

Новости мировой эндокринной хирургии (выпуск 3, 2013 г.)

Перевод Симakiной О.В.

1. Целевое секвенирование следующего поколения (ThyroSeq) для определения мутаций при раке щитовидной железы

Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, Durso MB, Nikiforov YE. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug 26. [Epub ahead of print]

Цели. Секвенирование следующего поколения (ССП) обеспечивает высокую производительность анализа последовательностей больших областей генома человека. В данном исследовании проводилось изучение применения целевого ССП для одновременного определения нескольких мутаций при раке щитовидной железы.

Дизайн исследования. Настраиваемая панель (ThyroSeq) была разработана для целевого определения 284 горячих точек мутагенеза 12 раковых генов. Секвенирование проводилось на приборе Ion Torrent PGM для анализа ДНК 228 опухолевых и неопухолевых образцов ткани щитовидной железы, включающих 105 замороженных образцов, 72 фиксированных в формалине и 51 образец, полученный при помощи тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), представляющих все основные типы рака щитовидной железы.

Результаты. Всего 5–10 нг исходной ДНК было достаточно для успешного анализа 99,6% образцов. Точность определения мутаций составила 100% с чувствительностью мутантных аллелей 3–5%. С помощью ThyroSeq были определены мутации ДНК в 19 из 27 образцов (70%) с классическим папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ), в 25 из 30 образцов (83%) с фолликулярным вариантом ПРЩЖ, в 14 из 18 образцов (78%) с обычной и в 7 из 18 образцов (39%) с оксифильной фолликулярной карциномой, в 3 из 10 образцов (30%) с низкодифференцированным раком, в 20 из 27 образ-

цов (74%) с анапластическим (АРЩЖ) и в 11 из 15 образцов (73%) с медуллярным раком. Напротив, при доброкачественных узлах только в 5 из 83 образцов (6%) отмечались мутации. Для большинства опухолей была обнаружена всего одна мутация, в то время как в некоторых образцах АРЩЖ и ПРЩЖ были отмечены 2 или 3 мутации. Наиболее распространенными были мутации генов *BRAF* и *RAS*, затем *PIK3CA*, *TP53*, *TSHR*, *PTEN*, *GNAS*, *CTNNB1* и *RET*. Частота мутантной аллели *BRAF* при ПРЩЖ составила 18–48%, а при АРЩЖ была ниже.

Выводы. ССП с использованием ThyroSeq позволяет одновременно проводить определение нескольких мутаций с высокой точностью и чувствительностью, требует небольшого количества ДНК и может проводиться в различных образцах ткани щитовидной железы, в том числе в пунктатах, полученных при ТАБ, а также производить количественную оценку частот мутантных аллелей. Благодаря данному подходу точечные мутации были обнаружены в 30–83% образцов с определенными типами рака щитовидной железы и только в 6% образцов с доброкачественными узелками.

2. Уровень сывороточного кальцитонина может давать ложное представление об опухолевой нагрузке при хронической гиперкальциемии: случай множественного метастатического поражения костей и простаты при медуллярном раке щитовидной железы

Kim HK, Bae WK, Choi YD, Shim HJ, Yoon JH, Kang HC. Serum calcitonin may falsely estimate tumor burden in chronic hypercalcemia: A case of prostatic and multiple bone metastases from medullary thyroid cancer. Thyroid. 2013 Aug 28. [Epub ahead of print]

Предпосылки работы. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) является кальцитонин(Кт)-продуцирующей опухолью из С-клеток щитовидной железы. Более высокий уровень сывороточного Кт ассоциирован с большим размером опухоли, отдаленными метастазами и худшим прогнозом. В настоящем исследовании представлен случай метастатического поражения предстательной железы и множественных костных метастазов спорадического МРЩЖ при умеренно повышенном уровне Кт.

Данные пациента. 73-летний мужчина с диагностированным МРЩЖ размером 2,5 см в левой доле щитовидной железы с метастазами в шейные лимфоузлы поступил в состоянии спутанного сознания в связи с тяжелой гиперкальциемией (сывороточная концентрация кальция с поправкой на альбумин 15,2 мг/дл), вызванной множественными костными метастазами. Была проведена биопсия предстательной железы, так как у пациента наблюдалось учащенное мочеиспускание и умеренное повышение сывороточного уровня простатспецифического антигена (ПСА 5,297 нг/мл). Гистологическое исследование показало наличие метастаза МРЩЖ в предстательной железе, образующего тканевые структуры, сходные с таковыми в щитовидной железе, положительные при окраске на Кт, раково-эмбриональный антиген (РЭА) и ТТФ-1. Несмотря на наличие множественных метастазов МРЩЖ, базальный и стимулированный уровни Кт не были значительно повышены и достигали 22,7 и 22,1 пг/мл соответственно (при норме <10 пг/мл).

