

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.287

Орфанні ендокринні захворювання: сучасні тенденції хірургічного лікування в Україні

М.Д. Тронько,
Б.Б. Гуда

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Огляд літератури відображає поточний стан діагностики та терапії рідкісних ендокринних захворювань. До орфанних захворювань гіпофіза відносяться як ізольовані гормонально активні пухлини, так і аденоми в складі деяких генетичних синдромів. Більшість із них потребує хірургічного лікування. Ендоскопічна чи мікроскопічна трансфеноїдальна хірургія широко застосовуються для лікування пацієнтів з аденомою гіпофіза, однак в складних випадках перший підхід має низку переваг. До орфанних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) відносять спорадичну та сімейну медулярну карциному (МК), МК у складі синдрому MEN2, сімейний немедулярний рак (СНМР), диференційовані карциноми в складі деяких синдромів, а також анапластичну карциному (АК) ЩЗ. Тактика проведення хірургічного лікування синдромальної МК ЩЗ багато в чому залежить від її генетико-клінічних характеристик, знання яких дуже потрібне для виконання профілактичних хірургічних втручань не тільки в пацієнтів, що хворіють на медулярний рак, а й у членів його родини. Через особливості характеру АК ЩЗ показання до хірургічного втручання дуже індивідуальні. Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) може виникати як частина комплексного синдрому, чи як несиндромне захворювання і розвивається внаслідок автономної продукції паратгормону за наявності аденоми, клітинної гіперплазії усіх залоз, а також раку прищитоподібних залоз (ПЩЗ). ПГПТ як складова спадкових синдромів має різні клінічні форми, часто асоціюється з множинними пухлинами ПЩЗ і потребує особливого підходу до лікування. Лікуванням вибору раку ПЩЗ є повне хірургічне видалення ураженої залози та навколишніх тканин. Єдиним радикальним методом лікування ектопічних пухлин, що продукують АКТГ і супроводжуються симптоматикою синдрому Кушинга, є хірургічний, а несвоєчасна діагностика призводить до неправильного лікування, що обумовлює високу інвалідизацію від ускладнень та смертність пацієнтів. Щодо власне пухлин кори наднирників, то їх відносять до числа найважчих і найскладніших форм ендокринної хірургічної патології. У випадку виявлення пухлин, розміром 6-8 см і більше, чи при ознаках злоякісності проводять відкриту адреналектомію, за менших пухлин — лапароскопічну, яка є визнаним у всьому світі «золотим стандартом» видалення пухлин кори наднирників і дає змогу відносно безпечно та з мінімальною травмою провести операцію на анатомічно «глибоко» розташованому органі. Феохромцитома (ФЕО) відрізняється від інших гормонально-активних пухлин наднирників найбільш небезпечними порушеннями гемодинаміки. ФЕО присутні в близько половини хворих із MEN2, їх діагностують одночасно з МК чи за кілька років потому. Хірургічне видалення ФЕО повинно проводитися обов'язково тільки до операції на ЩЗ та/чи ПЩЗ, що пов'язано з високим ризиком інтра- та післяопераційних

Перспективи ендокринології

ускладнень, які загрожують життю внаслідок гемодинамічної нестабільності. Ця ж рекомендація стосується й інших ендокринних синдромів, до складу яких поряд із ФЕО входять чи інші пухлини, чи такі стани, що потребують оперативного втручання. Операції на ендокринних органах з успіхом проводять у спеціалізованих ендокринних та нейрохірургічних центрах України, спеціалісти яких мають багаторічний унікальний досвід виконання навіть найскладніших операцій. Проте, аналіз сучасних тенденцій хірургії орфанних ендокринних хвороб показав, що для успішного їх лікування надзвичайно необхідна якісна та вчасна діагностика (зокрема і генетичний скринінг), яка на сьогодні ще має суттєві недоліки. Запущені стадії хвороби ускладнюють чи, навіть, роблять неможливим повноцінну хірургічну і терапевтичну допомогу хворим.

Ключові слова: ендокринні залози, орфанні захворювання, хірургічне лікування.

Європейська організація рідкісних захворювань (European Rare Diseases Organisation, EURORDIS) визначає орфанні розлади як «небезпечні для життя» чи як «хронічно виснажливі захворювання, які мають настільки низьку поширеність, що потрібні спеціальні спільні зусилля» для їх діагностики та лікування. Попри низьку поширеність кожного рідкісного захворювання, загальна кількість людей, уражених ними, оцінюється приблизно в 350 мільйонів ($\approx 5\%$ населення світу) і тільки в Європі в межах 27-36 мільйонів [1-3].

Таксономія рідкісних ендокрино-обмінних захворювань складається з 346 варіантів і підтипів 169 основних розладів, з яких більшість є генетично обумовленими. Серед них майже у 90% випадків специфічний ген/локус вже ідентифіковано, а для решти моногенний тип спадковості ще не відомий. Орфанні захворювання стосуються усіх розділів ендокринології та включають, зокрема рідкісні захворювання гіпофіза, ЩЗ, ПЩЗ, наднирників, парагангліїв, яєчників і яєчок, розлади метаболізму кісток і мінералів, енергетичного, ліпідного і водного обміну, нейроендокринні пухлини й синдроми з залученням кількох ендокринних залоз [4, 5]. В Україні офіційно затверджена 61 рідкісна ендокринна хвороба (зокрема розлади харчування та порушення обміну речовин), а також природжені вади розвитку, хромосомні аномалії та рідкісні новоутворення, у визначенні тактики ведення яких ендокринолог бере безпосередню участь [6].

Розрахункова загальна середня поширеність рідкісних ендокринних захворювань коливається від 1 до 50 на один мільйон населення; вважають, що на них хворіють щонайменше

200 тис. людей [4, 5]. Методи діагностики та лікування цих захворювань подекуди складні (із різних причин) та часом невизначені до кінця. Частина з них потребують складного хірургічного лікування, техніка та підходи до якого удосконалюються, зважаючи на постійний розвиток наукових досліджень природи та особливостей цих рідкісних хвороб та дорогою післяопераційної терапії.

Ендокринні орфанні захворювання, що потребують хірургічного лікування, поділяють на ізольовані (несиндромальні) та такі, які входять до низки складних синдромів (синдромальні), зокрема:

- синдром множинної ендокринної неоплазії типу 1 (MEN1) — рідкісне спадкове захворювання, яке може включати комбінації понад 20 ендокринних і неендокринних пухлин. Цей синдром є найпоширенішою причиною спадкового ПГПТ, який виникає внаслідок гіперплазії та/чи аденоми ПЩЗ. Серед пухлин інших ендокринних залоз діагностують аденоми передньої долі гіпофіза, інсуліноми, нейроендокринні гастриноми, пухлини кори наднирників, ФЕО і нейроендокринну пухлину тимуса [7-10];
- синдром множинної ендокринної неоплазії типу 2 (MEN2). Відомі два різні клінічні варіанти MEN2 (MEN2A і MEN2B), за яких майже завжди присутня МК ЩЗ (95%) і ФЕО (50%), а також аденоми ПЩЗ (20% при MEN2A). Деякі мутації гена *RET*, які викликають патологічні зміни, асоційовані з дуже низьким ризиком ФЕО і не викликають схильності до ПГПТ — у таких випадках

- розвивається спадковий сімейний медулярний рак ЩЗ [11-14];
- синдром множинної ендокринної неоплазії типу 4 (MEN4) має проміжні ознаки між MEN1 і MEN2 з наявністю новоутворень як мінімум у двох ендокринних залозах (пухлини ПЩЗ, аденогіпофіза, наднирників і ЩЗ). Ризик розвитку панкреатичних нейроендокринних пухлин у пацієнтів із MEN4 значно нижчий, ніж у пацієнтів із MEN1 [12, 15];
 - синдром ПГПТ із пухлиною нижньої щелепи (ПГПТ-JT) — аденоми ПЩЗ і ФЕО одночасно з пухлинами нирок і фіброзно-кістковими пухлинами щелепи [16];
 - синдром фон Гіппель-Ліндау включає поряд із ФЕО низку злоякісних пухлин ЦНС, нирок, ендокринну пухлину підшлункової залози та низку інших [17];
 - синдром DICER1 — злоякісні пухлини яєчників і легень асоціюється з патологією ЩЗ (багатовузловий зоб і, рідше, диференційований рак) [18];
 - синдром Коудена при повноцінному розвитку захворювання включає формування гамартом різної локалізації, зокрема і в ЩЗ, порушення з боку ЦНС, інші порушення, а також карциноми ЩЗ [18-20];
 - синдром Банаяна-Райлі-Рувалькаби (розглядають як варіант синдрому Коудена) — поряд із розвитком у хворих мезодермальних гамартом і карцином різної локалізації, спостерігають також патологію ЩЗ (багатовузловий зоб, аденома та сімейний немедулярний рак (СНМР) ЩЗ) [21].
 - комплекс Карнея (Корні) — рідкісний синдром множинної неоплазії, що асоціюється з міксомами серця, шкіри та інших органів, а також множинними неендокринними та ендокринними пухлинами (аденоми аденогіпофіза, що продукують СТГ, гіперплазію та аденоми, які незалежні від соматоліберину, багатовузловий зоб та диференційовані карциноми ЩЗ, а також синдром Кушинга як наслідок первинної пігментної вузликової гіперплазії наднирників) [18, 22];
 - нейрофіброматоз типу 1 — поряд із нейрофібромами різної локалізації у хворих

діагностують злоякісні ФЕО та парагангліоми [23, 24];

- парагангліоми типу 1 чи 3 — парагангліоми наднирників, голови та шиї, ФЕО, а також аденоми гіпофіза (парагангліоми типу 1) [25, 26];
- синдром Лі-Фраумені (1, 2, 3) — карцинома наднирників сполучається в різних комбінаціях зі злоякісними пухлинами іншої локалізації (молочні залози, ЩЗ, легені, підшлункова залоза, саркоми та остеосаркоми, інші) [27];
- синдром МакКьюна-Олбрайта — складне генетичне захворювання, що вражає шкіру, кісткову й ендокринну системи (автономна ендокринна гіперфункція, що викликана наявністю гормонально активних аденом гіпофіза і може включати гіпертиреоз, акромегалію, синдром Кушинга, гіперпролактинемію та ПГПТ) [18, 28].

