

# Новости мировой эндокринной хирургии

## (выпуск 2, 2011 г.)

Перевод Е.А. Карселадзе

### 1. Прогностические факторы и исходы лечения 100 случаев анапластического рака щитовидной железы

*Akaishi J., Sugino K., Kitagawa W., Nagahama M., Kameyama K., Shimizu K., Ito K., Ito K. Prognostic Factors and Treatment Outcomes of 100 Cases of Anaplastic Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2011; Sep 21.*

**Цель.** Анапластический рак щитовидной железы (РЩЖ) – злокачественное новообразование с одним из самых высоких уровней летальности. Цель настоящей работы состояла в ретроспективной оценке влияния различных факторов на исходы лечения анапластического РЩЖ.

**Материал и методы.** Были проанализированы результаты лечения 100 пациентов с подтвержденным диагнозом анапластического РЩЖ в госпитале Ито с 1993 по 2009 г. Группа состояла из 80 женщин и 20 мужчин в возрасте от 41 года до 90 лет (средний возраст на момент постановки диагноза составлял 68 лет). У 13 пациентов в анамнезе был высокодифференцированный РЩЖ. У 6 пациентов имелся небольшой фокус анапластического РЩЖ в дифференцированной карциноме. Все случаи были ретроспективно распределены на стадии согласно системе классификации Международной организации по контролю за раком. В результате стадия IVA была установлена в 11 случаях, стадия IVB – в 31 случае и стадия IVC – в 58 случаях. Хирургическое лечение было проведено 70 пациентам. Полное удаление щитовидной железы удалось выполнить 24 пациентам. Радиотерапия была проведена 78 пациентам, из них у 58 суммарная доза облучения составила  $\geq 40$  Гр. Химиотерапию получали 27 пациентов. Только 15 пациентам была проведена комбинированная терапия (оперативное вмешательство, радиотерапия и химиотерапия).

**Результаты.** Уровень однолетней выживаемости в зависимости от стадии заболевания был следующим: стадия IVA – 72,7%, стадия IVB – 24,8%, стадия IVC – 8,2%. Комплексный (многофакторный) анализ показал, что возраст 70 лет и старше, уровень лейкоцитов  $\geq 10\ 000$  мм<sup>3</sup>, прорастание опухоли за пределы щитовидной железы и отдаленные метастазы на момент постановки диагноза являются основными факторами, влияющими на прогноз. Выживаемость после полного удаления опухоли была значительно выше, чем после частичного удаления или при отсутствии хирургического лечения. Полученные результаты также указывают на то, что доза облучения  $\geq 40$  Гр была связана со значительно большей выживаемостью.

**Заключение.** Несмотря на то что у большинства пациентов с анапластическим РЩЖ прогноз остается неутешительным, оперативное лечение, радиотерапия и их комбинация улучшили выживаемость пациентов.

### 2. Рак околощитовидной железы: анализ исходов и выживаемости в течение 43 лет

*Harari A., Waring A., Fernandez-Ranvier G., Hwang J., Suh I., Mitmaker E., Shen W., Gosnell J., Duh Q.Y., Clark O.J. Parathyroid Carcinoma: A 43-Year Outcome and Survival Analysis. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; Sep 21.*

**Цель.** Настоящее исследование посвящено обзору исходов лечения у больных раком околощитовидных желез (ОЩЖ) и оценке факторов, связанных со смертностью.

**Материал и методы.** Ретроспективный анализ 37 больных раком ОЩЖ, проходивших лечение в одном высокоспециализированном университетском медицинском центре с 1966 по 2009 г. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил 53 года (в пределах 23–75 лет), 23

(62%) пациента были мужского пола. После первичной операции выздоровели 18 (49%) пациентов. После первичной постановки диагноза у 22 (60%) пациентов впоследствии развились осложнения, включая односторонний (n=11) или двусторонний (n=3) парез голосовых связок (38%). У 8 (22%) больных были выявлены сопутствующие доброкачественные аденомы ОЩЖ.

