

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КРУПИНОВА Юлия Александровна

Предоперационная диагностика рака околощитовидных желез и
прогнозирование его рецидива с использованием математического
моделирования и молекулярно-генетических параметров

3.1.19 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН
Мокрышева Н.Г.

Москва, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. История.....	10
1.2. Определения и классификация	12
1.3. Эпидемиология.....	16
1.4. Этиология и патогенез развития злокачественных новообразований ОЩЖ ..	19
1.5. Клиническая картина и принципы дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований ОЩЖ	56
1.6. Морфологические характеристики новообразований ОЩЖ	59
1.7. Стадирование рака ОЩЖ.....	66
1.8. Прогноз пациентов с карциномой ОЩЖ.....	69
РЕЗЮМЕ	70
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	71
2.1. Материалы.....	71
2.2. Методы	81
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	96
3.1. Сравнительная характеристика клинических, демографических и лабораторно- инструментальных показателей пациентов с карциномами, АА и аденомами ОЩЖ по данным регистра пациентов с ПГПТ. Раздел I.....	96
3.2. Сравнительная характеристика клинических, демографических и лабораторно- инструментальных показателей пациентов с карциномами, АА и аденомами ОЩЖ и разработка математической модели дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ. Раздел II	102
3.3. Морфологическая и ИГХ-характеристика новообразований ОЩЖ	129
3.4. Результаты высокопроизводительного параллельного секвенирования (next- generation sequencing, NGS).....	146

3.5. Сравнительный анализ профиля циркулирующих миРНК в сыворотке крови у пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями ОЩЖ	166
3.6. Лечение и оценка прогноза пациентов с карциномой ОЩЖ	173
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	186
4.1. Предоперационная дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ	180
4.2. Морфологическая и ИГХ-характеристика новообразований ОЩЖ	180
4.3. Молекулярно-генетическое исследование	186
4.4. Анализ профиля циркулирующих миРНК в сыворотке крови у пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями ОЩЖ.....	193
4.5. Прогноз пациентов с раком ОЩЖ	198
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	203
ВЫВОДЫ	205
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	197206
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	207
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	200209

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак околощитовидной железы (ОЩЖ) – редкое злокачественное новообразование с клинически агрессивным течением, распространенность которого около 0,005% среди всех карцином, а заболеваемость составляет 0,015 на 100 тыс. населения. В среднем рак ОЩЖ является причиной первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) менее чем в 1% случаев, при этом есть данные о более высокой распространенности (до 8%). Согласно 16-летнему наблюдению SEER с включением 234 пациентов с карциномой ОЩЖ, зафиксировано увеличение заболеваемости на 60% (с 3,58 на 10 млн населения в 1988–1991 гг. до 5,73 в 2000–2003 гг., или 0,05 в период с 1988 по 2003 г.). Тенденция к росту распространенности в мире в целом и в России в частности может быть связана как с повышением интереса к данной проблеме и совершенствованием методов диагностики, так и с истинным изменением ситуации.

Диагностика рака ОЩЖ часто представляет собой сложную задачу. Несмотря на то, что для пациентов с карциномой характерно более агрессивное течение ПГПТ с выраженным повышением уровня интактного паратгормона (иПТГ) и кальция в крови по сравнению с доброкачественными новообразованиями, в настоящее время маркеров предоперационной диагностики нет.

Методом выбора лечения остается резекция опухоли со смежными тканями. Основная цель расширенного объема хирургического вмешательства – избежать разрыва капсулы карциномы во время операции, что является неблагоприятным прогностическим фактором последующего рецидива заболевания. Минимальный объем операции при подозрении на рак ОЩЖ должен включать, помимо резекции самой железы, удаление прилежащей доли щитовидной железы (ЩЖ) и окружающей клетчатки, а также любой спаянной с опухолью ткани. По результатам последних ретроспективных исследований профилактическая лимфодиссекция не влияет на выживаемость, при этом сопряжена с риском

развития операционных осложнений. Ввиду сложности дооперационной диагностики злокачественного новообразования ОЩЖ большое значение имеет опыт хирурга, который может заподозрить карциному во время операции и провести необходимый объем первичного хирургического вмешательства.

Прогноз пациентов с раком ОЩЖ считается относительно благоприятным ввиду медленного опухолевого роста. Рецидивы развиваются в среднем в 50% случаев, треть метастазов поражают регионарные лимфатические узлы, в 25% случаев развиваются отдаленные метастазы в легкие (40%), печень (10%), кости, реже плевру, перикард, поджелудочную железу и головной мозг. Пятилетняя выживаемость составляет 76-85%, десятилетняя – от 49 до 77%. В случае уже развившихся метастазов карциномы ОЩЖ пятилетняя выживаемость снижается до 50%. Основная причина смерти связана не с опухолевой нагрузкой, а с осложнениями гиперкальциемии вследствие гормональной гиперпродукции иПТГ вторичными очагами.

Классификация опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (4-е издание, 2017 г.) выделяет две категории новообразований ОЩЖ: аденому и рак. Аденома ОЩЖ – доброкачественное новообразование, которое может состоять из главных клеток, онкоцитов или «переходных» онкоцитов или иметь смешанный клеточный состав. Согласно критериям экспертов ВОЗ, к карциномам ОЩЖ следует относить новообразования с достоверными признаками инвазивного роста в прилежащие структуры (ЩЖ, мягкие ткани, сосуды капсулы и/или окружающих тканей, периневральные пространства) и/или с наличием документированных метастазов.