Ізольовані (несиндромальні) форми рідкісної патології ендокринних залоз у більшості є чи спадковими сімейними, які не обтяжені супутньою ендокринною чи неендокринною патологією, або спорадичними. Якщо у випадку ізольованих пухлин лікування спрямовано на видалення пухлин, то в разі синдромальних кожна специфічна медична проблема, яка супроводжує їх, потребує звернення до відповідних вузьких спеціалістів — часто з широким хірургічним втручанням.

Орфанні захворювання гіпофіза

До орфанних захворювань гіпофіза включені як ізольовані пухлини гіпофіза, що секретують надлишок тропних гормонів (серед них і спадкова сімейна ізольована соматотропінома), так і аденоми у складі деяких синдромів, що перераховані вище. Аденоми класифікуються на основі гормональної активності: неактивні, пролактиноми (більшість з аденом гіпофіза), ті, що секретують АКТГ, СТГ чи ТТГ. Попри те, що пухлини передньої долі гіпофіза зазвичай є доброякісними, іноді вони проявляють агресивну поведінку (інвазія в навколишні тканини, швидкий ріст, резистентність до звичайних методів лікування, численні рецидиви). У дуже рідкісних випадках вони прогресують до карцином гіпофіза [29]. Наслідком функціонування гормонально активних

Перспективи ендокринології

аденом гіпофіза є гігантизм чи акромегалія (СТГ), патологія ЩЗ (ТТГ), хвороба Кушинга (АКТГ), порушення репродуктивної функції (пролактин). Ці стани супроводжуються цілою низкою суттєвих патологічних змін у різних системах організму [30-32].

Лікування аденом гіпофіза в ідеалі потребує співпраці ендокринолога, невропатолога і нейрохірурга. Згідно з чинними протоколами, методом первинного вибору у випадку несекретуючих аденом, а також соматотропіном та кортикотропіном є хірургічне видалення, а для пролактином — призначення агоністів допаміну. Водночас слід зазначити, що хірургічне видалення мікропролактином дає можливість повністю звільнити пацієнта від захворювання без багаторічного приймання медикаментів.

Відкриті види хірургічного втручання, такі як транскраніальне, сьогодні проводять дуже рідко, менше ніж у 3% випадків. Ендоскопічна трансфеноїдальна хірургія і мікроскопічна трансфеноїдальна хірургія широко застосовуються для лікування пацієнтів з аденомою гіпофіза, при чому у складних випадках перший підхід має низку переваг. Застосування кутової ендоскопії з великим діапазоном рухів забезпечує видалення пухлини, яку неможливо здійснити за допомогою традиційного трансфеноїдального доступу. Крім того, для великих пухлин, при видаленні яких можлива лікворея, панорамне поле ендоскопа має суттєву перевагу [33, 34].

Усі подібні втручання здійснюються за допомогою спеціального ендоскопічного обладнання, мініатюрної камери з багаторазовим збільшенням; застосовують нейронавігацію, яка покращує огляд лікаря при проведенні операції, та стереотаксичну хірургію для підвищення точності дій. Чітка ендоскопічна візуалізація пухлини та гіпофіза під час операції дає можливість провести повне видалення пухлини та зберегти гіпофіз. Проте, іноді через центральне розташування аденоми гіпофіза в гіпофізарній ямці чи поблизу «критичних» структур, таких як гіпоталамус, кавернозний синус і внутрішня сонна артерія, є складності з повним видаленням пухлини [33]. З іншого боку, екстракапсулярна дисекція та розсічення кавернозної стінки дозволяє хірургам досягти повної резекції пухлин під прямою

хірургічною візуалізацією, мінімізуючи пошкодження нормальних структур [35].

До деяких можливих негативних наслідків операції по видаленню аденоми гіпофіза відносять порушення функції залози (гіпопітuitarизм), внутрішньомозковий крововилив, лікворея, травматизація зорових нервів та інше. Проте, ендоскопічний ендоназальний метод належить до розряду мінімально інвазивних хірургічних втручань, він має низький рівень травматизації й практично не призводить до ускладнень; це актуально лише в тому випадку, якщо процедуру здійснює досвідчений нейрохірург [34].

Зазначимо, що в Україні хірургічне лікування аденом гіпофіза успішно проводять у відділенні трансфеноїдальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», клінічній лікарні «Феофанія» Державного управління справами, а також у відділеннях нейрохірургії в деяких медичних закладах країни. А дослідження щодо патогенезу, діагностики та лікування гормонально активних пухлин гіпофіза як важливої медичної та соціальної проблеми сьогодення проводять, зокрема, в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» [36].

Прикладом тяжких наслідків присутності гормонально активних аденом гіпофіза може слугувати акромегалія — важке орфанне нейроендокринне захворювання, що виникає в осіб із закінченим фізіологічним ростом внаслідок хронічної гіперпродукції гормону росту (СТГ), що в 98% випадків спричинене моноклональною аденомою гіпофіза.

Реальну розповсюдженість і захворюваність на акромегалію в українській популяції, на відміну від провідних європейських країн світу, де впроваджено національні реєстри цієї ендокринопатії, встановити важко внаслідок відсутності точного обліку та пізньої діагностики патології. Передбачають, що кількість хворих в Україні може становити 2000-5500 осіб [37].

Соціальна значущість цієї патології зумовлена її асоціацією з інвалідизацією, що прогресує, і скороченням тривалості життя. У структурі причин передчасної смерті хворих на акромегалію перше місце займають

кардіоваскулярні ускладнення (30-60%), друге — ускладнення з боку легеневої системи (30-25%) і на третьому місці — онкологічні захворювання (9-50%).

Епідеміологічні дослідження показали, що предикторами дострокової смерті є артеріальна гіпертензія (АГ), кардіоміопатії, аритмії, тривалість донозологічного періоду, вік пацієнта, а також такі ускладнення як несприятливий ліпідний профіль і декомпенсований цукровий діабет. Тому, надзвичайно актуальними та перспективними є вивчення, виявлення та терапія супутніх патологічних розладів.

Орфанні захворювання ЩЗ

Орфанні захворювання ЩЗ включають більш як 10 патологій, більшість із них потребує хірургічного лікування. До них відносять спорадичну та сімейну МК, МК у складі синдрому MEN2, сімейний немедулярний рак, диференційовані карциноми у складі деяких синдромів, а також АК ЩЗ [4].

Тактика проведення хірургічного лікування МК ЩЗ багато в чому залежить від її генотипу і фенотипу [38]. Назагал, повне хірургічне видалення пухлини із ЩЗ (тотальна тиреоїдектомія) та локорегіонарних метастазів є єдиним варіантом лікування як спорадичної, так і спадкової МК [39, 40]. Дисекція лімфатичних вузлів центрального відсіку є стандартним підходом при оперуванні хворих із МК, зважаючи на передопераційний рівень кальцитоніну (КЦ) у сироватці крові, дані ультразвукового дослідження й наявність метастазів, що підтверджено результатами інтраопераційних досліджень [39-42]. Тільки центральну лімфодисекцію розглядають при односторонній пухлині розміром <1 см, а двобічна та центральна дисекція показана для усіх пацієнтів із двобічними пухлинами [42] або солітарними пухлинами >1,0 см. Вважають, що немає потреби виконувати профілактичну центральну лімфодисекцію при маленьких інтра-тиреоїдних пухлинах із передопераційним рівнем КЦ <20 пг/мл через відсутність ризику метастазування до лімфовузлів [39, 40, 43].

Водночас ще й досі залишається спірною проблема щодо виконання профілактичної бічної дисекції шиї в пацієнтів, у яких на передопераційному етапі не було виявлено ознак наявності метастазів [39].