Выводы. Хроническая гиперкальциемия может истощать запасы кальция и уменьшать кальцитониновый ответ на быстрое введение кальция внутривенно. Таким образом, уровень Кт у пациента с гиперкальциемическим состоянием следует интерпретировать с осторожностью. Насколько известно, это первый описанный в литературе случай, когда сывороточный уровень Кт не повышается значительно в связи с гиперкальциемией и метастазами МРЩЖ в предстательной железе.

3. Новый взгляд на хирургическое лечение медуллярного рака щитовидной железы при множественной эндокринной неоплазии 2В типа

Brauckhoff M, Machens A, Lorenz K, Bjoro T, Varhaug JE, Dralle H. Surgical curability of medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2B: A changing perspective. Ann Surg. 2013 Aug 23. [Epub ahead of print]

Цели. Цель данного исследования – изучить пригодность неэндокринных проявлений, предшествующих медуллярному раку щитовидной железы (МРЩЖ), для ранней диагностики множественной эндокринной неоплазии 2В типа (МЭН 2В).

Методы. Были обследованы 44 пациента с МЭН 2В, имеющих наследственную (3 пациента) или приобретенную *de novo* (41 пациент) мутацию M918T *RET*.

Результаты. У всех пациентов с наследственной мутацией диагноз был поставлен в возрасте до 1 года, все они были излечены. Среди 41 пациента с приобретенной мутацией синдром МЭН 2В был диагностирован у 12 пациентов после выявления неэндокринных проявлений (кишечный ганглионейроматоз (6 пациентов), оральные симптомы (5 пациентов), глазные (“плач без слез”) (4 пациента) и костные стигмы (1 пациент) отдельно или одновременно). У оставшихся 29 пациентов с приобретенной мутацией диагноз МЭН 2В был основан на симптоматике МРЩЖ (28 пациентов) и феохромоцитомы (1 пациент). Излеченные пациенты были значительно моложе ($p < 0,001$) (средний возраст – 5,3 года в сравнении с 17,6) и имели более низкий уровень кальцитонина (среднее значение – 11,5 в сравнении с 25,519 пг/мл), меньший размер опухолей (67% в сравнении с 0% опухолей <10 мм) и более редкое распространение опухолевого процесса за пределы щитовидной железы (0% в сравнении с 81%), меньшую частоту метастазирования в регионарные лимфоузлы (42% в сравнении с 100%), меньшую частоту отдаленных метастазов (8% в сравнении с 79%), а также чаще излечивались с помощью биохимической терапии (58% в сравнении с 0%).

Выводы. МРЩЖ излечим у пациентов с приобретенной *de novo* мутацией, если не-эндокринные компоненты МЭН 2В выявлены рано и соответствующее хирургическое вмешательство проведено в возрасте пациента до 4 лет.

4. Множественная эндокринная неоплазия 1 типа (МЭН 1) и 4 типа (МЭН 4)

Thakker RV. *Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). Mol Cell Endocrinol. 2013 Aug 8. [Epub ahead of print]*

Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) характеризуется возникновением опухолей с вовлечением 2 или более эндокринных желез у одного пациента. Выделяют 4 основные формы МЭН, которые являются аутосомно-доминантными нарушениями и обозначаются как: МЭН типа 1 (МЭН 1), вызываемая мутацией менина; МЭН 2 (ранее обозначаемая МЭН 2А), вызываемая мутациями тирозинкиназных рецепторов, кодируемых протоонкогеном *RET*; МЭН 3 (ранее обозначаемая как МЭН 2В), вызываемая мутациями *RET*; МЭН 4, вызываемая мутациями ингибитора циклинзависимой киназы (*CDNK1B*). Для каждого типа МЭН характерно возникновение определенных опухолей. Так, для МЭН 1 характерно возникновение опухолей околощитовидных желез, островков поджелудочной железы и передней доли гипофиза; для МЭН 2 характерно возникновение медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) в сочетании с феохромоцитомой и опухолями околощитовидных желез; для МЭН 3 характерно возникновение МРЩЖ и феохромоцитомы в сочетании с марфановидным внешним видом, неврономами слизистых оболочек и дисфункцией автономных ганглиев кишечника, приводящей к мегаколону; наконец, для МЭН 4, также называемой МЭН Х, характерно возникновение опухолей околощитовидных желез и передней доли гипофиза в сочетании с опухолями надпочечников, почек и половых органов. В данной обзорной статье рассмотрены клинические и молекулярные особенности синдромов МЭН 1 и МЭН 4. Ген, вызывающий МЭН 1, расположен в хромосоме *11q13* и кодирует

