

Новости мировой эндокринной хирургии

(выпуск 2, 2013 г.)

Перевод О.В. Симакиной

1. Изменение подходов к хирургическому лечению болезни Грейвса: клиническое сравнение хирургического вмешательства, направленного на сохранение функции щитовидной железы, с радикальной операцией

Al-Adhami A., Snaith A.C., Craig W.L., Krukowski Z.H. *Changing trends in surgery for Graves' disease: a cohort comparison of those having surgery intended to preserve thyroid function with those having ablative surgery. J. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2013 May 29; 42 (1): 37.*

Актуальность. В данном исследовании изучается динамика подходов к лечению болезни Грейвса в специализированном отделении эндокринной хирургии.

Метод. Клиническое исследование пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству по поводу болезни Грейвса в 1986–2008 гг. Исходы лечения и осложнения: гипотиреоз, рецидив тиреотоксикоза, паралич возвратного гортанного нерва и гипокальциемия. Время развития гипотиреоза оценивали с использованием потенциальных предикторов.

Результаты. Из 149 пациентов (129 женского пола) 78 (52,3%) подверглись субтотальной резекции щитовидной железы с целью сохранения функции органа, а 71 (47,6%) – тиреоидэктомии. Средняя продолжительность периода последующего наблюдения составила 11,1 года. Из 78 пациентов, подвергшихся органосохраняющей операции, у 6 (7,7%) отмечен рецидив тиреотоксикоза, у 68 (87,2%) – гипотиреоз (у 4 больных – после повторной операции по поводу рецидива тиреотоксикоза). У 8 пациентов (10%) сохранялся эутиреоз. Мужской пол и масса сохраняемой ткани железы были значимыми предикторами развития гипотиреоза ($p = 0,021$ и $0,022$ соответственно). У одного пациента

развился стойкий односторонний паралич возвратного гортанного нерва, у еще одного – стойкая гипокальциемия. Из 71 пациента, подвергшегося радикальной операции, в одном наблюдении развилась острая обструкция верхних дыхательных путей. Летальных случаев в течение года после хирургического вмешательства не было. Статистически значимых различий частоты осложнений не было.

Вывод. Большинство органосохраняющих резекций приводит к развитию гипотиреоза. Переход к радикальным операциям практически устранил необходимость в пожизненном наблюдении эндокринолога, хотя и с незначительным повышением частоты развития стойкой гипокальциемии.

2. Влияние лучевой терапии на внутриглазное давление у пациентов с офтальмопатией Грейвса

Russell D.J., Dutton J.J., Baca R.L. *Effect of radiation therapy on intraocular pressure in patients with Graves' orbitopathy. Orbit. 2013 May 10.*

Цель: описать влияние лучевой терапии на внутриглазное давление у пациентов с офтальмопатией Грейвса.

Дизайн: ретроспективное изучение серии случаев.

Участники: 24 пациента, прошедших лучевую терапию глазничной области по поводу офтальмопатии Грейвса в период с 1 декабря 2001 г. по 31 июля 2009 г.

Вмешательство: пациенты получили в общей сложности 2000 Гр фракционированно в течение 10 дней.

Исходы. Медицинская документация изучалась на предмет курения, анамнеза офтальмопатии Грейвса, анамнеза болезни Грейвса, лекарственного анамнеза, изучения полей зрения, ретинопатии и данных физи-

кального обследования. Для определения статистически значимых различий показателя внутриглазного давления до проведения лучевой терапии и после нее через определенные сроки наблюдения использовался двусторонний критерий Стьюдента.

Результаты. Анализу были доступны данные 34 глаз. Какой-либо корреляции между внутриглазным давлением и индексами SPECS найдено не было. Среднее внутриглазное давление до проведения лучевой терапии составило $18,15 \pm 3,83$ мм рт. ст. Пациенты, которым проводилась орбитальная декомпрессия, хирургические вмешательства на глазных мышцах, и пациенты с глаукомой исключались из окончательного анализа. В отношении 7, 11, 14 и 11 глаз были доступны данные во временных точках T1, T2, T3 и T4 после проведения лучевой терапии соответственно. В точках T2, T3 и T4 отмечалось значительное снижение среднего внутриглазного давления: на $26,00 \pm 9,25\%$, $11,75 \pm 27,58\%$ и $16,72 \pm 13,94\%$ соответственно.

