

Новости мировой эндокринной хирургии (выпуск 1, 2013 г.)

Перевод О.В. Симакиной

1. Взаимосвязь мутации *BRAF V600E* и смертности пациентов с папиллярным раком щитовидной железы

Xing M., Alzahrani A.S., Carson K.A., Viola D., Elisei R., Bendlova B., Yip L., Mian C., Vianello F., Tuttle R.M., Robenshtok E., Fagin J.A., Puxeddu E., Fugazzola L., Czarniecka A., Jarzab B., O'Neill C.J., Sywak M.S., Lam A.K., Riesco-Eizaguirre G., Santisteban P., Nakayama H., Tufano R.P., Pai S.I., Zeiger M.A., Westra W.H., Clark D.P., Clifton-Bligh R., Sidransky D., Ladenson P.W., Sykorova V. Association between *BRAF V600E* mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013; 309 (14): 1493–1501.

Значимость. *BRAF V600E* является характерным онкогеном при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ), но его роль в смертности больных с ПРЩЖ не установлена.

Цель – изучить связь мутации *BRAF V600E* и смертности при ПРЩЖ.

План, оформление и участники. Ретроспективное исследование 1849 пациентов (1411 женщин и 438 мужчин) со средним возрастом 46 лет (вероятное отклонение, 34–58 лет) и общим средним периодом наблюдения 33 мес (вероятное отклонение, 13–67 мес) после начального лечения в 13 центрах 7 стран в период с 1978 по 2011 г.

Результаты. В целом смертность у пациентов с мутацией *BRAF V600E* составила 5,3% (45/845, 95% ДИ 3,9–7,1%) против 1,1% (11/1004, 95% ДИ 0,5–2,0%) ($p < 0,001$) у пациентов без мутации. Количество смертей на 1000 человек в год у пациентов с мутацией *BRAF V600E* составило 2,87 (95% ДИ 9,61–17,24) и 2,52 (95% ДИ 1,40–4,55) у пациентов без мутации. Относительный риск (ОР) составил 2,66 (95% ДИ 1,30–5,43) после поправки на возраст на момент постановки диагноза, пол и медицинский центр. Количество смертей на 1000 человек в год при ана-

лизе стандартного варианта ПРЩЖ у пациентов с мутацией *BRAF V600E* составило 11,80 (95% ДИ 8,39–16,60) и 2,25 (95% ДИ 1,01–5,00) у пациентов без мутации; скорректированный ОР составил 3,53 (95% ДИ 1,25–9,98). При включении в модель метастазов в лимфатические узлы, экстракapsулярной инвазии, а также отдаленных метастазов взаимосвязь *BRAF V600E* со смертностью для всех ПРЩЖ уже не имела значения – ОР = 1,21 (95% ДИ 0,53–2,76). Более высокая смертность пациентов, связанная с *BRAF V600E*, также наблюдалась в некоторых подкатегориях, но статистическая значимость была потеряна с поправкой на возраст пациента, пол и медицинский центр. Например, у больных с метастазами в лимфатические узлы количество смертей на 1000 человек в год у пациентов с мутацией *BRAF V600E* составило 26,26 (95% ДИ, 19,18–35,94) и 5,93 (95% ДИ, 2,96–11,86) у пациентов без мутации (нескорректированный ОР = 4,43 (95% ДИ 2,06–9,51); скорректированный ОР = 1,46 (95% ДИ 0,62–3,47)). У пациентов с отдаленными метастазами количество смертей на 1000 человек в год составило у пациентов с мутацией *BRAF V600E* 87,72 (95% ДИ 62,68–122,77) и 32,28 (95% ДИ, 16,14–64,55) у пациентов без мутации (нескорректированный ОР = 2,63 (95% ДИ 1,21–5,72); скорректированный ОР = 0,84 (95% ДИ 0,27–2,62)).

