Використання малоінвазивних методів лікування новоутворень щитоподібної залози

О. В. Мазур, В. О. Паламарчук

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Останніми роками спостерігається стрімкий розвиток і впровадження в клінічну практику малоінвазивних методів лікування вузлових утворень щитоподібної залози (ЩЗ). Ця тенденція зумовлена намаганням досягти задовільніших косметичних результатів після лікування, мінімально вплинути на якість життя пацієнта після лікувальної процедури, зменшити операційну травму. Накопичений світовий досвід дає змогу зробити перші висновки про результати використання різних методів малоінвазивної хірургії ЩЗ. Однак літературні дані є суперечливими. Одні з них свідчать про високу ефективність методів, інші, навпаки, переконують у протилежному. Відзначено розбіжність в оцінці ефективності та доцільності застосування малоінвазивних методик. В огляді проаналізовано ефективність та можливість використання малоінвазивних методів лікування новоутворень ЩЗ у сучасних умовах.

Епідеміологія

За останні 30 років частота виявлення вузлових утворень ЩЗ (як доброякісних, так і злоякісних) значно зросла. Це зумовлено збільшенням діагностичних можливостей виявлення пухлин (наявністю потужніших апаратів ультразвукової діагностики (УЗД) з чіткою візуалізацією, комп'ютерної томографії). Вузловий токсичний зоб — друга за частотою причина гіпертиреозу в західних країнах (перша — хвороба Грейвса). Серед осіб похилого віку і в регіонах йодного дефіциту вузловий токсичний зоб

є найчастішою причиною тиреотоксикозу [1]. Так, його виявляють у 15—30 % пацієнтів із патологією ЩЗ у США. Поширеність тиреотоксичних станів, спричинених поодинокими вузловими утвореннями ЩЗ, у країнах з йодним дефіцитом становить до 10 % [2].

Вузловий зоб часто трапляється в популяції. Серед жінок поширеність цієї патології в 10 разів більша, ніж у чоловіків [3]. Частота вузлового зоба становить 19 % серед жінок молодого віку і 50—60 % — серед жінок віком понад 50 років.

Вузли виявляють пальпаторно у 5 % жінок та у 1 % чоловіків у регіонах із достатнім забезпеченням йоду. За даними УЗД ЩЗ, частота виявлення вузлових утворень становить від 19 до 67 % [4].

Етіологічні чинники формування утворень щитоподібної залози (етіологія автономності)

Функціональна автономія в ЩЗ найчастіше пов'язана з йодною недостатністю. Описано декілька шляхів патогенезу, але основні генетичні чинники формування патології недостатньо вивчено. Послідовність подій, яка призводить до розвитку функціональної автономності:

- недостатнє надходження йоду з їжею спричиняє зниження рівня вільного тироксину. Це призводить до гіперплазії клітин тиреоїдного епітелію для компенсації дефіциту [5];
- посилена реплікативна активність тиреоцитів спричиняє підвищення ймовірності точкових

мутацій у гені рецептора тиреотропного гормону (ТТГ).

Підвищення активності рецептора до ТТГ може провокувати активність автокринних чинників, що спричиняє подальше зростання і клональну проліферацію. Дослідження останніх років показали, що основна причина підвищеної функціональної активності аденом полягає в мутаціях генів, котрі кодують рецептори до ТТГ. Вузли, які автономно функціонують, можуть спричинити виникнення тиреотоксикозу у 10 % хворих, але найчастіше він виникає тоді, коли розмір вузла перевищує 2,5 см [6]. Соматична точкова мутація, котра активує вироблення рецептора до ТТГ, вперше була описана у функціонуючих аденомах [7].

Інший механізм полягає в мутації в гені, який кодує G-білок, котрий бере участь в активації аденілатциклази і накопиченні циклічної АМФ (цАМФ). Відомо 26 мутацій у 19 ділянках рецептора ТТГ. За даними досліджень, частота мутації гена рецептора ТТГ у гіперфункціонуючих вузлах становить від 8 до 82 %, а мутації Gs- α — 8—75 % [8]. Обидві мутації призводять до постійної активації каскаду цАМФ. Клітини з порушеним каскадом цАМФ продовжують проліферацію, оскільки не пов'язані з інгібіторами рецепторів ТТГ.

Недавні дослідження показали, що у вузлах, які автономно функціонують і не експресують мутантний ген рецептора ТТГ, збільшується вироблення переважно пухлинного білка p53, що посилює апоптоз клітин [9].

Важливе значення для формування токсичного зоба має йодний дефіцит. У разі нестачі йоду функціонально автономні ділянки відіграють адаптаційну роль, забезпечуючи середньофізіологічну концентрацію тиреоїдних гормонів. При збільшенні надходження йоду в організм і великому обсязі функціонально автономних тканин вміст гормонів, особливо T_3 , різко зростає, що призводить до тиреотоксикозу.