Атипичические аденомы (АА) ОЩЖ – опухоли, в которых отсутствуют достоверные признаки инвазивного роста, но есть морфологические изменения, подозрительные в отношении злокачественности. Какое именно количество критериев необходимо для постановки диагноза «атипичическая аденома ОЩЖ», экспертами четко не определено, в связи с этим на сегодняшний день эти новообразования остаются самой спорной группой. Классификация опухолей

эндокринных органов ВОЗ не выделяет атипическую аденому в отдельную группу новообразований ОЩЖ и относит их к вариантам аденом. Указано, что большинство пациентов с данным диагнозом имеют хороший клинический прогноз, хоть и требуют более прицельного и длительного динамического наблюдения. В настоящее время опубликовано небольшое количество исследований с неоднозначными результатами, посвященных прогнозу данной когорты больных.

Представлено многоцентровое, сравнительное исследование клинимоρφологических особенностей и прогноза течения рака, атипической аденомы и аденомы ОЩЖ.

Разработка эффективных способов предоперационной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ, определение неблагоприятных прогностических факторов течения заболеваний и показаний к исключению наследственной формы заболевания представляется актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования

Карциномы и АА ОЩЖ активно изучаются в различных медицинских центрах мира. Однако на сегодняшний день существует лишь небольшое количество зарубежных исследований, посвященных разработке предоперационных способов определения групп повышенного риска наличия рака ОЩЖ и АА, а их результаты неоднозначны. В России подобные исследования не проводились. Циркулирующие микроРНК (миРНК) у пациентов с карциномой ОЩЖ ранее не исследовались. Также до конца не определены критерии необходимости рутинного молекулярно-генетического исследования в этих группах пациентов.

Цель исследования

Определить молекулярно-генетические и клинические особенности пациентов с карциномой и АА ОЩЖ, разработать метод предоперационной

диагностики рака ОЩЖ, выделить факторы неблагоприятного течения заболевания.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать клинические особенности пациентов с карциномой и АА ОЩЖ.
2. Разработать неинвазивный способ предоперационной дифференциальной диагностики рака и АА с доброкачественными новообразованиями ОЩЖ.
3. Определить диагностическую ценность циркулирующих миРНК в дифференциальной диагностике рака и аденомы ОЩЖ.
4. Оценить диагностическую ценность утраты экспрессии парафибромина для выявления у пациента герминальной мутации в гене *CDC73*.
5. Определить неблагоприятные факторы развития рецидива рака ОЩЖ.

Научная новизна

Впервые в России проведена сравнительная характеристика пациентов с карциномой и АА, оценка прогноза течения рака ОЩЖ. Впервые в мире разработан неинвазивный способ предоперационной дифференциальной диагностики злокачественных новообразований и АА с доброкачественными новообразованиями ОЩЖ с помощью логит-регрессионного анализа. Впервые в России проведена оценка прогноза течения рака ОЩЖ. Впервые в мире проведен анализ циркулирующих миРНК в сыворотке у пациентов с раком ОЩЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов исследования разработан способ дифференциальной диагностики, позволяющий выделить группу пациентов с повышенным риском наличия рака ОЩЖ и планировать расширенный объем хирургического вмешательства (*en bloc*). По результатам иммуногистохимического (ИГХ) исследования установлено, что пациентам с наличием экспрессии парафибромина как в первичной опухоли, так и в метастазах рака ОЩЖ можно исключить наличие герминальной мутации в гене *CDC73* с вероятностью от 91% до 100%.

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с карциномами и АА характерно более агрессивное течение ПГПТ, чем для пациентов с аденомой ОЩЖ.
2. Разработанный неинвазивный способ предоперационной дифференциальной диагностики карцином, АА и аденом ОЩЖ позволяет с высокой вероятностью исключать диагноз карциномы (от 99% до 100%) и АА (от 100% до 100%) и планировать необходимый объем хирургического вмешательства.
3. CRT (cycle relative threshold) циркулирующей миРНК-342-3p в сыворотке крови более 27,5 может служить способом исключения аденомы ОЩЖ.
4. Чувствительность потери экспрессии парафибромина при ИГХ-исследовании для оценки наличия у пациента герминальной мутации в *CDC73* составляет 100%, специфичность 90%.
5. У пациентов с раком ОЩЖ и герминальной мутацией в гене *CDC73* повышается частота развития рецидива.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены и используются в отделениях Института Клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Полученные результаты были использованы при составлении клинических рекомендаций «Первичный гиперпаратиреоз» (2020 г.).

Апробация полученных результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 26 октября 2021 года на расширенной межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты работы представлены в виде устных докладов на международных конгрессах: 20th European Congress of Endocrinology (Barcelona, Spain, 2018); 21th European Congress of Endocrinology (Lyon, France, 2019); 23th European Congress of Endocrinology (online), 2021 (удостоена премии «Young Investigator Award»). На всероссийских конгрессах: III Всероссийский эндокринологический конгресс с

международным участием (Москва, 2017 г.); VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019 г.); I Всероссийская конференция с международным участием «Патология околощитовидных желез: современные алгоритмы диагностики и лечения» (Москва, 2019 г.); XXIX Российский симпозиум по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения» (Казань, 2019 г.); VI симпозиум «Нестандартные ситуации в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей» (Москва, 2020 г.); IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021 г.).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 18 печатных работ, из них статей в иностранных журналах – 3; в отечественной литературе – 7; включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций – 5.