Выводы. В популяции наших пациентов отмечалось значительное снижение среднего внутриглазного давления через 4–18 мес после проведения лучевой терапии. Механизм этого снижения внутриглазного давления не ясен.

3. Роль цветового доплеровского картирования в дифференциальной диагностике болезни Грейвса и тиреоидита у пациентов с тиреотоксикозом

Donkol R.H., Nada A.M., Boughattas S. Role of color Doppler in differentiation of Graves' disease and thyroiditis in thyrotoxicosis. Wld J. Radiol. 2013 Apr 28; 5 (4): 178–183.

Цель: оценить роль изучения кровотока в щитовидной железе посредством цифрового доплеровского УЗИ при проведении дифференциальной диагностики тиреотоксикоза и сравнить его со сцинтиграфией с использованием технеция пертехнетата.

Методы. В исследование было включено 26 пациентов с тиреотоксикозом. У всех пациентов собирались данные анамнеза, проводилось физикальное обследование, изучалась функция щитовидной железы.

Проводилось измерение титра аутоантител к ткани щитовидной железы. У всех пациентов изучались размер, форма и экоструктура щитовидной железы по данным ультразвукового исследования по серой шкале. Производились цветное доплеровское картирование ткани щитовидной железы и спектральный потоковый анализ обеих нижних щитовидных артерий. Всем пациентам выполнялась сцинтиграфия щитовидной железы с технеция-99 пертехнетатом. По данным сцинтиграфии пациенты были разделены на две группы: 18 пациентов с болезнью Грейвса и 8 пациентов с тиреоидитом Хашимото. У всех пациентов отмечалось снижение уровня тиреотропного гормона. Диагноз болезни Грейвса и тиреоидита Хашимото подтверждался клинической картиной и данными последующего наблюдения за пациентами.

Результаты. Пиковые систолические скорости в нижней щитовидной артерии у пациентов с болезнью Грейвса были значительно выше, чем у пациентов с тиреоидитом ($p = 0,004$ – для правой нижней щитовидной артерии и $p = 0,001$ – для левой нижней щитовидной артерии). Параметры цветового доплеровского картирования характеризовались чувствительностью 88,9% и специфичностью 87,5% при проведении дифференциальной диагностики тиреотоксикоза.

Вывод. Цветовое доплеровское картирование кровотока в нижней щитовидной артерии может использоваться в дифференциальной диагностике тиреотоксикоза, особенно при наличии противопоказаний к сцинтиграфии щитовидной железы с использованием радиоактивных препаратов у некоторых пациентов.

4. Случай одновременного развития синдрома Марин–Ленхарт и папиллярной микрокарциномы щитовидной железы

Scherer T., Wohlschlaeger-Krenn E., Bayerle-Eder M., Passler C., Reiner-Concin A., Krebs M., Gessl A. A Case of simultaneous occurrence of Marine–Lenhart syndrome and a papillary thyroid microcarcinoma. BMC Endocr. Disord. 2013 May 8; 13 (1): 16.

Синдром Марин–Ленхарт определяется как одновременное развитие болезни Грейвса

и функциональных узлов. Подавляющее большинство автономных аденом являются доброкачественными, в то время как функциональные злокачественные опухоли щитовидной железы считаются редкими. Авторы описывают случай одновременного развития синдрома Марин–Ленхарт и папиллярной микрокарциномы внутри функционирующего узла.

Представление клинического случая.

55-летний мужчина европеоидной расы страдал клиническим тиреотоксикозом (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) $<0,01$ мМЕ/л; уровень свободного тироксина (T_4) – $3,03$ нг/дл), у него имелись отрицательные результаты тестов на антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, но отмечался повышенный уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ – $2,6$ МЕ/л). УЗИ выявило в правой доле гипоехогенный узел ($1,1 \times 0,9 \times 2$ см) со значительной васкуляризацией, который соответствовал горячей области накопления по данным скинтиграфии щитовидной железы с технецием-99. Общее поглощение было повышено ($4,29\%$), а в левой доле отмечалось более низкое накопление изотопа без видимой фоновой активности, что подтверждало мнение об одновременном наличии болезни Грейвса и токсической аденомы. После восстановления нормальной функции щитовидной железы с помощью метимазола пациенту была выполнена тиреоидэктомия. Гистологическое исследование выявило монофокальную папиллярную микрокарциному (9 мм, pT1a, R0) с наличием мутации *BRAF V600E*, инкорпорированную в гиперфункциональный узловой зоб.