Выводы и значение. В этом ретроспективном многоцентровом исследовании присутствие мутации *BRAF V600E* было в значительной степени связано с повышенной онкологической смертностью среди пациентов с ПРЩЖ. В связи с тем что общая смертность при ПРЩЖ низкая, а взаимосвязь была обусловлена особенностями опухоли, исследование мутации *BRAF V600E* для прогноза лечения пациентов с ПРЩЖ остается неясным. Эти данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения этого вопроса.

2. Взаимосвязь между экспрессией четырех активируемых микроРНК и экстраклеточной инвазией при папиллярном раке щитовидной железы

Wang Z., Zhang H., He L., Dong W., Li J., Shan Z., Teng W. Association between the expression of four upregulated miRNAs and extrathyroidal invasion in papillary thyroid carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2013; 6: 281–287.

Введение. МикроРНК являются важными диагностическими и прогностическими маркерами рака. В представленном исследовании авторы проанализировали потенциальную связь между экспрессией микроРНК и экстраклеточной инвазией при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ).

Методы. Образцы, взятые у 91 пациента с ПРЩЖ, были собраны в период с января 2008 г. по апрель 2012 г. в нашей больнице. Для определения уровней экспрессии микроРНК в свежесамозамороженных тканях пациентов с экстраклеточной инвазией ($n = 3$) и без инвазии ($n = 3$) был получен чип микроРНК. Активированные микроРНК в обеих группах определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Уровни микроРНК-146b, микроРНК-221, микроРНК-222 и микроРНК-135b были значительно выше в группе с экстраклеточной инвазией ($p = 0,001$, $0,019$, $0,004$ и $0,006$ соответственно). Кроме того, уровень экспрессии микроРНК-146b был значительно выше в группе с массивной экстраклеточной инвазией, чем в группе с минимальной экстраклеточной инвазией ($p = 0,016$). Уровни экспрессии микроРНК-146b, микроРНК-222 и микроРНК-135b были взаимосвязаны с размером опухоли ($p = 0,018$, $0,008$ и $0,024$ соответственно). Активация микроРНК-146b и микроРНК-222 была в значительной степени связана с более распространенной стадией опухолевого процесса ($p = 0,004$ и $0,0001$ соответственно). Уровень экспрессии микроРНК-222 также коррелировал с возрастом и полом ($p = 0,048$ и $0,002$ соответственно).

Заключение. Наши результаты показывают, что экспрессия четырех микроРНК коррелировала с экстраклеточной инвазией и другими клинико-патологическими особен-

ностями ПРЩЖ, что позволяет рекомендовать их в качестве прогностических биомаркеров для ПРЩЖ.

3. Новейший дендритный наноноситель полиамидоамин-полиэтиленгликоль-циклических RGD для “умной” доставки малых интерферирующих РНК и противоопухолевого действия, опосредованного подавлением транскрипции гена *hERG* в клетках анапластического рака щитовидной железы

Li G., Hu Z., Yin H., Zhang Y., Huang X., Wang S., Li W. A novel dendritic nanocarrier of polyamidoamine-polyethylene glycol-cyclic RGD for “smart” small interfering RNA delivery and in vitro antitumor effects by human ether-a-go-go-related gene silencing in anaplastic thyroid carcinoma cells. *Int. J. Nanomed.* 2013; 8: 1293–1306.

Применение методов РНК-взаимодействия является перспективным направлением в области генных терапевтических подходов, особенно для лечения рака. Для повышения безопасности и эффективности доставки малых интерферирующих РНК (миРНК) был разработан трехблочный дендритный наноноситель полиамидоамин-полиэтиленгликоль-циклический RGD (ПАМАМ-ПЭГ-сRGD), как вектор миРНК, воздействующий на ген *hERG* в клетках анапластического рака щитовидной железы (АРЩЖ). Характеристика структуры, размер частиц, электрохимический потенциал и анализ на замедление подвижности в геле подтвердили, что полный набор трехблочных компонентов был успешно синтезирован благодаря эффективной связывающей способности миРНК. Данные цитотоксичности показали, что сопряжение ПЭГ значительно снизило цитотоксичность по сравнению с немодифицированным ПАМАМ. Сродство лиганда к рецептору вместе с электростатическим взаимодействием должны участвовать в нано-миРНК-механизме эндоцитоза. Мы доказали, что присоединение сRGD усиливает клеточное поглощение посредством распознавания RGD интегринами. Подавление транскрипции генов оценивали по обратной полимеразной цеп-