Патент

На разработанный «Способ неинвазивной дифференциальной диагностики новообразований околощитовидных желез» получен патент (RU2755931C1, дата публикации 2021-09-23).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 245 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, главы с обсуждением результатов и заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 53 рисунками. Список использованной литературы включает 349 источников: 8 отечественных и 341 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История

В XIX в. наблюдался расцвет эндокринологии как клинической науки. Фундаментальные открытия в медицине, новые подходы к диагностике и лечению повышали интерес к изучению и этого молодого направления. В такой быстро развивающийся, захватывающий период научных открытий околощитовидным железам (ОЩЖ) уделялось незаслуженно мало внимания. Ввиду уникальных анатомических особенностей их длительное время рассматривали в качестве придатков щитовидной железы, не оказывающих большого влияния на весь организм [1]. Сейчас эти железы признаны жизненно важным органом у человека. Вместе с тем путь к этому осознанию был долгим, а понимание регуляции кальций-фосфорного обмена в организме и признание главной в нем роли паратиреоидного гормона (ПТГ) происходило на протяжении всего XIX и начала XX века.

История открытия ОЩЖ началась с работы Ричарда Оуэна (Richard Owen, 1804–1892) – одного из выдающихся ученых Англии того времени. Занимая должность куратора Музея естествознания Королевского колледжа хирургов Англии (Royal College of Surgeons) в возрасте 23 лет, Оуэн принял предложение от Лондонского зоопарка исследовать тело умершего в ноябре 1849 г. индийского носорога. Он обнаружил железу весом 8 г и описал ее как «небольшое компактное желтое железистое тело в шее носорога, прилегающее к щитовидной железе». Гистологическое исследование нового органа тогда не проводилось. Оуэн представил свою находку на собрании Зоологического общества в Лондоне 12 февраля 1852 г., а опубликовал результаты труда лишь в 1862 г. в «Философских трудах Королевского общества» («Philosophical Transactions of the Royal Society» – научный журнал, издаваемый Лондонским королевским обществом) [2]. Обнаруженная Оуэном ОЩЖ носорога до сих пор хранится в коллекции Королевского колледжа хирургов в Лондоне, так же, как и картина этого носорога [3].

В 1852 г., в год презентации открытой железы Оуэном, в Швеции (в Стокгольме) родился Ивар Виктор Сандстрем (Ivar Viktor Sandstrom, 1852–1889), который внес большой вклад в историю изучения нового органа. В 1877 г., будучи студентом-медиком и научным ассистентом профессора факультета анатомии Уппсальского университета Эдварда Класена, а также исполняющим обязанности прозектора, он обнаружил «эпителиальные тельца овальной формы, тесно прилегающие к задней поверхности долей щитовидной железы» у собак. В дальнейшем Сандстрем идентифицировал их у кошек, кроликов, быков и лошадей, а также в результате 50 человеческих аутопсий [4]. Он детально описал размер желез, их расположение и кровоснабжение, гистологические характеристики, а также дал название этим образованиям – «околощитовидные железы» (*glandulae parathyroideae*). На момент открытия Сандстрем не имел представления об их патофизиологии и, так же как многие его современники, представлял ОЩЖ лишь участками малодифференцированной паренхимы щитовидной железы, еще не претерпевшей соответствующих изменений в процессе онтогенеза. Несмотря на подробное анатомическое описание ОЩЖ, их функциональные свойства оставались неизвестными еще длительное время.

Первым, кто систематизировал характерные поражения костной ткани при гиперпаратиреозе, стал профессор патологии Страсбургского университета Фредерик Даниель фон Реклингхаузен (Friedrich van Recklinghausen, 1833–1910) [5]. Как и многие эксперты того времени, он ошибочно предполагал, что развитие опухолей желез – это компенсаторные изменения в ответ на патологию костной ткани, в качестве лечения которой предлагали введение экстракта ОЩЖ. Несмотря на то, что сам ученый заблуждался в причинно-следственной связи костных изменений и ОЩЖ, синдром был именован в его честь [6].

Впервые осознанное и целенаправленное удаление опухоли ОЩЖ с целью лечения болезни Реклингхаузена было произведено только 30 июля 1925 г. австрийским хирургом Феликсом Мандлем (Felix Mandl, 1892–1957) из Университетской хирургической клиники Вены. Мандл удалил измененную нижнюю левую (размером 2,1×1,5×1,2 см) ОЩЖ, а также идентифицировал три

нормальные железы. По описанию гистологического исследования удаленной ОЩЖ, опухоль, вероятнее всего, соответствовала «атипичной аденоме с неопределенным злокачественным потенциалом» [7].

Первое наблюдение карциномы ОЩЖ было описано в 1904 г. швейцарским хирургом Фрицем де Кервейном (Fritz de Quervain, 1868–1940). Он сообщил о клиническом случае пациента 64 лет с большим объемным образованием ОЩЖ, который скончался от локальных рецидивов и метастазов нефункционирующей карциномы в легкие [8]. Спустя 29 лет французские врачи Сентон (Sainton P.) и Милло (Milot J.) описали пациента с гормонально активными метастазами рака ОЩЖ [9]. В 1938 г. Армстронг (Armstrong H.) описал другого пациента с метастазами рака ОЩЖ и гиперкальциемией [10], а в 1968 г. Холмс (Holmes E.C.) с коллегами опубликовали обзор 50 случаев карцином ОЩЖ, зафиксированных в литературе на тот момент [11]. С момента первого описания рака ОЩЖ прошло больше столетия, однако до сих пор не разработанными остаются как алгоритмы предоперационной диагностики, так и принципы ведения пациентов с данной патологией.