Выводы. Ни обнаружение автономно функционирующих узлов в щитовидной железе, ни наличие болезни Грейвса не исключает наличия папиллярного рака щитовидной железы.

5. Влияние различных методик на выявление точечных мутаций в высушенных на воздухе образцах, полученных методом рутинной тонкоигольной аспирационной биопсии

Rehfeld C., Munz S., Kroghdal A., Jensen E.M., Siebolts U., Ferraz C., Bosenberg E., Hegedus L., Paschke R., Eszlinger M. Impact

of different methodologies on the detection of point mutations in routine air-dried fine needle aspiration (FNA) smears. Horm. Metab. Res. 2013 Mar 18.

В настоящее время наилучшим методом отбора подозрительных узлов щитовидной железы для хирургического лечения является тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием. Тем не менее данный метод имеет некоторые внутренние ограничения, которые могут быть частично преодолены при использовании молекулярного анализа. Таким образом, молекулярное исследование соматических мутаций стало наиболее перспективным подходом к изучению тонкоигольных аспирационных биоптатов. Целью данного методологического исследования была оценка возможности обнаружения *BRAF*-, *NRAS*-, *HRAS*- и *KRAS*-мутаций в высушенных на воздухе образцах, полученных методом тонкоигольной аспирационной биопсии. ДНК экстрагировалась из 110 высушенных на воздухе образцов, полученных в ходе рутинной тонкоигольной аспирационной биопсии и из соответствующих тканей, полученных хирургическим путем и фиксированных в формалине и парафине. Наличие *BRAF*-, *NRAS*-, *HRAS*- и *KRAS*-мутаций оценивалось посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени и высокочувствительного анализа кривых плавления и/или пиросеквенирования в сравнении с ПЦР в режиме реального времени с использованием зондов гибридизации и флуоресцентного анализа кривых плавления. Высокочувствительная ПЦР с анализом кривых плавления характеризовалась значительно меньшим количеством неудач и сомнительных результатов, выявила большее количество мутаций, чем ПЦР с использованием зондов гибридизации. Количество неудач ПЦР в диапазоне 14–16% при применении высокочувствительной ПЦР с анализом кривых плавления может быть дополнительно уменьшено до 5–14% путем добавления методов пиросеквенирования. Кроме того, пиросеквенирование увеличивает специфичность теста до 98–100%, а чувствительность находится в диапазоне 32–63%. Таким образом, обнаружение мутаций, особенно в вы-

сушенных на воздухе образцах, полученных методом тонкоигольной аспирационной биопсии, улучшается при использовании ПЦР в сочетании с высокочувствительным анализом кривых плавления. Дополнительное улучшение по сравнению с ранее описанными методами ПЦР в режиме реального времени с использованием зондов гибридизации и флуоресцентного анализа кривых плавления может быть достигнуто путем последующего пиросеквенирования.

6. У пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, которые подверглись абляции остаточной ткани низкой активностью радиоактивного йода-131, у которых применялся рекомбинантный человеческий ТТГ или отменялась терапия тиреоидными гормонами, отмечались одинаковые исходы по прошествии 10-летнего наблюдения

Molinaro E., Giani C., Agate L., Biagini A., Pieruzzi L., Bianchi F., Brozzi F., Ceccarelli C., Viola D., Piaggi P., Vitti P., Pacini F., Elisei R. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity ¹³¹I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Apr 26.

Актуальность. Долгосрочных данных последующего наблюдения за пациентами с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), которые получили низкие активности радиоактивного йода-131 (1,1 ГБк [30 мКИ]) на фоне экзогенной или эндогенной стимуляции уровня ТТГ, нет.

Пациенты. Проанализированы результаты 10-летнего наблюдения 159 пациентов, которые были разделены на две группы: достигших ($n = 115$) и не достигших ($n = 44$) абляции. Кроме того, авторы оценивали несколько параметров, которые могут коррелировать с окончательным статусом пациента.

Результаты. В течение последующего наблюдения у 4 из 115 пациентов 1-й группы

(3,5%) отмечены рецидивы, один из которых был успешно излечен. Среди не достигших абляции (2-я группа) у 16 из 44 пациентов (36,4%) отмечено персистирование заболевания. В конце 10-летнего периода последующего наблюдения у 140/159 (88,1%) пациентов 1-й группы не выявлялись признаки заболевания, а у 19/159 (11,9%) заболевание сохранялось. Корреляции с типом стимуляции ТТГ обнаружено не было, никаких других клинических и патологических признаков, которые бы коррелировали с окончательным статусом пациента, обнаружено также не было. Тем не менее во 2-й группе не достигших абляции пациентов, у которых отмечалось спонтанное излечение, при первом контроле после абляции остаточной ткани отмечался низкий стимулированный уровень сывороточного тиреоглобулина ($<5,4$ нг/мл).

