

Новости мировой эндокринной хирургии (выпуск 2, 2012 г.)

Перевод Е.А. Карселадзе

1. Сравнение диагностической достоверности сочетания эластографии и определения мутации *BRAF* с ультразвуковым и цитологическим исследованием при подозрительных узловых образованиях щитовидной железы

Nacamulli D., Nico L., Barollo S. et al. Comparison Of The Diagnostic Accuracy Of Combined Elastasonography And Braf Analysis Versus Cytology And Ultrasonography For Thyroid Nodule Suspected Of Malignancy. Clin Endocrinol. (Oxf.) 2012.

Использование традиционных методов предоперационной диагностики – ультразвукового и цитологического исследования – для определения характеристики узлов щитовидной железы (ЩЖ) до сих пор несет в себе значительный уровень неопределенности, и оперативное вмешательство рекомендуется определенному числу пациентов лишь в диагностических целях. В последнее время доказана эффективность эластографии ЩЖ и анализа мутации гена *BRAF* в диагностике злокачественных образований ЩЖ.

Целью данного исследования являлось повышение качества предоперационной диагностики при использовании эластографии и анализа мутации гена *BRAF*, что позволило бы избежать необходимости в диагностических хирургических вмешательствах.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные 155 пациентов с 164 узлами ЩЖ, которым было выполнено ультразвуковое и цитологическое исследование, а также эластография и анализ мутации гена *BRAF*. Впоследствии им было проведено хирургическое вмешательство.

Результаты. Из 164 узлов 74 (45%) были доброкачественными и 90 (55%) при окончательном гистологическом исследовании оказались злокачественными. На основании

результатов ультразвукового и цитологического исследования 21 узел (13%) рассматривался как доброкачественный, 93 узла – как злокачественные (57%) и 50 узлов (30%) – как подозрительные с 99% чувствительностью, 28% специфичностью, 63% PPV (положительное прогностическое значение), 95% NPV (отрицательная прогностическая значимость) и 67% достоверностью. По данным эластографии в сочетании с анализом мутации *BRAF* 59 узлов (36%) расценивались как доброкачественные, 74 узла (45%) – как злокачественные и 31 узел (19%) находился в категории подозрительных с 95% чувствительностью, 74% специфичностью, 82% PPV, 93% NPV и 86% достоверностью.

Заключение. При оценке подозрительных узлов ЩЖ сочетание эластографии и определения мутации *BRAF* одинаково эффективно и более специфично по сравнению с ультразвуковым и цитологическим исследованием. Использование эластографии и анализа мутации гена *BRAF* при оценке узловых образований ЩЖ могут привести к снижению числа излишних хирургических вмешательств.

2. Тонкоигольная аспирационная биопсия клинически подозрительных узлов щитовидной железы под контролем УЗИ с помощью автоматического аспиратора: новейшая техника

Nagarajah J., Sheu-Grabellus S.Y., Farahati J. et al. Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Clinically Suspicious Thyroid Nodules with an Automatic Aspirator: A Novel Technique. Thyroid. 2012 Apr 23.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) – простая процедура, которая используется для оценки узлов щитовидной железы (ЩЖ). Тем не менее в литературе имеются

данные о невысоком коэффициенте результативности.

Целью данного проспективного исследования было сравнение эффективности применения автоматического аспиратора (Аспиратор 3) с традиционной ТАБ при подозрительных узловых образованиях ЩЖ.

Материал и методы. 109 пациентам дважды в одном и том же участке была выполнена ТАБ 121 подозрительного узла ЩЖ с помощью клинически одобренного Аспиратора 3 и традиционной техники. Число структур из фолликулярных клеток, а также общее число фолликулярных клеток было подсчитано методом ThinPrep.

Результаты. При использовании Аспиратора 3 общее число и среднее количество извлеченных клеточных структур было значительно больше, чем при использовании традиционной техники (3222 против 1951, $p = 0,02$; в среднем 27 против 16). Общее количество клеток, взятых при биопсии, также было больше в случае использования Аспиратора 3 (47 480 против 23 080, $p = 0,02$). В целом Аспиратор 3 был эффективнее при проведении 65 биопсий, а традиционная техника – при осуществлении 39 биопсий.