белок менин, состоящий из 610 аминокислот, принимающий участие в делении клеток, поддержании стабильности генома и регуляции транскрипции. Менин, функционирующий как каркасный белок, может увеличивать или уменьшать экспрессию генов на уровне эпигенетической регуляции путем метилирования гистонов. Таким образом, менин, путем формирования субъединицы белка лейкемии смешанного происхождения (*MLL*), образует комплекс с триметилированным по положению *Lys4* гистоном *H3* (*H3K4*), способствует активации транскрипции в генах-мишенях, таких как ингибиторы циклинзависимой киназы (*CDK*); и, взаимодействуя с гомологом 3–9 семейства белков-супрессоров мозаицизма (*SUV39H1*) для обеспечения метилирования гистона по положению *H3K*, тем самым подавляет транскрипционную активность генов-мишеней. МЭН-1-ассоциированные опухоли являются результатом мутаций в клетках зародышевой линии и соматических клетках, согласно теории двойного удара Кнудсона. Генетическая диагностика для выявления лиц с мутациями клеток зародышевой линии МЭН 1 поспособствовала соответствующему направлению клинического, биохимического и радиологического скрининга в группе пациентов высокого риска, для которых показано раннее лечение. МЭН 4 обусловлен гетерозиготным генотипом по гену *CDNK1B*, который кодирует белок *CDK1*, состоящий из 196 аминокислот (*p27Kip1*), и который активируется путем метилирования гистона *H3* по положению *H3K4*.

5. Циркулирующая внеклеточная ДНК, гиперметилирование *SLC5A8* и *SLC26A4*, *BRAFV600E*: набор неинвазивных методов для ранней диагностики рака щитовидной железы

Zane M, Agostini M, Enzo MV, Casal Ide E, Del Bianco P, Torresan F, Merante Boschini I, Pennelli G, Saccani A, Rubello D, Nitti D, Pelizzo MR. *Circulating cell-free DNA, SLC5A8 and SLC26A4 hypermethylation, BRAFV600E: A non-invasive tool panel for early detection of thyroid cancer. Biomed Pharmacother. 2013 Jul 5. [Epub ahead of print]*

Цель. В последние годы было обнаружено, что высокий уровень циркулирующей внеклеточной ДНК (вкДНК) связан с обнаружением рака и его прогрессированием, и вкДНК стала рассматриваться в качестве потенциального диагностического биомаркера. Исследование вкДНК в плазме и сыворотке проводилось у пациентов с различными опухолями, но еще не проводилось при раке щитовидной железы (РЩЖ). При РЩЖ опухолевые клетки могут терять способность усваивать йод. Гены *SLC5A8* и *SLC26A4* участвуют в процессе включения йода. Также гиперметилированная форма гена *SLC5A8* связана с мутацией *BRAFV600E*, которая наиболее часто выявляется при папиллярном РЩЖ. Цель данного исследования – разработать новые методы диагностики и прогнозирования результатов лечения РЩЖ на основе анализа вкДНК, гиперметилированных форм *SLC5A8* и *SLC26A4* и *BRAFV600E*.

Методы. Измерение вкДНК проводилось методом количественной ПЦР в реальном времени в 9 случаях анапластического рака щитовидной железы (АРЩЖ), 58 случаях медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), 5 случаях одновременного медуллярного и фолликулярного рака щитовидной железы (ОМФР), 23 случаях фолликулярной аденомы (ФА), 86 случаях папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ). Контрольная группа состояла из 19 здоровых индивидов. Кроме того, в группе ПРЩЖ проводился анализ гиперметилированных форм *SLC5A8* и *SLC26A4*, мутации *BRAFV600E* и их участия в потере способности клеток щитовидной железы накапливать йод.

Результаты. Была показана высокая способность различать здоровых индивидов и пациентов с РЩЖ на основании уровня вкДНК. Значения для вкДНК*ALU83* и вкДНК*ALU244* достоверно коррелировали с гистологическим типом РЩЖ ($p < 0,0001$). При метилировании наблюдалось значительное увеличение количества вкДНК*ALU83* и вкДНК*ALU244* ($p = 0,02$). Также была обнаружена корреляция между показателями *BRAFV600E* и вкДНК*ALU244/ALU83* ($p = 0,02$).

Выводы. Согласно полученным в исследовании результатам, метод, включающий анализ вкДНК, гиперметилирования *SLC5A8* и *SLC26A4* и определение мутации *BRAFV600E*, представляется простым, воспроизводимым и неинвазивным методом диагностики РЩЖ. Возможности его применения в клинических условиях еще предстоит выяснить.