Секреція ТТГ гіпофізом регулюється за принципом зворотного зв'язку і залежить від концентрації тиреоїдних гормонів у крові. Розвиток вузла, який автономно функціонує, триває 3—8 років. У пацієнтів з ділянками в тканині залози, котрі автономно функціонують, при підвищеному тривалому вживанні йодидів у сироватці крові підвищується концентрація загального і вільного T_3 пропорційно об'єму функціонуючої тканини. Перевищення нормальних значень цих показників виявляють, якщо об'єм

функціонуючої тканини становить не менше 4—6 мл, що умовно відповідає діаметру аденоми 2,0—2,5 см.

Діагностика вузлових утворень щитоподібної залози

Золотим стандартом діагностики вузлових утворень ЩЗ є тонкоголкава аспіраційна біопсія, яку виконують під ультразвуковим контролем. Ефективність діагностики при комплексному застосуванні цих методів, згідно з даними зарубіжних авторів, становить до 97 %, точність остаточного діагнозу — до 88 % [10]. Тонкоголкава аспіраційна біопсія дає змогу з точністю до 96 % диференціювати доброякісні ураження ЩЗ від злоякісних.

Доброякісні вузли за будовою поділяють на солідні вузли та вузли з кістозною трансформацією. Залежно від функціональної активності вузли можуть бути неактивними, функціонуючими, автономно функціонуючими. Ці морфофункціональні характеристики вузлів мають важливе значення, оскільки є визначальними для вирішення питання про використання малоінвазивних методів лікування.

Гіперфункціональні вузлові утворення ЩЗ піддаються деструктивним методикам лікування. Це пояснюється тим, що вони здатні концентрувати ^{99m}Tc або ^{131}I у великій кількості порівняно із залишковою тканиною ЩЗ, що призводить до пригнічення функції інших відділів ЩЗ. Такі вузлові утворення за рахунок вираженої активності фолікулярного епітелію найбільше піддаються термічному або мікрохвильовому впливу [11].

Методи лікування вузлових утворень щитоподібної залози

Оперативне лікування

Оперативне втручання залишається найтрадиційнішим методом лікування вузлів ЩЗ. Крім основної переваги — повного видалення патологічного вогнища, оперативне втручання має суттєвий недолік — ризик виникнення серйозних післяопераційних ускладнень навіть у соматично здорової людини у вигляді парезів гортані, гіпокальціємії, гіпаратиреозу. Останнім часом широко використовують відеоендоскопічні операції. Їх з успіхом застосовують у країнах Європи при лікуванні пацієнтів з доброякісними вузлами, дифузним токсичним зобом, неускладненими диференційованими злоякісними пухлинами [12]. Кількість таких операцій у деяких центрах досягає тисячі та більше [13]. При цьому частота післяопераційних парезів гортані становить 1,2 %, гіпаратиреозів — 3,6 %, а час перебування в стаціонарі — одна доба.

На думку L. Soylu (2008), виконання оперативного втручання з використанням відеотехніки полегшує ідентифікацію гортанних нервів, що робить операцію безпечнішою. Неможливість консервативної медикаментозної терапії, з одного боку, і недоліки оперативного методу лікування (ризик розвитку післяопераційних ускладнень, неможливість оперативного лікування у хворих з тяжкою супутньою патологією) — з іншого сприяли розробці малоінвазивних методів лікування доброякісних утворень ЩЗ.

Малоінвазивні методи лікування вузлових утворень щитоподібної залози

Під час лікування доброякісних утворень ЩЗ дедалі частіше використовують малоінвазивні перкутанні втручання, котрі дають змогу усунути патологічне вогнище в результаті безпосереднього впливу на нього фізичних (лазер, змінний струм високої частоти) і хімічних (склеротерапія етанолом, тетрацикліном, доксицикліном) чинників, зберігаючи при цьому основну масу гормонопродукувальної тканини ЩЗ (De Bernardi, 2014).

Методи малоінвазивного лікування вузлових утворень ЩЗ можна розподілити на дві групи:

- хімічні (етанол, тетрациклін, тромбовар);
- фізичні (лазерне випромінювання, діатермокоагуляція, заморожування).

Хімічні методи склеротерапії вузлів щитоподібної залози

Відродження ін'єкційного методу лікування захворювань ЩЗ пов'язане з ім'ям L. Livraghi (Італія), який на початку 1990-х років повідомив про успішне використання ін'єкцій етанолу під ультразвуковим контролем для лікування вузлів ЩЗ, які автономно функціонують. Триває пошук ефективнішої речовини для цієї мети.