Заключение. С точки зрения количества клеточных структур и общего числа извлеченных клеток Аспиратор 3 был более эффективным, чем традиционная техника. Кроме того, Аспиратор 3 было намного удобнее использовать и он обладает большей точностью в управлении иглой.

3. Роль вандетаниба в лечении медуллярного рака щитовидной железы

Brassard M., Rondeau G. Role of vandetanib in the management of medullary thyroid cancer. Biologics. 2012; 6: 59–66.

Традиционные методы лечения, такие как цитотоксическая химиотерапия или лучевая терапия, имеют ограниченные возможности и фактически неэффективны при метастатическом медуллярном раке щитовидной железы (МРЩЖ). В последнее десятилетие низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы стали применяться при злокачественных образованиях щитовидной железы после того, как была доказана их эффектив-

ность на примере лечения значительного количества других опухолей. В данном обзоре основное внимание уделено вандетанибу (ZD6474, Zactima™; AstraZeneca) и его роли в лечении МРЩЖ. Вандетаниб – пероральный ингибитор тирозинкиназы, который связывается с VEGF-рецепторами 2-го и 3-го типа, рецепторами RET, а в больших концентрациях – с рецепторами эпидермального фактора роста. Данный препарат был протестирован во II фазе двух весьма важных исследований, показавших, что вандетаниб в дозе как 100 мг/сут, так и 300 мг/сут обладает антиопухолевой активностью при распространенном МРЩЖ. В III фазе исследования (исследование ZETA) при оценке эффективности вандетаниба у 331 пациента с метастатическими и метастатическими формами МРЩЖ было показано значительное увеличение продолжительности выживаемости без прогрессирования заболевания среди пациентов, получавших препарат, по сравнению с плацебо. Во всех исследованиях при мониторинге токсичности препарата была выявлена высокая частота побочных эффектов, основными из которых являлись диарея, кожная сыпь, усталость и тошнота. В настоящее время вандетаниб одобрен в США для лечения нерезектабельного метастатического и метастатического МРЩЖ, а также является новым стандартом в терапии этого редкого заболевания.

4. Феохромоцитомы небольших размеров: значимость, диагностика и долгосрочные результаты

Yu R., Pitts A., Wei M. Small pheochromocytomas: significance, diagnosis, and outcome. J. Clin. Hypertens. (Greenwich) 2012;14 (5): 307–315.

Цель исследования – изучить противоречия в диагностике и лечении феохромоцитом небольших размеров.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 24 пациентов с феохромоцитомами небольших размеров (≤ 3 см), получавших лечение в период 1995–2005 гг., группу контроля составил 51 пациент с феохромоцитомами больших размеров (> 3 см). Демографические данные пациентов обеих групп были сходными.

Результаты. Небольшие феохромоцитомы в основном выявляли как объемные образования надпочечников, сопровождавшиеся артериальной гипертензией, а основным их осложнением явились гипертонические кризы у 4 (17%) пациентов. Артериальное давление нормализовалось у четверти пациентов после хирургического удаления опухоли. Уровни биохимических маркеров у пациентов с феохромоцитомами небольших размеров в основном были ниже, чем при большом объеме опухоли, а у половины пациентов отмечались лишь умеренное повышение или нормальные их уровни.

Заключение. Феохромоцитомы небольших размеров встречаются часто и не всегда сопровождаются артериальной гипертензией, но могут привести к развитию гипертонического криза при выполнении процедур, не связанных с заболеванием. Феохромоцитомы небольших размеров необходимо удалять, чтобы предотвратить развитие гипертонических кризов и осложнений в будущем.

5. Влияние субклинического гиперкортизолизма надпочечникового происхождения на развитие гипертензии у пациентов с инциденталомами надпочечников

Oki K., Yamane K., Nakanishi S. et al. Influence of adrenal subclinical hypercortisolism on hypertension in patients with adrenal incidentaloma. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2012; 120 (4): 244–247.