1.2. Определения и классификация

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии ОЩЖ. ПГПТ в 85-90% случаев обусловлен солитарной аденомой ОЩЖ, в 5-10% случаев – множественными аденомами или гиперплазией нескольких/всех ОЩЖ; раком ОЩЖ в среднем в 1%. В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим, около 5-10% составляют наследственные формы, которые проявляются изолированной патологией ОЩЖ или протекают в сочетании с другими компонентами генетически детерминированных синдромов [12]. ПГПТ проявляется полиорганными нарушениями различной степени выраженности и, как следствие, может приводить к существенному снижению качества жизни, инвалидизации

пациентов, повышенному риску преждевременной смерти [13]. Другие формы гиперпаратиреоза представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Формы гиперпаратиреоза

Первичный гиперпаратиреоз	Вторичный гиперпаратиреоз	Третичный гиперпаратиреоз
Эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии ОЦЖ	Состояние, характеризующееся увеличением функциональной активности ОЦЖ вследствие различных заболеваний и приема ряда медикаментозных ср-в, приводящих к нарушению фосфорно-кальциевого гомеостаза (хронической гипокальциемии, гиперфосфатемии, дефициту 25(ОН)D или нарушению синтеза 1,25(ОН)2D), и в отсутствии адекватного лечения проявляющееся в их компенсаторной гиперплазии	Эндокринное заболевание, развивающееся в результате длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза, несмотря на устранение причин его развития (включая успешную трансплантацию почки), и характеризующееся автономной секрецией ПТГ вследствие персистирующей гиперфункции одной или нескольких ОЦЖ

Симптоматический (манифестный) ПГПТ характеризуется наличием «классических» проявлений заболевания, к которым относят костные (остеопороз, низкотравматичные переломы и фиброзно-кистозный остеит) и висцеральные нарушения (нефролитиаз, язвенную болезнь верхних отделов слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)). Определение бессимптомной формы заболевания находится на стадии разработки, так как вопрос о «неклассических» проявлениях ПГПТ, прежде всего со стороны нейрокогнитивной и сердечно-сосудистых систем, до сих пор остается открытым ввиду неоднозначных

результатов исследований по оценке влияния паратиреоидэктомии на указанные патологические изменения [12, 14].

В настоящее время к пациентам с бессимптомным ПГПТ (ранее классифицировали как мягкую форму) относят лиц, не имеющих специфических проявлений заболевания, при этом диагностика заболевания, как правило, происходит на этапе рутинного скрининга кальция. В странах Европы и Северной Америки бессимптомный ПГПТ относится к наиболее распространенной форме болезни и составляет до 80% всех случаев. Точно не установлено, является ли бессимптомный ПГПТ началом заболевания или его самостоятельной формой [15].

Наиболее часто диагностируется гиперкальциемический вариант ПГПТ, характеризующийся повышением уровня кальция сыворотки крови в сочетании с повышенным (редко высоко-нормальным) уровнем ПТГ.

Классификация гиперкальциемии:

- легкая гиперкальциемия (общий кальций <3 ммоль/л (12 мг/дл)) может длительно оставаться бессимптомной или проявляться в виде неспецифических жалоб, таких как общая и мышечная слабость, утомляемость, снижение эмоционального фона;
- умеренная гиперкальциемия (общий кальций сыворотки крови >3 -3,5 ммоль/л (12-14 мг/дл)) при хроническом течении может протекать с минимальной симптоматикой. Быстро прогрессирующая гиперкальциемия может сопровождаться ухудшением состояния в виде появления таких симптомов, как полиурия, полидипсия, дегидратация, снижение аппетита, тошнота, мышечная слабость;
- тяжелая гиперкальциемия (общий кальций сыворотки крови $>3,5$ ммоль/л (14 мг/дл)) сопровождается повышенным риском развития гиперкальциемического криза (ГК) [16-17].

Гиперкальциемия (ГК) – тяжелое жизнеугрожающее состояние, остро развивающееся у пациентов на фоне быстрого и резкого повышения уровня кальция в крови и характеризуется симптомами полиорганной дисфункции, включая поражение почек (почечная колика, олигурия, острая почечная

недостаточность), ЖКТ (тошнота, неукротимая рвота с развитием дегидратации, острая боль в животе, острый панкреатит, анорексия), сердечно-сосудистой системы (нарушение проводимости и сердечного ритма, укорочение интервала QT), нервной системы (миалгии, мышечная слабость, спутанность сознания, ступор, кома до 40% случаев) [18-21].

Реже ПГПТ сопровождается стойкой нормокальциемией и классифицируется как нормокальциемический вариант заболевания. Нормокальциемический вариант ПГПТ (нПГПТ) характеризуется неизменно верхненормальным уровнем общего и ионизированного кальция (Ca^{2+}) в сыворотке крови в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ, в отсутствии иных причин повышения ПТГ (дефицит витамина D, патология печени и почек, синдром мальабсорбции, гиперкальциурии и др.) [15, 22]. Классификация ПГПТ представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Классификация ПГПТ 2020 г.

ОЦЖ (лат. Glandulae parathyroideae), синтезирующие ПТГ, представляют собой ключевой регулятор обмена кальция и фосфора в организме человека. Как правило, у человека имеются две пары ОЦЖ – верхние и нижние. Однако, в 13% встречается более четырех пар ОЦЖ (описаны случаи, когда их общее количество достигало 12). В большинстве случаев две пары ОЦЖ расположены вдоль задней поверхности щитовидной железы (ЩЖ) с обеих сторон: верхние – на уровне средней трети, нижние – на уровне нижней трети ЩЖ, при этом в среднем в 20% случаев может встречаться эктопированное расположение желез (в тимусе, щитовидной железе, переднем средостении и, иногда, в перикарде) [23-25]. В норме длина ОЦЖ варьирует от 3 до 6 мм, ширина – от 2 до 4 мм. От ткани ЩЖ

они отличаются цветом, имея желто-коричневый оттенок, и более плотную консистенцию [26].