Завдяки можливостям візуалізації лікарі почали застосовувати різні склерозувальні агенти для лікування вузлів ЩЗ: тетрациклін [14], гідрокси-поліетоксидодекан [15], фібриновану клітковину [16], ОК-432 — препарат, отриманий на основі низьковірulentного штаму пірогенного стрептокока [17]. Однак отримані дані були суперечливими, а результати лікування — нестабільними.

Нині єдиною хімічною речовиною, яку використовують для склеротерапії вузлів ЩЗ, є етанол [18]. Багаторічний досвід застосування етанолдеструкції (у понад 1000 пацієнтів) свідчить про високу ефективність лікування доброякісних вузлових утворень ЩЗ [19].

Методика проведення етанолової склеротерапії для кістозних вузлів щитоподібної залози

Для проведення склеротерапії більшість авторів використовують етанол у високій концентрації — 95 % етанолу [19], M. Bartos зі співавт. [20] — 96 %, K.F.N. Bennedbas зі співавт. [21] — 98 %. При цьому кількість уведеного етанолу варіює в широких межах. Найменша кількість етанолу, використана для лікування, становила 0,63 мл на 1,0 см³ вузла. Більшість авторів дотримувалися правила, запропонованого K. Nakada зі співавт. — вводити етанол доти, доки об'єм введеного спирту не перевищить об'єм вузла [22].

За даними F. Lippi зі співавт. [23], кількість спирту на одну ін'єкцію становить від 1,0 до 8,0 мл. Визначення потрібної кількості ін'єкцій протягом одного курсу і кількості курсів склеротерапії ґрунтувалося на даних клінічного обстеження, дослідження рівня тиреоїдних гормонів і ТТГ, а також на даних сцинтиграфії та сонографії. За наявності у вузлі кістозної порожнини спочатку виконували аспірацію вмісту, а потім — введення спирту [24]. Усі автори проводили ін'єкції етанолу лише після УЗД.

Методики проведення етанолової склеротерапії для вузлів, які автономно функціонують

Основною метою використання етанолової деструкції є досягнення стійкого еутиреозу і пригнічення функції ділянки тиреоїдної тканини, котра не піддається регульовальному впливу ТТГ та стійкій ремісії після консервативного лікування. Результати, отримані різними групами дослідників, свідчать про те, що ін'єкції спирту в тканину гіперфункціонального вузла є ефективним методом усунення тиреотоксикозу [25].

Ускладнення після проведення етанолової склеротерапії

У різних публікаціях дані щодо частоти появи певних ускладнень значно відрізняються. Локальна болючість у місці ін'єкції є найчастішим ускладненням (від 8 до 70—90 % спостережень) [23].

Короткочасний підйом температури тіла після виконання склеротерапії зареєстровано у 1—10 % пацієнтів, за деякими даними, — у 22 % [26]. Парез зворотного гортанного нерва є рідкісним ускладненням. Тривалість порушення рухливості голосової зв'язки різна — від декількох хвилин до декількох місяців. Найчастіше це ускладнення виявляли під час лікування автономно-функціональних вузлів. Виникнення осиплості голосу відзначено у 3,9 % пацієнтів [27].

Деякі дослідники спостерігали виникнення симптомів тиреотоксикозу після проведення склеротерапії. В одному дослідженні явища тиреотоксикозу розвинулися у 38 % пацієнтів, які отримували лікування з приводу автономно-функціональних вузлів. Описано один випадок розвитку тиреотоксичного кризу після введення етанолу. Симптоми тиреотоксикозу виявляються в 1,1 % хворих, транзиторний гіпотиреоз — в 1—3 % випадків, гематоми — в 1,8 % випадків, однак великі крововиливи розвиваються вкрай рідко [28].

Радіочастотна абляція вузлів щитоподібної залози

Методику радіочастотної абляції (РЧА) почали впроваджувати в клінічну практику недавно, тому достовірних відомостей про переваги і недоліки різних систем для проведення цієї процедури немає. Всі виробники систем для РЧА основним завданням вважають «обвуглення» тканин навколо активного електрода, що значно зменшує розмір вогнища абляції тканини. Як джерело енергії використовують генератори змінного струму потужністю 50 або 150 Вт, які працюють на частоті 460 кГц. Для абляції один або два заземлених плоских електроди великої площі фіксують на спині або стегні пацієнта. Кінець голки з електродами вводять у зону запланованої деструкції. Частково висувають електроди, включають генератор, робота якого регулюється відповідно до автоматично заданої програми.