ной реакции транскрипции и комплексу ПАМAM-ПЭГ-сRGD-миРНК, подавляющему экспрессию *hERG* до 26,3% от контрольного значения. Кроме того, супрессия гена *hERG* привела к подавлению роста, а также активировала апоптоз посредством устранения секреции фактора роста эндотелия сосудов и запуска каскада *каспазы-3* в клетках АРЩЖ. Наше исследование показывает, что этот новейший трехблочный полимер ПАМAM-ПЭГ-сRGD обладает незначительной цитотоксичностью, эффективной трансфекцией, способностью “умного” воздействия на рак и, следовательно, является перспективным наноносителем *миРНК*.

4. Паратиреоидная карцинома у 30-летнего мужчины:

Диагностика и тактика ведения

Ng S.H., Lang B.H. *Parathyroid carcinoma in a 30-year-old man: a diagnostic and management challenge. Wld J. Surg. Oncol.* 2013; 11 (1): 83.

Паратиреоидная карцинома является редким злокачественным образованием эндокринной системы, составляющим менее 1% случаев первичного гиперпаратиреоза. Такие факторы, как возраст и пол, а также биологические особенности опухоли и тактика ведения, влияют на среднесрочную и долгосрочную выживаемость. Мы предоставляем описание случая молодого человека с необычным проявлением паратиреоидной карциномы. Пациент обратился по поводу отека левого бедра, который сохранялся в течение 6 мес без каких-либо симптомов гиперкальциемии. При проведении компьютерной томографии было обнаружено гиподенсное образование позади щитовидной железы размером 30 × 20 × 20 мм. Признаки шейной лимфаденопатии или местной инфильтрации отсутствовали. В процессе сканирования при помощи Sestamibi был обнаружен горячий узел за нижним полюсом левой доли щитовидной железы. Пациент был прооперирован, опухоль удалена, какие-либо признаки инвазии отсутствовали. После проведения операции уровни кальция и паратиреоидного гормона у пациента нормализовались, но гистологическое исследование установило наличие паратиреоидной карци-

номы с капсульной и сосудистой инвазией. Больному было предложено провести повторную операцию – удаление левой доли щитовидной железы и центральная лимфодиссекция, но он отказался. Через 2 года у него развился рецидив паратиреоидной карциномы. Данный случай обращает особое внимание на проблемы постановки диагноза до проведения операции и определения показаний к проведению повторных, более радикальных операций.

5. Лептин и рак: патогенез и модуляция

Dutta D., Ghosh S., Pandit K., Mukhopadhyay P., Chowdhury S. *Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation. Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16 (Suppl. 3): S596–600.

Лептин – продукт гена *Ob* из адипоцитов, регулирующий аппетит, расход энергии и состав массы тела за счет уменьшения орексигенного и увеличения анорексигенного высвобождения нейропептидов из гипоталамуса. В результате исследований, проведенных за последние несколько лет, было предположено, что нарушение регуляции лептина/рецептора лептина играет определенную роль в развитии большого разнообразия злокачественных опухолей, включая рак молочной железы, рак щитовидной железы, рак эндометрия и желудочно-кишечные злокачественные новообразования, в основном посредством пути *JAK/STAT*, который модулирует *PI3K/AKT3*-сигнализацию, *ERK1/2*-сигнализацию, экспрессию антиапоптотических белков (например, *XIAP*), системное воспаление (*TNF-α*, *IL-6*), ангиогенные факторы (*VEGF*) и экспрессию фактора-1α, индуцируемого гипоксией (*HIF-1α*). В данном обзоре показано современное значение и роль лептина в канцерогенезе.