**Результаты.** Средняя общая выживаемость составила 14,3 года (10,5–25,7 года) от момента постановки диагноза. Факторы, связанные с более высоким уровнем смертности, включали в себя регионарные или отдаленные метастазы, количество рецидивов, более высокий уровень кальция на момент рецидива, а также более массивную терапию, снижающую уровень кальция. Факторы, не связанные со смертностью, включали возраст, расу, размер опухоли, время первого рецидива и объем первичной операции. Первичные операции, выполненные в нашем центре, повысили выживаемость ( $p=0,037$ ) и снизили уровень осложнений ( $p<0,001$ ) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, которым операции были выполнены в других местах.

**Заключение.** Больные раком ОЩЖ, как правило, имеют длительную продолжительность жизни, что часто ведет к повторным операциям по поводу рецидива и вследствие этого к высокому уровню хирургических осложнений. Пациенты, у которых имеется подозрение на рак ОЩЖ, должны быть направлены в центры эндокринной хирургии для проведения первичной операции.

### 3. Общая и причинно-специфическая выживаемость среди пациентов с высококодифференцированным раком щитовидной железы после выполнения гемитиреоидэктомии, предельно-субтотальной или тотальной тиреоидэктомии

Barney B.M., Hitchcock Y.J., Sharma P., Shrieve D.C., Tward J.D. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 2011; 33 (5): 645–649.

**Цель.** Оптимальный объем оперативного вмешательства при высококодифференцированном раке щитовидной железы (РЩЖ) остается спорным. Проведена оценка влияния объема операции, возраста, характеристики первичной опухоли и времени постановки диагноза на общую выживаемость (ОВ) и причинно-специфическую выживаемость (ПСВ) на основании обширной базы данных пациентов с высококодифференцированным РЩЖ.

**Материал и методы.** В работе использовали базу данных Surveillance, Epidemiology and End Results. За период с 1983 по 2002 г. было выделено 23 605 больных папиллярным или фолликулярным РЩЖ. Была проведена оценка ОВ и ПСВ, а также проанализированы отдаленные результаты оперативного лечения в зависимости от объема операции.

**Результаты.** Десятилетняя ОВ и ПСВ составили после тиреоидэктомии 90,4 и 96,8% соответственно, после предельно-субтотальной тиреоидэктомии – 89,5 и 96,6% соответственно, после гемитиреоидэктомии – 90,8 и 98,6% соответственно. Учитывая факторы риска, среди больных, перенесших предельно-субтотальную тиреоидэктомию, были ниже ОВ [относительный риск (ОР) = 1,21;  $p=0,19$ ] и ПСВ (ОР = 1,39;  $p=0,19$ ) по сравнению с аналогичными показателями при тотальной тиреоидэктомии. Было установлено, что такие факторы, как возраст, размеры опухоли и стадия Т3/Т4, наличие метастазов в лимфатических узлах, были связаны с худшими отдаленными результатами оперативного лечения пациентов с высококодифференцированным РЩЖ.

**Заключение.** Тотальная тиреоидэктомия ведет к увеличению продолжительности жизни пациентов с высококодифференцированным РЩЖ. Лечение этих больных должно быть индивидуализировано с учетом потенциальных осложнений и вероятности рецидива.

### 4. Современные подходы к диагностике и лечению адренокортикального рака

Zini L., Porpiglia F., Fassnacht M. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. *Eur. Urol.* 2011; 60 (5): 1055–1065.

**Введение.** Адrenокортикальный рак (АКР) – редкое и обычно весьма агрессивное злокачественное новообразование. Имеющиеся клинические рекомендации основаны на ретроспективных исследованиях и мнении экспертов. Лишь несколько проспективных клинических исследований опубликованы на данный момент.

**Цель.** Суммировать доступные данные литературы с последующей разработкой современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания.

**Материал и методы.** Был проведен систематический поиск исследований, опубликованных на английском языке в базе данных Medline/Pubmed до 31 января 2011 г. В дополнение к этому мы отобрали напечатанные абстракты различных конференций и материалы нескольких веб-сайтов, содержащих рекомендации относительно диагностики и лечения АКР.