Звичайним алгоритмом абляції є початок роботи генератора на потужності 25 Вт і поступового доведення її до пікової протягом 30—120 с. Програма здійснює моніторинг температури на кінцях висувних електродів і підтримує пікову потужність доти, доки температура в тканинах не почне перевищувати задані параметри (зазвичай між 95 і 105 °C). Хірург спостерігає за показаннями дисплея і, коли задана температура досягнута, висуває електроди на необхідну довжину.

Після повного розгортання електродів програма підтримує температуру в структурі-мішені, регулюючи потужність. У міру зневоднення тканин кількість енергії, необхідної для підтримки температури, знижується. Якщо після завершення циклу абляції показники температури з висунутих електродів перевищують 50 °C протягом 1 хв, це є свідченням успішного виконання процедури [29]. У клініці РЧА зазвичай проводять під місцевою анестезією в поєднанні з використанням седативних препаратів. Для введення голки і контролю за проведенням РЧА найчастіше використовують УЗД,

рідше — комп'ютерну і магнітно-резонансну томографію (КТ і МРТ) [30].

Знеболювання, методи наведення і контролю проведення радіочастотної абляції

Автори не згадують про загальні протипоказання до проведення РЧА, однак звертають увагу на необхідність ретельної оцінки технічної можливості виконання процедури і пов'язаних з нею небезпек. Так, J. P. McGahan зі співавт. (2001), J. D. Dodd (2000), С. Miyabayashi зі співавт. (2005) радять з обережністю ставитися до пухлин, які безпосередньо контактують з великими судинами, зворотними гортанними нервами, через ризик їх термічного ураження. Тому під час доопераційного обстеження рекомендують використовувати не лише УЗД, а і КТ і МРТ для уточнення просторового розташування об'єкта деструкції. Крім того, абляція утворень, які безпосередньо контактують з великими судинами, складніша технічно, оскільки інтенсивний кровотік постійно охолоджує тканини і перешкоджає дотриманню алгоритму проведення РЧА [30].

Що стосується знеболювання при проведенні РЧА, то використання седативних препаратів у поєднанні з місцевою анестезією 1 % лідокаїном у більшості випадків достатньо для її виконання [30]. Однак іноді пацієнти не можуть переносити втручання під місцевою анестезією, і тоді показано використання загального знеболювання, зазвичай короткого внутрішньовенного наркозу.

Для оцінки ефективності проведеної абляції використовують динамічний ультразвуковий контроль з визначенням інтенсивності кровотоку в деструктивній ділянці ЩЗ. Після абляції гормонально активних утворень слід визначити вміст гормонів після проведення маніпуляції [30].

Ефективність радіочастотної абляції

При визначенні ефективності радіочастотної деструкції автономно функціонального вузла оцінюють два критерії — нормалізацію тиреоїдного статусу і зменшення об'єму вузла. В середньому до 28 % вузлів невеликого розміру зникають після проведення РЧА. Зменшення розміру вузла починається з моменту деструкції і триває протягом першого року після виконання процедури [31].

М. Deandrea повідомив, що у 24 % пацієнтів тиреоїдний статус повністю нормалізувався, у решти — зменшився рівень тиреоїдних гормонів. У 53 % пацієнтів з токсичними аденомами відзначено стійку нормалізацію тиреоїдного статусу протягом двох років спостереження [32].

Ускладнення, котрі виникають при проведенні радіочастотної абляції

Після РЧА можуть виникнути больовий синдром, гематоми, шкірні опіки, зміни голосу, симптоми транзитного тиреотоксикозу, гіпотиреоз, набряк шиї, підвищення температури. Оскільки РЧА виконують без загальної анестезії, ризик наркозу відсутній, що дає змогу застосовувати цей метод у пацієнтів з тяжкою супутньою патологією та в осіб похилого віку.

Карцинома щитоподібної залози. Патогенетичні механізми розвитку злоякісних утворень щитоподібної залози

Рак ЩЗ є поширеним ендокринним злоякісним захворюванням, частка якого в структурі загальної епідеміології захворювань ЩЗ в останні десятиліття швидко збільшується [33]. У США в 2000—2009 рр. зареєстровано середньорічне зростання захворюваності на рак ЩЗ на 6,6 %, що є найвищим показником серед онкологічних захворювань [34]. Незважаючи на те, що рівень смертності від раку ЩЗ є відносно низьким, швидкість рецидиву або персистенції захворювання висока, що пов'язано зі збільшенням випадків недо лікування пацієнтів [35].

Звичайна хірургічна тиреоїдектомія із різновидами дисекції та сеансами радіойодтерапії не завжди дає бажані результати лікування. Прогрес у розумінні молекулярного патогенезу раку ЩЗ сприятиме розробці ефективніших стратегій лікування. Це стосується ідентифікації молекулярних змін, зокрема генетичних та епігенетичних змін сигнальних шляхів, таких як RAS—RAF—MEK—MAPK—ERK (шлях MAPK) і PI3K—AKT, який є чинником, котрий забезпечує генетичну стабільність ракових клітин [36].

