

Новости мировой эндокринной хирургии

(выпуск 1, 2011 г.)

Перевод В.А. Смирновой

1. Сравнение показателей нестабильной гемодинамики во время удаления феохромоцитомы у пациентов с синдромом МЭН 2-го типа и без него

Scholten A., Vriens M.R., Cromheecke G. et al. *Hemodynamic instability during resection of pheochromocytoma in MEN versus non-MEN patients. Eur. J. Endocr. 2011; Apr 15.*

Цель. Нестабильная гемодинамика по-прежнему составляет основную проблему во время удаления феохромоцитомы (ФХЦ). Мало что известно о частоте развития нестабильной гемодинамики у пациентов с ФХЦ при множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН2). Цель нашей работы состояла в том, чтобы оценить различия гемодинамики во время удаления ФХЦ у пациентов с синдромом МЭН2 и без него. Кроме того, мы попытались определить факторы риска интраоперационного развития нестабильной гемодинамики.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование. 22 пациента с синдромом МЭН2 и 34 пациента без него перенесли 61 операцию по удалению ФХЦ в Университетском медицинском центре Утрехта между 2000 и 2010 г. Гемодинамику оценивали путем измерения частоты эпизодов гипотонии (диастолическое артериальное давление (АД) < 60 мм рт. ст.) и/или гипертензии (систолическое АД > 200 мм рт. ст.).

Результаты. Пациенты с синдромом МЭН2 были моложе на момент постановки диагноза, имели меньше клинических проявлений, более низкие уровни метилированных производных катехоламинов и меньшие размеры опухолей. Во время операции у пациентов с синдромом МЭН2 была одинаковая частота эпизодов гипертензии (1,3 против 1,9; $p = 0,162$) и аналогичное максимальное систолическое АД (200 мм рт. ст. против

220 мм рт. ст.; $p = 0,180$). Однако у пациентов с синдромом МЭН2 эпизоды гипотензии после удаления опухоли отмечены реже (1,04 против 2,6; $p = 0,003$) и менее выражены (минимальное диастолическое АД: 52,5 мм рт. ст. против 45,6 мм рт. ст.; $p = 0,015$). Размер опухоли был независимым фактором риска для оценки нестабильности гемодинамики в общей группе после многофакторного анализа.

Выводы. Пациенты с синдромом МЭН2, несмотря на меньшие размеры опухолей, с точки зрения эпизодов гипертензии во время удаления ФХЦ не отличаются от пациентов без него. Таким образом, предварительная подготовка с использованием α - и β -блокаторов остается стандартом подготовки к оперативному лечению пациентов с ФХЦ как с синдромом МЭН2, так без него.

2. Экспрессия P-450 (c11beta) при альдостерон-продуцирующих аденомах и узелковой гиперплазии надпочечников

Fang Y., Zhao L., Chen S. et al. *Expression of P-450 (c11beta) in adrenal aldosterone-producing adenomas and nodular hyperplasia tissues. Clin. Lab. 2011; 57 (3-4): 245-251.*

Цель. Предыдущие исследования показали, что уменьшение экспрессии P-450 (c17alpha) коррелировало с гиперпродукцией альдостерона при альдостерон-продуцирующих аденомах (АПА) и узелковой гиперплазии надпочечников у больных с первичным гиперальдостеронизмом (ПГА). Это исследование было проведено с целью установить, вносит ли вклад P-450 (c11beta) в перепроизводство альдостерона при АПА и узелковой гиперплазии надпочечника.

Материал и методы. мРНК и P-450 (c17alpha) были извлечены в 7 случаях из ткани АПА, в 3 случаях при узелковой гипер-

плазии и в 7 случаях из нормальной ткани надпочечников.

Результаты. Не было обнаружено никакой значительной разницы в уровне экспрессии P-450 (c11beta) при АПА, узелковой гиперплазии и нормальной ткани надпочечника.

Выводы. Полученные результаты позволяют предположить, что P-450 (c11beta) не является основным фактором развития гиперпродукции альдостерона при АПА и узелковой гиперплазии надпочечников и не может рассматриваться в качестве потенциального маркера для дифференциальной диагностики различных форм ПГА.

3. Феохромоцитома и парагангиома – на оживленной дороге появился новый участник ТМЕМ127 (мини-обзор)

Jiang S., Dahia P.L. Minireview: The Busy Road to Pheochromocytomas and Paragangliomas Has a New Member, ТМЕМ127. Endocrinology 2011; Mar 29.