Тотальну тиреоїдектомію, центральну дисекцію і дисекцію лімфовузлів бічних відділів шиї (рівні II–IV) рекомендують виконувати при обмеженому метастазуванні [39, 40]. Тотальну тиреоїдектомію з двобічною центральною й іпсилатеральною дисекцією (принаймні на рівнях IIА, III і IV) виконують, якщо рівень КЦ у сироватці крові становить від 50 до 200 пг/мл навіть при відсутності ультразвукових ознак метастазування [42]. Якщо результати передопераційного ультразвукового дослідження свідчать про наявність метастазів у іпсилатеральних лімфовузлах, але не в лімфовузлах контралатерального відділу шиї, а рівень КЦ у крові >200 пг/мл, розглядають необхідність додаткової контралатеральної лімфодисекції [39, 40].

У випадку наявності віддалених метастазів МК тотальна тиреоїдектомія з резекцією уражених лімфатичних вузлів рекомендована більшості пацієнтів із паліативною метою [44]. Під час хірургічного втручання перевагу надають менш агресивному підходу зі збереженням функції гортані, ковтання, усунення компресійних симптомів [39].

Враховуючи, що пенетрантність МК при MEN2 становить близько 100%, пацієнтам зі спадковими мутаціями зародкової лінії в протоонкогені *RET* показана профілактична тиреоїдектомія, яку виконують із метою мінімізувати віддалену захворюваність [39]. Американською тиреоїдною асоціацією (American Thyroid Association, ATA) розроблена система класифікації ризику МК. Категорія найвищого ризику включає пацієнтів із синдромом MEN2В і мутацією *RET* M918T. Пацієнтів із мутаціями C634F(G/R/S/W/Y) і A883F *RET* відносять до групи високого ризику, а пацієнтів з іншими мутаціями — до групи помірного. Для осіб із найвищою категорією ризику необхідно провести тотальну тиреоїдектомію з дисекцією лімфовузлів центрального відсіку впродовж першого року життя (краще у віці 3-6 місяців). Превентивна тиреоїдектомія, виконана дітям із підтвердженими мутаціями *RET*, дозволяє уникнути розвитку МК і її ускладнень, що є основною причиною летальності в цій групі пацієнтів [39].

Усі дорослі члени сім'ї з підозрою на синдром MEN2В, у яких після генетичного скринінгу виявлено мутацію зародкової лінії *RET*,

Перспективи ендокринології

повинні пройти таке ж лікування [45, 46]. Лімфаденектомія центрального відсіку (видалення клітковини від під'язикової кістки та вздовж трахеї), зазвичай, є рутинною процедурою (за винятком пацієнтів, яким операція проводиться на дуже ранній стадії захворювання). Водночас вказують, що часто недостатньо застосування дисекції лімфовузлів лише центрального відсіку, що може призвести до виникнення рецидивів. При цьому вважають, що повторне хірургічне втручання не пов'язане з виникненням нових метастазів та зі збільшенням летальності та є необхідною стратегією досягнення довготривалого виживання хворих [47].

Пацієнти з синдромом MEN2A з групи високого ризику чи сімейною МК, починаючи з 3-річного віку повинні перебувати під ретельним наглядом ендокринолога з щорічним проходженням повного обстеження. Тотальну тиреоїдектомію з дисекцією лімфовузлів центрального відсіку в таких осіб обов'язково виконують до 5 років (тест ДНК проводять дітям 2-3 років) [39]. Інші вважають, що розширена латеральна лімфодисекція (рівні II-V) необхідна для пацієнтів із синдромом MEN2A і сімейною МК у випадках, коли розмір пухлини >1 см чи за наявності метастазів до центральних лімфовузлів [42].

Важливим є також розв'язання питання про хірургічне лікування хворих із залишковим захворюванням, яке діагностують у випадку, коли через 3 місяці після операції реєструють високий рівень КЦ у сироватці крові [44]. Подальше лікування залежить від величини підвищення рівня КЦ і раково-ембріонального антигену, а також часу подвоєння, який є чутливим маркером агресивності пухлини [44, 48]. Однак хірургічне втручання в таких ситуаціях пов'язане з високою частотою ускладнень — пошкодженням нервів (гортанного, діафрагмального, спинномозкового додаткового або плечового сплетення) та гіпарпаратиреозом. Таким чином, переваги повторної операції необхідно співвіднести до потенційних ризиків [44, 48].

СНМР ЩЗ зустрічається дуже рідко. Він складає 3-10% диференційованого раку ЩЗ, частіше представлений папілярною карциномою (самостійне родинне захворювання чи у складі синдромів) і визначається як пухлина,

що виникає у двох чи більше родичів першого ступеня за відсутності відомих основних чинників ризику [49, 50]. Вважають, що СНМР ЩЗ частіше є агресивнішим за спорадичну карциному ЩЗ (вищі: мультицентричність та/чи білатеральність пухлини, екстратиреоїдна інвазія, частота метастазів у лімфатичні вузли та частота рецидивів) [51, 52].

Як правило, пацієнти з СНМР ЩЗ мають більш пізні стадії захворювання на момент звернення, і, отже, існує тенденція для більш агресивного лікування. Проте, на сьогодні немає даних, які б свідчили, що у хворих із СНМР ЩЗ відповідь на хірургічне втручання відрізняється від такого при спорадичних диференційованих карциномах ЩЗ [53]. Таким чином, обсяг тиреоїдектомії та дисекції лімфатичних вузлів шиї визначається на основі результатів стандартного протоколу обстеження пацієнтів зі спорадичною диференційованою карциномою ЩЗ.

АК ЩЗ є орфанним захворюванням, яка є причиною більшості смертей, що пов'язані з карциномами ЩЗ. Захворюваність на АК оцінюється в 1-2 випадки на один мільйон населення в рік [54]. У 30-50% випадків АК може існувати поряд з диференційованими карциномами ЩЗ [55-57].

Через особливості характеру захворювання показання до хірургічного втручання дуже індивідуальні, особливо тому, що часто АК діагностують вже після операції [58]. При АК може бути необхідною радикальна дисекція, при якій видаляють всі лімфатичні вузли шиї I-V рівнів (операція Крайля) [59]. Назагал, тотальна тиреоїдектомія не має такого позитивного ефекту щодо виживання хворих з АК, як за диференційованого раку, але якщо пухлина видалена повністю, це покращує прогноз для пацієнтів [60]. Водночас переважна більшість хворих мають неоперабельну пухлину через залучення в патологічний процес таких важливих анатомічних структур як сонна артерія, гортань, трахея, стравохід і/чи середостіння. Проведення тиреоїдектомії за АК часто супроводжується більшою кількістю ускладнень.

На сьогодні, не має переконливих доказів того, для кого і в якому обсязі хірургічне втручання у хворих з АК є виправданим і чи принесе воно чутливу користь. Назагал, заведено вважати, що в пацієнтів з інтра- чи

екстратиреоїдною АК без інвазії в аеродигестивний та/чи травний тракт тиреоїдектомія є доцільною, тоді як за екстратиреоїдною АК з інвазією в аеродигестивний тракт — ні [45]. Згідно з рекомендаціями АТА, хірургічне втручання в пацієнтів з АК рекомендовано на стадіях IVA і IVB та у випадках, коли є можливість досягти масивної резекції пухлини (принаймні R1) [54, 58]. Водночас показано, що обсяг хірургічного втручання (R0, R1, R2) не впливає на рівень загального виживання, і, таким чином, це суперечить позитивному ефекту більшого за об'ємом хірургічного втручання [58]. Більшість дослідників наголошують на необхідності широких проспективних досліджень для з'ясування переваг хірургічного втручання за різних клініко-онкологічних характеристик хвороби [61].

Вважають також, що об'єм хірургічного втручання повинен бути збалансованим не тільки за потенційною користю, але й за післяопераційними ускладненнями. Результати поодиноких досліджень свідчать про ураження гортанного нерва, гіпопаратиреоз, необхідність трахеостоми та кровотечу [62]. Але при проведенні операції досвідченим хірургом тип і частота хірургічних ускладнень не збільшується порівняно з ускладненнями, які спостерігають при видаленні інших пухлин ЩЗ.

Операції на ЩЗ з приводу її пухлин (спорадичних чи спадкових) з успіхом проводять у деяких спеціалізованих центрах України, зокрема в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» має багаторічний унікальний досвід виконання навіть найскладніших операцій на ЩЗ.

Орфанні захворювання ПЩЗ

ПГПТ може виникати як частина комплексного синдрому чи як ізольоване (несиндромне) захворювання та обидві форми можуть бути як спадковими, так і спорадичними. ПГПТ розвивається внаслідок автономної продукції паратгормону за наявності аденоми (80-85% випадків), клітинної гіперплазії усіх залоз (15-20% випадків), а також раку ПЩЗ (1-5% випадків) [63]. Вважають, що подвійна аденома може маскувати наявність гіперплазії інших ПЩЗ, а активні кісти також можуть давати картину ПГПТ [64, 65].

ПГПТ як складова спадкових синдромів має різні клінічні форми (безсимптомні, симптоматичні) і потребує особливого підходу до лікування. Синдромний та спадковий ПГПТ часто асоціюється з множинними пухлинами ПЩЗ, на відміну від спорадичного ПГПТ, при якому частіше зустрічаються поодинокі аденоми ПЩЗ. Враховуючи, що ПГПТ є одним із найпоширеніших компонентів низки синдромів (МЕН1, МЕН2А, МЕН4 і синдрому ГПТ-JT), його можна використовувати як важливий діагностичний інструмент для виявлення постраждалих сімей. Описані також несиндромальні спадкові форми, такі як сімейний ізольований ПГПТ та важкий неонатальний ПГПТ [66-68].