Исследование проведено у 80 пациентов с аденомами коры надпочечников (39 женщин и 41 мужчина; средний возраст 62,1 года). Субклинический синдром Кушинга был установлен согласно диагностическим критериям, а диагноз “субклинический гиперкортизолизм” ставили при уровне сывороточного кортизола выше 50 нмоль/л после проведения ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. Субклинический синдром Кушинга, субклинический гиперкортизолизм и гормонально-неактивные образования надпочечников были выявлены у 14, 13 и 53 пациентов соответственно. Распространенность артериальной гипертензии значительно различалась среди всех групп (субклинический синдром Кушинга – 78,6%,

субклинический гиперкортизолизм – 84,6%, гормонально-неактивные опухоли надпочечников – 39,6%, $P = 0,002$), вместе с тем не наблюдалось различий по другим клиническим характеристикам, например, возрасту, полу или объему талии. У пациентов с субклиническим гиперкортизолизмом риск развития артериальной гипертензии был в 11,7 раза выше (95% доверительный интервал 1,9–48,3, $P = 0,007$), чем у больных с гормонально-неактивными опухолями надпочечников. Исследование показало, что как субклинический синдром Кушинга, так и субклинический гиперкортизолизм являлись независимыми факторами, предрасполагающими к развитию артериальной гипертензии. Пороговые значения ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона являются оптимальными предикторами развития артериальной гипертензии.

6. Прогностические факторы исходов трансфеноидального хирургического вмешательства при акромегалии: пациенты и характеристики опухолей оценены с помощью магнитно-резонансной томографии

Van Bunderen C.C., van Varsseveld N.C., Baayen J.C. et al. Predictors of endoscopic transsphenoidal surgery outcome in acromegaly: patient and tumor characteristics evaluated by magnetic resonance imaging. Pituitary. 2012.

Наличие различных методов лечения акромегалии первой линии, включая хирургические вмешательства, придает особую важность определению прогностических факторов исходов оперативного лечения. Авторы ретроспективно проанализировали результаты первичного эндоскопического трансфеноидального хирургического вмешательства у 30 пациентов с акромегалией в двух университетских госпиталях с 2001 по 2009 г., а также аналогичную литературу, описывающую прогностические характеристики опухолей. Были обработаны медицинские документы для определения характеристик каждого пациента. Результаты каждой магнитно-резонансной томографии были пересмотрены двумя независимыми экспертами с помощью стандартизованного протокола

предварительной оценки отличительных особенностей опухолей. Все признаки были независимо проанализированы в качестве предикторов персистенции заболевания, и была создана многофакторная прогностическая модель. Был проведен обзор литературы, опубликованной с 2000 г., в которой описывались исследования опухолевых показателей, являющихся прогностическими факторами исходов оперативного лечения. Из 27 изученных макроаденом в 90% было доказано параселлярное распространение опухоли. Общий уровень излечения после хирургического вмешательства составил 30%. Независимо от других факторов (мужской пол и размер аденомы) инфраселлярное и параселлярное распространение опухоли, установленное на основании данных магнитно-резонансной томографии, повышало риск персистенции заболевания. При проведении многофакторного анализа было показано, что пол и параселлярное распространение опухоли являлись переменными величинами и более всего подходили в качестве стандарта для прогнозирования персистенции заболевания. В ранее выполненных исследованиях по определению предоперационных характеристик опухолей получены сходные результаты, хотя они были основаны на несколько других классификационных системах опухолей. Данное ретроспективное исследование указывает на то, что тщательное определение характеристик опухоли на основании полученных снимков, особенно при наличии инвазии в кавернозные синусы, может быть полезным при определении исходов оперативного вмешательства. Для клинической практики необходимо проведение сравнительных исследований для изучения других методов лечения в рамках переоценки роли оперативного вмешательства при СТГ-продуцирующих аденомах гипофиза.

7. Радиохирургия с помощью гамма-ножа при клинически персистирующей акромегалии

Liu X., Kano H., Kondziolka D. et al. Gamma knife radiosurgery for clinically persistent acromegaly. J. Neurooncol. 2012.

