЕ ТЕСТУВАННЯ

Рекомендація

3.1. Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти з ФХПГ брали участь у спільному прийнятті рішення щодо генетичного тестування (1|⊕⊕⊕⊙).

3.1. Доказова база

Починаючи з 1990 р., описано 14 різних генів схильності до ФХПГ: NF1 [1], RET [2], VHL [3], SDHD [4], SDHC [5], SDHB [6], EGLN1/PHD2

[7, 8], KIF1β [9], SDH5/SDHAF2 [10], IDH1 [11], TMEM127 [12], SDHA [13], MAX [14] і HIF2α [15]. Значення EGLN1/PHD2 [16, 17], KIF1 β, і IDH1 [18] не було підтверджено іншими дослідженнями, що дає змогу припустити, що мутації в цих генах рідко стають причиною спадкових ФХПГ. Роль соматичних або гермінативних мутацій у гені HIF2α, які були описані в деяких пацієнтів [15, 19–22], чекає на перевірку на більших вибірках.

*Продовження. Початок у №4, 2014, с. 48–63.

Існує кілька причин, щоб вважати генетичне тестування необхідним для всіх хворих з ФХПГ: 1) принаймні в одній третині всіх пацієнтів з ФХПГ наявні хвороботворні гермінативні мутації [23]; 2) мутації SDHB призводять до метастазування у 40 % і більше уражених пацієнтів [69, 70]; 3) встановлення спадкового синдрому у пробанда може сприяти ранній діагностиці й лікуванню ФХПГ та інших виявів синдрому в рідних [25–27].

У клінічній практиці пацієнти з ФХПГ можуть мати симптоми, які вказують на високу ймовірність спадкового випадку. До них належить наявність сімейного анамнезу (на основі сімейного родоводу або ідентифікації в родичів мутації генів схильності до ФХПГ), синдромальних виявів, а також мультифокального, двобічного або метастатичного ураження [23, 28, 29]. Проте багато пацієнтів з ФХПГ не мають зазначених особливостей.

Після першого повідомлення Neumann та співавт. [71] генотипування основних генів схильності до ФХПГ (SDHB, SDHD, VHL, RET) було проведено в межах восьми досліджень, кожне з яких охоплювало понад 200 пацієнтів і 3694 випадки, що несли 1250 гермінативних мутацій (33,8 %) [28, 29, 31–36] (табл. 8). Така висока частота виправдовує розгляд генетичного тестування кожного пацієнта з ФХПГ. Найвища частота гермінативних мутацій для генів SDHB (10,3 %), SDHD (8,9 %), VHL (7,3 %), RET (6,3 %), і NF1 (3,3 %). Частоту гермінативних мутацій менше 2 % було виявлено в генах SDHC, SDHA, MAX і TMEM127 [35, 37–39]. У 315 випадках, імовірно, спорадичних ФХПГ гермінативних мутацій гена SDHAF2 не було знайдено [40].

Мутації з частотою 11,6 % були виявлені за результатами систематичного огляду літератури на основі аналізу, який охоплював тільки пацієнтів, котрі відповідали щонайменше трьом із чотирьох критеріїв: 1) з негативним сімейним анамнезом ФХПГ; 2) відсутністю синдромальних ознак; 3) відсутністю двобічного ураження; 4) відсутністю метастазів (J.P. Brito, N. Asi, C. Undavalli, L. Prokop, V.M. Montori, N.H. Murad, подано для публікації).

3.1. Цінності та переваги

Рекомендація Комітету, що генетичне тестування слід розглядати в кожного пацієнта, не означає, що генетичне тестування має бути проведене кожному пацієнтові. Зокрема, з огляду на фінансові витрати, генетичне тестування має обмежену додаткову цінність у пацієнтів з однобічними феохромоцитомами і без ознак наявності синдрому або малігнізації, а також без сімейного анамнезу цієї патології. Важливість діагностики успадкованої хвороби в сім'ях з групи ризику має бути збалансованою щодо будь-яких негативних впливів і фінансових витрат генетичного тестування. Витрати, пов'язані з генетичним тестуванням, імо-