У пациентов с подозрением на АКР после тщательного гормонального обследования и диагностической визуализации была выполнена полная резекция опухоли квалифицированным хирургом. В опытных руках при локализованных и неинвазивных опухолях лапароскопическая адреналэктомия также эффективна и безопасна, как и открытая операция. Большая часть экспертов сходится во мнении, что митотан должен быть использован в качестве адьювантной терапии у большинства пациентов в связи с высоким риском рецидива. Международная экспертная группа предложила использовать стадию опухолевого роста, тип резекции и маркер пролиферации *Ki-67* в качестве рекомендации “за” или “против” адьювантной терапии. У пациентов с распространенной стадией заболевания на момент первичного осмотра или рецидивом, не поддающимся полной резекции, хирургической операции зачастую недостаточно. В подобных случаях терапия митотаном или в комбинации его с цитотоксическими препаратами является методом выбора. Самые многообещающие режимы химиотерапии (этопозид, доксорубицин, цисплатин плюс митотан или стрептозотин и митотан) в настоящий момент проходят сравнение в 3-й фазе международного

исследования. Результаты должны быть проанализированы и опубликованы в конце 2011 г. Продолжаются исследования нескольких таргетных методов лечения, которые могут открыть новые возможности в терапии АКР. Лечение эндокринных проявлений ингибиторами стероидогенеза необходимо у пациентов с неконтролируемым избыточным синтезом гормонов.

**Заключение.** В статье представлены подробные рекомендации, чтобы определить тактику ведения пациентов с АКР.

### 5. Феохромоцитома и беременность: обманчивая связь

*Lenders J. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. Eur. J. Endocrinol. 2011; Sep 2.*

Феохромоцитома у беременных пациенток – одно из самых опасных заболеваний как для матери, так и для плода. Хотя подобные опухоли встречаются чрезвычайно редко (0,002% всех беременностей), они печально известны своими разрушительными последствиями. Как и у небеременных пациенток, признаки и симптомы весьма различны и неспецифичны. При этом одним из самых значимых симптомов является артериальная гипертензия. Сходство с намного более распространенной гипертензией, возникающей во время беременности, и является основной причиной гиподиагностики. При отсутствии своевременной диагностики материнская смертность и внутриутробная гибель плода могут достигать 50%. С другой стороны, раннее выявление и адекватное лечение снижают смертность плода и матери до 15 и 5% соответственно. Для биохимического подтверждения диагноза методами выбора являются определение уровня метанефринов в плазме или моче, так как они обладают максимально отрицательной прогностической ценностью. Для топической диагностики возможно использование магнитно-резонансной томографии, которая обладает чувствительностью более 90%. При обнаружении опухоли в первые 24 нед беременности ее необходимо удалить с помощью лапароскопической адреналэктомии после 10–14-дневного курса медикаментозной подготовки теми же препаратами, что ис-

пользуются и у небеременных пациенток. Если опухоль выявлена в III триместре, пациентка должна получать такую же медикаментозную терапию, как и при подготовке к плановому оперативному лечению, до тех пор, пока плод не будет жизнеспособным. Отдается предпочтение кесареву сечению с одномоментным или отсроченным удалением опухоли, так как родоразрешение через естественные родовые пути связано с более высокой смертностью. Несмотря на все достижения технических и терапевтических методов диагностики за последние десятилетия, ключевым фактором для дальнейшего снижения материнской смертности и смертности плода является ранняя осведомленность и выявление потенциальных признаков наличия феохромоцитомы у беременных пациенток с артериальной гипертензией.