1.3. Эпидемиология

Эпидемиология ПГПТ

По результатам крупнейшего эпидемиологического исследования, проведенного в 1965–1974 гг. в клинике Мейо г. Рочестера (США), заболеваемость ПГПТ составила в среднем $7,8 \pm 1,2$ случая на 100 000 жителей [27]. За последние десятилетия произошли существенные изменения в представлениях об эпидемиологии заболевания. Отмечено резкое увеличение выявляемости ПГПТ, в том числе за счет бессимптомных форм, не сопровождающихся высокой гиперкальциемией. Указанные данные изменения обусловлены, прежде всего, появлением автоматических биохимических анализаторов и активным внедрением повсеместного определения уровня кальция в странах Северной Америки, Западной Европы и Китае. В общей популяции распространенность ПГПТ составляет в среднем 0,86-1% [14]. Совокупность фактических данных свидетельствует о том, что частота возникновения ПГПТ со временем увеличивается, и средний возраст на момент постановки диагноза составляет 54-59 лет [15]. Большинство пациентов при спорадическом ПГПТ – женщины в постменопаузе с развитием заболевания в течение первого десятилетия после наступления менопаузы. Соотношение мужчин и женщин в среднем 1:3 [15].

Наиболее объективные данные о распространенности ПГПТ представляют крупные эпидемиологические исследования, проведенные в Швеции с 1976 по 2002 гг., и десятилетнее проспективное исследование одного округа Шотландии среди всех жителей старше 20 лет [28-31]. По данным шведских исследований распространенность ПГПТ среди взрослых лиц обоих полов старше 18 лет составляла примерно 1% от всего взрослого населения, возрастая до 2,1% в группе женщин в менопаузе (55-75 лет). В результате заболеваемость ПГПТ составила в разные годы от 4,13 до 11,3 случаев на 10 000 человеко-лет [30]. В одном из последних исследований по эпидемиологии ПГПТ в Калифорнии

распространенность ПГПТ колебалась в среднем в пределах 34-120 случаев на 10000 среди женщин и 13-36 случаев среди мужчин. С возрастом определялось значимое увеличение заболеваемости в целом и превалирование среди женщин, кроме того, авторы выявили значимую разницу в частоте развития патологии в зависимости от этнической принадлежности пациентов (максимальная распространенность отмечена для афроамериканцев, $p < 0,0001$) [32].

В Российской Федерации широкомасштабных эпидемиологических исследований не проводилось. Пилотные скрининговые исследования уровня кальция крови проводились в период с 2005 по 2017 гг. на независимых выборках взрослых жителей четырех регионов России, различных по своим экологическим и социальным условиям (Сургут $n=191$ (группа 1), Иркутск $n=243$ (группа 2), Москва $n=499$ (группа 3), Московская область $n=675$ (группа 4)). Частота гиперкальциемии по группам составила 9%, 5%, 3% и 1% случаев соответственно, составляя в среднем около 3% (51/1608). Эти результаты соответствуют американским эпидемиологическим данным, в которых повышение кальция сыворотки крови выявлялось в 2,7% случаев.

По результатам анализа 1914 пациентов с ПГПТ (Российский регистр пациентов с первичным гиперпаратиреозом) на декабрь 2017 г. наблюдается возрастание распространенности заболевания по г. Москве. В 2017 г. она составила 13 случаев на 100 000 взрослого населения (2016 г. – 5,6 случаев, на 2010 г. – 4 случая на 100 000 взрослого населения). По Московской области распространенность ПГПТ на декабрь 2017 г. составила 3,4 случая на 100 000 взрослого населения (по сравнению с 2014 г. – 0,25 случаев). Несмотря на повышение распространенности, полученные данные не соответствуют частоте гиперкальциемии, обнаруженной по данным пилотного скрининга уровня кальция среди взрослого населения. В основном, преобладали манифестные формы ПГПТ – в 67% случаев, мягкое течение заболевания определялось в 33%, в то время как в странах Европы, Северной Америки уже к 2004 г. частота манифестных форм не превышала 20% [33].

Эпидемиология карцином и атипичических аденом ОЩЖ

Карцинома ОЩЖ – редкое злокачественное новообразование с клинически агрессивным течением, распространенность которого составляет около 0,005% в США среди всех карцином с заболеваемостью 0,015 на 100 000 населения [34-35]. По данным мета-анализа с включением 20 225 больных с ПГПТ в США было показано, что частота солитарных аденом составила 88,9%, гиперплазия нескольких желез – 5,74%, двойных аденом – 4,14%, карциномы зафиксированы в 0,74% случаев ПГПТ [36]. Считается, что в среднем рак ОЩЖ встречается менее чем в 1% случаев среди ПГПТ [37-39], при этом среди азиатского населения зафиксирована более высокая доля – до 8,1% [40]. Согласно данным, предоставленным создателями проекта «Надзор за редким раком в Европе» (RARECARE), в Европейском Союзе в 2008 г. зарегистрировано 2 новых случая рака ОЩЖ на 10 000 000 человеко-лет [41]. Согласно другому 16-летнему анализу SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) с включением 234 пациентов с карциномой ОЩЖ, зафиксировано увеличение заболеваемости с 60% (с 3,58 на 10 000 000 населения в период 1988-1991 гг. до 5,73 на 10 000 000 населения в период 2000-2003 гг. или до 0,05 на 100 000 населения в период с 1988 по 2003 гг.) [35]. Проанализировав показатели заболеваемости редких форм эндокринных карцином с 2000 по 2012 гг. по данным реестра SEER в США, James et al. сообщили о частоте заболеваемости раком ОЩЖ 3,6 на 10 000 000 человеко-лет и снижении заболеваемости на 19,5% за период исследования [42]. Однако другие исследования демонстрируют повышение этого показателя.

Согласно данным хирургического отделения Сиднейского университета за 52-летний период исследования с 1958 по 2010 гг. был зарегистрирован 21 случай рака ОЩЖ. При этом лишь три случая были зафиксированы в первые 30 лет исследования, большинство случаев (n=11) было зарегистрировано в последние 5 лет. Возможные причины резкого увеличения числа регистрируемых случаев рака ОЩЖ авторы связывают с улучшением качества скрининга [43].