Таблиця 8

Виявлені гермінативні мутації в усіх пацієнтів з ФХПГ

Перший автор, рік (№ посилання)	Мутації											N	%
	SDHB	SDHD	SDHC	VHL	RET	NF1	SDHA	SDHAF2	TMEM127	MAX			
Lefebvre, 2012 [36]	21	12	6	ND	ND	ND	ND	0	5	ND	ND	44	16,3
Amar, 2005 [31]; Burmichon, 2009 [32]	99	131	16	25	16	13	ND	ND	ND	ND	ND	300	41,6
Mannelli, 2009 [28]	24	47	4	48	27	11	ND	ND	ND	ND	ND	161	31,2
Cascón, 2009 [29]	25	11	1	20	36	ND	ND	ND	ND	ND	ND	93	39,2
Jafri, 2012 [33]	121	44	ND	19	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	184	36,7
Eric, 2009 [34]	73	28	2	120	80	43	ND	ND	ND	ND	ND	346	30,1
Korpetshoek, 2011 [35]	16	26	2	19	26	21	5	5	2	ND	ND	122	38,6
Усього	379	299	31	251	185	88	5	5	7			1250	33,8
Частота мутації	10,3	8,9	1,0 (31/3193)	7,3 (251/3425)	6,3 (185/2924)	3,3 (88/2687)							

Примітка. ND – не визначено.

вірно, зменшаться з упровадженням нового покоління методів секвенування. Це може змістити баланс на користь ширшого генетичного тестування, ніж практикується нині, відповідно до специфічних страхових обмежень медичного страхування в різних країнах.

Рекомендація

3.2. Ми рекомендуємо використовувати клінічний діагностичний алгоритм feature-driven¹ з метою встановлення пріоритетів для специфічного генетичного тестування пацієнтів з ФХПГ з підозрою на гермінативні мутації (1|⊕⊕⊕○).

3.2. Доказова база

Комітет пропонує використовувати алгоритм для вибіркового генетичного тестування з відбором генів для пріоритетного тестування відповідно до наявності виявів або синдрому, або метастазування (рис. 1). Зважаючи на молодий вік презентації ФХПГ, наявність сімейного анамнезу та наявність мультифокальних ФХПГ або двобічних пухлин надниркових залоз, таким пацієнтам також рекомендований пріоритет для тестування. Наступним у рекомендації у виборі генів для тестування, коли це виправдано, також може бути врахування розташування пухлини й катехоламінового біохімічного фенотипу.

Наявність сімейного анамнезу або синдромальна презентація в пацієнтів з ФХПГ вказує не лише на високий пріоритет для генетичного тестування, а й на можливе цільове тестування на гермінативні мутації. Варто запідозрити наявність шести різних сімейних автосомно-домінантних захворювань: нейрофіброматозу типу 1 (NF1), синдрому множинної ендокринної неоплазії типу 2 (МЕН 2), синдрому фон Гіппеля — Ліндау (VHL) (табл. 3), нирково-клітинного раку з мутацією SDHB [42], тріади Карні (парагангліоми, стромальні пухлини шлунка, хондроми легень) і синдром Carney — Stratakis (парагангліоми і стромальні саркоми шлунка) [43].

Синдроми МЕН2 і VHL, як правило, характеризуються виразними клінічними ознаками, які вказують на цільове тестування генів RET і VHL. Виявити мутації в гені NF1 складно, і, хоча тестування доступне в спеціалізованих лабораторіях [44], діагностика NF1 може незмінно відбуватися лише за клінічними ознаками [45]. Водночас повідомлялося про деяких пацієнтів з NF1 й ознаками, імовірно, спорадичної ФХПГ; усі вони мали легкі вияви хвороби [46, 47]. Ці знахідки свідчать про важливість ретельного клінічного дослідження у всіх пацієнтів з ФХПГ можливих клінічних ознак основних мутацій.

Починаючи з 2003 р., кілька досліджень виявили, що ідентифіковані гермінативні мутації SDHB

служать важливим фактором ризику малігнізації в пацієнтів з ФХПГ [31, 48] і визначають поганий прогноз для пацієнтів, які страждають від метастатичних ФХПГ [70]. Водночас патогенні мутації SDHB були описані у 30 % пацієнтів з метастатичними ФХПГ [69]. У пізнішому огляді Pasini і Stratakis [50] визначили, що поширеність мутацій SDHB у випадках злоякісних ФХПГ становила 36 %. При цьому вищий ризик спостерігали в дитячій групі [51]. Крім того, метааналіз 12 досліджень показав, що сумарний ризик малігнізації ФХПГ для носіїв мутацій SDHB у дослідженнях захворюваності та поширеності становив 17 і 13 % відповідно [52]. Наведені докази виправдовують генетичне тестування SDHB у пацієнтів з метастатичними ФХПГ (див. рис. 1).