Перед операцією при обстеженні хворих необхідна обов'язкова ідентифікація усіх чотирьох (чи більше) ПЩЗ: підтверджений діагноз і точна локалізація залоз є вирішальними для вибору відповідної процедури. Хірургічне лікування ПГПТ дещо відрізняється залежно від конкретних синдромів і, як правило, є складним через основне захворювання, за якого часто спостерігають тривкий ПГПТ, який рецидивує. Основні принципи хірургії включають досягнення та підтримку нормокальціємії впродовж якомога довшого часу, уникнення як ятрогенної гіпокальціємії, так і операційних ускладнень, а також полегшення майбутніх операцій при рецидивах захворювання [69].

Хворим із МЕН1, МЕН4 і ГПТ-JT проводять субтотальну (залишають половину однієї залози та видаляють усі інші) чи тотальну паратиреоїдектомію (з гетеротопічною автотрансплантацією паратиреоїдної тканини) та резекцію тимуса (зважаючи на можливість наявності ектопованих ПЩЗ). Однак пацієнтам із МЕН2А, як вважають, найкраще проводити селективну резекцію аномальних ПЩЗ, хоча деякі експерти також рекомендують повну паратиреоїдектомію та автотрансплантацію на передпліччі [68]. Зазначають, що кожне хірургічне втручання має контролюватися інтраопераційним моніторингом рівня паратгормону, що є важливим для визначення ступеня резекції ПЩЗ, особливо у випадку кількох аденом (концентрація паратгормону в пробах крові, узятих через 10-20 хв після видалення субстрату хвороби, повинна знижуватися більш ніж на 50% від вихідного рівня) [70, 71].

Перспективи ендокринології

Рецидив/персистенція ПГПТ частіше виникає в пацієнтів із подвійною аденомою, що потребує особливої уваги, зважаючи на можливе захворювання чотирьох залоз [72]. Методи мінімально інвазивної паратиреоїдектомії, які стали звичайними для спорадичних аденом, можуть бути екстрапольовані на підмножину випадків сімейного ПГПТ. Стандартна операція полягає у двобічній ревізії та оцінці всіх ПЩЗ [68, 73].

Важкий неонатальний ПГПТ (найважчий серед інших синдромів) вимагає для пацієнтів грудного віку термінової тотальної паратиреоїдектомії [67].

Карцинома ПЩЗ є рідкісним захворюванням і становить <1% випадків спорадичного ПГПТ. На її частку припадає 0,005% усіх ракових захворювань. Як наслідок, існують значні суперечки щодо різних аспектів цього захворювання, а саме етіології, діагностики та лікування. Вважають, що потенційно рак ПЩЗ може бути недиагностованим [74]. Диференціація між аденомою та карциномою є складною, оскільки відсутні специфічні маркери захворювання, хоча на передопераційному етапі зміни біохімічних параметрів є більш вираженими у випадку раку порівняно з доброякісною аденомою [75]. Рак ПЩЗ зазвичай є спорадичним, але рідко може бути й частиною сімейних синдромів, таких як MEN1, MEN2A, ізольований сімейний ПГПТ [76]. Особливої уваги потребує підвищений ризик раку ПЩЗ при ПГПТ-ЈТ [77-79]. Лікуванням вибору раку ПЩЗ є повна хірургічна резекція залоз, включаючи навколишні тканини та уникаючи розривів капсули [80]. Повне висічення пухлини з мікроскопічно вільними від пухлини краями під час першої операції дає найкращі шанси для пацієнта, а рецидиви, в основному, пов'язані саме з нерадикальністю операції [81, 82]. Хірургічне втручання є лікуванням першої лінії також при рецидиві захворювання [83]. Для пацієнтів із неоперабельним захворюванням можливості лікування обмежені, а загрози життю пов'язані не стільки з пухлиною, скільки з тяжкою гіперкальціємією та нирковою недостатністю.

У нашій країні немає систематизованих епідеміологічних даних по захворюваності ПГПТ, існує складність з генетичним тестуванням та визначенням молекулярної природи спадкових

форм хвороби. Труднощі виявлення ПГПТ зумовлені широким поліморфізмом його клінічних варіантів та мультиорганими ураженнями. Особливу увагу хірурга слід звернути на часте поєднання аденом ПЩЗ та пухлин ЩЗ, тому, що за інтратиреоїдного розташування патологічно змінену ПЩЗ майже неможливо відрізнити від аденоми чи раку ЩЗ [84].

Попри сьогоденну доступність методів діагностики, відсоток виявлення первинного ПГПТ на його ранніх проявах залишається на низькому рівні. Несвоєчасна діагностика ПГПТ є причиною розвитку занедбаних форм захворювання з тяжкими ускладненнями, що часто призводить до інвалідизації пацієнтів і летальних наслідків [75]. Хірургічне лікування ПГПТ у більшості випадків виконують при його маніфестних формах, коли вже формуються ускладнення, що призводять до інвалідності. Усі питання щодо ПГПТ та його ранньої діагностики потребують детального вивчення не тільки лікарем-ендокринологом, а й спеціалістами суміжних спеціальностей. Сьогодення потребує негайного включення в стандарти діагностики ПГПТ скринінгових маркерів: рівень іонізованого кальцію крові, паратгормону та ультразвукової діагностики ЩЗ. При виявленні їх патологічних змін необхідна консультація хірурга-ендокринолога [85]. Неefективність ПГПТ — це пряме показання до хірургічного втручання, яке за умови його проведення в спеціалізованих клініках досвідченими спеціалістами проходить успішно й цілком доступне в Україні.

Орфанні захворювання наднирників

Хвороба і синдром Кушинга є рідкісними захворюваннями, для яких характерним є високий рівень кортизолу в крові з відповідними тяжкими патологічними наслідками для різних систем і органів, що спричиняє значний рівень летальності (у 4 рази вищий, ніж серед відповідних за віком і статтю осіб у загальній популяції) [86]. Хвороба Кушинга є формою вторинного гіперкортицизму та обумовлена мікро- чи макроаденомами гіпофіза, які секретують АКТГ (див. вище). Навпаки, синдром Кушинга пов'язаний із надмірним рівнем кортизолу в крові незалежно від його походження, зокрема джерелом кортикостероїдів є пухлини кори наднирників [87].

Клінічна диференціація синдрому Кушинга відбувається на основі залежності чи незалежності гіперкортицизму від АКТГ [86]. Причиною АКТГ-залежного синдрому Кушинга є ектопічна секреція АКТГ негіпофізарними пухлинами (рак легень, підшлункової залози, МК ЩЗ, тимома, ФЕО, бронхогенний карциноїд чи карциноїд шлунково-кишкового тракту) або ектопічна секреція кортиколиберину негіпоталамічними пухлинами, що викликає гіпофізарну гіперсекрецію АКТГ [88, 89]. До АКТГ-незалежного синдрому Кушинга відносять аденоми та карциноми кори наднирників, первинну пігментовану вузликову гіперплазію наднирників [18, 90], а також двобічну АКТГ-незалежну гіперплазію наднирників, зокрема вроджену [91].

Єдиним радикальним методом лікування ектопічних пухлин, що продукують АКТГ, є хірургічний, а несвоєчасна діагностика веде до неправильного лікування, що обумовлює високу інвалідизацію від ускладнень та смертність пацієнтів.

Щодо власне пухлин кори наднирників, гіперфункціонування яких викликає симптоматику синдрому Кушинга, то їх відносять до числа найважчих і найскладніших форм ендокринної хірургічної патології. Як сказано вище, пухлини кори наднирників можуть входити до низки спадкових синдромів, але часто ці рідкісні пухлини можуть виникати й спонтанно. При пухлинах розміром 6-10 см і більше, при ознаках злоякісності чи спайкового процесу після раніше перенесених операцій проводять відкриту адреналектомію, за менших пухлин — лапароскопічну, яка є визнаним у всьому світі «золотим стандартом» видалення пухлин кори наднирників і дає змогу відносно безпечно та з мінімальною травмою провести операцію на анатомічно «глибоко» розташованому органі [92].

Більш поширеним є трансперитонеальний доступ, хоча допускають, що заочеревинний підхід може бути кращим. Прихильники останнього методу доводять, що результатом його є коротший час операції, менша втрата крові, менше відчуття післяопераційного болю та час перебування в клініці [92]. При інкурабельній пухлині можливе проведення емболізації судин, які постачають кров до пухлини, для зменшення темпів росту останньої

та її гормональної активності. Слід зазначити, що в разі неактивних пухлин наднирників, розмірами до 3-4 см, показань до хірургічного їх видалення немає; рекомендовано динамічне спостереження з метою своєчасного діагностування початку їх гормональної активності чи ознак метастазування [93].