6. Экспрессия *MAGE A1-6* и клинические характеристики папиллярного рака щитовидной железы

Lee H.S., Kim S.W., Hong J.C., Jung S.B., Jeon C.H., Park J.W., Park S.Y., Lee K.D. *Expression of MAGE A1-6 and the clinical characteristics of papillary thyroid carcinoma. Anticancer Res.* 2013; 33 (4): 1731–1735.

Введение. Экспрессия гена из семейства связанных с меланомой антигенов (*MAGE*) была изучена для многих видов рака. В настоящем исследовании мы оценили корреляцию между экспрессией *MAGE* и клиническими особенностями и результатами лечения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ).

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ 85 пациентов, которые перенесли операцию по поводу ПРЩЖ, и провели анализ их опухолевой ткани с использованием конгруэнтной полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) и обычного праймера *MAGE* для выявления гена *MAGE A1-6*. Была проанализирована взаимосвязь между экспрессией *MAGE* и клиническими характеристиками опухоли.

Результаты. Экспрессия *MAGE A1-6* в ПРЩЖ была определена у 31 пациента (36,5%). Наши однофакторный ($p = 0,002$) и многофакторный анализы ($p = 0,006$) показали, что существенная взаимосвязь имеется только между экспрессией *MAGE* и папиллярной микрокарциномой. *MAGE* не оказал значимого влияния на прогноз.

Заключение. Наше исследование показывает, что экспрессия *MAGE* может быть связана с ранними стадиями ПРЩЖ.

7. Влияние глутаматных рецепторов на пролиферацию и метаболическую активность клеток нейроэндокринных опухолей

Haas H.S., Pfragner R., Tabrizi-Wizsy N.G., Rohrer K., Lueftenegger I., Horwath C., Allard N., Rinner B., Sadjak A. *The influence of glutamate receptors on proliferation and metabolic cell activity of neuroendocrine tumors. Anticancer Res. 2013; 33 (4): 1267–1272.*

Нейроэндокринные опухоли относительно нечувствительны к лучевой и химиотерапии. Таким образом, необходимы новые подходы к альтернативному лечению. Мы обнаружили, что антагонисты глутаматных рецепторов способны подавлять рост и активность клеток различных злокачественных новообразований. В настоящей статье проводится анализ научной литературы, которая отно-

сится к данной области науки. Подтип-специфические, неконкурентные, метаболитропные антагонисты глутаматных рецепторов-1 по-разному подавляли рост и метаболическую активность клеточной линии медуллярного рака щитовидной железы, как и клеточной линии нейроэндокринной опухоли средней кишки. Кроме того, ПЦР-анализ показал, что этот подтип глутаматного рецептора экспрессируется в этих клеточных линиях. Эти данные демонстрируют, что специфические метаболитропные антагонисты глутаматных рецепторов подавляют пролиферацию и клеточную активность клеток нейроэндокринной опухоли, что делает их возможной лечебной мишенью.

8. Существует ли какая-нибудь связь между инсулино-резистентностью и раком щитовидной железы? Исследование методом случай-контроль

Balkan F., Onal E.D., Usluogullari A., Tuzun D., Ozdemir D., Inancli S.S., Ersoy R., Cakir B. *Is there any association between insulin resistance and thyroid cancer?: a case control study. Endocrine. 2013 Apr 6. [Epub ahead of print]*