За відсутності виявів, характерних для синдромальних, сімейних або метастатичних форм ФХПГ, у виборі генів для тестування можна керуватися локалізацією пухлини та біохімічним фенотипом (див. рис. 1), але пріоритет залежить від віку або презентації кількох пухлин. Добре відомо, що вік презентації ФХПГ серед пацієнтів з гермінативними мутаціями нижчий, ніж в осіб без мутацій [28, 29, 31, 34, 51, 53, 71]. Хоча відсутня узгодженість щодо вікових меж для генетичного тестування, імовірність мутації у хворих з несиндромальними ФХПГ молодше 45 років у 5 разів вища, ніж у пацієнтів віком старше 45 років [34]. Поширеність гермінативних мутацій серед дітей з ФХПГ особливо висока [51, 54–57], що виправдовує скринінг мутацій у всіх подібних випадках.

Поширеність гермінативних мутацій також висока серед пацієнтів із двобічними або мультифокальними ФХПГ [28, 29, 31, 32, 34, 58]. Наявність мутації в гені SDHB призводить в основному до пухлин поза наднирковими залозами [48]. У великому дослідженні пацієнтів з несиндромальними ФХПГ [34] поширеність гермінативних мутацій, пов'язаних із кількома ФХПГ, була в 5 разів вищою, ніж для поодиноких ФХПГ (54 і 11,5 % відповідно). У тому ж дослідженні показано, що позанадниркова локалізація пухлин має в 4 рази вищий ризик гермінативних мутацій, ніж пухлин у надниркових залозах, пов'язаних з мутаціями генів SDHx.

Цей високий ризик, пов'язаний з позанаднирковими пухлинами, який було підтверджено численними дослідженнями [25, 28, 29, 32, 59], виправдовує рекомендацію для проведення скринінгу мутацій генів SDHx у пацієнтів з ФХПГ.

Як показали Pasini і Stratakis [50], пов'язані з генами SDHx кореляції генотип—фенотип були оцінені в кількох дослідженнях, які базувалися на міжнародних реєстрах. Множинні пухлини основи черепа й шиї або сімейний анамнез ФХПГ по

¹ Feature driven development (FDD, розробка, керована функціональністю). Основна мета цієї методології — розробка реального, дієвого програмного забезпечення систематично, у визначені терміни (прим. перекладача. Інформацію взято із сайту Вікіпедії).