Выводы. Долгосрочные результаты у пациентов с ДРЩЖ, получавших низкие активности йода-131, были схожи и не зависели от варианта стимуляции уровня ТТГ. Интересно, что уровень сывороточного тиреоглобулина при первом контроле после абляции может иметь прогностическое значение.

7. Наличие антител к тиреоглобулину у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы: документ, описывающий клиническую позицию

Verburg F.A., Luster M., Cupini C., Chiovato L., Duntas L.H., Elisei R., Feldt-Rasmussen U., Smit J.W., Rimmele H., Seregini E., Theimer C., Giovanella L. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Thyroid.* 2013 May 21.

Несмотря на то что обнаружение антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) представляет собой серьезную проблему в периоде последующего наблюдения за пациентами с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), клинические рекомендации, опубликованные в последние годы, не содержат четкой информации, касающейся ведения пациентов с положительными АТ к ТГ, у кото-

рых ТГ не может быть надежно использован в качестве опухолевого маркера.

Цель. Международная группа экспертов Европейской тиреологической ассоциации и Исследовательской сети рака провели две встречи, чтобы сформировать общее мнение о том, как приступать к лечению и последующему ведению пациентов с положительными АТ к ТГ (с учетом имеющихся в литературе доказательных данных). Здесь мы приводим консенсусное мнение, которое было достигнуто в отношении технических и клинических вопросов.

Результат. В этом документе отражено клиническое мнение – обзор имеющихся данных и итоговые рекомендации консенсуса. В современной литературе отсутствуют данные, достаточные для получения доказательных ответов на многие вопросы, возникающие при ведении пациентов с ДРЩЖ и положительным тестом на АТ к ТГ.

Заключение. Мы смогли разработать 26 консенсусных экспертных рекомендаций и итоговый алгоритм по ведению пациентов с ДРЩЖ и положительным тестом на АТ к ТГ.

8. Рандомизированное исследование безопасности и эффективности фосбретабулина в комбинации с паклитакселом/карбоплатином в лечении анапластического рака щитовидной железы

Sosa J.A., Elisei R., Jarzab B., Balkissoon J., Lu S.P., Bal C., Marur S., Gramza A., Ben-Yosef R., Gitlitz B., Haugen B.R. Md., Ondrey F., Lu C., Karandikar S., Khuri F., Licitra L., Remick S.C. *Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid. 2013 May 30.*

Актуальность. Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – редкая агрессивная высоковаккуляризованная опухоль с неблагоприятным исходом. Мы провели открытое исследование применения карбоплатина с паклитакселом в комбинации с фосбретабулином или без него у пациентов с АРЩЖ.

Методы. Пациенты были случайным образом распределены в соотношении 2 : 1 на

две группы лечения: 1) 6 циклов паклитаксела в дозе 200 мг/м² с последующим применением карбоплатина с площадью под фармакокинетической кривой (AUC) 6 в 1-й день каждые 3 нед; 2) эти же лекарственные средства, применяемые на 2-й день после фосбретабулина в дозе 60 мг/м² (карбоплатин/фосбретабулин), вводимого в 1, 8 и 15-й дни. После 6 циклов пациенты из группы фосбретабулина без прогрессирования могли продолжать получать данный препарат в 1-й и 8-й дни по 3-недельной схеме до развития прогрессирования. Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ).

Результаты. Проанализированы результаты лечения 80 пациентов. Медиана ОВ составила 5,2 мес (95% ДИ: 3,1–9,0) в группе карбоплатина/фосбретабулина ($n = 55$), отношение рисков – 0,73 (95% ДИ: 0,44–1,21), и 4,0 мес (95% ДИ: 2,8–6,2) – в группе карбоплатина ($n = 25$), $p = 0,22$ (логарифмический ранговый критерий). Однолетняя выживаемость при применении карбоплатина/фосбретабулина или карбоплатина в качестве средства монотерапии составила 26 и 9% соответственно. Никаких существенных различий показателя выживаемости без прогрессирования между двумя группами не отмечалось. Гипертензия 1–2-й степени и нейтропения 3–4-й степени были наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдаемыми при применении комбинации карбоплатина с фосбретабулином. Никаких существенных побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдалось.