По данным ретроспективного общенационального исследования в Финляндии установлено, что встречаемость рака ОЩЖ (включено 32 пациента с

карциномой ОЩЖ) возросла с 1,42 (диапазон 0,52–2,14) в период с 1955 по 1999 гг. до 7,14 (диапазон 3,42–10,38) на 10 000 000 населения/лет в период с по 2000 г. по 2013 гг. ($p < 0.001$) [44]. Анализ 234 случаев рака ОЩЖ в Китае показал очевидное увеличение числа диагностированных случаев: с 13 в период с 1996 по 2000 гг. до более 100 случаев в период с 2011 по 2015 гг. [45]. Увеличение заболеваемости, вероятнее всего, связано с повышением интереса к данной проблеме, а также с улучшением качества диагностики и попытками стандартизации подходов.

Несмотря на высокую распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, рак ОЩЖ у данной когорты больных встречается крайне редко и в литературе описано не более 30 больных [46-51].

На 2019 г. было зарегистрировано 672 пациента с АА ОЩЖ [52]. Самая большая серия случаев была представлена Schneider et al. в 2015 г. с включением 68 пациентов [53]. По данным большинства исследований частота АА у прооперированных пациентов с ПГПТ колеблется от 0,5 до 4,4% [53-62]. Однако имеются сообщения, что в азиатских странах встречаемость АА достигает 14% [63-65].

1.4. Этиология и патогенез развития злокачественных новообразований ОЩЖ

1.4.1. Факторы риска

Этиология рака ОЩЖ, как и большинства других злокачественных новообразований, пока остается неизвестной. На сегодняшний день не найдено расовых, этнических, географических отличий в распространенности карциномы ОЩЖ [34], и нет убедительных доказательств влияния внешних факторов на ее развитие. Причина возникновения спорадических мутаций в редко делящихся паратироцитах с относительно низкой вероятностью ошибок репликации и меньшим влиянием окружающей среды по сравнению с другими типами опухолей неясна. В то же время в литературе описаны случаи манифестации ПГПТ после облучения области шеи. Впервые предположение о связи облучения и развития опухоли ОЩЖ было высказано Rosen и соавт. [66], в последующем оно нашло

отражение и в других работах, в частности в исследовании популяции рабочих, участвующих в герметизации ядерных отходов в Чернобыле [67-68]. Т. J. Christmas и соавт. провели анализ 1550 прооперированных по поводу ПГПТ пациентов и установили, что 10 (0,7%) из них имели в анамнезе предшествующее облучение области шеи [69]. Вопрос о том, может ли такое воздействие быть причиной развития рака ОЩЖ, остается открытым.

Сообщается, что развитие рака ОЩЖ может быть ассоциировано с наличием уже имеющихся опухолей. Так, согласно Шведской базе данных онкологических заболеваний Swedish Family-Cancer Database (1958-2008 гг.) риск развития аденокарциномы ОЩЖ значительно увеличивается при наличии других видов рака ($n=12$, стандартизованное отношение заболеваемости (SIR) 2,4, 95% ДИ 1,2–4,2), особенно рака щитовидной железы ($n=4$, SIR 46,6, ДИ 12,7–119,3), а также доброкачественной аденомы ОЩЖ ($n=4$, SIR 7,3, ДИ 7,4–69,9; встречаемость аденокарциномы к аденоме 1/3000). В целом, ассоциации по риску опухоли ОЩЖ при наличии других опухолей были сильнее у мужчин [70]. Тем не менее, вопрос о том, представляет ли такое воздействие потенциальный этиологический фактор для развития рака ОЩЖ, до сих пор не решен. Предполагается, что пролиферация клеток ОЩЖ при ВГПТ вследствие почечной недостаточности иногда может инициировать злокачественные процессы. Альтернативное объяснение заключается в том, что в метаболически активных паратироцитах повышение концентрации активных форм кислорода может привести к повреждению ДНК, затрагивающему важнейшие пути гомеостаза ОЩЖ [71]. Однако эта версия пока не доказана. Не стоит также забывать о «теории неудачи» (Bad luck theory) Томасетти (Tomasetti) и Фогельштейна (Vogelstein), согласно которой случайные репликативные ошибки, то есть мутации ДНК, возникающие при нормальном делении клеток, являются мощным индуктором онкогенеза [72].

1.4.2. Генетические факторы развития рака ОЩЖ

Рак ОЩЖ чаще носит спорадический характер и значительно реже встречается в рамках таких наследственных синдромов, как синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome,

НРТ-ЈТ) [73-74], семейный изолированный первичный гиперпаратиреоз (familial isolated hyperparathyroidism, FИП) [76, 80], синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1 (МЭН-1) [77], типа 2А (МЭН-2А) [78-80] (таблица 2). Развитие указанных наследственных синдромов обусловлено герминальными мутациями в гене *CDC73* (cell division cycle 73), известного ранее как *HRPT2* (hyperparathyroidism type), генах *MEN1* или *RET* (rearranged during transfection, RET), соответственно. В рамках FИП могут встречаться мутации в *CDC73*, *MEN1*, *CASR*, *GCM2*.