Инсулин стимулирует пролиферацию клеток щитовидной железы (ЩЖ) в культуре. Наличие инсулинорезистентности (ИР) связано с увеличением объема ЩЖ и узлообразованием. Цель настоящего исследования заключается в определении возможной связи между ИР и раком щитовидной железы (РЩЖ). Были выделены две группы больных: 41 пациент с РЩЖ и 41 пациент с узловым зобом (группы были сопоставимы по полу и возрасту). Обе группы сравнивались с точки зрения частоты ИР по расчетам гомеостатической модели (ГМО-ИР), а также других параметров метаболического синдрома (МС). У четырнадцати пациентов (34,1%) в каждой группе имелся МС. Двенадцать пациентов (29,3%) в 1-й группе имели ИР по сравнению с 10 больными (24,4%) во 2-й группе. Среднее по расчетам ГМО-ИР в обеих группах было $2,5 \pm 2,2$ и $1,8 \pm 1,1$ соответственно. В 1-й группе 32 пациента (78%) имели индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м^2 по сравнению с 33 пациентами (80,5%) во 2-й

группе. Статистически достоверных различий между группами в отношении ГМО-ИР, частоты ИР, ИМТ и других параметров МС не было ($p > 0,05$). Анализ подгруппы в зависимости от размера опухоли не выявил значимых различий между пациентами с микрокарциномой (≤ 10 мм) и макрокарциномой (> 10 мм) по любому из исследуемых параметров ($p > 0,05$). Логистический регрессионный анализ не выявил, что МС или ИР являются важными факторами риска развития рака щитовидной железы ($p > 0,05$). ИР не является более распространенной патологией у пациентов с РЩЖ, чем в популяции.

9. Пол не является независимым фактором риска для выживания при дифференцированном раке щитовидной железы

Oyer S.L., Smith V.A., Lentsch E.J. Sex is not an independent risk factor for survival in differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2013 Apr 5. [Epub ahead of print]

Цели/гипотеза. Определить влияние половой принадлежности на зависящую от заболевания выживаемость (DSS) при дифференцированном раке щитовидной железы (РЩЖ).

План исследования. Ретроспективный анализ базы данных населения.

Методы. Из базы данных были выделены взрослые пациенты с папиллярным или фолликулярным РЩЖ (1988–2003 гг.). Пациенты были сгруппированы в соответствии с гистологическим типом опухоли, возрастом, полом, размером опухоли, наличием подтвержденных регионарных или отдаленных метастазов. Для сравнения DSS на основании пола в каждой группе был использован метод Каплана–Мейера.

Результаты. Из 36 725 пациентов, выделенных нами, 77% составляли женщины и 23% – мужчины. Папиллярный РЩЖ имелся у 91,3% пациентов, а фолликулярный РЩЖ – у оставшихся 8,7%. У мужчин папиллярный РЩЖ и фолликулярный РЩЖ были диагностированы в более старшем возрасте и значительно чаще определялись на поздней стадии заболевания. У пациентов 45 лет и старше DSS была одинаковой и у мужчин, и у женщин. Однако у пациентов моложе 45 лет DSS была значительно выше у мужчин.

При сравнении по стадиям DSS была одинаковой у пациентов как мужского, так и женского пола, имеющих II стадию папиллярного РЩЖ. При этом у мужчин с I стадией папиллярного РЩЖ DSS была несколько ниже. Стратифицированный анализ стадий не выявил различий DSS между пациентами мужского и женского пола, имеющих фолликулярный РЩЖ.

Выводы. Мужской пол не является независимым фактором риска при дифференцированном РЩЖ при сравнении выживаемости на основании стадии болезни. Данное заболевание определяется у мужчин в более позднем возрасте и на более поздних стадиях, что может объяснить худший прогноз, определенный в некоторых исследованиях.

10. Профилактическая тотальная тиреоидэктомия с использованием минимально инвазивного доступа с видеоподдержкой (MIVAT) у детей с множественной эндокринной неоплазией (МЭН) 2-го типа

Glynn R.W., Cashman E.C., Doody J., Phelan E., Russell J.D., Timon C. Prophylactic total thyroidectomy using the minimally invasive video assisted (MIVAT) approach in children with multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2. *Head Neck*. 2013 Apr 22. [Epub ahead of print]

Введение. Имеется несколько докладов о профилактической тиреоидэктомии с использованием минимально инвазивного видеoaссистированного доступа (MIVAT) у детей с МЭН2.