Полігенетичні зміни при раку щитоподібної залози

Виявлено численні генетичні зміни, які відіграють провідну роль у пухлинному генезі різних пухлин ЩЗ. Найвідоміший приклад — мутація *BRAF* поперечної точки T1799A, яка призводить до експресії мутантного білка *BRAF*^{V600E} і конститутивної активації серин-треонінкіназного каскаду змін [37, 38].

Мутація *BRAF*^{V600E} відбувається приблизно у 45 % випадків раків ЩЗ. Декілька рідкісних типів мутацій *BRAF* виявлено у злоякісних пухлинах ЩЗ. Вони переважно впливають на нуклеотиди навколо кодо-на 600 і конститутивно активують *BRAF*-кіназу [39].

Багатоцентрове дослідження, проведене М. Xing зі співавт., продемонструвало сильний зв'язок *BRAF*^{V600E} з агресивністю диференційованого раку ЩЗ, зокрема зі збільшенням ризику рецидиву захво-

рування [40]. Поширеними мутаціями раку ЩЗ є мутації RAS. RAS перебуває в активному стані, коли він пов'язаний з GTP. Власна GTP-аза RAS гідролізує GTP і переводить RAS у неактивний стан, припиняючи сигналізацію RAS. Мутації RAS спричиняють втрату активності GTP-ази, блокуючи RAS у конститутивно активному GTP-стані.

Існують три ізоформи RAS: HRAS, KRAS і NRAS, остання переважно зазнає мутацій при пухлинах ЩЗ, включаючи кодони 12 і 61. Хоча RAS є класичним подвійним активатором шляхів MAPK і PI3K—AKT, мутації RAS, імовірно, активують здебільшого шлях PI3K—AKT при пухлинах ЩЗ. На це вказують дослідження з переважною асоціацією мутацій RAS з фосфорилуванням AKT у разі злоякісних утворень ЩЗ [41].

Прямі докази отримано в трансгенних дослідженнях на мишах, в яких умовна фізіологічна експресія мутантного гена KRAS у ЩЗ не могла трансформувати тиреоїдні клітини, але паралельна експресія генів *KRAS* і делеція *Pten* спричиняли швидке виникнення агресивного фолікулярного раку ЩЗ [42].

До інших важливих генів, які зазнають мутації при злоякісних пухлинах ЩЗ, належать *CTNNB1* (кодує β-катенін), *ALK* (кодує ізоцитратдегідрогеназу 1, анапластичну лімфомакіназу) та *EGFR* (кодує рецептор епідермального фактора росту) [42—44]. Переважне виникнення цих мутацій при диференційованих раках ЩЗ та анапластичних карциномах, які є найбільш агресивними тиреоїдними раками, свідчить про те, що вони можуть відігравати певну роль у прогресуванні та агресивності раку ЩЗ.

Знання патогенетичних механізмів розвитку раку ЩЗ дає змогу використовувати малоінвазивні методи для лікування диференційованих форм раку ЩЗ невеликого розміру та без наявності метастазів. Такі дослідження проводяться.

Використання малоінвазивних методик у лікуванні карциноми щитоподібної залози

В одному із досліджень, виконаному в Китаї у 2019 р., застосовано одноволоконну лазерну термоабляцію метастатично уражених поодиноким лімфатичних вузлів папілярного раку ЩЗ. Показаннями до виконання процедури були метастатично уражені лімфатичні вузли розміром до 10 мм. Через 12 міс клінічного та лабораторного спостереження середній об'єм лімфатичних вузлів зменшився з $(3,85 \pm 0,64)$ до $(1,1 \pm 0,37)$ мл. Середній коефіцієнт зменшення об'єму (VRR), розрахований за формулою $((\text{початковий об'єм} - \text{кінцевий об'єм}) \cdot 100 \%) :$

початковий об'єм), становив $(72,0 \pm 5,8) \%$. Повністю зникли абляційні зони, а абляційні зони, які збереглися, являли собою невеликі гіперехогенні ділянки, котрі більше були схожі на рубцеві структури [46].

Лікування папілярних мікрокарцином (до 10 мм) ЩЗ описане L. Zhang зі співавт. (2018). Автори провели дослідження за участю 64 пацієнтів із папілярним раком ЩЗ. Виявлено дві неповні абляції, котрі потребували повторного проведення процедури. Середній найбільший діаметр пухлини зменшився з $(4,6 \pm 1,5)$ до $(0,6 \pm 1,3)$ мм ($p < 0,05$), а середній об'єм становив $(41,0 \pm 40,4)$ мм і був меншим порівняно з вихідним на $(1,8 \pm 6,7)$ мм ($p < 0,05$) [46].