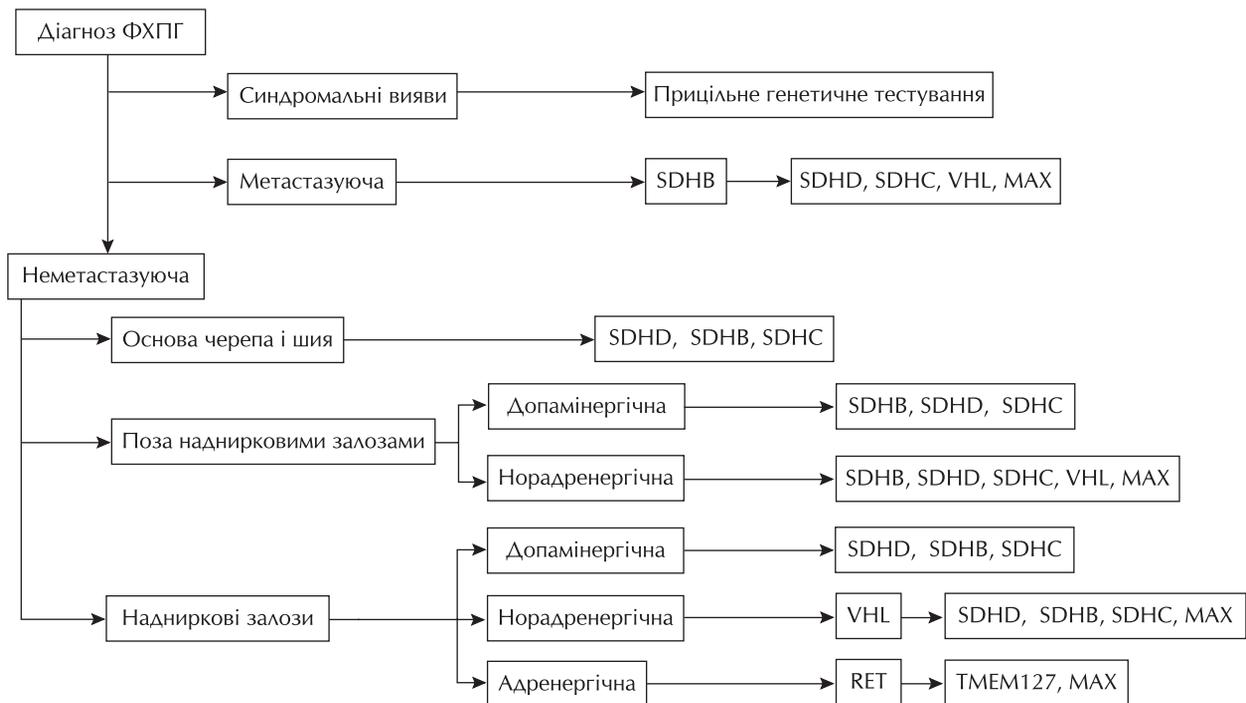


Рис. 1. Алгоритм прийняття рішень щодо генетичного тестування в пацієнтів з доведеною ФХПГ

Дофамінергічний, норадренергічний і адренергічний фенотипи визначаються відповідно до суттєвої гіперпродукції, відповідно, 3-метокситираміну, норметанефрину й метанефрину відносно одночасної продукції всіх трьох метаболітів.

батьківській лінії вважаються SDHD-пов'язаними ФХПГ [25, 32, 58]. На відміну від них, SDHB-пов'язані ФХПГ часто діагностують як поодинокі позанадниркові пухлини без будь-якої сімейної історії. Носії мутації SDHC трапляються рідко, але в них можуть розвиватися всі ознаки захворювання. Мутації SDHA і SDHAF2 описані тільки в кількох пацієнтів.

Негативна імуногістохімія SDHB в пухлинній тканині дає змогу припустити наявність мутації в одному із генів SDHx [60]. Гормонально-активні SDHx-зумовлені ФХПГ краще виявляються вимірюваннями норметанефрину й метокситираміну [61]. Підвищення рівня метокситираміну притаманне в основному пацієнтам із ФХПГ внаслідок мутацій SDHx, що виправдовує цільове визначення цих мутацій, асоційованих із такими біохімічними виявами (див. рис. 1).

Несиндромальним пухлинам з локалізацією в надниркових залозах мутації притаманні значно менше, ніж пухлинам із позанаднирковою локалізацією, і вони охоплюють усі встановлені пухлинні гени схильності. Якщо це виправдано виявами в молодому віці або двобічною ураження, тестування мутацій має відбуватися відповідно до алгоритму прийняття рішень (див. рис. 1).

Спадкові ФХПГ внаслідок мутацій TMEM127 або MAX нечасті, зазвичай діагностуються в осіб старшого віку й локалізуються переважно в надниркових залозах; пацієнти часто мають позитивний сімейний анамнез (див. табл. 8). ФХПГ, зумов-

лені мутаціями TMEM127, зазвичай продукують адреналін, де біохімічний фенотип MAX-пов'язаних пухлин виступає проміжним між адренергічним і норадренергічним [39]. За відсутності найчастіших гермінативних мутацій можуть бути розглянуті такі рідкісні випадки, як гермінативні мутації SDHA. Наприклад, варто розглядати SDHA у пацієнтів з парагангліомами основи черепа й шиї або грудної клітки — черевної порожнини — малого таза, пов'язаними з негативною імуногістохімією SDHB і SDHA в пухлинній тканині.