Выводы. Несмотря на то что исследование не достигло статистической значимости показателя улучшения ОВ при добавлении фосбретабулина к карбоплатину/паклитакселу, оно представляет собой самое крупное проспективное, рандомизированное исследование, когда-либо проводившееся с участием пациентов с АРЩЖ. Данная схема лечения хорошо переносится, а нежелательные явления и смерть обусловлены в первую очередь самим АРЩЖ и прогрессированием заболевания. Для подтверждения этих результатов планируется проведение другого исследования.

9. Влияние профилактической диссекции шейных лимфоузлов на частоту повторного лечения папиллярного рака щитовидной железы

Hartl D.M., Mamelle E., Borget I., Leboulleux S., Mirghani H., Schlumberger M. Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. Wld J. Surg. 2013 May 16.

Актуальность. Профилактическая диссекция центральных шейных лимфоузлов при папиллярном раке щитовидной железы является противоречивой мерой. Целью данного лечения был анализ влияния этой процедуры на частоту повторного лечения (операции или применения йода-131).

Методы. В этом ретроспективном исследовании вида “случай–контроль” проанализированы результаты лечения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы >10 мм без ультразвуковых признаков поражения лимфоузлов (N0), одним из которых была выполнена тотальная тиреоидэктомия (ТТ), а другим – ТТ с профилактической центральной двусторонней лимфодиссекцией (ПЦДЛ). Все пациенты в послеоперационном периоде получали лечение радиоактивным йодом и наблюдались в течение не менее 1 года.

Результаты. Всего проанализированы результаты лечения 246 пациентов (средний возраст 46 лет, 78% женщин), из них 91 подвергся ТТ и 155 – ТТ + ПЦДЛ ($n = 155$). Группы были сходны по возрасту, полу, размерам опухоли и периоду последующего наблюдения (в среднем – 6,3 года) ($p > 0,05$). В целом 11 пациентов (12%) в группе ТТ подверглись повторной центральной операции по поводу рецидива, а в группе ТТ + ПЦДЛ – 3 больных (2%) ($p < 0,001$). В группе ТТ имело место 1,18 назначений йода-131 на пациента, а в группе ТТ + ПЦДЛ – 1,08 ($p = 0,08$). Средняя кумулятивная доза йода-131 составила $3,9 \pm 1,8$ Гбк в группе ТТ и $3,8 \pm 1,3$ Гбк – в группе ТТ + ПЦДЛ ($p = 0,52$). Актуарные (по методу Каплана–Мейера) 5-летние показатели повторного лечения составили 14,7% в группе ТТ и 6,5% – в группе ТТ + ПЦДЛ ($p = 0,01$, логарифмический ранговый критерий). Частота перманентного рецидивирующего

паралича нерва составила 2% в группе ТТ и 1% – в группе ТТ + ПЦДЛ ($p = 0,98$). Частота перманентного гипопаратиреоза составила 7 и 3% соответственно ($p = 0,12$).

Выводы. Пятилетние показатели повторного лечения среди пациентов, подвергшихся ПЦДЛ, были ниже, чем среди пациентов, не получавших данного вмешательства, дополнительных осложнений не развивалось.

10. Частота и выраженность боли, связанной с проведением тонкоигльной аспирационной биопсии узла щитовидной железы для цитологического исследования

Leboulleux S., Borget I., Labro S., Bidault S., Vielh P., Hartl D.M., Dauchy S., Chougnet C.N., Girard E., Azoulay S., Mirghani H., Berdelou A., Lumbroso J., Deandreis D., Baudin E., Schlumberger M., Laurent S. Frequency and intensity of pain related to thyroid nodule fine needle aspiration cytology. Thyroid. 2013 Feb 5.

Актуальность. Качество жизни является важным вопросом при эндокринных опухолях из-за высокой распространенности доброкачественных новообразований и медленного течения большинства злокачественных опухолей.

Цель исследования. Оценить частоту и интенсивность боли и тревоги у пациентов, перенесших тонкоигльную биопсию узла щитовидной железы для цитологического исследования, а также выявить факторы, сопряженные с болью.