Главная цель современной и будущей онкологии – охарактеризовать весь спектр генетических нарушений, ассоциированных с раком. Это может дать полезную информацию о диагнозе, лечении и наблюдении пациентов. Наследственные эндокринные опухоли, имеющие потенциальный первичный раковый молекулярный дефект, являются особенно показательными в этой области. Приблизительно 1/3 феохромоцитом (ФХЦ) и парагангиом, как известно, развиваются в результате мутации зародышевой линии по меньшей мере в одном из восьми генов. Недавно был выявлен новый ген, не соответствующий известным функциональным классам, который кодирует так называемый трехключевой трансмембранный белок 127 (ТМЕМ127). Предварительные результаты исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что этот кандидат в супрессоры опухоли связан с микросомальной системой и является мишенью рапамицинового сигнального пути (mTOR), что характерно для спорадической ФХЦ. Функциональные характеристики ТМЕМ127 и открытие дополнительных генов восприимчивости ФХЦ, вероятно, могут пролить свет на наше понимание биологической природы этих опухолей и расширить наши взгляды на другие опухоли.

4. Соответствие между различными способами определения антител к тиреоглобулину

Taylor K.P., Parkington D., Bradbury S. et al. Concordance between thyroglobulin antibody assays. Ann. Clin. Biochem. 2011; Apr 18.

Введение. Антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) являются основной причиной ложноотрицательных результатов определения тиреоглобулина (ТГ) при иммунологическом исследовании. В современных клинических рекомендациях говорится, что АТ-ТГ должны быть измерены одновременно с определением ТГ при наблюдении пациентов, радикально оперированных по поводу рака щитовидной железы (РЩЖ). Однако несоответствие между различными методами определения АТ-ТГ ставит под вопрос имеющиеся международные референсные значения исследуемых антител.

Материал и методы. Проанализировано четыре метода (набора) определения АТ-ТГ, используемых в настоящее время в Великобритании (Siemens Immulite®), Brahms GmbH, PerkinElmer AutoDELTA and Siemens ADVIA Centaur®), в группе 145 больных РЩЖ.

Результаты. При использовании референсных значений, определенных изготовителем набора, соответствие составило 74%. Регулировка *min* и *max* концевых значений максимально увеличила соответствие до 90%.

Выводы. Несмотря на наличие референсных значений, современные наборы определения АТ-ТГ имеют большую вариабельность.

5. Ультразвуковые признаки медуллярного рака щитовидной железы: зависимость от размера опухоли и корреляция с результатами тонкоигольной аспирационной биопсии

Choi N., Moon W.J., Lee J.H. et al. Ultrasonographic findings of medullary thyroid cancer: differences according to tumor size and correlation with fine needle aspiration results. Acta Radiol. 2011; 52 (3): 312–316.

Введение. Успешное удаление опухоли – ключевой фактор прогноза у больных медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ), поэтому точность предопераци-

онной диагностики является очень актуальной. УЗИ щитовидной железы является первой диагностической процедурой, которая может дать определенную полезную информацию.

Цель. Оценить ультразвуковые особенности МРЩЖ в зависимости от размеров опухоли и соотнести эти особенности с результатами тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ).

Материал и методы. По результатам предоперационного УЗИ и ТАБ 36 пациентов с МРЩЖ включены в исследование. УЗИ каждого узла ЩЖ было ретроспективно проанализировано двумя специалистами по следующим критериям: размер, внутренняя структура, форма, контур, экзогенность, наличие кальцинатов и тип кальцификации. Каждое образование было классифицировано как подозрительное или доброкачественное в соответствии с известными критериями УЗИ. Были проанализированы результаты ТАБ у 28 пациентов с МРЩЖ.

Результаты. Размер опухоли варьировал от 5,7 до 90,0 мм (в среднем $22,4 \pm 14,4$ мм). В большинстве это были солидные образования (91,7%), округлой формы (63,9%), с четкими контурами (52,8%), пониженной экзогенности (72,2%), с наличием микро- и макрокальцинатов (61,1%). 26 (72,2%) образований были классифицированы как подозрительные. Из них в 21 наблюдении опухоли имели микро- или макрокальцинаты. Микрообразования (≤ 1 см) имели нечеткие контуры чаще, чем макрообразования (66,7% против 13,3%; $p = 0,014$). Макрообразования (> 1 см) имели ровные контуры чаще, чем микрообразования (63,4% против 0%; $p = 0,006$). В 21 наблюдении МРЩЖ с положительными результатами ТАБ при УЗИ отмечены ровные контуры и большие размеры опухоли, чем в 7 наблюдениях с отрицательными результатами ТАБ (66,7% против 14,3%; $p = 0,029$; средний диаметр $24,28 \pm 13,45$ мм по сравнению с $11,74 \pm 4,73$ мм; $p = 0,004$ соответственно).