Таблица 2 – Синдромальные и наследственные формы карциномы ОЩЖ

Синдром	Синдромальная или изолированная форма	Ген	Локализация на хромосоме	Белок/ функция белка	Тип наследования	Злокачественное поражение ОЩЖ	Ассоциированные заболевания
НРТ-ЈТ	Синдромальная	<i>CDCD73</i>	1q31.2	Парафибромин/ онкосупрессор	АД	15-21,6%	ПГПТ (95-100%), фиброма нижней челюсти (30%), кисты в почках (15%), образования в матке (50%)
МЭН-1	Синдромальная	<i>MEN1</i>	11q13	Менин/ онкосупрессор	АД	Описано 17 случаев [81]	ПГПТ (95-100%), НЭО поджелудочной железы (30-80%), аденомы гипофиза (55-65%), гиперплазия надпочечников (13%), опухоли другой локализации (13%)
FIHP	Изолированная	<i>CDC73/ MEN1/ CASR/ GCM2</i>	1q31.2/ 11q13	Парафибромин/ Менин/ онкосупрессоры	АД*	Описано 2 случая [76, 83]	-
МЭН-2	Синдромальная	<i>RET</i>	10q11.21	Трансмембранная тирозинкиназа / протоонкоген	АД	Описано 3 случая [78,79, 80]	ПГПТ (20-40%), медулярный рак ЩЖ или С-клеточная гиперплазия (100%), феохромоцитома (50%)

НРТ-ЈТ – Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти

МЭН-1 – Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1

FIHP – Семейный изолированный первичный гиперпаратиреоз

МЭН2 – Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2

АД – аутосомно-доминантный тип наследования

*в некоторых семьях может наблюдаться аутосомно-рецессивное наследование

Гены *MEN1* и *CDC73* считаются генами-онкосупрессорами, потеря экспрессии которых ведет к онкогенезу. При этом для запуска опухолевого процесса в целевых клетках необходимо выключение обоих аллелей гена (биаллельная инактивация). В случае наследственных форм заболевания один мутантный аллель *MEN1* или *CDC73* уже присутствует в клетках зародышевой линии (первый удар), а второй удар возникает вследствие мутации в соматических клетках. Наблюдается так называемая потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity, ЛОН) в опухоли [21-22]. Такой механизм соответствует гипотезе «двойного удара» Альфреда Д. Кнудсона [23-24]. Ген *RET*, напротив, является протоонкогеном, который в норме участвует в ключевых процессах жизнедеятельности клеток. Активирующие мутации в гене *RET* приводят к нарушению пролиферации и дифференцировки клеток и, как следствие, к их злокачественной трансформации.

Как оговаривалось выше, рак ОЦЖ чаще носит спорадический характер. В этом случае первая мутация (приобретенная) возникает *de novo* (первый удар) с последующей поэтапной инактивацией второго аллеля в той же соматической клетке ОЦЖ (второй удар), что приводит к клональному росту опухоли. Таким образом, наследование герминальной мутации при рождении объясняет более ранний возраст манифестации ПГПТ, типичной для семейных форм заболевания, в то время как для спорадических форм характерно более позднее развитие патологии.

1.4.3. Структура и функция гена *CDC73* (cell division cycle 73)

В настоящее время основную роль в патогенезе развития рака ОЦЖ отводят мутациям в гене *CDC73*. Ген *CDC73*, идентифицированный в 2002 г. [82], расположен на длинном плече 1-й хромосомы (1q31.2), состоит из 17 экзонов и кодирует белок парафибромин, ассоциированный с белковым комплексом Paf1 (polymerase associated factor 1).

Около 75% пациентов с НРТ-ЖТ (hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome) имеют герминальные мутации в кодирующей области *CDC73* с потерей гетерозиготности в опухолях ОЩЖ и отсутствием экспрессии парафибромина. Примерно 25% семей с НРТ-ЖТ, у которых не выявляются мутации в кодирующей последовательности или в прилегающих сайтах сплайсинга, могут иметь дефекты, затрагивающие промоторные участки гена *CDC73*, нетранслируемые области, не охарактеризованные альтернативные транскрипты, либо нести делеции целых экзонов или генов, которые не могут быть детектированы с помощью полимеразной цепной реакции и секвенирования, а также мутации в неидентифицированных генах или эпигенетические нарушения.

Описано около 120 мутаций в гене *CDC73*, из них около 55% герминальных, ассоциированных с НРТ-ЖТ, которые включают в себя: сдвиг рамки считывания (60%), нонсенс-мутации (26%) и мутации в старт-кодоне (3%), которые, как предполагается, приводят к образованию нефункционального укороченного белкового продукта либо к полной утрате транскрипции; миссенс-мутации (5%); и мутации сайта сплайсинга (5%). Из оставшихся 45% мутаций – 21% чаще встречаются у пациентов с FHP (familial isolated hyperparathyroidism), из них 50% представляют собой сдвиг рамки считывания за счет вставки/делеции, 29% – миссенс-мутации и 21% – сплайсинговые мутации; 15% у пациентов со sporadическим раком ОЩЖ, из них 50% – сдвиг рамки считывания за счет вставка/делеция, 40% – нонсенс-мутации и 10% миссенс-мутации; 6% у пациентов со sporadическими аденомами, из них 50% – миссенс и 50% – нонсенс-мутации; и 3% у пациентов со sporadическими оссифицирующими фибромами челюсти, все представлены инсерциями или делециями, вызывающими сдвиг рамки считывания [81].

Мутации обнаружены во всей кодирующей области гена *CDC73*, но чаще встречаются в экзонах 1, 2 и 7 [83-84]. Сообщается, что одни и те же герминальные мутации в *CDC73* могут быть ассоциированы как с НРТ-ЖТ, FHP, так и со sporadической формой рака ОЩЖ у разных пациентов (например, мутация

c.679_680insAG, p.Arg227LysfsX31). Таким образом, корреляций между генотипом и фенотипом не наблюдается, и основные механизмы такой вариабельности еще предстоит выяснить [85-87].