Метод: одноцентровое, перспективное исследование в условиях универсальной амбулаторной диагностической клиники заболеваний щитовидной железы. Боль оценивалась по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) сразу же после (ВАШ1) и через 30 мин после (ВАШ2) проведения тонкоигльной биопсии и определялась как значительная при величине показателя ≥ 30 . Симптомы тревоги оценивались до биопсии с использованием теста тревожности Спилберга (форма Y-A). Биопсия проводилась с использованием иглы 25 G при умеренной аспирации в два забора из каждого узла.

Результаты. 218 пациентов (163 женщины, 55 мужчин, средний возраст – 53 лет,

диапазон – 12–84 года) подверглись биопсии 1–3 узлов. Показатель ВАШ1 был ≥ 30 у 24% пациентов, а ВАШ2 ≥ 30 – у 13% пациентов. Независимые значимые факторы, коррелировавшие с ВАШ1 ≥ 30 , включали возраст младше 25 лет и количество подвергающихся биопсии узлов. Независимые значимые факторы, коррелировавшие с ВАШ2 ≥ 30 , включали ВАШ1 ≥ 30 и женский пол. Никакой корреляции между болью и размером или глубиной узлов, а также продолжительностью применения эвтектической смеси местных анестетиков (пластыря) перед проведением биопсии выявлено не было. Средний индекс беспокойства по шкале Спилберга составил 37 ± 12 . Средний индекс у женщин был значительно выше (39), чем у мужчин (33) ($p = 0,01$). Никакой значимой корреляции между индексом по шкале Спилберга и возрастом до 25 лет, проведением тонкоигольной аспирационной биопсии в прошлом, количеством подвергающихся биопсии узлов или назначением парацетамола выявлено не было, индекс по шкале Спилберга достоверно коррелировал с показателями ВАШ1 и ВАШ2.

Выводы. Боль, обусловленная тонкоигольной аспирационной биопсией, является частой и коррелирует с количеством узлов, подвергающихся биопсии, возрастом до 25 лет, женским полом и уровнем тревоги.

11. Частота и характеристика гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей с выраженным накоплением изотопа при проведении сцинтиграфии рецепторов соматостатина

Chougnet C.N., Leboulleux S., Caramella C., Lumbroso J., Borget I., Deandreis D., Duvillard P., Elias D., de Baere T., Velayoudom-Cephise F.L., Guigay J., Ducreux M., Schlumberger M., Baudin E. Frequency and characterization of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumor patients with high-grade of uptake at somatostatin receptor scintigraphy. *Endocr. Relat. Cancer*. 2013 Mar 22; 20 (2): 229–239.

Последние исследования показывают, что степень поглощения при проведении сцинтиграфии рецепторов соматостатина

(CPC) является предиктором ответа на терапию с использованием несущих радионуклиды белков (PRRT).

Цель. Выявить и описать пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями (НЭО), характеризующихся выраженным поглощением радионуклидов по данным CPC. В исследование ретроспективно включались пациенты с высокодифференцированными НЭО, протоколы CPC которых были доступны к изучению. CPC интерпретировались тремя независимыми исследователями и делились на четыре подгруппы по модифицированной шкале Креннинга (мШК): отсутствие поглощения (группа 0), однородное поглощение 1–2-й степени (группа 1), однородное поглощение 3–4-й степени (группа 2) и неоднородное поглощение 1–4-й степени (группа 3). Упрощенная шкала (УШ) CPC также использовалась для поиска характеристик пациентов с выраженным поглощением. Было включено 106 пациентов с высокодифференцированными НЭО. В группы 0, 1, 2 и 3 попадали 17, 8, 33 и 42% случаев соответственно. Выраженное поглощение изотопа по УШ (75% случаев) коррелировало с возрастом, функционирующей НЭО, высоким уровнем хромогранина А, 1-м классом (G1) НЭО согласно числу митозов. Показатели УШ и мШК не выявили различий показателей выживаемости. 33 (75%) пациента с метастатическими НЭО могли рассматриваться в качестве кандидатов на проведение PRRT, согласно однородному или неоднородному выраженному поглощению. Пациенты с функционирующими НЭО G1 могут быть лучшими кандидатами на проведение PRRT. Ожидается проведение рандомизированных испытаний для подтверждения этого результата.