6. Кабозантиниб (XL184) для лечения местно-распространенного или прогрессирующего метастатического медуллярного рака щитовидной железы

Viola D, Cappagli V, Elisei R. Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer. Future Oncol. 2013 Aug; 9(8):1083-1092.

Кабозантиниб (XL184) является препаратом для перорального применения, содержащим множественные ингибиторы рецепторов тирозинкиназы (производство Exelixis Inc., Калифорния, США). Он в основном ингибирует 3 тирозинкиназных рецептора: MET, VEGFR2 и RET. В доклинических и клинических исследованиях было показано, что данный препарат ингибирует ангиогенез опухоли, а также оказывает влияние на способность к инвазивному росту и метастазированию. Наиболее частыми побочными эффектами стали утомляемость, диарея, снижение аппетита, тошнота, потеря веса и ладонно-подошвенная эритродизестезия. III фаза клинических испытаний (исследование EXAM) XL184 в сравнении с плацебо при распространенном и прогрессирующем медуллярном раке щитовидной железы показала общий уровень ответа 28% против 0% и выживаемость без прогрессирования заболевания 11,2 против 4,0 мес (отношение рисков: 0,28; 95% ДИ: 0,19–0,40; $p < 0,0001$) у пациентов, получавших кабозантиниб и плацебо соответственно. Препарат был одобрен FDA США для лечения распространенного/прогрессирующего медуллярного рака щитовидной железы в США. В настоящее время препарат оценивается EMA для применения в Европе.

7. Купирование синдрома Кушинга приемом вандетаниба при медуллярном раке щитовидной железы

Baudry C, Paeregeaey AC, Groussin L. Reversal of Cushing's syndrome by vandetanib in medullary thyroid carcinoma. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):584-586.

Пациент 58 лет был госпитализирован с меланхолической депрессией и трудностями при ходьбе вследствие мышечной слабости. Также у него наблюдалась изнуряющая диарея на протяжении нескольких месяцев. Был диагностирован медуллярный рак щитовидной железы, ассоциированный с метастазами в лимфоузлы шеи и средостения. Уровень кальцитонина в плазме составил 6900 нг/мл (при норме до 10 нг/мл).

Дальнейшие тесты выявили АКТГ-зависимый гиперкортицизм – утренний сывороточный уровень кортизола составлял 767 нмоль/л (при норме 260–560 нмоль/л), АКТГ – 22 пмоль/л (при норме до 13 пмоль/л). Дальнейшее обследование показало отсутствие ответа на стимуляцию кортиколиберином и отсутствие подавления секреции кортизола в ответ на введение высоких доз дексаметазона. Магнитно-резонансная томография не выявила аденомы гипофиза. Иммуногистохимическое исследование опухоли щитовидной железы на кортикотропин показало положительный результат. Как описано для негипофизарных АКТГ-продуцирующих опухолей и медуллярного рака щитовидной железы, наблюдалось повышение уровня кортикотропина в ответ на введение десмопрессина.

Так как синдром Кушинга являлся состоянием, представляющим наибольший риск для пациента, была начата ступенчатая и комплексная терапия для снижения уровня кортизола. После нескольких недель лечения метирапоном и митотаном и нескольких недель лечения аналогами соматостатина и кетоконазолом симптомы и уровень кортизола в плазме у пациента не изменились. Применение митотана и кетоконазола было прекращено в связи с развитием нейтропении. На этом этапе рассматривались три варианта: билатеральная адреналэктомия,

хирургическое вмешательство в области шеи и средостения для снижения опухолевой нагрузки и таргетная терапия вандетанибом. Первые два варианта были исключены ввиду тромбоза глубоких вен, требующего применения антикоагулянтов; таким образом, было начато лечение вандетанибом. Наблюдалось резкое снижение уровня кортизола.

Одновременное снижение уровня кальцитонина и кортикотропина в ответ на введение десмопрессина дает веские основания предполагать прямое антисекреторное действие на опухолевые клетки. Компьютерная томография, проведенная через 30 дней, не выявила какого-либо уменьшения размера опухолевых очагов. Была начата заместительная терапия надпочечниковой недостаточности. В последующие недели у пациента отмечалось клиническое улучшение.

Этот случай демонстрирует быстрый антисекреторный эффект, отделенный по времени от противоопухолевого действия. Вандетаниб может стать новым вариантом лечения пациентов с паранеопластическим синдромом Кушинга и медуллярным раком щитовидной железы.