Адренкортикальна карцинома (АКК) і метастатичні ФЕО є рідкісними, але злоякісними пухлинами наднирників із несприятливим прогнозом та обмеженими терапевтичними можливостями в усьому світі [94]. Параангіоми — екстранадиркові пухлини, які мають схожі генетичні та молекулярні профілі з ФЕО; як правило їх досліджують разом. За останні кілька років розуміння молекулярного патогенезу АКК і ФЕО розширилося, але без істотних змін у варіантах лікування. Загалом у 80-90% випадків АКК спостерігається гормональний дисбаланс, який презентує синдром Кушинга, вірилізацію та аномалії статевого дозрівання (за пухлин, що секретують кортикостероїди й андрогени). Спадкові синдроми, пов'язані з АКК, включають синдроми MEN1, Лі-Фраумені, Беквіт-Відемана (генетично обумовлене порушення зростання та розвитку) і Лінча (зумовлює високий ризик розвитку раку товстої кишки), тому перед операцією рекомендують генетичне тестування [95, 96].

Хірургічне втручання при АКК залишається лікуванням першої лінії, але в більшості пацієнтів на момент звернення чи з часом розвиваються метастатичні процеси. У запущених випадках, хірургічне втручання, коли це можливо, може допомогти з контролем гормонального фону, а також може дозволити розпочати системну терапію мітотаном разом із хімотерапією чи мітотаном разом з таргетною, чи імунотерапією [97-99]. Ефективність такого лікування поки що обмежена.

На сьогодні АКК залишається складною проблемою, вирішення якої вимагає швидкого втручання та мультидисциплінарної команди. Подальший розвиток молекулярних маркерів необхідний для повного розуміння природи захворювання, покращення протоколів діагностики, лікування та прогнозу [96].

Відомо, що ФЕО виробляє надлишкову кількість катехоламінів і/чи інших біологічно активних речовин, що призводить до артеріальної гіпертензії, прискореного метаболізму

Перспективи ендокринології

та гіперглікемії. Ця пухлина відрізняється від інших гормонально-активних пухлин наднирників найбільш небезпечними порушеннями гемодинаміки, що може спричиняти загрози для життя гіпертонічні кризи чи напади аритмії. ФЕО присутні в близько половини хворих із МЕН2А, їх діагностують одночасно з МК чи через кілька років потому; у 60-80% випадків вони є двобічними, тоді як спорадичні ФЕО двобічні лише в 10%. За синдромів МЕН хірургічне видалення пухлини повинно проводитися строго до операції на ЩЗ та/чи ПЩЗ, що пов'язано з високим ризиком інтра- та післяопераційних ускладнень, які загрожують життю внаслідок гемодинамічної нестабільності. Ця ж рекомендація стосується й інших ендокринних синдромів, до складу яких поряд із ФЕО входять чи інші пухлини, чи такі стани, що потребують оперативного втручання [100, 101]. Підготовка до адреналектомії з приводу ФЕО повинна включати стабілізацію артеріального тиску і медикаментозне пом'якшення перебігу кардіоміопатії, спричиненої ФЕО. Проте, оптимальне лікування кардіоміопатії, особливо у важких випадках, досі не встановлено [102].

Хоча ФЕО здебільшого доброякісні новоутворення, 10-15% пухлин є злоякісними, але стандартного лікування метастатичної ФЕО не визначено. Водночас вважають, що попри технічні труднощі, лапароскопічна циторедуктивна адреналектомія є можливою та безпечною і при метастатичній ФЕО [103]. У разі кількох пухлин єдиного стандарту в хірургічному лікуванні ФЕО не існує. Доцільним вважається повне видалення всіх пухлин, однак через високий ризик операції від цієї тактики доводиться відмовлятися — проводять резекцію пухлин у кілька етапів чи видаляють лише їх частину.

Критерієм ефективності лікування ФЕО вважається поява ортостатичних коливань артеріального тиску, спричинених зміною положення тіла. При поодиноких пухлинах ефективність хірургічного лікування ФЕО висока: рецидив захворювання спостерігається лише у 12-15% випадків. У деяких випадках після видалення пухлини в пацієнта не відбувається зниження тиску. Таке післяопераційне ускладнення пов'язують із пошкодженням ниркової артерії чи неповним видаленням

пухлини. Відсутність правильної діагностики ФЕО перед операцією пов'язана з додатковими інтраопераційними ризиками. Найпоширенішим є спонтанна кровотеча з наднирників: на неї припадає майже 50% випадків. На сьогодні рекомендації щодо ведення пацієнтів із кровотечею з надниркових залоз внаслідок видалення ФЕО відсутні [104].

Висновки

Аналіз тенденцій хірургічного лікування рідкісних ендокринних хвороб показав, що для успішного лікування вкрай необхідна якісна та вчасна діагностика. Запущені стадії хвороби утруднюють чи, навіть, роблять неможливим повноцінну хірургічну й терапевтичну допомогу хворим. Симптоми деяких рідкісних розладів можуть бути виявлені при народженні чи в дитинстві, тоді як інші з'являються пізніше, на четвертому-п'ятому працездатному десятилітті життя. Проте, брак знань та інформації як серед широкого кола лікарів різної спеціалізації, так і серед пацієнтів призводить до запізнілої діагностики, ускладненого лікування важких хронічних розладів здоров'я, інвалідності, що знижує якість життя та його тривалість. І це стосується медичної спільноти багатьох країн, зокрема й української [5, 105]. Як приклад, серед множини спадкових ендокринних орфанних захворювань генетичний скринінг можливий лише для поодиноких нозологій [106].

У зв'язку з цим, позитивним є ухвалення в Україні Національної стратегії з профілактики, діагностики й лікування рідкісних (орфанних) захворювань, що свідчить про визнання проблеми на державному рівні [107]. Крім того, прийнятий закон, який забезпечує розвиток системи розширеного неонатального скринінгу [108]. Виконання цих програм передбачає проведення епідеміологічних досліджень, збір та цифровізацію статистичної інформації про орфанні захворювання (створення реєстрів), впровадження новітніх технологій і підходів у системі ранньої діагностики, а також лікування та реабілітації хворих. Важливим є забезпечення дотримання міжнародних стандартів освіти та підготовки кваліфікованих фахівців, що дозволить своєчасно виявляти ризики орфанних захворювань та якнайшвидше

запобігати їх клінічним проявам. Перші кроки на цьому шляху вже зроблені, а саме, створений Всеукраїнський національний реєстр хворих на тяжке рідкісне ендокринне захворювання — акромегалію [37].