12. Генно-опосредованные аномалии митохондриальной функции, характеризующиеся различными профилями обмена энергии и содержания катехоламинов при феохромоцитоме и паранганглиоме

Upendra Rao J., Engelke U., Rodenburg R., Wevers R., Pacak K., Eisenhofer G., Qin N., Kusters B., Goudswaard A., Lenders J.W.,

Hermus A.R., Mensenkamp A., Kunst D., Sweep F.C., Timmers H.J. *Genotype-specific abnormalities in mitochondrial function associate with distinct profiles of energy metabolism and catecholamine content in pheochromocytoma and paraganglioma. Clin. Cancer Res. 2013 May 30.*

Цель. Феохромоцитомы и параганглиомы (ПГ) являются нейроэндокринными опухолями симпатических и парасимпатических параганглиев. В настоящем исследовании изучалась связь между генно-опосредованными различиями функции митохондрий и содержанием катехоламинов в ПГ.

Дизайн исследования. Было проведено исследование ферментов дыхательной цепи и H^1 -ЯМР-спектроскопия при частоте 500 МГц 35 гомогенатов спорадических ПГ и 59 ПГ пациентов с наследственными мутациями генов *SDHB*, *SDHD*, *SDHA*-2, *VHL*, *RET*, *NF1* и *MAX*.

Результаты. В ПГ с мутациями генов *SDHx* отмечалось значительное снижение активности комплекса II ($p < 0,0001$) и значительное увеличение активности ферментов I, III и IV комплексов дыхательной цепи по сравнению со спорадическими опухолями с мутациями *RET* и *NF1*. Кроме того, в ПГ с мутациями генов *SDHx* отмечалось значительное увеличение ферментативной активности цитрат-синтазы ($p < 0,0001$) по сравнению со спорадическими опухолями с мутациями *VHL*, *RET* и *NF1*. При сравнении спорадических ПГ и других генотипов ПГ было отмечено увеличение накопления сукцината ($p < 0,001$) и снижение накопления АТФ/АДФ/АМФ ($p < 0,001$). Отмечалась положительная корреляция ($p < 0,01$) между активностью II комплекса дыхательной цепи и общим содержанием катехоламинов, АТФ/АДФ/АМФ, а также общим уровнем катехоламинов в опухолевых тканях.

Выводы. В настоящем исследовании впервые устанавливается связь между детерминантами обмена энергии, как то: активность ферментов II комплекса дыхательной цепи, АТФ/АДФ/АМФ и содержанием катехоламинов в ПГ. Кроме того, в настоящем исследовании впервые успешно используется

ЯМР-спектроскопия для обнаружения катехоламинов в ПГ. Исследование предоставляет данные о накоплении сукцината в ПГ с мутацией *SDHx*, полученные *ex vivo*.

13. Сунитиниба малат в качестве средства первой линии для лечения запущенных низкодифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Lin L.Z., Li P., Chen H.R., Pang L.J. *Sunitinib malate as first-line treatment for an advanced, poorly differentiated pancreatic neuroendocrine tumor. Future Oncol. 2013 Jun; 9 (6): 909–913.*

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭОПЖ) являются редкими и составляют около 2% первичных опухолей данного органа. По сравнению с частыми аденокарциномами протоков поджелудочной железы они растут более медленно, менее агрессивны и характеризуются лучшим прогнозом. В настоящее время оперативное вмешательство является предпочтительным методом лечения НЭОПЖ и предлагает единственный шанс на выздоровление. Тем не менее в связи со скрытым дебютом НЭОПЖ на момент постановки диагноза они часто являются неоперабельными, и оптимальный метод лечения пациентов с неоперабельными метастазами в печень остается неопределенным. В последние годы были разработаны подходы к целевой лекарственной терапии, которые доказали свою эффективность в продлении выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с высокодифференцированными НЭОПЖ, но они вряд ли позволят достичь прогресса в лечении низкодифференцированных НЭОПЖ. У пациента, описанного в настоящем сообщении, страдающего низкодифференцированной НЭОПЖ с множественными метастазами в печень и отказавшегося от цитотоксической химиотерапии, пероральный прием сунитиниба малата в течение 22 мес с регулярным последующим наблюдением проявил себя в качестве переносимого и эффективного средства лече-

ния, уменьшающего объем внутривенного метастаза.

14. Злокачественная гуморальная гиперкальциемия, вызванная нейроэндокринными опухолями, секретирующими пептид, родственные паратиреоидному гормону: сообщение о 6 случаях

Milanesi A., Yu R., Wolin E.M. Humoral hypercalcemia of malignancy caused by parathyroid hormone-related peptide-secreting neuroendocrine tumors: Report of six cases. *Pancreatol.* 2013 May-Jun; 13 (3): 324–326.