Методы. Ретроспективный обзор проспективно поддерживаемой базы данных пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию MIVAT.

Результаты. MIVAT проведена у 6 детей, у которых были выявлены мутации *RET* кодонов 634, 620, 611 и 918. Средняя продолжительность операции составила 93 мин (диапазон 68–105 мин). Пять пациентов были выписаны на первые сутки после операции, у одного пациента образовалась послеоперационная гематома, он был выписан через 2 дня после операции. Не было выявлено ни одного случая паралича гортанных нервов и послеоперационного гипопаратиреоза.

Были получены высокие уровни удовлетворенности послеоперационным косметическим результатом. Уровни кальцитонина не определялись при последующем наблюдении и до настоящего момента (средний период наблюдения – 42,8 мес).

Выводы. Важно отметить, что MIVAT по существу является такой же операцией, но выполняемой через меньший разрез, что дает ей преимущества с точки зрения боли, косметического результата и, возможно, частоты осложнений.

11. Рынок рабочих мест в области эндокринной хирургии: опрос стипендиатов, заведующих кафедрой и специалистов по подбору хирургического персонала

Shin J.J., Milas M., Mitchell J., Berber E., Gutnick J., Siperstein A. *The endocrine surgery job market: a survey of fellows, department chairs, and surgery recruiters. J. Surg. Educ.* 2013; 70 (3): 377–383.

Введение. Пятьдесят стипендиатов в области эндокринной хирургии (ЭХ) закончили обучение в рамках Американской ассоциации эндокринных хирургов в 2007 г. Данное исследование было разработано, чтобы лучше понять перспективы трудоустройства нынешних и будущих хирургов-эндокринологов и оценить эволюцию эндокринной хирургии по всей стране.

Методы. Было проведено три опроса бывших стипендиатов, заведующих кафедрами хирургии и специалистов по подбору хирургического персонала.

Результаты. Из бывших стипендиатов 90% работают в научных центрах и 10% – в частной практике. Среднее количество собеседований составило 3,1, а предложений работы – 2,2. У 88% имеется практика, в которой эндокринная хирургия занимает ≥50% случаев, а 45% занимаются только эндокринной хирургией. 98% удовлетворены своей работой. Субъективно 57% считают, что для молодых хирургов-эндокринологов нет достаточного количества рабочих мест, а 50% считают, что в эндокринной хирургии предоставляется слишком много стипендий. Опрос заведующих кафедрами показал, что сред-

нее число хирургов-эндокринологов в их отделениях за последнее десятилетие увеличилось с 1,3 до 2,2. Специализированные подразделения эндокринной хирургии существуют в 49% центров. 39% заведующих считают, что в ближайшие 2 года им будет необходимо привлечь к работе еще одного хирурга-эндокринолога. Только 3 из 10 специалистов по подбору персонала были знакомы с эндокринной хирургией, и у всех имелось <5 нанимающих учреждений, которым требовались хирурги-эндокринологи.

Выводы. На сегодняшний день имеется достаточное количество вакансий для трудоустройства эндокринных хирургов. Это контрастирует с их субъективным мнением об ограниченной перспективе трудоустройства. Данная информация может служить ориентиром для определения оптимального количества мест для стипендиатов и предупреждает Американскую ассоциацию эндокринных хирургов о возможности оказания содействия в создании специализированных подразделений ЭХ.