ВИСНОВКИ

На підставі світового досвіду можна стверджувати про високу ефективність малоінвазивних методів лікування доброякісних новоутворень щитоподібної залози. Впровадження лазерної термокоагуляції в практику лікування папілярних мікрокарцином щитоподібної залози має великі перспективи, оскільки є ефективним методом, який має низку переваг над традиційними методами лікування злоякісних утворень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці цієї статті.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Giesecke P, Rosenqvist M, Frykman V, et al. Increased cardiovascular mortality and morbidity in patients treated for toxic nodular goiter compared to Graves' disease and nontoxic goiter. *Thyroid*. 2017;27(7):878-85.
- Kaminskyi OV, Pankiv VI, Pankiv IV, Afanasyev DE. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi region (pilot project). *Problems of radiation medicine and radiobiology*. 2018;23:442-51. Doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.
- Delange F. Iodine deficiency. In: Draverman L.E., Utiger R.D., Werner & Ingbars the thyroid. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000:295-316.
- Wahl RA, Rimpl I, Saalabian S, Schabram J. Differentiated operative therapy of thyroid autonomy (Plummer's disease). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1998;106(4):78-84.
- Serim BD, Korkmaz U, Can U, Altun GD. Intrathoracic toxic thyroid nodule causing hyperthyroidism with a multinodular normal functional cervical thyroid gland. *Indian J Nucl Med*. 2016;31(3):229-31.
- Lado-Abeal J, Palos-Paz F, Perez-Guerra O, et al. Prevalence of mutations in TSHR, GNAS, PRKAR1A and RAS genes in a large series of toxic thyroid adenomas from Galicia, an iodine deficient area in NW Spain. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):623-31. doi: 10.1530/EJE-08-0313.
- Parma J, Duprez L, Van Sande J, et al. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gsa genes as a cause of toxic thyroid adenomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;82(8):2695-701.
- Führer D, Holzapfel HP, Wonerow P, Scherbaum WA, Paschke R. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(11):3885-91.
- Samuels-Lev Y, O'Connor DJ, Bergamaschi D, et al. ASPP proteins specifically stimulate the apoptotic function of p53. *Mol Cell*. 2001;8(4):781-94.
- Horvath L, Kraft M. Evaluation of ultrasound and fine-needle aspiration in the assessment of head and neck lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276:2903-11. DOI: 10.1007/s00405-019-05552-z
- Parma J, Duprez L, Van Sande J, et al. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gsa genes as a cause of toxic thyroid adenomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;82(8):2695-701.
- Maeda S, Uga T, Hayashida N, et al. Video-assisted subtotal or near total thyroidectomy for Graves' disease. *Br J Surg*. 2006;93(1):61-6.
- Miccoli P, Materazzi G, Baggiani A, Miccoli M. Mini-invasive videoassisted surgery of the thyroid and parathyroid glands: A 2011 update. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(6):473-80.
- Hegedus L, Hansen JM, Karstrup S, Torp-Pedersen S, Juul N. Tetracycline for sclerosis of thyroid cysts. A randomized study. *Arch of Int Med*. 1988;148(5):116-18.
- Zbranca E, Mogos V, Vulpoi C, et al. Fine needle puncture-method of treatment in nodular pathology of the thyroid. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1996;57(5):433-7.
- Sandrock D, Steinroder M, Emrich D. Fibrin agglutination of thyroid gland cysts after fine needle puncture. *Dtschmed Wochenschr*. 1993;118(1-2):1-5.
- Chang HS, Yoon JH, Chung WY, Park CS. Sclerotherapy with OK432 for recurrent cystic thyroid nodule. *Yonsei Med. J*. 1998;39(4):367-71.
- Andjelković Z, Kuzmić-Janković S, Pucar D, Tavcar I, Dragović T. Possibilities of nontoxic autonomous thyroid nodules treatment by percutaneous ethanol injection. *Vojnosanit Pregl*. 2011;68(9):767-73.
- Monzani F, Caraccio N, Basolo F, et al. Surgical and pathological changes after percutaneous ethanol