8. Является ли лапароскопический метод безопасным в случае панкреатической инсулиномы? Результаты системного обзора и метаанализа

Su AP, Ke NW, Zhang Y, Liu XB, Hu WM, Tian BL, Zhang ZD. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis. J Surg Res. 2013 Aug 19. [Epub ahead of print]

Предпосылки. Не существует единого мнения относительно того, является ли лапароскопическое лечение панкреатической инсулиномы (ПИ) безопасным и оправданным. Цель данного метаанализа – оценить целесообразность, безопасность и потенциальные преимущества лапароскопического метода (ЛМ) для лечения ПИ. Также проводится сравнение вышеупомянутого метода с открытым хирургическим вмешательством.

Методы. В целях подбора соответствующих статей был выполнен систематизированный поиск литературы (MEDLINE, EMBASE,

Cochrane Library, Science Citation Index и Ovid journals). В метаанализ были включены статьи, в которых производилось сравнение ЛМ и открытого хирургического вмешательства для лечения ПИ, опубликованные до 30 апреля 2013 г. включительно. Оцениваемыми критериями являлись результаты операции, послеоперационное восстановление и послеоперационные осложнения.

Результаты. Были отобраны 7 обзорных клинических исследований, в которых в общей сложности приняли участие 452 пациента. Темпы перехода от ЛМ к открытому хирургическому вмешательству варьировали от 5 до 41,3%. В ходе метаанализа было установлено, что ЛМ для лечения ПИ ассоциирован с меньшей длительностью пребывания в стационаре (взвешенная разность средних значений: $-5,64$; 95% доверительный интервал (ДИ): $-7,11$ — $-4,16$; $p < 0,00001$). Никаких существенных различий между ЛМ и открытым хирургическим вмешательством не наблюдалось ни по одному из следующих показателей:

- время проведения операции (взвешенная разность средних значений: $2,57$; 95% ДИ: $-10,91$ — $16,05$; $p = 0,71$);
- послеоперационная смертность (отношение шансов (ОШ): $0,64$; 95% ДИ: $0,35$ — $1,17$; $p = 0,14$);
- свищи поджелудочной железы (ОШ: $0,86$; 95% ДИ: $0,51$ — $1,44$; $p = 0,56$);
- рецидивы гипергликемии (ОШ: $1,81$; 95% ДИ: $0,41$ — $7,95$; $p = 0,43$).

Выводы. Лапароскопическое лечение ПИ является безопасным и оправданным методом, характеризующимся меньшей длительностью пребывания в стационаре и сопоставимым уровнем послеоперационных осложнений в сравнении с открытым хирургическим вмешательством.

9. Предоперационное цитологическое исследование с молекулярным анализом для облегчения проведения операции при узловом зобе у детей

Buryk MA, Monaco SE, Witchel SF, Mehta DK, Gurtunca N, Nikiforov YE, Simons JP. Preopera-

tive cytology with molecular analysis to help guide surgery for pediatric thyroid nodules. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2013 Aug 9. [Epub ahead of print]

Методы. В данном исследовании изучается серия случаев с проведением ретроспективного анализа амбулаторных карт на базе специализированной детской больницы. Пациентам детской больницы Медицинского центра Университета Питтсбурга (UPMC) с узловым зобом была проведена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с определением мутаций (“молекулярная мутация”) в период с ноября 2009 г. по февраль 2012 г. Также были изучены их медицинские карты. Были собраны демографические данные пациента, основные признаки, результаты лабораторных исследований, патологические показатели, результаты хирургического лечения.

Результаты. Молекулярные мутации были выявлены у 5 пациентов. Результаты ТАБ были классифицированы следующим образом: фолликулярная опухоль ($n = 2$), подозрение на злокачественную опухоль ($n = 1$), злокачественная опухоль ($n = 2$). Были определены следующие молекулярные мутации: *BRAFV600E* ($n = 2$), *PAX8/PPAR γ* ($n = 1$), *HRAS* ($n = 1$) и *RET/PTC* ($n = 1$). Каждому пациенту была выполнена тотальная тиреоидэктомия. Во всех случаях конечное заболевание было признано злокачественным (папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), $n = 3$; фолликулярный вариант ПРЩЖ, $n = 2$). У 3 из 5 пациентов наблюдалась кратковременная послеоперационная гипокальциемия. Других послеоперационных осложнений отмечено не было.

Выводы. Эта серия случаев представляет доказательства того, что предоперационная ТАБ, сопровождающаяся молекулярным анализом, у детей с узловым зобом может быть полезна в принятии решения о проведении тотальной тиреоидэктомии, снижает необходимость повторных операций и уменьшает риск осложнений многоэтапной хирургии.

10. Чрескожная лазерная абляция папиллярной микрокарциномы щитовидной железы под контролем УЗИ. Оценка целесообразности применения метода на 3 случаях с проведением патологического и иммуногистохимического исследования

Valcavi R, Piana S, Stecconi Bortolani G, Lai R, Barbieri V, Negro R. *Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of thyroid papillary microcarcinoma (PMC). A feasibility study on 3 cases with pathological and immunohistochemical evaluation. Thyroid. 2013 Aug 26. [Epub ahead of print]*

Предпосылки выполнения работы.