3.2. Цінності та переваги

Рекомендуючи послідовний алгоритм із селективним пріоритетним тестуванням залежно від ступеня ризику мутацій, Комітет зважив на систематичний огляд, який показав, що поточний рівень доказовості НЕ ПІДТРИМУЄ невибіркове генетичне тестування на гени схильності до ФХПГ. Він також визнав, що рекомендований вибірково підхід до генетичного тестування, імовірно, буде застарілим через розвиток методів секвенування наступного покоління, які дають змогу проводити швидкий і недорогий аналіз усіх генів схильності до ФХПГ. Інтерпретація патогенності, особливо асоційованої з більшою кількістю варіантів невідомого значення (variants of unknown significance (VUS)), породжених цими технологіями, проте, частіше вимагає точного знання взаємодії генотип-фенотип, що забезпечує основу для нинішнього послідовного алгоритму.

Рекомендація

3.3. Ми пропонуємо пацієнтам із парагангліомою проходити тестування на наявність мутацій сукцинатдегідрогенази (SDH) і пацієнтам з метастатичною хворобою проходити тестування на мутації SDHB (2|⊕⊕⊕○).

3.3. Доказова база

Див. попередній розділ 3.2.

3.3. Цінності та переваги

Див. попередній розділ 3.2.

Рекомендація

3.4. Ми рекомендуємо, щоб генетичне тестування для ФХПГ проводилось у межах медичної допомоги. Зокрема, мають бути доступними дотестове і післятестове консультування. Усі тести для генетичного тестування ФХПГ мають бути виконані в акредитованих лабораторіях (рекомендація низького ступеня).

3.4. Доказова база

У 2002 р. Організація економічного співробітництва та розвитку (OECD) розробила керівні настанови для впевненості в якості молекулярно-генетичного тестування [62]. Наставови OECD охоплюють основні принципи і кращі практики для молекулярно-генетичного тестування, якість систем забезпечення та програм професійного тестування, якість звітного результату, а також стандартів навчання та професійної підготовки для персоналу лабораторії. В акредитованих лабораторіях необхідно надавати весь сервіс молекулярно-генетичного тестування і напрацьований під системи забезпечення якості досвід. Також необхідно отримувати підписану інформовану згоду на проведення дослідження відповідно до чинних національних стандартів [63].

Мають бути доступні дотестове і післятестове консультування. Лабораторії молекулярно-генетичного тестування повинні мати правила і процедури, щоб документувати аналітичну точність усіх проведених випробувань.

Європейська мережа якості молекулярної генетики забезпечує зовнішні системи оцінки якості для хвороб VHL і MEN2 (див. www.emqn.org). Застосування цих настанов було рекомендовано у США після оцінки порівняння даних, отриманих унаслідок молекулярно-генетичного тестування в лабораторіях США, з лабораторіями у 18 інших країнах [64]. Сертифікація та акредитація на основі стандартів ISO 9001 та ISO 15189 відповідно широко рекомендується в лабораторіях молекулярно-генетичного тестування людей [65].

Користь від генетичного консультування до і після дослідження гермінативних мутацій для пацієнтів з ФХПГ полягає в поінформованості

щодо можливої наявності спадкових захворювань, їх діагностики та лікування, діагностичної інформативності відповідних генетичних досліджень і ризику сімейного успадкування. Слід полегшити доступ до національних/міжнародних спеціалізованих мереж/спеціалізованих центрів і груп підтримки хворих.

У спеціалізованих генетичних лабораторіях можуть бути рутинно виділені всі відомі гени схильності до ФХПГ, за винятком NF1 і SDHA, а великі делеції можуть бути виявлені за допомогою комерційних наборів для мультиплексної ампліфікації лігованих зондів (MLPA) і/або кількісними процедурами ПЦР [23]. Некоректне тлумачення генетичного тестування або неправильні результати можуть призвести до згубних наслідків для пацієнта і його сім'ї [53]. Кожен ідентифікований варіант слід обережно інтерпретувати. Генетичне дослідження ФХПГ може бути позитивним (якщо ясно, що визначені мутації порушують функцію гена), негативним (якщо не виявлено змін або відомого нефункціонального поліморфізму в послідовності ДНК) або невідомим (коли виявлена послідовність VUS). Прогнозування клінічного впливу VUS базується на різних системах класифікацій: клінічні, біологічні та сімейні складові пацієнта; інформація загальних баз даних про мутації та специфічні поліморфізми генів щодо VUS; комп'ютерне моделювання й функціональні тести, якщо вони доступні [66–68].