- injection therapy of thyroid nodules. *Thyroid*. 2008;10(12):1087-92.
20. Bartos M, Kuzdak K, Kukulsky K, Narebsky J, Pomorsky L. Treatment of solitary toxic thyroid nodules with the use of percutaneous ethanol injections. *Wiad Lek*. 2000;53(1-2):22-9.
21. Bennedbask FN, Nielsen LK, Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *Journal Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):830-5.
22. Nacada K, Katoh C, Kanegae K, Tsukamoto E. et al. Percutaneous ethanol therapy for autonomously functioning thyroid nodule. *Ann. Nucl. Med*. 1996;10(2):171-6.
23. Lippi F, Ferrari C, Manetti L, et al. and the multicenter study group. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: Results of an Italian multicenter study. *J. Clin. Endocrin. Metab*. 1996;81(9):3261-4.
24. Zingrello M, Torlontano M, Ghiggi MR, et al. Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules. *Thyroid*. 1996;6(5):403-8.
25. Angelini F, Nacamulli D, De Vido D, Peruzi F, Semisa M. Treatment of hot thyroid nodule with percutaneous ethanol injection: indication, complications, and prognostic factors. *Radiol Med (Torino)*. 1996; 91(6):774-80.
26. Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV, Casolaro A, Monzani F. Ten years' experience with percutaneous ethanol injection for the treatment of benign thyroid nodules. International and intra-operative ultrasonography, update: American college of surgeons. Italian national chapter (conference). Pisa, 2002:30-3.
27. Shumm-Draeger PM. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection in treatment of autonomous thyroid nodules – a review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106(4):59-62.
28. Goletti O, Monzani F, Lenziardi M, et al. Cold thyroid nodules: a new application of percutaneous ethanol injection treatment. *J Clin Ultrasound*. 1994;22:175-8.
29. Huh JY, Baek JH, Choi H, Kim JK, Lee JH. Symptomatic benign thyroid nodules: efficacy of additional radiofrequency ablation treatment session-prospective randomized study. *Radiology*. 2012;263(3):909-16.
30. Fuller CW, Nguyen SA, Lohia S, Gillespie MB. Radiofrequency ablation for treatment of benign thyroid nodules: systematic review. *Laryngoscope*. 2014;124(1):346-53.
31. Jeong WK, Baek JH, Rhim H, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *Eur Radiol*. 2008;18(6):1244-50.
32. Baek JH, Lee JH, Sung JY, et al. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US guided radiofrequency ablation: a multicenter study. *Radiology*. 2012;262(1):335-42.
33. Jemal A, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69-90.
34. Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute. 2012.
35. Voloshyn OI, Prysiashniuk IV, Voloshyna LO, Pankiv IV. Contemporary environmental pollutants and their negative effects on the thyroid gland. *Mizhnarodnij endokrinologichnij zhurnal*. 2019;15(7):62-8. DOI: 10.22141/2224-0721.15.7.2019.186060. (in Ukrainian)
36. Cohen Y, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:625-7.
37. Soares P, et al. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of TC. *Oncogene*. 2003;22:4578-80.
38. Kimura ET, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63:1454-7.
39. Hou P, Liu D, Xing M. Functional characterization of the T1799-1801del and A1799-1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer. *Cell Cycle*. 2007;6:377-9.
40. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev*. 2007;28:742-62.
41. Abubaker J, et al. Clinicopathological analysis of papillary thyroid cancer with PIK3CA alterations in a Middle Eastern population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:611-8.
42. Miller KA, et al. Oncogenic Kras requires simultaneous PI3K signaling to induce ERK activation and transform thyroid epithelial cells in vivo. *Cancer Res*. 2009;69:3689-94.
43. Garcia-Rostan G, et al. Frequent mutation and nuclear localization of β -catenin in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 1999;59:1811-5.
44. Murugan AK, Bojdani E, Xing M. Identification and functional characterization of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutations in thyroid cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393:555-9.
45. Murugan AK, Xing M. Anaplastic thyroid cancers harbor novel oncogenic mutations of the ALK gene. *Cancer Res*. 2011;71:4403-11.

46. Zhang L, Zhou W, Zhan W, et al. Percutaneous laser ablation of unifocal papillary thyroid microcarcinoma: Utility of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in assessing local therapeutic response. *World J Surg.* 2018;42:2476.