#### **6. Диагностическая сцинтиграфия с низкой дозой $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидина обладает меньшей чувствительностью, чем проведенное после курса лечения сканирование с $^{131}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином для выявления злокачественных феохромоцитом и параганглиом**

*Kayano D., Taki J., Fukuoka M., Wakabayashi H., Inaki A., Nakamura A., Kinuya S. Low-dose ( $^{123}\text{I}$ )-metaiodobenzylguanidine diagnostic scan is inferior to ( $^{131}\text{I}$ )-metaiodobenzylguanidine posttreatment scan in detection of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Nucl. Med. Commun. 2011; 32 (10): 941–946.*

**Цель.** Сравнить возможности выявления патологического очага накопления при сканировании всего тела с низкой дозой  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидина (123-МИБГ), проведенном через 6 и 24 ч, со сцинтиграфией с  $^{131}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином (131-МИБГ), выполненной после курса лечения, при злокачественных феохромоцитомах и параганглиомах.

**Материал и методы.** Ретроспективно были проанализированы сцинтиграммы 15 пациентов со злокачественными феохромоцитомами и парагангиомами. Диагностическое сканирование проводили с 111 мБк

123-МИБГ. Сканирование всего тела было выполнено через 2–5 дней после применения лечебной активности 131-МИБГ. Терапевтические дозы 131-МИБГ составили 5,55–7,40 ГБк. Проведено сравнение патологических очагов и соотношения их числа через 6 и 24 ч после введения 123-МИБГ и на 2–5-е сутки после введения 131-МИБГ.

**Результаты.** По сравнению с 6-часовыми снимками после введения 123-МИБГ на 24-часовых снимках можно было определить большое число патологических очагов у 8 пациентов. Проведенное после лечения сканирование с 131-МИБГ выявило новые очаги у 8 пациентов по сравнению с 24-часовыми снимками с 123-МИБГ. Соотношение числа патологических очагов через 6 и 24 ч после введения 123-МИБГ и через 3 дня после применения 131-МИБГ было тем выше, чем более было отсрочено сканирование. Имелись значительные различия в соотношении числа патологических очагов между 6- и 24-часовым сканированием с 123-МИБГ ( $p=0,031$ ), 6-часовым сканированием с 123-МИБГ и через 3 дня после введения 131-МИБГ ( $p=0,020$ ), сцинтиграфией через 24 ч с 123-МИБГ и через 3 дня после введения 131-МИБГ ( $p=0,018$ ).

**Заключение.** При злокачественных феохромоцитомах и параганглиомах диагностическое сканирование всего тела с низкой дозой 123-МИБГ обладает более низкой чувствительностью по сравнению со сцинтиграфией с 131-МИБГ, проведенной после курса лечения. Учитывая время проведения сканирования с 123-МИБГ, 6-часовые снимки, возможно, не обладают большей чувствительностью, чем 24-часовые.

#### **7. Когортное исследование пациентов со случайно выявленными образованиями надпочечников**

*Muth A., Hammarstedt L., Hellström M., Sigurjónsdóttir H.Á., Almqvist E., Wängberg B. Cohort study of patients with adrenal lesions discovered incidentally. Br. J. Surg. 2011; 98 (10): 1383–1391.*

**Цель.** В настоящем проспективном исследовании были изучены частота, клинические характеристики, результаты лечения и наблюдения инциденталом надпочечника (ИН) в случайной выборке пациентов, кото-

рым было проведено радиологическое исследование.

**Материал и методы.** В течение 18 мес собирали информацию обо всех пациентах с ИН из 19 отделений радиологической диагностики в западной Швеции. Критериями включения были: случайно выявленное увеличение надпочечника или объемное образование у пациентов с отсутствием в анамнезе других злокачественных опухолей. Клиническую и биохимическую оценку проводили в момент включения и через 24 мес. Планировали проведение компьютерной томографии на 4, 12 и 24-м месяце наблюдения. Магнитно-резонансную томографию проводили при размере образования более 20 мм. Показаниями к оперативному удалению были гормональная активность, диаметр образования более 30 мм, рост опухоли за период наблюдения и другие радиологические признаки злокачественности.