Список використаної літератури

- European Union Committee of Expert on Rare Disease. 2013 Report on the state of the art of rare disease activities in Europe. Part I: Overview of rare disease activities in Europe. Available from: <https://www.uems.eu/news-and-events/news/news-more/2013-report-on-the-state-of-the-art-of-rare-disease-activities-in-europe> [Accessed 30th March 2015].
- Prevalence of rare diseases: bibliographic data, Orphanet report series, rare diseases collection. Number 1: Listed in alphabetical order of disease or group of diseases. 2013. Available from: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf [Accessed 27th March 2015].
- Scherman D. The dynamic and urgent path of rare disease and orphan drug research. *Rare Dis Orphan Drugs J.* 2022;1(1):1. doi: 10.20517/rdodj.2021.01.
- Marcucci G, Cianferotti L, Beck-Peccoz P, Capezzone M, Cetani F, Colao A, et al. Rare diseases in clinical endocrinology: a taxonomic classification system. *J Endocrinol Invest.* 2015 Feb;38(2):193-259. doi: 10.1007/s40618-014-0202-6.
- Тронько МД, Кваченюк АМ, Луценко ЛА, Супрун ІС, Охрімчук ОО. Орфанні захворювання в онкоендокринології (огляд літератури й власні дані). *Практична онкологія.* 2020;3(2):7-19 (Tronko MD, Kvachenyuk AM, Lutsenko LA, Suprun IS, Ohrimchuk OO. Orphan diseases in endocrinology (literature review and own experience). *Practical Oncology.* 2020;3(2):7-19). Ukrainian. doi: 10.22141/2663-3272.3.2.2020.215659.
- Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань. Наказ від 27.10.2014 №778 (Ministry of Health of Ukraine. On approval of the list of rare (orphan) diseases). Order N 778 dated 27.10.2014). Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14>. [Accessed 30th November 2022].
- de Laat JM, van der Luijt RB, Pieterman CR, Oostveen MP, Hermus AR, Dekkers OM, et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med.* 2016 Nov 15;14(1):182. doi: 10.1186/s12916-016-0708-1.
- Ye L, Wang W, Ospina NS, Jiang L, Christakis I, Lu J, et al. Clinical features and prognosis of thymic neuroendocrine tumours associated with multiple endocrine neoplasia type 1: A single-centre study, systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Dec;87(6):706-16. doi: 10.1111/cen.13480.
- Singh G, Mulji NJ, Jialal I. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. 2022 Oct 5. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30725665.
- Pieterman CRC, Valk GD. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Oct;97(4):409-23. doi: 10.1111/cen.14727.
- Wells SA Jr. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer.* 2018 Feb;25(2):T1-T13. doi: 10.1530/ERC-17-0325.
- Ahmed FW, Majeed MS, Kirresh O. Multiple Endocrine Neoplasias Type 4. 2022 Apr 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 33760487.
- van Treijen MJC, de Vries LH, Hertog D, Vriens MR, Verrijn Stuart AA, van Nesselrooij BPM, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 29465928.
- Amodru V, Taieb D, Guerin C, Romanet P, Paladino N, Brue T, et al. MEN2-related pheochromocytoma: current state of knowledge, specific characteristics in MEN2B, and perspectives. *Endocrine.* 2020 Sep;69(3):496-503. doi: 10.1007/s12020-020-02332-2.
- Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med.* 2016 Dec;280(6):574-83. doi: 10.1111/joim.12523.
- Marx SJ. Hyperparathyroid genes: sequences reveal answers and questions. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17 Suppl 3(Suppl 3):18-27. doi: 10.4158/EP11067.RA.
- Richard S, Gardie B, Couvé S, Gad S. Von Hippel-Lindau: how a rare disease illuminates cancer biology. *Semin Cancer Biol.* 2013 Feb;23(1):26-37. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.05.005.
- Decaussin-Petrucci M. Prédilections héréditaires aux tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire [Hereditary predispositions to follicular thyroid tumors]. *Ann Pathol.* 2020 Apr;40(2):142-7. French. doi: 10.1016/j.annpat.2020.02.011.
- Garofola C, Jamal Z, Gross GP. Cowden Disease. [Updated 2022 Jul 24]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525984/>. [Accessed 30th November 2022].
- Dragoo DD, Taher A, Wong VK, Elsaiey A, Consul N, Mahmoud HS, et al. PTEN Hamartoma tumor syndrome/Cowden syndrome: genomics, oncogenesis, and imaging review for associated lesions and malignancy. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 22;13(13):3120. doi: 10.3390/cancers13133120.
- Bhargava R, Au Yong KJ, Leonard N. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: MRI neuroimaging features in a series of 7 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Feb;35(2):402-6. doi: 10.3174/ajnr.A3680.
- Bosco Schamun MB, Correa R, Graffigna P, de Miguel V, Fainstein Day P. Carney complex review: genetic features. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2018 Jan;65(1):52-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2017.09.006.
- Bausch B, Borozdin W, Mautner VF, Hoffmann MM, Boehm D, Robledo M, et al. Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul;92(7):2784-92. doi: 10.1210/jc.2006-2833.
- Hari Kumar KV, Shaikh A, Sandhu AS, Prusty P. Neurofibromatosis 1 with pheochromocytoma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Oct;15 Suppl 4(Suppl4):S406-S408. doi: 10.4103/2230-8210.86988.
- Corral de la Calle MA, Encinas de la Iglesia J, Fernández-Pérez GC, Repollés Cobaleda M, Fraino A. Adrenal pheochromocytoma: keys to radiologic diagnosis. *Radiologia (Engl Ed).* 2022 Jul-Aug;64(4):348-67. doi: 10.1016/j.rxeng.2022.07.002.
- Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL-EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):E162-E173. doi: 10.1210/jc.2012-2975.
- Bachinski LL, Olufemi SE, Zhou X, Wu CC, Yip L, Shete S, et al. Genetic mapping of a third Li-Fraumeni syndrome predisposition locus to human chromosome 1q23. *Cancer Res.* 2005 Jan 15;65(2):427-31.
- Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 Apr 5;386(1-2):85-91. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.022.
- Raverot G, Ilie MD, Lasolle H, Amodru V, Trouillas J, Castinetti F, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Nov;17(11):671-84. doi: 10.1038/s41574-021-00550-w.
- Jones PS, Swearingen B. Pituitary surgery in Cushing's disease: first line treatment and role of reoperation. *Pituitary.* 2022 Oct;25(5):713-7. doi: 10.1007/s11102-022-01254-8.
- Bello MO, Garla VV. Gigantism and acromegaly. [Updated 2021 Dec 21]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538261/>. [Accessed 30th November 2022].
- Sheely D, Pujare D. Endocrinopathies. *Med Clin North Am.* 2022 May;106(3):495-507. doi: 10.1016/j.mcna.2021.12.010.
- Zubair A, M Das JM. Transsphenoidal hypophysectomy. 2022 Jun 27. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32310602.
- Chen J, Liu H, Man S, Liu G, Li Q, Zuo Q, et al. Endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery for the treatment of pituitary adenoma: a meta-analysis. *Front Surg.* 2022 Feb 2;8:806855. doi: 10.3389/fsurg.2021.806855.

Перспективи ендокринології

35. Byun YH, Kang H, Kim YH. Advances in pituitary surgery. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2022 Aug;37(4):608-16. doi: 10.3803/EnM.2022.1546.
36. Караченцев ЮІ, Кравчун НО, Місюра КВ. Стан ендокринологічної науки та перспективи її розвитку в державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (до 100-річчя від дня існування). *Пробл. ендокрин. патол.* 2019 Листопад 11;(4):7-13 (Karachentsev Yu, Kravchun N, Misiura K. Status of endocrinological science and prospects for its development in State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine» (to the 100th anniversary of its foundation). *Probl Endocrin Pathol.* 2019 Nov 11;(4):7-13). Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2019.4.01.
37. Тронько МД, Караченцев ЮІ, Кваченюк АМ, Хижняк ОО, Гук МО, Возняк ОМ, та ін. Проблема акромегалії в Україні. Створення Всеукраїнського національного реєстру хворих на акромегалію та аналіз попередніх даних. *Ендокринологія.* 2022 Червень 30;27(2):96-105 (Tronko MD, Karachentsev YuI, Kvachenyuk AM, Khyzhnyak OO, Huk MO, Voznyak OM, et al. The problem of acromegalia in Ukraine. Creation of the all-Ukrainian national register of acromegaly patients and analysis of previous data. *Endokrynologia.* 2022 Jun 30;27(2):96-105). Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.96.
38. Jayasinghe R, Basnayake O, Jayarajah U, Seneviratne S. Management of medullary carcinoma of the thyroid: a review. *J Int Med Res.* 2022 Jul;50(7):3000605221110698. doi: 10.1177/03000605221110698.
39. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
40. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1856-83. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
41. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J.* 2020 Jul 28;67(7):669-717. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0025.
42. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Aug;20(8):925-51. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040.
43. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2655-63. doi: 10.1210/jc.2009-2368.
44. Tuttle RM. Medullary thyroid cancer: surgical treatment and prognosis: 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/medullary-thyroid-cancer-surgical-treatment-and-prognosis?search=Medullary%20thyroid%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=2~86&usage_type=default&display_rank=2 [Accessed 30th November 2022].
45. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Mar;398(3):347-75. doi: 10.1007/s00423-013-1057-6.
46. Machens A, Dralle H. Surgical treatment of medullary thyroid cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:187-205. doi: 10.1007/978-3-319-22542-5_9.
47. Kuo EJ, Sho S, Li N, Zanocco KA, Yeh MW, Livhits MJ. Risk factors associated with reoperation and disease-specific mortality in patients with medullary thyroid carcinoma. *JAMA Surg.* 2018 Jan 1;153(1):52-9. doi: 10.1001/jamasurg.2017.3555.
48. Konstantinidis A, Stang M, Roman SA, Sosa JA. Surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Updates Surg.* 2017 Jun;69(2):151-60. doi: 10.1007/s13304-017-0443-y.
49. Valerio L, Cantara S, Puxeddu E, Castagna MG. Editorial: Non-syndromic familial non-medullary thyroid carcinoma: clinical and genetic update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 6;13:891903. doi: 10.3389/fendo.2022.891903.
50. Kamani T, Charkhchi P, Zahedi A, Akbari MR. Genetic susceptibility to hereditary non-medullary thyroid cancer. *Hered Cancer Clin Pract.* 2022 Mar 7;20(1):9. doi: 10.1186/s13053-022-00215-3.
51. Wang X, Cheng W, Li J, Su A, Wei T, Liu F, et al. Endocrine tumours: familial nonmedullary thyroid carcinoma is a more aggressive disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2015 Jun;172(6):R253- R262. doi: 10.1530/EJE-14-0960.
52. El Lakis M, Giannakou A, Nockel PJ, Wiseman D, Gara SK, Patel D, et al. Do patients with familial nonmedullary thyroid cancer present with more aggressive disease? Implications for initial surgical treatment. *Surgery.* 2019 Jan;165(1):50-7. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.075.
53. Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna MG. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest.* 2021 May;44(5):943-50. doi: 10.1007/s40618-020-01435-x.
54. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid.* 2012 Nov;22(11):1104-39. doi: 10.1089/thy.2012.0302.
55. Greenberg JA, Moore MD, Thiesmeyer JW, Egan CE, Lee YJ, Christos P, et al. Coexisting papillary and anaplastic thyroid cancer: elucidating the spectrum of aggressive behavior. *Ann Surg Oncol.* 2022 Oct 12. doi: 10.1245/s10434-022-12553-6.
56. Zivaljevic V, Tausanovic K, Paunovic I, Diklic A, Kalezic N, Zoric G, et al. Age as a prognostic factor in anaplastic thyroid cancer. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:240513. doi: 10.1155/2014/240513.
57. Tiedje V, Ting S, Herold T, Synoracki S, Latteyer S, Moeller LC, et al. NGS based identification of mutational hotspots for targeted therapy in anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget.* 2017 Jun 27;8(26):42613-20. doi: 10.18632/oncotarget.17300.
58. Goffredo P, Thomas SM, Adam MA, Sosa JA, Roman SA. Impact of timeliness of resection and thyroidectomy margin status on survival for patients with anaplastic thyroid cancer: an analysis of 335 cases. *Ann Surg Oncol.* 2015 Dec;22(13):4166-74. doi: 10.1245/s10434-015-4742-6.
59. Jarzab B, Decedjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, Adamczewski Z, Anielski R, et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynol Pol.* 2018;69(1):34-74. doi: 10.5603/EP.2018.0014.
60. Swaak-Kragten AT, de Wilt JH, Schmitz PI, Bontenbal M, Levendag PC. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma – treatment outcome in 75 patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):100-4. doi: 10.1016/j.radonc.2009.02.016.
61. Tiedje V, Stuschke M, Weber F, Dralle H, Moss L, Führer D. Anaplastic thyroid carcinoma: review of treatment protocols. *Endocr Relat Cancer.* 2018 Mar;25(3):R153-R161. doi: 10.1530/ERC-17-0435.
62. Brignardello E, Palestini N, Felicetti F, Castiglione A, Piovesan A, Gallo M, et al. Early surgery and survival of patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of a case series referred to a single institution between 1999 and 2012. *Thyroid.* 2014 Nov;24(11):1600-6. doi: 10.1089/thy.2014.0004.
63. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116):168-78. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7.
64. Mazotas IG, Yen TWF, Doffek K, Shaker JL, Carr AA, Evans DB, et al. Persistent/recurrent primary hyperparathyroidism: does the number of abnormal glands play a role? *J Surg Res.* 2020 Feb;246:335-41. doi: 10.1016/j.jss.2019.08.007.
65. Papavramidis TS, Chorti A, Pliakos I, Panidis S, Michalopoulos A. Parathyroid cysts: a review of 359 patients reported in the international literature. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(28):e11399. doi: 10.1097/MD.00000000000011399.
66. Gorbacheva AM, Erenkina AK, Mokrysheva NG. [Hereditary syndromal and nonsyndromal forms of primary hyperparathyroidism]. *Probl Endocrinol (Mosk).* 2020 Aug 4;66(1):23-34. Russian. doi: 10.14341/probl10357.
67. Marx SJ, Lourenço DM Jr. Familial hyperparathyroidism – disorders of growth and secretion in hormone-secretory tissue. *Horm Metab Res.* 2017 Nov;49(11):805-15. doi: 10.1055/s-0043-120670.
68. Cetani F, Saponaro F, Borsari S, Marcocci C. Familial and hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:40-51. doi: 10.1159/000491037.
69. Cristina EV, Alberto F. Management of familial hyperparathyroidism syndromes: MEN1, MEN2, MEN4, HPT-Jaw tumour,