РЕЗЮМЕ

Використання малоінвазивних методів лікування новоутворень щитоподібної залози

О. В. Мазур, В. О. Паламарчук

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Останніми роками спостерігається стрімкий розвиток і впровадження в клінічну практику малоінвазивних методів лікування вузлових утворень щитоподібної залози. Особливо виправдане використання останніх для лікування доброякісних вузлових утворень щитоподібної залози, які супроводжуються тиреотоксичним станом. Частота виявлення вузлових утворень постійно зростає. Це пов'язано насамперед із поліпшенням якості діагностичної апаратури. Вузловий токсичний зоб є причиною тиреотоксикозу у 15—30 % пацієнтів із патологією щитоподібної залози у США. Частота тиреотоксичних станів, спричинених поодинокими вузловими утвореннями щитоподібної залози, у країнах з йодним дефіцитом становить близько 10 %. Частота вузлового зоба становить 19 % серед жінок молодого віку і 50—60 % — серед жінок віком понад 50 років. З огляду на високі статистичні показники, необхідно вирішити проблему лікування вузлових утворень з мінімальною втратою якості життя пацієнта і задовільними косметичними результатами. Використання малоінвазивних методик може допомогти в цьому, оскільки ефективність радіочастотної та етанолової абляції, лазерної термокоагуляції висока. Зазначені методики широко використовують у світі. Проведено багато досліджень для того, щоб переконатись в їх ефективності. Деякі автори описують позитивний ефект при лікуванні поодиноких метастазів папілярного раку щитоподібної залози (до 10 мм) та виражений клінічний і лабораторний ефект після проведення лазерної термокоагуляції у разі папілярних мікрокарцином. В огляді висвітлено лікування доброякісних і злоякісних утворень щитоподібної залози за допомогою малоінвазивних методик з урахуванням світового наукового досвіду.

Ключові слова: папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози, лазерна термокоагуляція, радіочастотна абляція, етанолова абляція.

РЕЗЮМЕ

Использование малоинвазивных методов лечения новообразований щитовидной железы

О. В. Мазур, В. А. Паламарчук

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

В последние годы наблюдается стремительное развитие и внедрение в клиническую практику малоинвазивных методов лечения узловых образований щитовидной железы. Особенно оправдано использование последних для лечения доброкачественных узловых образований щитовидной железы, сопровождающихся тиреотоксическим состоянием. Частота выявления узловых образований постоянно растет. Это связано прежде всего с улучшением качества диагностической аппаратуры. Узловой токсический зоб является причиной тиреотоксикоза у 15—30 % пациентов с патологией щитовидной железы в США. Частота тиреотоксических состояний, вызванных редкими узловыми образованиями щитовидной железы, в странах с йодным дефицитом составляет около 10 %. Частота узлового зоба составляет 19 % среди женщин молодого возраста и 50—60 % — среди женщин старше 50 лет. Учитывая высокие статистические показатели, необходимо решить проблему лечения узловых образований с минимальной потерей качества жизни пациента и удовлетворительными косметическими результатами. Использование малоинвазивных методик может помочь в этом, поскольку эффективность радиочастотной и этаноловой абляции, лазерной термокоагуляции высока. Упомянутые методики широко используют в мире. Проведено много исследований для того, чтобы убедиться в их эффективности. Некоторые авторы описывают положительный эффект при лечении единичных метастазов папиллярного рака щитовидной железы (до 10 мм) и выраженный клинический и лабораторный эффект после проведения лазерной термокоагуляции в случае папиллярных микрокарцином. В обзоре освещено лечение доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы с помощью малоинвазивных методик с учетом мирового научного опыта.

Ключевые слова: папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, лазерная термокоагуляция, радиочастотная абляция, этаноловая абляция.

SUMMARY

Use of minimally invasive methods of treatment of neoplasms of the thyroid gland

O. Mazur, V. Palamarchuk

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

In recent years, there has been a rapid development and the introduction into clinical practice of minimally invasive methods of treatment of thyroid nodules. Particularly justified is the use of the latter for the treatment of benign thyroid nodules, which are accompanied by thyrotoxicity. The prevalence of nodal formations is constantly increasing. This is primarily due to the improvement of the quality of the diagnostic equipment. Nodal toxic goiter is the cause of thyrotoxicosis in 15—30 % of patients in the United States with thyroid pathology. The prevalence of thyrotoxic conditions caused by single thyroid nodules

in iodine deficient countries is up to 10 %. The prevalence of nodular goiter is 19 % among young women and up to 50—60 % among women over 50 years. Given the statistics, the question now arises of solving the problem of treatment of nodal formations with minimal losses in terms of quality of life of the patient, and from cosmetic perspectives. Therefore, using minimally invasive techniques can solve these problems. After all, the effectiveness of such techniques, in the form of radiofrequency and ethanol ablation, laser thermal coagulation is quite high. These techniques are widely used in the world, enough research has been done to prove the its effectiveness. Some sources describe a positive effect in the treatment of single metastases of papillary thyroid cancer (up to 10 mm) and a pronounced clinical and laboratory effects after laser thermal coagulation in cases of papillary microcarcinoma. This literature review reveals the basic concepts of the treatment of benign and malignant thyroid gland tumors with minimally invasive techniques based on world scientific experience.

Key words: papillary thyroid microcarcinoma, laser thermal coagulation, radiofrequency ablation, ethanol ablation.

Дата надходження до редакції 22.05.2020 р.