Контролируемая с помощью УЗИ термическая лазерная абляция (ЛА) является нехирургической техникой, которая была предложена, но не изучена в полной мере, для лечения папиллярной микрокарциномы (ПМК) щитовидной железы. Данное исследование предполагало оценку целесообразности клинического применения ЛА для лечения ПМК щитовидной железы и гистологически доказать отсутствие жизнеспособных остатков опухоли после проведения процедуры.

Методы. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом IRCCS-клиники Святой Марии и Института исследования рака, Реджо-Эмилия, Италия. Три пациента с диагнозом ТНУ6 согласно цитологическому исследованию материала, полученного методом тонкоигольной аспирационной биопсии, и одиночной ПМК менее 10 мм добровольно приняли участие в исследовании после полного объяснения протокола. УЗИ не выявило распространения опухоли за пределы капсулы щитовидной железы и признаков поражения регионарных лимфоузлов. Пациентам была выполнена чрескожная ЛА ПМК под контролем УЗИ в операционной под общим наркозом. Световод диаметром 300 мкм с плоским срезом вводили через иглу 21G Chiba. Около 5 мм световода оставляли свободными для непосредственного контакта с опухолевой тканью. Световод подсоединяли к источнику лазерного излучения с длиной волны 1,064 мкм и мощностью 3 Вт. Общая переданная энергия составляла 1,800 Дж. Впоследствии всем пациентам была выполнена тотальная тиреоидэктомия. Интраоперационная ревизия не обнаружила лазерного повреждения мышц, перитиреоидных тканей или возвратных гортанных нервов.

Результаты. Обычное гистологическое исследование показало разрушенную лазером ткань. Отсутствие жизнеспособности было продемонстрировано полной потерей экспрессии TTF1 антимитохондриальных антител во всей подвергнутой абляции области, а также в участке нормальных тканей, прилегающих к опухоли. Мутация BRAFV600E была установлена в случаях 1 и 2. Кроме того, в случаях 2 и 3 были обнаружены случайные папиллярные микроочаги. Микрометастазы в лимфоузлах (200 мкм) наблюдались в случае 2.

Выводы. Данное исследование показывает, что чрескожная ЛА технически позволяет произвести полное разрушение ПМК. В настоящее время ЛА может применяться у отдельных пациентов с ПМК в случаях, когда пациент отказывается от проведения хирургического вмешательства либо когда операция представляет большой риск для пациента в связи с сопутствующими заболеваниями. ЛА может стать методом первого выбора для лечения ПМК, только если в будущем станет возможно предсказывать мультифокальность и наличие метастазов в лимфоузлах до операции.

11. Может ли мутация BRAFV600E предсказывать агрессивные черты папиллярного рака щитовидной железы? Результаты из четырех центров эндокринной хирургии

Li C, Aragon Han P, Lee KC, Lee LC, Fox AC, Beninato T, Thiess M, Dy BM, Sebo TJ, Thompson GB, Grant CS, Giordano TJ, Gauger PG, Doherty GM, Fahey TJ 3rd, Bishop J, Eshleman JR, Umbricht CB, Schneider EB, Zeiger MA. *Does BRAFV600E mutation predict aggressive features in papillary thyroid cancer? Results from four endocrine surgery centers. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug 22. [Epub ahead of print]*

Предпосылки. Существующие доказательства связи мутации BRAF и агрессивных признаков папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) являются спорными. В част-

ности, не существует исследований, которые включали бы множественные хирургические операции по рутинной диссекции центральных лимфоузлов (ДЦЛУ), и, следовательно, нет пациентов, у которых можно было бы реально оценить наличие или отсутствие метастазов в центральных лимфоузлах (МЦЛУ).

Методы. В исследовании рассматривались нерандомизированные пациенты, прошедшие тотальную тиреоидэктомию и рутинную ДЦЛУ в 4 специализированных центрах эндокринной хирургии. Был проведен описательный и двумерный анализ демографических, а также имеющих отношение к пациенту и опухоли факторов. Многофакторный анализ был проведен для определения вероятности МЦЛУ, ассоциированных с положительным статусом по мутации *BRAF*.