- familial isolated hyperparathyroidism, FHH, and neonatal severe hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Dec;32(6):861-75. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.010.
70. Zammit M, Pierce K, Bailey L, Rowland M, Waghorn A, Shore S. Challenging NICE guidelines on parathyroid surgery. *Surgeon.* 2022 Aug;20(4):e105-e111. doi: 10.1016/j.surge.2021.04.008.
 71. Mogl MT, Goretzki PE. Chirurgie des hyperparathyreoidismus [Surgery of hyperparathyroidism]. *Chirurgie (Heidelb).* 2022 Jun 1. German. doi: 10.1007/s00104-022-01652-5.
 72. Kowalski G, Buła G, Bednarczyk A, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Multiglandular parathyroid disease. *Life (Basel).* 2022 Aug 22;12(8):1286. doi: 10.3390/life12081286.
 73. Iacobone M, Citton M, Viel G, Schiavone D, Torresan F. Surgical approaches in hereditary endocrine tumors. *Updates Surg.* 2017 Jun;69(2):181-91. doi: 10.1007/s13304-017-0451-y.
 74. Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, Eloranta E, Korsoff P, Ahtiainen P, et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol.* 2017 Jul;56(7):991-1003. doi: 10.1080/0284186X.2017.1306103.
 75. Bollerslev J, Schalin-Jäntti C, Rejnmark L, Siggekkow H, Morreau H, Thakker R, et al. Management of endocrine disease: unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders. *Eur J Endocrinol.* 2019 Sep 1;181(3):P1-P19. doi: 10.1530/EJE-19-0316.
 76. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2016 Jun;39(6):595-606. doi: 10.1007/s40618-016-0447-3.
 77. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med.* 2005 Jan;257(1):27-37. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01428.x.
 78. VanderWalde LH, Haigh PI. Surgical approach to the patient with familial hyperparathyroidism. *Curr Treat Options Oncol.* 2006 Jul;7(4):326-33. doi: 10.1007/s11864-006-0042-5.
 79. Kaszczewska M, Popow M, Chudziński W, Kaszczewska J, Bogdańska M, Podgórska J, et al. A woman with a 27-year history of hyperparathyroidism and hypercalcemia who was diagnosed with low-grade parathyroid carcinoma. *Am J Case Rep.* 2021 Mar 11;22:e930301. doi: 10.12659/AJCR.930301.
 80. Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Oct;8(10):612-22. doi: 10.1038/nrendo.2012.102.
 81. Machado NN, Wilhelm SM. Parathyroid cancer: a review. *Cancers (Basel).* 2019 Oct 28;11(11):1676. doi: 10.3390/cancers11111676.
 82. Kowalski GJ, Bednarczyk A, Buła G, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Parathyroid carcinoma – a study of 29 cases. *Endokrynol Pol.* 2022;73(1):56-63. doi: 10.5603/EP.a2022.0003.
 83. Storrval S, Ryhänen E, Bensch FV, Heiskanen I, Kytölä S, Ebeling T, et al. Recurrent metastasized parathyroid carcinoma-long-term remission after combined treatments with surgery, radiotherapy, cinacalcet, zoledronic acid, and temozolomide. *JBM Plus.* 2018 Nov 29;3(4):e10114. doi: 10.1002/jbm4.10114.
 84. Kotova IV, Britvin TA, Beloshitskiy ME. The difficult situation in parathyroid surgery. *Probl Endocrin Pathol.* 2018 Aug 18;64(2):21-4. Russian. doi: 10.21856/j-PEP.2018.2.03.
 85. Десятерик ВІ, Міхно СП, Поліщук ЛМ, Залозний ОВ. Проблеми пізньої діагностики первинного гіперпаратиреозу. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2017 Листопад 08;(3):63-8 (Desiateryk VI, Mikhno SP, Polischuk LM, Zaloznyi OV. Problems of different diagnostics of the primary hyperparathyreosis. Hospital surgery. J by LYa Kovalchuk. 2017 Nov 08;(3):63-8). Ukrainian. doi: 10.11603/2414-4533.2017.3.8020.
 86. Eckstein N, Haas B, Hass MD, Pfeifer V. Systemic therapy of Cushing's syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Aug 5;9:122. doi: 10.1186/s13023-014-0122-8.
 87. Ragnarsson O, Johannsson G. Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 4;169(5):R139- R152. doi: 10.1530/EJE-13-0534.
 88. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008 Jul 1;113(1):5-21. doi: 10.1002/cncr.23542.
 89. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2010 Aug 31;5:56. doi: 10.1186/1746-1596-5-56.
 90. Libé R, Horvath A, Vezzosi D, Fratticci A, Coste J, Perlemonne K, et al. Frequent phosphodiesterase 11A gene (PDE11A) defects in patients with Carney complex (CNC) caused by PRKAR1A mutations: PDE11A may contribute to adrenal and testicular tumors in CNC as a modifier of the phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):E208-E214. doi: 10.1210/jc.2010-1704.
 91. Maghrabi A, Yaqub A, Denning KL, Benhamed N, Faiz S, Saleem T. Challenges in the diagnostic work-up and management of patients with subclinical Cushing's syndrome and bilateral adrenal masses. *Endocr Pract.* 2013 May-Jun;19(3):515-21. doi: 10.4158/EP12277.RA.
 92. Arezzo A, Bullano A, Cochetti G, Cirocchi R, Randolph J, Mearini E, et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumours in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Dec 30;12(12):CD011668. doi: 10.1002/14651858.CD011668.pub2.
 93. Dubaj M, Dembowska A, Bigosiński K. Adrenal incidentaloma (AI) – a puzzle not only for an endocrinologist. *J Educ Health Sport.* 2022 Jul 25;12(7):730-9. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.07.071.
 94. James BC, Aschebrook-Kilfoy B, Cipriani N, Kaplan EL, Angelos P, Grogan RH. The incidence and survival of rare cancers of the thyroid, parathyroid, adrenal, and pancreas. *Ann Surg Oncol.* 2016 Feb;23(2):424-33. doi: 10.1245/s10434-015-4901-9.
 95. Jasim S, Habra MA. Management of adrenocortical carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2019 Feb 23;21(3):20. doi: 10.1007/s11912-019-0773-7.
 96. Sandru F, Petca RC, Carsote M, Petca A, Dumitrascu MC, Ghemigian A. Adrenocortical carcinoma: Pediatric aspects (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Apr;23(4):287. doi: 10.3892/etm.2022.11216.
 97. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7;366(23):2189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966.
 98. Head L, Kiseljak-Vassiliades K, Clark TJ, Somerset H, King J, Raeburn C, et al. Response to immunotherapy in combination with Mitotane in patients with metastatic adrenocortical cancer. *J Endocr Soc.* 2019 Oct 11;3(12):2295-304. doi: 10.1210/je.2019-00305.
 99. Jimenez C, Armaiz-Pena G, Dahia PLM, Lu Y, Toledo RA, Varghese J, et al. Endocrine and neuroendocrine tumors special issue-checkpoint inhibitors for adrenocortical carcinoma and metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: do they work? *Cancers (Basel).* 2022 Jan 18;14(3):467. doi: 10.3390/cancers14030467.
 100. Neumann HPH, Tsoy U, Bancos I, Amodru V, Walz MK, Tirosh A, et al. Comparison of pheochromocytoma-specific morbidity and mortality among adults with bilateral pheochromocytomas undergoing total adrenalectomy vs cortical-sparing adrenalectomy. *JAMA Netw Open.* 2019 Aug 2;2(8):e198898. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8898.
 101. Zhang Z, Ye Y, Yu J, Liao S, Pan W, Guo Y, et al. A nomogram for predicting intraoperative hemodynamic instability in patients with pheochromocytoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jan 6;12:787786. doi: 10.3389/fendo.2021.787786.
 102. Lyu T, Niu J, Liu Z, Li T. Case report: early resection of pheochromocytoma in a patient with cardiogenic shock due to pheochromocytoma-induced cardiomyopathy with extracorporeal life support. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar 21;9:788644. doi: 10.3389/fcvm.2022.788644.
 103. Hsieh SJ, Chung SD, Chen KH. Laparoscopic adrenalectomy with partial hepatectomy for a locally advanced pheochromocytoma. *Asian J Surg.* 2022 Apr;45(4):1080-1. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.01.065.
 104. Rzepka E, Kokoszka J, Grochowska A, Ulatowska-Białas M, Lech M, Opalińska M, et al. Adrenal bleeding due to pheochromocytoma – A call for algorithm. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 5;13:908967. doi: 10.3389/fendo.2022.908967.
 105. Хижняк ОО, Барабаш НС, Микитюк МР, Ніколаєв ПС, Манська КГ, Тихонова ТМ. Епідеміологія акромегалії: Сучасний стан проблеми (огляд літератури та власні дані). Пробл ендокрин патол. 2018 Серпень 29;65(3):67-74 (Khizhnyak OO, Barabash NS, Mikityuk MR, Nikolaev PS, Manska KG, Tikhonova TM. Epidemiology of acromegaly: Current status of the problem (review of literature and own data). Probl endocrin pathol. 2018 Serpen' 29;65(3):67-74