Выводы. По данным УЗИ большинство опухолей могут быть классифицированы как подозрительные из-за наличия микро- или макрокальцинатов. При МРЩЖ такие харак-

теристики опухоли, как диаметр менее 10 мм и наличие ровных контуров, могут быть факторами, предопределяющими ложноотрицательные результаты ТАБ.

6. Подходы к лечению болезни Грейвса у детей: когда действительно необходима радикальная терапия?

Bauer A.J. Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? J. Clin. Endocr. Metab. 2011; 96 (3): 580–588.

Болезнь Грейвса составляет 10–15% от всех заболеваний ЩЖ у больных моложе 18 лет. Симптомы могут быть скрытыми, что приводит к поздней диагностике. Снижение концентрации внимания и плохая успеваемость в школе – частые жалобы, которые могут быть весьма неприятными для пациента и его семьи. Тяжелая офтальмопатия встречается редко. Диагноз устанавливается по результатам учащенного сердцебиения, появления зоба при подтверждении подавления тиреотропного гормона (ТТГ) и повышения тиреоидных гормонов. Большинство больных детей первоначально назначают анти тиреоидную терапию и придерживаются этого лечения в течение длительного времени в надежде на достижение ремиссии. К сожалению, для многих детей и подростков ремиссия недостижима. В конечном счете она происходит только у 15–30% пациентов. Авторы нескольких последних исследований предположили, что возраст пациента, тяжесть тиреотоксикоза на момент постановки диагноза, первоначальный ответ на анти тиреоидную терапию и уровень антител к рецептору ТТГ могут служить разумными предикторами ремиссии и рецидива. Однако соглашение по вопросу о полезности этих маркеров не было достигнуто. Представленная работа описывает подростков с болезнью Грейвса и подчеркивает негативное влияние длительной анти тиреоидной терапии на качество жизни и успеваемость в школе. Раннее обсуждение и принятие решения о радикальной терапии должно быть более распространенным явлением в лечении детей с болезнью Грейвса.

7. Хирургическая тактика при случайном выявлении карциноида аппендикса

Dralle H. Surgical strategies for accidental detection of appendix carcinoids [Article in German]. Chirurg 2011; Apr 14.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) аппендикса встречаются достаточно редко, и даже сегодня главным образом обнаруживаются только при гистологическом исследовании после операций по поводу острого аппендицита или других абдоминальных вмешательств. Большинство НЭО расположены на кончике аппендикса, размерами менее 2 см в диаметре, не метастазируют. Вторичная правосторонняя гемиколэктомия с удалением лимфатических узлов несет значительный риск осложнений по сравнению с простой аппендэктомией. Для показаний к повторному хирургическому вмешательству необходима четкая оценка гистопатологических факторов риска: инвазии в мезоаппендикс, злокачественный потенциал, локализация и размер опухоли. До 20% НЭО аппендикса сочетаются с различными новообразованиями гастроинтестинального тракта. Последующая диагностическая стратегия должна рассматривать карциноиды аппендикса как синхронные или метасинхронные новообразования желудочно-кишечного тракта.

8. Эндоскопическая эндоназальная транссфеноидальная хирургия при функционирующих аденомах гипофиза

Hofstetter C.P., Shin B.J., Mubita L. et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. Neurosurg. Focus. 2011; 30 (4): E10.

Цель. Проанализировать предоперационные предикторы гормональной ремиссии после эндоназальной эндоскопической резекции резистентных к терапии пролактином, СТГ-продуцирующих, АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза и установить точки отсчета в лечении при использовании критериев консенсуса.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 86 пациентов с функционирующими аденомами гипофиза, кото-

рые были удалены эндоназально транссфеноидально с использованием эндоскопической техники. Степень резекции была оценена после операции при МРТ с контрастным усилением. Гормональная ремиссия определялась в соответствии с последними критериями консенсуса.

Результаты. Большинство функционирующих аденом (62,8%) были классифицированы как макроаденомы (> 1 см), у 20,9% пациентов интраоперационно выявлена инвазия опухоли в кавернозный синус. Тотальная резекция была произведена у 75,6% пациентов. Скорость гормональной ремиссии отличалась у различных типов опухолей: при пролактиномах составила 92,3% (микроаденомы) и 57,1% (макроаденомы), при СТГ-продуцирующих аденомах – 75% (микроаденомы) и 40% (макроаденомы) и при АКТГ-секретирующих опухолях – 54,5% (микроаденомы) и 71,4% (макроаденомы). Более низкая частота ремиссии при СТГ-секретирующих макроаденомах связана с высоким уровнем инвазии в кавернозный синус, а при АКТГ-секретирующих аденомах – с более обширным уровнем поражения (супраселлярный рост), которое было сложно определить при дооперационной МРТ. Однофакторный анализ показал, что супраселлярное расположение макроаденомы или инвазия в кавернозный синус коррелирует с результатами лечения. При многофакторном анализе установлено, что на результаты лечения влияет только степень резекции. Осложнения: у 1 пациента развились послеоперационный менингит и гидроцефалия, потребовавшая вентрикулоперитонеального шунтирования, у 2 пациентов – пангипопитуитаризм и 2 больных страдали от ликвореи.