Результаты. У пациентов с классическим вариантом ПРЩЖ двумерный анализ не выявил значимой связи между мутацией *BRAF* и агрессивными клинико-патологическими признаками; многофакторный анализ показал, что статус мутации *BRAF* не был независимым предиктором МЦЛУ. После проведения исследований у всех пациентов с ПРЩЖ, включая пациентов с агрессивной или фолликулярной формами заболевания, двумерный анализ показал наличие связи мутации *BRAF* со стадией рака согласно системе Американского объединенного комитета по раку (AJCC), а также гистологическим вариантом опухоли. Многофакторный анализ также выявил связь МЦЛУ с мутацией *BRAF*, возрастом, размером опухоли, распространением за пределы капсулы щитовидной железы.

Выводы. Хотя мутация *BRAF* оказалась независимым предиктором МЦЛУ во всей когорте пациентов с ПРЩЖ, это отношение потеряло свое значение ввиду включения в исследование только пациентов с классическим типом ПРЩЖ. Возможность использования мутации *BRAF* для предсказания наличия МЦЛУ остается под вопросом. Для того чтобы считать мутацию *BRAF* надежным фактором при проведении лечения пациентов с ПРЩЖ, в частности, для принятия решения о необходимости профилактической ДЦЛУ, необходимы перспективные исследования.

12. Результаты билатеральной адреналэктомии при синдроме Кушинга: системный обзор

Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, Reincke M. Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: A systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug 16. [Epub ahead of print]

Предпосылки. Результаты билатеральной адреналэктомии (БАЭ) у пациентов с синдромом Кушинга (СК) требуют более тщательного описания.

Методы. Подбор литературы проводился по поисковым терминам “билатеральная адреналэктомия” или “тотальная адреналэктомия” и “синдром Кушинга” или “Кушинг”. Непосредственные или отдаленные результаты БАЭ при СК были проанализированы с помощью методов описательной статистики (медиана, диапазон значений).

Результаты. Из 549 просмотренных статей 37 соответствовали критериям включения (1320 пациентов, у 82% болезнь Кушинга (БК), у 13% – эктопический СК (ЭСК), у 5% – первичная гиперплазия коры надпочечников). Хирургическая заболеваемость и смертность при БАЭ (23 исследования, 739 пациентов) составили 8% (6–31) и 3% (0–15) соответственно. У пациентов с СК хирургическая смертность составила менее 1%. В то же время остаточная секреция кортизола вследствие наличия остаточной ткани коры надпочечников или остатков надпочечников составила 3–34% (5 исследований, 236 пациентов), менее чем у 2% наблюдался рецидив СК. Симптомы гиперкортицизма (например, гипертензия, ожирение или депрессия) улучшались у большинства пациентов после БАЭ (7 исследований, 195 пациентов). Количество случаев острой надпочечниковой недостаточности на 100 пациентов в год составило 9,3 (6 исследований, 203 пациента). Синдром Нельсона возник у 21% (0–47) пациентов (24 исследования, 768 пациентов). Смертность составила 17% (0–88) (23 исследования, 690 пациентов) в среднем за период наблюдения в 41 мес (14–294). Примечательно, что 46% пациентов умерло в первый год после операции. Медианное

значение возраста на момент смерти составило 62 года (БК) и 53 года (ЭСК).

Вывод. БАЭ является относительно безопасным методом и обеспечивает адекватный результат. Повышенная смертность в первый год после операции дает основания полагать оправданным интенсивный клинический уход за пациентом после БАЭ.

13. Эффект от стереотаксической радиохирургии перед билатеральной адреналэктомией при болезни Кушинга на возникновение синдрома Нельсона

Mehta GU, Sheehan JP, Vance ML. Effect of stereotactic radiosurgery before bilateral adrenalectomy for Cushing's disease on the incidence of Nelson's syndrome. J Neurosurg 2013 Aug 16. [Epub ahead of print]

Объект исследования. Синдром Нельсона (СН) достаточно часто развивается у пациентов с болезнью Кушинга (БК) после билатеральной адреналэктомии. Недавнее исследование показало прогрессирование опухоли у 47% пациентов с риском развития СН. Авторы попытались определить частоту развития СН у пациентов, проходивших стереотаксическое радиохирургическое лечение с применением Гамма-ножа (GK SRS) до проведения билатеральной адреналэктомии.

Методы. В исследование были включены пациенты с БК, проходившие стереотаксическое радиохирургическое лечение с применением Гамма-ножа (GK SRS) до проведения билатеральной адреналэктомии. Для оценки роста опухоли гипофиза была проанализирована серия последовательных МРТ. Клиническая оценка проводилась для выявления СН. Также проводилось наблюдение за уровнем адренокортикотропного гормона и других гормонов гипофиза.