12. Полный геномный ландшафт рецидивирующего спорадического рака околощитовидной железы

Kasaian K., Wiseman S.M., Thiessen N., Mungall K.L., Corbett R.D., Qian J.Q., Nip K.M., He A., Tse K., Chuah E., Varhol R.J., Pandoh P., McDonald H., Zeng T., Tam A., Schein J., Birol I., Mungall A.J., Moore R.A., Zhao Y., Hirst M., Marra M.A., Walker B.A., Jones S.J. *Complete genomic landscape of a recurring sporadic parathyroid carcinoma. J. Pathol.* 2013 Apr 24. doi: 10.1002/path.4203. [Epub ahead of print]

Рак околощитовидной железы (РОЩЖ) является редким злокачественным образованием эндокринной системы с приблизительно частотой заболеваемости менее 1 случая на 1 млн населения. Чрезмерная секреция паратиреоидного гормона (ПТГ), чрезвычайно высокий уровень кальция и пагубные последствия гиперкальциемии являются клиническими проявлениями данного заболевания. До 60% пациентов имеют множественные рецидивы заболевания, и, хотя долгосрочная выживаемость при выполнении паллиативной операции возможна, постоян-

ная ремиссия достигается очень редко. Молекулярные аспекты спорадического РОЩЖ остаются в значительной степени неизученными. Здесь мы приводим полный геномный анализ спорадического РОЩЖ. Мутационные ландшафты образцов первичных и рецидивирующих опухолей были проанализированы с использованием технологий высокопроизводительного секвенирования. Такое молекулярное профилирование позволило идентифицировать соматические мутации, которые никогда ранее не выявлялись при РОЩЖ. К ним относятся единичные нуклеотидные точечные мутации в хорошо охарактеризованных генах рака, таких как *MTop*, *MLL2*, *CDKN2C* и *PIK3CA*. Сравнение приобретенных мутаций у сопоставимых пациентов с первичными и рецидивирующими опухолями показывает потерю активирующей мутации *PIK3CA* в процессе эволюции опухоли от первичной к рецидивирующей. Структурные изменения, ведущие к генным слияниям и образованию областей потери и получения копий, были определены при одноосновном анализе. Потеря короткого плеча хромосомы 1 наряду с соматическими бессмысленными и прерывающими мутациями в *CDKN2C* и *THRAP3* соответственно представляют собой новые доказательства потенциальной роли этих генов в качестве опухолевых супрессоров при спорадическом РОЩЖ. Ключевые соматические мутации, идентифицированные в данном исследовании, могут служить в качестве новых диагностических маркеров, а также терапевтических мишеней.

13. Предоперационная оценка кардиального риска в некардиальной хирургии: определение рентабельности и рисков

Augoustides J.G., Neuman M.D., Al-Gholfaily L., Silvay G. Preoperative cardiac risk assessment for noncardiac surgery: defining costs and risks. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (2): 395–399.

Стратификация кардиального риска перед проведением некардиальной операции остается важным аспектом. Недавние исследования указали на отсутствие качественной и доступной медицинской консультации. По-

казания для проведения предоперационной эхокардиографии с учетом последних данных не смогли продемонстрировать ощутимую клиническую выгоду. Более того, неинвазивное сердечное стресс-тестирование является дорогостоящим и ненужным для пациентов с низким кардиальным риском. Периоперационное определение тропонина значительно улучшает выявление инфаркта миокарда, облегчая его раннее лечение. Пересмотренный индекс сердечного риска является стандартным средством для стратификации, несмотря на многочисленные ограничения. Первый подход заключается в том, чтобы заново откалибровать традиционный индекс риска для конкретных хирургических подгрупп с высоким риском. Второй подход заключается в разработке новых моделей сердечного риска с большей мощностью. Оба подхода предоставили вычислители риска, которые превосходят традиционную модель. Кроме того, это последнее поколение моделей риска доступно в качестве онлайн-вычислителей, воспользоваться которыми можно у постели больного. Для проверки достоверности, клинической значимости и экономической эффективности этих новых вычислителей риска показаны дальнейшие клинические испытания. Вполне вероятно, что эти мощные инструменты уточнят показания к проведению специализированного кардиотестирования, предоставляя многочисленные возможности для уменьшения периоперационного риска и стоимости обследования одновременно.