Радиохирургическое вмешательство с помощью гамма-ножа является важным допол-

нительным методом лечения при нерезектабельных клинически активных аденомах гипофиза. Основными целями радиохирургического вмешательства при акромегалии являются достижение контроля за ростом опухоли и гормональная ремиссия заболевания, потенциально избавляющая от необходимости пожизненной супрессивной медикаментозной терапии. Радиохирургическое вмешательство с помощью гамма-ножа было выполнено 40 пациентам с клинически активной акромегалией в период с 1988 по 2009 г. Хирургическая резекция опухоли ранее была выполнена 34 из них. Средний срок последующего наблюдения составил 72 мес (от 24 до 145 мес). Гормональная ремиссия определялась по следующим признакам: уровень соматотропного гормона (СТГ) <2,5 нг/мл и нормальные уровни инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1) (в соответствии с возрастом и полом) на фоне отмены ингибиторов СТГ не менее чем за 3 мес. Контролируемой гормональной активностью считались нормальные уровни СТГ и ИРФ-1 на фоне супрессивной терапии. Гормональная ремиссия была достигнута у 19 (47,5%) пациентов, контролируемая гормональная активность – у 4 (10%) пациентов. У пациентов с более низким уровнем ИРФ-1 и с опухолями, которые характеризовались меньшей инвазией в кавернозные синусы до проведения радиохирургического вмешательства с помощью гамма-ножа, отмечались лучшие показатели ремиссии по уровню СТГ. Контроль за ростом опухоли, по данным визуализирующих исследований, был достигнут у 39 (97,5%) пациентов (у 27 наблюдался регресс опухоли). Одному пациенту с отсроченным прогрессированием опухоли было выполнено повторное радиохирургическое вмешательство с помощью гамма-ножа. Трем другим было проведено повторное радиохирургическое вмешательство из-за постоянно повышенных уровней СТГ и ИРФ-1 и наличия клинической симптоматики. У 16 (40%) пациентов в итоге впервые развился гипопитуитаризм, в среднем через 36 мес после проведения радиохирургического вмешательства. Ни у одного пациента не отмечено дополнительных нарушений зрения. Радиохирургическое вмеша-

тельство с помощью гамма-ножа, которое чаще всего применяется при наличии симптоматической акромегалии после первичного микрохирургического вмешательства, было наиболее эффективным при меньшей инвазии опухоли в кавернозные синусы и более низком уровне ИРФ-1 до операции. Более половины пациентов в последующем не нуждались в длительной медикаментозной терапии.

8. Уровень клинически значимых послеоперационных панкреатических фистул при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы

Inchauste S.M., Lanier B.J., Libutti S.K. et al. Rate of Clinically Significant Postoperative Pancreatic Fistula in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. World. J. Surg. 2012.

В 2005 г. Международная группа по изучению фистул поджелудочной железы (ISGPF) разработала определение и систему оценки послеоперационных панкреатических фистул (ПОПФ).

Цель – оценить уровень ПОПФ после энуклеации и/или резекции нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и определить клинические, хирургические и патологоанатомические факторы, связанные с развитием ПОПФ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ энуклеаций и резекций поджелудочной железы, выполненных с марта 1998 г. по апрель 2010 г. Авторы охарактеризовали клинически значимые ПОПФ категорией В, при которых не требовалось оперативное вмешательство, и категорией С.

Результаты. Проанализированы результаты лечения 122 пациентов, из них у 62 была выполнена энуклеация, у 60 – резекция поджелудочной железы. Уровень клинически значимых ПОПФ составил 23,7%. После энуклеации уровень ПОПФ составил 20% (17 из 62, 14 категорий В, 3 категории С). После резекции поджелудочной железы уровень ПОПФ составил 20% (12 из 60, 10 категорий В, 2 категории С). Различия статистически недостоверны ($p = 0,4$). При одномерном анализе у пациентов из группы энуклеации с наследственными синдромами

($p = 0,02$) и без инсулином ($p = 0,02$) уровень ПОПФ был выше. У пациентов из группы резекции поджелудочной железы с индексом массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,01$), с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1; $p < 0,01$) и с одномоментным выполнением различных оперативных вмешательств ($p = 0,02$) уровень ПОПФ был выше. Многофакторный анализ показал, что наличие наследственного синдрома предполагало развитие ПОПФ в группе энуклеации, в то время как ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ и возрастающий объем поражения также были связаны с ПОПФ в группе резекции поджелудочной железы.