**Результаты.** Критериям включения в исследование соответствовали только 226 (средний возраст 67 лет, 62,4% женщин; средний диаметр образования 23,9 мм, в 22,6% двусторонние опухоли) из 534 пациентов. Средний срок наблюдения составил 19 мес. После первичного обследования 14 пациентам было проведено хирургическое лечение по показаниям: первичный гиперальдостеронизм (n=3), катехоламинпродуцирующая опухоль (n=1), размер опухоли (n=6), размер и признаки субклинического гиперкортицизма (n=3) и метастатическое поражение надпочечника (n=1). При дальнейшем наблюдении не было выявлено ни одной гормонально-активной опухоли; одному пациенту была выполнена адреналэктомия в связи с подозрением на феохромоцитому (при гистологическом исследовании – адренокортикальная аденома). Не выявлено ни одного злокачественного новообразования надпочечника.

**Заключение.** В настоящем проспективном когортном исследовании 6,6% пациентам с ИН проведено хирургическое вмешательство. Доброкачественные гормонпродуцирующие опухоли были выявлены у 3,1% пациентов. Повторная КТ и гормональное исследование через 2 года не повысили

чувствительность диагностики злокачественных или гормонально-активных опухолей.

## 8. Динамика послеоперационного уровня АКТГ плазмы после трансфеноидального хирургического вмешательства по поводу болезни Иценко–Кушинга

*Srinivasan L., Laws E.R., Dodd R.L., Monita M.M., Tannenbaum C.E., Kirkeby K.M., Chu O.S, Harsh Iv G.R., Katznelson L. The dynamics of post-operative plasma ACTH values following transsphenoidal surgery for Cushing's disease. Pituitary. 2011; 14 (4): 312–317.*

**Цель.** Быстрая оценка функции надпочечников после проведения трансфеноидального вмешательства при болезни Иценко–Кушинга (БИК) чрезвычайно важна для определения эффективности оперативного лечения. Мы предполагаем, что исследование уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) может играть роль в быстрой оценке функции надпочечников.

**Материал и методы.** Мы изучили результаты лечения у 12 пациенток с БИК, оперированных трансфеноидально (средний возраст 44,6 года, от 25 до 55 лет). После операции по поводу БИК назначение глюкокортикостероидов было отсрочено. Парное измерение уровня АКТГ и кортизола проводили каждые 6 ч. В послеоперационном периоде критерием гипокортицизма являлся уровень кортизола сыворотки <2 мкг/дл либо кортизол сыворотки <5 мкг/дл при наличии симптомов надпочечниковой недостаточности в течение 72 ч. С учетом 13 оперативных вмешательств у 9 пациенток была достигнута гипокортизолемиа. Уровень АКТГ плазмы снижался в большей степени у пациентов с гипокортизолемией (0,9 пг/мл/ч,  $p=0,0028$ ) по сравнению с теми, у кого отсутствовала ремиссия заболевания (0,2 пг/мл/ч,  $p=0,26$ ) в течение первых 48 ч после операции. В отличие от пациентов без ремиссии заболевания, у всех пациентов с гипокортизолемией уровень АКТГ плазмы достиг отметки <20 пг/мл максимально через 19 ч после операции (от 1 до 19 ч). У 4 из 9 пациентов с гипокортизолемией уровень АКТГ плазмы <20 пг/мл был достигнут через 13 ч,

а у оставшихся 5 – через 19 ч после вмешательства. Гипокортизолемиа возникала через 3–36 ч после достижения уровня АКТГ < 20 пг/мл.

**Заключение.** При БИК снижение уровня АКТГ плазмы в послеоперационном периоде позволяет отличить пациентов с хирургической ремиссией от тех, у кого болезнь персистирует. Для оценки информативности измерения уровня АКТГ плазмы в послеоперационном периоде при БИК необходимы дальнейшие исследования.

### 9. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа в Японии: учреждение и анализ мультицентровой базы данных

*Sakurai A., Suzuki S., Kosugi S., Okamoto T., Uchino S., Miya A., Imai T., Kaji H., Komoto I., Miura D., Yamada M., Uruno T., Horiuchi K., Miyauchi A., Imamura M. (MEN Consortium of Japan). Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicentre Database. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2011; Sep 27.*

**Цель.** Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН 1) намного менее изучен в странах Азии, включая Японию, чем в западных странах. Клинические характеристики и оптимальные методы диагностики и лечения пациентов с МЭН 1 в Японии еще должны быть уточнены. Цель данного исследования – прояснить клинические признаки МЭН 1 у японцев.