Мы сообщаем о клинических характеристиках и ведении 6 пациентов с метастатическими гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями (НЭО), проявляющимися выраженной гиперкальциемией вследствие повышения уровня пептида, родственного паратиреоидному гормону. У всех пациентов имели место гистологически подтвержденные НЭО: пять высокодифференцированных и одна низкодифференцированная. У 5 пациентов гиперкальциемия развилась через 1 год после первоначальной постановки диагноза НЭО. У одного пациента выявлялось сопутствующее повышение уровня пептида, родственного паратиреоидному гормону, и интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) на фоне множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1). Во всех других случаях уровни ПТГ были низкими или невыявляемыми. Ведение злокачественной гиперкальциемии вследствие повышения уровня пептида, родственного паратиреоидному гормону, секретируемого НЭО, является сложной задачей, и оптимальная терапия зависит от метастазирования и степени злокачественности. Агрессивная циторедукция опухоли в дополнение к системным методам лечения часто используется для контроля прогрессирования заболевания и эндокринных симптомов. Насколько нам известно, на настоящий момент это самая большая описанная серия случаев гиперкальциемии, опосредованных НЭО, секретирующих пептид, родственные паратиреоидному гормону.

15. Варианты анатомии вен надпочечников по данным 546 лапароскопических адреналэктомий

Scholten A., Cisco R.M., Vriens M.R., Shen W.T., Duh Q.Y. Variant adrenal venous anatomy in 546 laparoscopic adrenalectomies. *JAMA Surg.* 2013 Apr 1; 148 (4): 378–383.

Актуальность. Знание типов и частоты вариантов анатомии вен надпочечников поможет хирургам выявлять и контролировать их во время лапароскопической адреналэктомии.

Задачи. Описание хирургической анатомии центральной вены надпочечника и ее вариантов при лапароскопических вмешательствах и анализ взаимосвязи этих вариантов с размерами опухоли и исходами оперативного лечения.

Дизайн, условия и пациенты. Ретроспективно проанализированы результаты лечения 506 пациентов, которым было выполнено 546 лапароскопических адреналэктомий в период с 22 апреля 1993 г. по 21 октября 2011 г. Пациенты с вариантной анатомией вен надпочечников сравнивались с пациентами с нормальной анатомией относительно: предоперационных показателей (размера и расположения опухоли), интраоперационных показателей (особенностей расположения центральной надпочечниковой вены, любого варианта анатомии вен, продолжительности операции, частоты перехода на открытое вмешательство и величины кровопотери) и послеоперационных показателей (требований к переливанию, повторной операции по поводу кровотечения, длительности пребывания в стационаре и гистологического диагноза).

Результаты. Вариантная анатомия вен выявлена при 70 из 546 адреналэктомий (13%). Варианты включали случаи невыявления центральной надпочечниковой вены ($n = 18$), одну центральную надпочечниковую вену с дополнительными мелкими венами ($n = 11$), 2 надпочечниковые вены ($n = 20$), более 2 надпочечниковых вен ($n = 14$) и варианты впадения надпочечниковых вен в нижнюю полую вену и печеночные или нижнюю диафрагмальную вены ($n = 7$). Варианты справа

встречались чаще, чем слева (42 из 250 надпочечников [17%] по сравнению с 28 из 296 надпочечников [9%] соответственно, $p = 0,02$). У пациентов с вариантной анатомией отмечались большие размеры опухоли по сравнению с нормальной анатомией (в среднем 5,1 см в сравнении с 3,3 см соответственно, $p < 0,001$), чаще встречались феохромоцитомы (24 из 70 [35%] в сравнении с 100 из 476 [21%] соответственно, $p = 0,02$), и большие оценочные показатели кровопотери (в среднем 134 мл в сравнении с 67 мл соответственно, $p = 0,01$). Частота необходимости переливания крови (2 из 70 [3%] в сравнении с 10 из 476 [2%] соответствен-

но, $p = 0,69$) и повторной операции по поводу кровотечения (1 из 70 [1%] в сравнении с 3 из 476 [1%], $p = 0,46$) в группах пациентов с нормальной и аномальной анатомией вен надпочечников были сходными.

Выводы и значимость. Понимание вариантной анатомии вен надпочечников поможет избежать кровотечения во время лапароскопической адреналэктомии, особенно у пациентов с большими опухолями или феохромоцитомами. Хирурги должны ожидать более высокую вероятность вариантной анатомии вен надпочечников при проведении операций по поводу феохромоцитомы и больших опухолей надпочечников.