Результаты. Клиническое наблюдение, а также наблюдение с нейровизуализацией проведено у 20 пациентов за средний период наблюдения в течение 5,4 лет (от 0,6 до 12 лет). У одного пациента (5%) развилась опухоль гипофиза в соответствии с СН через 9 мес после адреналэктомии. Выживаемость без прогрессирования заболевания, рассчи-

танная с помощью метода Каплана–Мейера, составила 94,7% на 1, 3 и 7-й год наблюдения. Не было выявлено факторов, predisposing к развитию опухоли. У двух пациентов развилось новое нарушение функции гипофиза, ни у одного пациента не наблюдалась краниальная невропатия или нарушение зрения после GK SRS.

Выводы. Полученные данные позволяют предположить, что GK SRS не только выступает в роли резервного метода лечения БК, но и обеспечивает профилактику развития СН перед билатеральной адреналэктомией.

14. Интерпретация результатов теста с использованием моноволокна Семмес–Вайнштейна: новая модель учета ложноположительных ответов по протоколу Международного соглашения по диабетической стопе

Slater RA, Koren S, Ramot Y, Buchs A, Rapoport MJ. Interpreting the results of the Semmes–Weinstein monofilament test: accounting for false-positive answers in the international consensus on the diabetic foot protocol by a new model. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Sep 2. [Epub ahead of print]

Цели. Тест с моноволоком Семмес–Вайнштейна (МВ) является наиболее широко используемым для диагностики потери защитной чувствительности (ПЗЧ). Обычно используется протокол Международного соглашения по диабетической стопе (МСДС), включающий “ложное” воздействие, позволяющее делать поправку на ложноположительные ответы. В данном исследовании предпринята попытка изучить ранее не исследованное значение ложноположительных ответов.

Методы. В исследовании принимали участие 45 пациентов с диабетом и язвой стопы в анамнезе (группа 1) и 81 пациент с диабетом, но без язвы стопы в анамнезе (группа 2). В исследовании рассматривались три области большого пальца ноги согласно МСДС, первая и пятая плюсневые области. В каждом месте тестирование проводилось три раза: 2 настоящих и одно “ложное” воздействие. Результаты оценивались в баллах

от 0 до 3 на основании корректных ответов. Определение ПЗЧ проводилось с расчетом ложноположительных ответов или без расчета, но с отниманием одного балла.

Результаты. Ложноположительные ответы были обнаружены у значительной части пациентов как с наличием в анамнезе язвы стопы, так и без него. Представление ложноположительных ответов путем отнимания одного балла от общего результата значительно повысило число пациентов, которым был поставлен диагноз ПЗЧ, в обеих группах.

Выводы. Ложноположительные ответы могут значительно влиять на результаты теста с МСВ и постановку диагноза ПЗЧ. Предложена модель, учитывающая ложноположительные ответы.

15. Эндоскопический эндонозальный подход в лечении аденомы гипофиза: исследование на группе из 555 пациентов

Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefko S, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients. Pituitary. 2013 Aug 2. [Epub ahead of print]

Методы. Был проведен ретроспективный обзор клинических и радиографических результатов у пациентов, прооперированных в период с 2002 по 2011 г.

Результаты. Удаление аденомы гипофиза эндоскопическим эндонозальным путем (ЭЭП) было проведено 555 пациентам. Средний период наблюдения составил 3,1 года (от 3 мес до 9,5 лет); 36 пациентов выбыли из последующего наблюдения. Рецидив адено-

мы наблюдался у 91 пациента (17,5%). Расширение прохода для достижения пространства над, под и около турецкого седла было проведено у 290 пациентов (55,9%). Реконструкция с использованием фрагмента носовой перегородки была произведена в 238 случаях (65,6%). Уровень тотальной резекции составил 65,3% у 359 пациентов с нефункционирующей аденомой. Уровень ремиссии только при ЭЭП составил 82,5% при 57 АКГТ-секретирующих аденомах, 65,3% при 49 СТГ-секретирующих аденомах и 54,7% при 53 пролактиномах. Из 237 пациентов, у которых наблюдалась потеря зрения, у 190 больных (80,2%) зрение вернулось к норме, у 41 больного (17,3%) изменений не произошло и у 4 больных (1,7%) наблюдалось кратковременное нарушение зрения вследствие послеоперационной апоплексии. Кроме того, ни у одного из пациентов с предсуществующей потерей зрения не наблюдалось новых проблем. Общий уровень послеоперационной ликвореи составил 5% и снизился до 2,9% после проведения реконструкции с использованием фрагмента носовой перегородки. У двух пациентов была повреждена внутренняя сонная артерия (0,3%).

Выводы. ЭЭП является безопасным и эффективным путем хирургического удаления аденомы гипофиза, особенно в случае рецидивирующих опухолей, распространяющихся над турецким седлом или в кавернозный синус. Частота ремиссии и осложнений сопоставима или предпочтительна в сравнении с данными в других группах, в которых использовались микроскопический и эндоскопический пути.