3.4. Цінності та переваги

Надаючи цю рекомендацію, комісія зважила на рекомендації OECD на знак визнання важливості якості застосовуваних методів генетичного тестування та пов'язаного з ними генетичного консультування.

3.4. Примітки

Існує кілька пунктів індексу впевненості в якості молекулярно-генетичного тестування, які слід застосовувати для генетичного тестування ФХПГ, а саме: використання негативних і позитивних контролів під час аналізів та підтвердження позитивного результату тесту на другій аліквоті гермінативної ДНК. Акредитовані лабораторії повинні проаналізувати послідовність VUS надійними методами для інтерпретації. Оцінка результату має бути адаптованою до конкретного пацієнта та клінічної ситуації.

Про результати генетичного дослідження слід повідомити кваліфікованих медичних працівників, щоб сприяти ухваленню рішення для охорони здоров'я і полегшити подання ясної, добре поінформованої інтерпретації наслідків для пацієнта і членів сім'ї, коли це необхідно.

Підготувала Н.Б. Зелінська

ЛІТЕРАТУРА

1. Viskochil D., Buchberg A.M., Xu G. et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus // *Cell*. — 1990. — 62. — P. 187–192.
2. Mulligan L.M., Kwok J.B., Healey C.S. et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A // *Nature*. — 1993. — 363. — P. 458–460.
3. Latif F., Tory K., Gnarr J. et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene // *Science*. — 1993. — 260. — P. 1317–1320.
4. Baysal B.E., Ferrell R.E., Willett-Brozick J.E. et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma // *Science*. — 2000. — 287. — P. 848–851.
5. Niemann S., Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3 // *Nat. Genet.* — 2000. — 26. — P. 268–270.
6. Astuti D., Latif F., Dallol A. et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma // *Am. J. Hum. Genet.* — 2001. — 69. — P. 49–54.
7. Lee S., Nakamura E., Yang H. et al. Neuronal apoptosis linked to EglN3 prolyl hydroxylase and familial pheochromocytoma genes: developmental culling and cancer // *Cancer Cell*. — 2005. — 8. — P. 155–167.
8. Ladrone C., Carcenac R., Leporrier M. et al. PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 359. — P. 2685–2692.
9. Schlisio S., Kenchappa R.S., Vredeveld L.C. et al. The kinesin KIF1B β acts downstream from EglN3 to induce apoptosis and is a potential 1p36 tumor suppressor // *Genes. Dev.* — 2008. — 22. — P. 884–893.
10. Hao H.X., Khalimonchuk O., Schraders M. et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma // *Science*. — 2009. — 325. — P. 1139–1142.
11. Gaal J., Burnichon N., Korpershoek E. et al. Isocitrate dehydrogenase mutations are rare in pheochromocytomas and paragangliomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 1274–1278.
12. Qin Y., Yao L., King E.E. et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma // *Nat. Genet.* — 2010. — 42. — P. 229–233.
13. Burnichon N., Brière J.J., Lib R. et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma // *Hum. Mol. Genet.* — 2010. — 19. — P. 3011–3020.
14. Comino-Méndez I., Gracia-Aznárez F.J., Schiavi F. et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma // *Nat. Genet.* — 2011. — 43. — P. 663–667.
15. Zhuang Z., Yang C., Lorenzo F. et al. Somatic HIF2A gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — 367. — P. 922–930.
16. Astuti D., Ricketts C.J., Chowdhury R. et al. Mutation analysis of HIF prolyl hydroxylases (PHD/EGLN) in individuals with features of pheochromocytoma and renal cell carcinoma susceptibility // *Endocr. Relat. Cancer*. — 2011. — 18. — P. 73–83.
17. Ladrone C., Hoogewijs D., Gad S. et al. Distinct deregulation of the hypoxia inducible factor by PHD2 mutants identified in germline DNA of patients with polycythemia // *Haematologica*. — 2012. — 97. — P. 9–14.
18. Yao L., Barontini M., Niederle B. et al. Mutations of the metabolic genes IDH1, IDH2, and SDHAF2 are not major determinants of the pseudohypoxic phenotype of sporadic pheochromocytomas and paragangliomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 1469–1472.
19. Lorenzo F.R., Yang C., Ng Tang Fui M. et al. A novel EPAS1/HIF2A germline mutation in a congenital polycythemia with paraganglioma // *J. Mol. Med. Berl.* — 2013. — 91. — P. 507–512.
20. Favier J., Buffet A., Gimenez-Roqueplo A.P. HIF2A mutations in paraganglioma with polycythemia // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — 367. — P. 2161–2162.
21. Comino-Méndez I., de Cubas A.A., Bernal C. et al. Tumoral EPAS1 (HIF2A) mutations explain sporadic pheochromocytoma and paraganglioma in the absence of erythrocytosis // *Hum. Mol. Genet.* — 2013. — 22. — P. 2169–2176.
22. Pacak K., Jochmanova I., Prodanov T. et al. New syndrome of paraganglioma and somatostatinoma associated with polycythemia // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — 31. — P. 1690–1698.