14. Характеристики метода влияют на соотношение ренина и альдостерона, как инструмент скрининга при первичном альдостеронизме: результаты Немецкого регистра болезни Конна

Fischer E., Reuschl S., Quinkler M., Rump L.C., Hahner S., Bidlingmaier M., Reincke M. Assay characteristics influence the aldosterone to renin ratio as a screening tool for primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *Horm. Metab. Res.* 2013 Apr 23. [Epub ahead of print]

Первичный альдостеронизм (ПА) является наиболее частой причиной вторичной ар-

териальной гипертензии. Соотношение альдостерона и ренина (АРС) является золотым стандартом для скрининга, но вариабельность различных биохимических методов по-прежнему представляет клинический интерес. Цель исследования заключалась в анализе основных биохимических диагностических стратегий до проведения в 2008 г. консенсуса в рамках Немецкого регистра болезни Конна. Исследование было спланировано как ретроспективное в 5 больницах, оказывающих высокоспециализированную помощь. В исследование были включены пациенты, которые обследовались на наличие ПА в период между 1990 и 2006 гг. Характеристики методов, используемых для определения АРС во время постановки диагноза ПА, были проанализированы в ретроспективной части Немецкого регистра болезни Конна. У 398 пациентов АРС определяли с помощью 10 различных методов (альдостерон, активность или концентрация ренина плазмы). Значительные различия наблюдались между средней концентрацией альдостерона ($p < 0,0001$), концентрацией ренина ($p < 0,001$) и активностью ренина ($p = 0,009$) при использовании различных методов тестирования. При применении опубликованных предельных значений использование различных коммерческих методов для определения ARR в клинической практике приводит к появлению существенных различий в позитивной эффективности скрининга. Эта неоднородность влияет на чувствительность и специфичность скрининга на наличие ПА. Наши данные подчеркивают актуальность использования стратегий, которые должны включать стандартизацию биохимических методов.

15. Одиночные образцы крови по сравнению с двойными при выполнении АКГГ-стимулированного забора образцов крови из вен надпочечников

Dekkers T., Arntz M.J., van der Wilt G.J., Schultze Kool L.J., Sweep F.C., Hermus A.R.,

Lenders J.W., Deinum J. Single versus duplicate blood samples in ACTH stimulated adrenal vein sampling. Clin. Chim. Acta. 2013 Apr 13. pii: S0009-8981(13)00143-5.

Введение. Взятие пробы из вены надпочечника является предпочтительным тестом для дифференциальной диагностики различных типов первичного альдостеронизма. Однако эта процедура является технически сложной и дорогостоящей. При выполнении ангиографии получение дубликатов проб крови в каждом определенном месте является обычной практикой. В данной работе мы исследуем, приводит ли использование процедуры с забором одинарных образцов к иному заключению о местонахождении источника секреции альдостерона в надпочечниках, чем процедура с забором двойных образцов.

Методы. Была проведена ретроспективная оценка проб венозной крови с двойными измерениями, выполненных в медицинском центре нашего университета в период между 2005 и 2010 гг. Мы сравнили результаты относительно избирательности и латерализации на основе первой пробы (А) и результаты, основанные на средних показателях двойных образцов (АВ). Мы также вычислили количество двойных образцов, необходимое для предотвращения одного ошибочного случая диагностики.

Результаты. Было выполнено 96 процедур венозного забора крови, проведенных у 82 пациентов. Конкордантность в заключениях между образцами А и АВ составила 98–100% в зависимости от критериев, используемых для селективности и латерализации. При использовании жестких критериев количество двойных образцов, необходимое для забора, составило 48.

Выводы. Дополнительная ценность забора двойных образцов по сравнению с однократным забором является низкой. Таким образом, в случае технических трудностей при выполнении ангиографии диагностические выводы могут быть так же надежно сделаны на основании одного образца крови.