Выводы. В данной работе проанализированы результаты лечения, а также осложнения в большой серии эндоскопических операций на гипофизе с использованием самых последних рекомендаций. Преимущества эндоназального подхода являются существенными при опухолях с супраселлярным расположением и инвазией в кавернозные синусы.

9. Развитие надпочечниковой недостаточности после транссфено-

идальной операции у пациентов с акромегалией: долгосрочные послеоперационные исследования

Burgers A.M., Kokshoorn N.E., Pereira A.M. et al. Low Incidence of Adrenal Insufficiency after Transsphenoidal Surgery in Patients with Acromegaly: A Long-Term Follow-Up Study. J. Clin. Endocr. Metab. 2011; Apr 6.

Введение. Долгосрочные исследования причин развития надпочечниковой недостаточности после трансфеноидальной операции при СТГ-секретирующих аденомах гипофиза не проводились. Однако недавно в одном исследовании сообщили о высокой распространенности надпочечниковой недостаточности у пациентов с акромегалией после хирургического лечения в сочетании или без послеоперационной лучевой терапии.

Цель. Оценка распространенности надпочечниковой недостаточности у пациентов во время длительного наблюдения после успешной трансфеноидальной операции по поводу акромегалии.

Материал и методы. У 91 пациента в состоянии ремиссии после трансфеноидальной операции ретроспективно изучали инсулинотолерантные тесты, тесты CRH-стимуляции, тесты с метирапоном, а также стимуляционные тесты с АКТГ, используемые для оценки кортикотропной функции.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде недостаточная функция надпочечников выявлена у 16 (18%) пациентов, она была транзиторной у 8 пациентов и постоянной у других 8 пациентов в течение первого года послеоперационного наблюдения. Таким образом, после первого года распространенность надпочечниковой недостаточности составила 9%. Позднее надпочечниковая недостаточность развилась только у 3 пациентов через 13, 18 и 24 года после операции соответственно. Надпочечниковая недостаточность после успешного хирургического лечения – 2 на 1000 человек в год. После длительного наблюдения распространенность вторичной надпочечниковой недостаточности составила 12% у больных в состоянии ремиссии после операции по поводу акромегалии.

Выводы. Позднее развитие надпочечниковой недостаточности является очень редким осложнением у пациентов с акромегалией

ей в стадии ремиссии после трансфеноидальной операции.

10. Аденокортикальный рак: клинические новинки

Fassnacht M., Libé R., Kroiss M., Allolio B. Medscape. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. Nat. Rev. Endocr. 2011; Mar 8.

Аденокортикальный рак (АКР) является редкой гетерогенной опухолью с неуточненным патогенезом и неблагоприятным прогнозом. Предыдущие исследования выявили гиперэкспрессию ИРФ-2 и начальную активацию β-катенина в качестве ключевых факторов, влияющих на развитие АКР. Большинство пациентов с АКР имеют избыток стероидных гормонов (синдром Кушинга), проявляющийся вирилизацией и центральным ожирением. Среди случайно выявленных опухолей надпочечников растет доля пациентов с АКР (в настоящее время более 15%). Не существует единого мнения в отношении диагностических и лечебных мероприятий при АКР, но благодаря усилиям Европейской рабочей сети по изучению опухолей надпочечников (ENSAT) есть надежды на успех. У пациентов с подозрением на рак коры надпочечников тщательное эндокринное обследование необходимо до хирургического лечения, направленного на полную резекцию опухоли. Для выбора оптимальной тактики лечения должна быть проведена оценка степени злокачественности, объема резекции и индекс Ki-67. Поскольку достаточно часто развиваются рецидивы опухоли, является обязательным активное наблюдение после операции с частотой 1 раз в 3 мес. Большинство пациентов имеют положительный эффект от адьювантной терапии митотаном. При метастатическом поражении митотан является краеугольным камнем лечения. Другие цитотоксические препараты должны быть добавлены в случае продолжающейся прогрессии опухоли.

В конце 2011 г. ожидаются результаты III фазы клинических испытаний препаратов таргетной терапии АКР. Новая таргетная терапия, например ингибиторами рецепторов ИРФ-1, может значительно улучшить существующие варианты лечения.