23. Buffet A., Venisse A., Nau V. et al. Adecade (2001–2010) of genetic testing for pheochromocytoma and paraganglioma // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — 44. — P. 359–366.
24. Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2006. — 1073. — P. 405–416.
25. Benn D.E., Gimenez-Roqueplo A.P., Reilly J.R. et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 827–836.
26. Ong K.R., Woodward E.R., Killick P. et al. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease // *Hum. Mutat.* — 2007. — 28. — P. 143–149.
27. Gimenez-Roqueplo A.P., Caumont-Prim A., Houzard C. et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDH mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL-EVA Investigators // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98. — P. E162–E173.
28. Mannelli M., Castellano M., Schiavi F. et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 1541–1547.
29. Cascyn A., Pita G., Burnichon N. et al. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 1701–1705.
30. Chew S.L. Recent developments in the therapy of pheochromocytoma // *Expert Opin. Investig. Drugs*. — 2004. — 13. — P. 1579–1583.
31. Amar L., Bertherat J., Baudin E. et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — 23. — P. 8812–8818.
32. Burnichon N., Rohmer V., Amar L. et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 2817–2827.
33. Jafri M., Whitworth J., Rattenberry E. et al. Evaluation of SDHB, SDHD and VHL gene susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromic pheochromocytoma, paraganglioma and head and neck paraganglioma // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2013. — 78. — P. 898–906.
34. Erlic Z., Rybicki L., Peczkowska M. et al. Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — 15. — P. 6378–6385.
35. Korpershoek E., Favier J., Gaal J. et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. E1472–E1476.
36. Lefebvre S., Borson-Chazot F., Boutry-Kryza N. et al. Screening of mutations in genes that predispose to hereditary paragangliomas and pheochromocytomas // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — 44. — P. 334–338.
37. Yao L., Schiavi F., Cascon A. et al. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas // *JAMA*. — 2010. — 304. — P. 2611–2619.
38. Abernil N., Guillaud-Bataille M., Burnichon N. et al. TMEM127 screening in a large cohort of patients with pheochromocytoma and/or paraganglioma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97. — P. E805–E809.
39. Burnichon N., Cascyn A., Schiavi F. et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma // *Clin. Cancer Res.* — 2012. — 18. — P. 2828–2837.
40. Bayley J.P., Kunst H.P., Cascon A. et al. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma // *Lancet Oncol.* — 2010. — 11. — P. 366–372.
41. Jankovic R.J., Konstantinovic S.M., Milic D.J. et al. Can a patient be successfully prepared for pheochromocytoma surgery in three days? A case report // *Minerva Anestesiol.* — 2007. — 73. — P. 245–248.
42. Ricketts C., Woodward E.R., Killick P. et al. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2008. — 100. — P. 1260–1262.
43. Stratakis C.A., Carney J.A. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications // *J. Intern. Med.* — 2009. — 266. — P. 43–52.
44. Pasmant E., Sabbagh A., Masliah-Planchon J. et al. Role of noncoding RNA ANRIL in genesis of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1 // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2011. — 103. — P. 1713–1722.
45. Hersh J.H., American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis // *Pediatrics*. — 2008. — 121. — P. 633–642.
46. Bausch B., Koschker A.C., Fassnacht M. et al. Comprehensive mutation scanning of NF1 in apparently sporadic cases of pheochromocytoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 3478–3481.
47. Burnichon N., Buffet A., Parfait B. et al. Somatic NF1 inactivation is a frequent event in sporadic pheochromocytoma // *Hum. Mol. Genet.* — 2012. — 21. — P. 5397–5405.
48. Gimenez-Roqueplo A.P., Favier J., Rustin P. et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas // *Cancer Res.* — 2003. — 63. — P. 5615–5621.
49. Grosse H., Schröder D., Schober O. et al. The importance of high-dose receptor blockade for blood volume and hemodynamics in pheochromocytoma [in German] // *Anaesthesist*. — 1990. — 39. — P. 313–318.
50. Pasini B., Stratakis C.A. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma/paraganglioma syndromes // *J. Intern. Med.* — 2009. — 266. — P. 19–42.
51. King K.S., Prodanov T., Kantorovich V. et al. Metastatic pheochromocytoma/paraganglioma related to primary tumor development in childhood or adolescence: significant link to SDHB mutations // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — 29. — P. 4137–4142.