**Материал и методы.** Мы учредили группу по изучению МЭН, предусмотренную “Ассоциацией МЭН Японии” в 2008 г., и попросили врачей предоставлять клиническую и генетическую информацию о пациентах, которых они лечили. Из 680 пациентов, по которым была представлена информация, проанализировано 560 наблюдений.

**Результаты.** Первичный гиперпаратиреоз, гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли и опухоли гипофиза были выявлены у 94,4, 58,6 и 49,6% пациентов соответственно. Распространенность инсулином среди японских пациентов была выше, чем на Западе (22 против 10%). Кроме того, среди пациентов с карциномой тимуса было 37% женщин, в то время как большую

часть подобных больных в западных странах составляют мужчины. Положительная мутация МЭН 1 была выявлена в 91,7% семейных случаев заболевания и только в 49,3% спорадических. Было выявлено 8 новых мутаций. Несмотря на доступность генетического анализа при МЭН 1, использование генетического тестирования, особенно при отсутствии симптомов у членов семьи, находящихся в группе риска, оказалось недостаточным.

**Заключение.** Мы учредили первую обширную базу данных пациентов с МЭН 1 в Азии. Хотя клинические признаки у японских пациентов были сходны с таковыми у тех, кто наблюдается в западных странах, тем не менее имелось и несколько характерных различий.

### 10. Комбинированная терапия как алгоритм для сохранения нижней конечности у пациентов с сахарным диабетом с обширными язвами стопы

*Goudie E.B., Gendics C., Lantis J.C. 2nd. Multimodal therapy as an algorithm to limb salvage in diabetic patients with large heel ulcers. Int. Wound J. 2011; Sep 23.*

**Цель.** Во многих исследованиях по лечению язв нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом было выявлено, что язва стопы более 4 см в ширину является независимым предиктором потери нижней конечности. Вследствие этого мы начали следовать самому агрессивному алгоритму сохранения конечности у этих больных.

**Материал и методы.** За 5 лет мы выявили 21 пациента в возрасте от 39 до 84 лет. Все страдали сахарным диабетом с язвой стопы более 4 см в диаметре, у которых было подтверждено наличие остеомиелита с помощью МРТ или сцинтиграфии костей. У 7 из них была терминальная стадия почечной недостаточности, и они нуждались в гемодиализе. У всех пациентов лодыжечно-плечевой индекс был меньше 0,4 или им проводили монофазную регистрацию пульсового наполнения. Всем пациентам было выполнено дистальное шунтирование. После достижения адекватной перфузии всем пациентам была произведена частичная резекция

пяточной кости с интраоперационной терапией отрицательным давлением. За этим последовало лечение рекомбинантным тромбоцитарным фактором роста.

**Результаты.** Одному пациенту была выполнена ампутация в течение курса лечения в связи с развившимся сепсисом. У 20 из 21 пациента наблюдалось быстрое заживление раны в течение 6 мес. Трех из этих 20 пациентов в дальнейшем была выполнена ампутация ниже колена в течение последующих 12 мес после первичного заживления раны. Через 2 года 12 (57%) пациентов могли ходить самостоятельно, 1 пациент умер, 4 больным была произведена ампутация ниже уровня колена, у других 4 (19%) конечности были интактны, но больные не ходили. Об-

щий уровень сохранения конечности составил 76% за 2 года, отражая вторичные показатели проходимости, с 100% последующим наблюдением.

**Заключение.** При язве стопы необходим комплексный подход к лечению, если имеется хотя бы малейшая возможность их заживления. Мы предполагаем, что представленный алгоритм предусматривает следующие позиции: необходимость реваскуляризации, изменение микросреды язвы стопы с помощью аугментина, улучшение микроциркуляции путем назначения терапии отрицательным давлением и улучшение пролиферативных возможностей с помощью рекомбинантного тромбоцитарного фактора роста.