Перспективи ендокринології

- Barabash NE, Mikityuk MR, Nikolaev RS, Manskaya EH, Tikhonova TM. Epidemiology of acromegaly: current state of the problem (review of literature and own data). *Probl Endocrin Pathol.* 2018 Aug 29;65(3):67-74. Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2018.3.08.
106. CSD Lab. Ukrainian. Available from: <https://www.csdlab.ua/ru/analyzes/inshе-0> [Accessed 30th November 2022].
107. Кабінет Міністрів України. Про схвалення Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки. Розпорядження від 28.04.2021 № 377-р. (Cabinet of Ministers of Ukraine. On the approval of the Concept for the development of the system of providing medical care to patients suffering from rare (orphan) diseases for 2021-2026. Order N 377 dated 04.28.2021). Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>. [Accessed 30th November 2022].
108. Міністерство охорони здоров'я України. Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні. Наказ від 01.10.2021 №2142 (Ministry of Health of Ukraine. On provision of extended neonatal screening in Ukraine. Order N 2142 dated 01.10.2021). Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1403-21#Text>. [Accessed 30th November 2022].

Список скорочень

- АК** — анапластична карцинома
АКК — адренокортикальна карцинома
КЦ — кальцитонін
ЩЗ — щитоподібна залоза
МК — медулярна карцинома
ПГПТ — первинний гіпопаратиреоз
ПЩЗ — прищитовидні залози
СНМР — сімейний немедулярний рак
ФЕО — феохромоцитома
MEN — синдром множинної ендокринної неоплазії

Orphan endocrine diseases: current trends and the state of their surgical treatment in Ukraine

M.D. Tronko, B.B. Guda

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. A review of the literature records the current state of surgical treatment of rare endocrine diseases. Orphan diseases of the pituitary gland include both isolated hormonally active tumors and adenomas as part of some genetic syndromes. Most of them require surgical treatment. Endoscopic or microscopic transsphenoidal surgery is widely used for the treatment of patients with pituitary adenoma, and in complex cases the first approach has several advantages. Orphan thyroid diseases include sporadic and familial medullary carcinoma, medullary carcinoma in the MEN2 syndrome, familial nonmedullary papillary carcinoma, differentiated carcinomas in some syndromes, and anaplastic carcinoma of the thyroid gland. The tactics of surgical treatment of syndromic thyroid gland largely depend on its nature and characteristics, the knowledge of which is absolutely necessary to perform preventive surgical interventions not only in patients with medullary cancer, but also in their family members. Due to the peculiarities of the nature of anaplastic carcinoma, the indications for surgical intervention are very indi-

vidual, especially because they are often diagnosed after surgery. Primary hyperparathyroidism can occur as part of a complex syndrome or as a non-syndromic disease and develops as a result of autonomous production of parathyroid hormone in the presence of adenoma, cellular hyperplasia of all glands, as well as parathyroid cancer. Primary hyperparathyroidism as a component of hereditary syndromes has different clinical forms, is often associated with multiple tumors and requires a special approach to treatment. Patients with MEN1, MEN4 and syndromes of hyperparathyroidism with a mandibular tumor undergo subtotal or total parathyroidectomy (with heterotopic autotransplantation of parathyroid tissue) and thymectomy (taking into account the possibility of ectopic thyroid gland). The treatment of choice for parathyroid cancer is complete surgical resection of the parathyroid glands and surrounding tissue. The only radical treatment method for ectopic tumors producing ACTH and accompanied by symptoms of Cushing's syndrome is surgical, and untimely diagnosis leads to incorrect treatment, which causes high disability from complications and patient mortality. As for tumors of the adrenal cortex, they are considered among the most severe and complex forms of endocrine surgical pathology. Open adrenalectomy is performed for tumors 6 cm or larger or with signs of malignancy, and laparoscopic adrenalectomy for smaller tumors, which is the world-recognized «gold standard» for removing adrenal cortex tumors and allows relatively safe and minimal trauma to perform an operation on anatomically «deep» located body. Pheochromocytoma differs from other hormonally active tumors of the adrenal glands by the most dangerous hemodynamic disorders. Pheochromocytoma is present in about half of patients with MEN2, they are diagnosed at the same time as medullary carcinoma or several years later. Surgical removal of pheochromocytoma should be performed strictly before thyroid and/or parathyroid surgery, which is associated with a high risk of intra- and postoperative life-threatening complications due to hemodynamic instability. The same recommendation applies to other endocrine syndromes, which, along with pheochromocytoma, include other tumors or conditions that require surgical intervention. Operations on endocrine organs are successfully performed in specialized endocrine and neurosurgical centers of Ukraine, whose specialists have many years of unique experience in performing even the most complex operations. However, the analysis of modern trends in the surgery of orphan endocrine diseases showed that for their successful treatment, high-quality and timely diagnosis (in particular, genetic screening) is absolutely necessary, which still has significant shortcomings today. The advanced stages of the disease make it difficult or even impossible to provide full-fledged surgical and therapeutic assistance to patients.

Keywords: orphan diseases of endocrine glands, surgical treatment.

Для цитування: Тронько МД, Гуда ББ. Орфанні ендокринні захворювання: сучасні тенденції хірургічного лікування в Україні. *Ендокринологія.* 2022;27(4):287-301. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.287..

Адреса для листування: Гуда Богдан Богданович, bguda@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, завідувач відділу ендокринних орфанних захворювань, ORCID: 0000-0002-9181-0679.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — обговорення концепції та тексту статті; Гуда Б.Б. — дизайн дослідження, збір і аналіз даних літератури, підготовка, написання та оформлення статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 02.12.2022 р.; перероблена 11.12.2022 р.; прийнята до друку 16.12.2022 р.; надрукована 30.12.2022 р.

For citation: Tronko MD, Guda BB. Orphan endocrine diseases: current trends of surgical treatment in Ukraine. *Endokrynologia*.

2022;27(4):287-301. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.287.

Correspondence address: Guda Bogdan Bogdanovich, bguda@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. Of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Guda Bogdan Bogdanovich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0002-9181-0679.

Personal contribution: Tronko M.D. — discussion of the concept and review of the article. Guda B.B. — research design, collection and analysis of literature data, preparation, writing and design of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received December 02, 2022; revised December 11, 2022; accepted December 16, 2022; published December 30, 2022.