52. van Hulsteijn L.T., Dekkers O.M., Hes F.J. et al. Risk of malignant paraganglioma in SDHB-mutation and SDHD mutation carriers: a systematic review and meta-analysis // *J. Med. Genet.* — 2012. — 49. — P. 768–776.
53. Eisenhofer G., Vocke C.D., Elkahoun A. et al. Genetic screening for von Hippel-Lindau gene mutations in non-syndromic pheochromocytoma: low prevalence and false-positives or misdiagnosis indicate a need for caution // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — 44. — P. 343–348.
54. Armstrong R., Sridhar M., Greenhalgh K.L. et al. Pheochromocytoma in children // *Arch. Dis. Child.* — 2008. — 93. — P. 899–904.
55. Hammond P.J., Murphy D., Carachi R. et al. Childhood pheochromocytoma and paraganglioma: 100% incidence of genetic mutations and 100% survival // *J. Pediatr. Surg.* — 2010. — 45. — P. 383–386.
56. Lahlou-Laforck K., Consoli S.M., Jeunemaitre X., Gimenez-Roqueplo A.P. Presymptomatic genetic testing in minors at risk of paraganglioma and pheochromocytoma: our experience of oncogenetic multidisciplinary consultation // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — 44. — P. 354–358.
57. Cascyn A., Inglada-Perez L., Comino-Mendez I. et al. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish pediatric patients // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2013. — 20. — P. L1–L6.
58. Neumann H.P., Erlic Z., Boedeker C.C. et al. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out // *Cancer Res.* — 2009. — 69. — P. 3650–3656.
59. Ricketts C.J., Forman J.R., Rattenberry E. et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD // *Hum. Mutat.* — 2010. — 31. — P. 41–51.
60. van Nederveen F.H., Gaal J., Favier J. et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis // *Lancet Oncol.* — 2009. — 10. — P. 764–771.
61. Eisenhofer G., Lenders J.W., Timmers H. et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma // *Clin. Chem.* — 2011. — 57. — P. 411–420.
62. Organisation for Economic Co-operation and Development. 2007 OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing. <http://www.oecd.org/science/biotech/38839788.pdf>. Accessed January 3, 2014.
63. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — 21. — P. 2397–2406.
64. McGovern M.M., Elles R., Ronchi E. et al. Molecular genetic testing in the United States: comparison with international practice // *Genet Test.* — 2008. — 12. — P. 187–193.
65. Berwouts S., Fanning K., Morris M.A. et al. Quality assurance practices in Europe: a survey of molecular genetic testing laboratories // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2012. — 20. — P. 1118–1126.
66. Plon S.E., Eccles D.M., Easton D. et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results // *Hum. Mutat.* — 2008. — 29. — P. 1282–1291.
67. Richards C.S., Bale S., Bellissimo D.B. et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007 // *Genet. Med.* — 2008. — 10. — P. 294–300.
68. Houdayer C., Caux-Moncoutier V., Krieger S. et al. Guidelines for splicing analysis in molecular diagnosis derived from a set of 327 combined in silico/in vitro studies on BRCA1 and BRCA2 variants // *Hum. Mutat.* — 2012. — 33. — P. 1228–1238.
69. Brouwers F.M., Eisenhofer G., Tao J.J. et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 4505–4509.
70. Amar L., Baudin E., Burnichon N. et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92. — P. 3822–3828.
71. Neumann H.P., Bausch B., McWhinney S.R. et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — 346. — P. 1459–1466.