Заключение. Установлено, что уровень значимых ПОПФ после хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы составляет 23,7% независимо от типа выполненной операции. Выявленный уровень ПОПФ согласуется с данными литературы относительно резекции поджелудочной железы по поводу других типов опухолей. Некоторые наследственные генетические заболевания – синдром фон Хиппеля–Линдау и МЭН-1 – были связаны с более высокими уровнями ПОПФ.

9. Успешный контроль резистентной гипогликемии с помощью радиофармпрепарата, содержащего стронций-89, на примере клинического случая злокачественной инсулиномы с костными метастазами

Naganuma A., Mayahara H., Morizane C. et al. Successful Control of Intractable Hypoglycemia Using Radiopharmaceutical Therapy with Strontium-89 in a Case with Malignant Insulinoma and Bone Metastases. Jpn. J. Clin. Oncol. 2012.

В данном сообщении описывается клиническое наблюдение 57-летней женщины с метастазами злокачественной инсулиномы в печень и кости, которая страдала от тяжелых приступов гипогликемии. Лечение метастазов в печени с помощью октреотида, диазоксида и трансартериальной эмболизации не привело к повышению уровня гликемии, пациентка нуждалась в постоянных внутривенных инфузиях раствора глюкозы (около

1000 ккал/сут) и ее пероральном потреблении (около 2200 ккал/сут). В дальнейшем пациентке было введено внутривенно 110 МБк (2 МБк/кг) стронция-89. Через 3 нед после проведенной терапии стало возможным снижение дозы глюкозы, введившейся внутривенно в непрерывном режиме для поддержания состояния эугликемии. Через 6 нед после инъекции стронция-89 было прекращено непрерывное внутривенное введение глюкозы. Хотя терапия стронцием-89 показана пациентам с множественными болезненными метастазами, она также оказалась пригодной для подавления активности опухолевой ткани и контроля за гликемией в данном конкретном случае. Авторы считают, что это первое сообщение, указывающее на то, что стронций-89 можно использовать для коррекции резистентной гипогликемии у пациентов со злокачественными инсулиномами и метастазами в кости.

10. Ангиогенез в нейроэндокринных опухолях: область применения в терапии

Scoazec J.Y. Angiogenesis in Neuroendocrine Tumors: Therapeutic Applications. Neuroendocrinology 2012.

Немалые усилия, направленные на понимание механизмов опухолевого ангиогенеза, привели к развитию таргетной антиангиогенной терапии и, наконец, к ее внедрению в клиническую практику. Нейроэндокринные опухоли, которые характеризуются хорошим кровоснабжением и выраженной экспрессией *VEGF-A*, одного из самых сильных проангиогенных факторов, представляют несо-

мненный интерес в плане назначения этого нового метода терапии. Тем не менее некоторые данные указывают на то, что плотность сосудистой сети при низкодифференцированных нейроэндокринных опухолях скорее всего является маркером дифференцировки, а не агрессивности, как в других опухолях эпителиального происхождения. Подобное наблюдение формирует базовое представление о так называемом нейроэндокринном парадоксе, согласно которому наиболее васкуляризованные нейроэндокринные опухоли являются наиболее дифференцированными и наименее ангиогенными. Об этом необходимо помнить при обсуждении антиангиогенной стратегии в лечении нейроэндокринных опухолей. Несмотря на это, эффективность некоторых видов таргетной терапии с прямыми или косвенными антиангиогенными свойствами, включая анти-*VEGF-A*-антитела, ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб) и ингибиторы *mTOR* (эверолимус), недавно доказана в клинической практике. К тому же некоторые препараты, которые уже используются в терапии нейроэндокринных опухолей, например аналоги соматостатина и интерферон- α , также могут обладать антиангиогенными свойствами. Основной задачей на будущее является определение биомаркеров для отбора пациентов и прогнозирования ответа на лечение, для того чтобы оптимизировать показания к антиангиогенной таргетной терапии и преодолеть механизмы резистентности, чем объясняется ограниченная продолжительность действия большинства из этих препаратов.