В исследовании Yu и соавт. при анализе спорадических опухолей ОЩЖ продемонстрировано, что в 4-х из 22 случаев карцином ОЩЖ (18%) выявлено увеличение числа копий мутантного аллеля *CDC73*, при этом 3 из 4 карцином утратили нормальный аллель из-за делеции или потери целого плеча хромосомы [88]. Продemonстрировано, что герминальные мутации в *CDC73* встречаются в 20-40% случаев с предположительно спорадической формой рака ОЩЖ [81, 85-90]. Напротив, мутации в зародышевой линии *CDC73* не были обнаружены у пациентов со спорадическими аденомами и гиперплазиями ОЩЖ.

Таким образом, в настоящее время принято считать анализ герминальной мутации в гене *CDC73* у пациентов с предположительно спорадической карциномой ОЩЖ оправданным, поскольку необходимо исключить риск наличия наследственного синдрома и соответственно развития НРТ-JT-ассоциированных опухолей у пробанда и его родственников ближайшей линии [91].

1.4.4. Функции белка парафибромина

Парафибрин — эволюционно консервативный, повсеместно экспрессируемый белок, функция которого в качестве опухолевого супрессора до конца не ясна. Парафибрин человека — гомолог белка дрожжей *CDC73*, который является частью комплекса Paf1 (polymerase II-regulatory polymerase-associated factor 1). Парафибрин имеет преимущественно ядерную локализацию. Локализация в ядрышке, по-видимому, играет ключевую роль в реализации функции парафибромина как онкосупрессора. Экспериментально было продемонстрировано, что опухоль-ассоциированные миссенс-мутации в *CDC73* могут нарушать ядрышковую локализацию парафибромина. Цитоплазматический парафибрин может иметь функции, отличные от белка ядерной локализации (Brewer et al., 2019).

В отличие от дрожжевого гомолога, PAF1 высших организмов содержит специфический N-терминальный домен, который участвует в Wnt-сигнальном пути; парафибромин может напрямую связывать β -катенин [92]. Вовлечение парафибромина в канонический Wnt/ β -catenin-сигнальный путь может представлять один из механизмов туморогенеза, однако, сам процесс остается неясным [93].

Накопление β -катенина и утрата компонентов Wnt путей были описаны при раке ОЩЖ [94-95]. Описано, что Wnt сигнальный путь частично регулирует экспрессию циклина D1 – важного онкогена карциномы ОЩЖ [96]. *In vitro* установлена способность парафибромина ингибировать рост раковых клеток, а причина остановки G1 фазы осуществляется частично посредством регуляции циклина D1 [97-98].

(1) Cyclin D1 (кодируется *CCND1*), регуляторная субъединица циклин-зависимой киназы 4 (CDK4), и CDK6 необходимые для прохождения через фазу G1 клеточного цикла, часто (в 20–40% случаях) сверхэкспрессируются в аденомах ОЩЖ. Перичентромерная инверсия хромосомы 11 помещает промоторные последовательности гена паратиреоидного гормона (*PTH*) на 11p15 непосредственно перед *CCND1*. Это перестановка приводит к усиленной экспрессии циклина D1 при активации CDK. (2) Мутации в гене *MEN1* (кодирует менин), приводящие к потере функции белкового продукта, представляют основную причину синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН-1) (до 80% случаев), а также встречаются при синдроме семейного изолированного гиперпаратиреоза (FHP) и у 12-35% sporadических аденом ОЩЖ. *MEN1* функционирует как классический ген-супрессор опухолей и часто ассоциируется с соматической потерей гетерозиготности. Менин является компонентом комплекса гистонметилтрансферазы, включая гистон-лизин N – метилтрансферазы MLL1 (кодируется *KMT2A*) и MLL2 (кодируется *KMT2D*), необходимые для триметилирования гистона H3 по лизину 4 (H3K4Me) для целевых генов. В физиологических условиях активация этого комплекса приводит

к базальной транскрипции *CDKN1B*, кодирующего ингибитор CDK p27 (KIP1), который останавливает прогрессирование клеточного цикла путем ингибирования CDK комплекса. Инактивация *MEN1* приводит к снижению уровней ядерной экспрессии p27 (KIP1) и потере отрицательного контроля прогрессии клеточного цикла. (3) *CDKN1B* мутации зародышевой линии являются молекулярной причиной синдрома MEN4. *CDKN1B* является атипичным геном-супрессором опухоли, потому как двуаллельная инактивация данного гена является редким явлением. Предполагается, что для проявления заболевания достаточно только одной инактивированной копии гена. (4) Соматические и герминальные инактивирующие мутации гена *CDC73* (кодирует парафибромин) часто выявляются у пациентов с карциномой ОЦЖ. Мутации зародышевой линии *CDC73* также ответственны за гиперпаратиреоз-синдром опухоли челюсти (НРТ-ЖТ). Парафибромин связывается с ДНК и приводит к репрессии циклина D1 и ингибированию клеточной пролиферации. В случае инактивации гена *CDC73* парафибромин, по-видимому, связывается с β -катенином, центральным медиатором WNT-опосредованной передачи сигналов, и активирует гены-мишени (например, MYC и CCND1) через H3K4Me.

Для определения функций парафибромина в комплексной биологической системе были разработаны различные модели трансгенных мышей, в том числе с тканеспецифичным нокаутом гена *Cdc73*. Первоначально при классическом или тканеспецифичном нокауте *Cdc73* не было описано патологии ОЦЖ (Wang et al., 2008). Однако в последующем исследовании, в котором оценивали обычных гетерозиготных *Cdc73*-нокаутных мышей в возрасте до 21 месяца, было выявлено повышение пролиферации клеток ОЦЖ, отмечены такие гистологические признаки, как ядерный плеоморфизм и/или фиброзные тяжи, характерные для АА ОЦЖ (Walls et al., 2017). В АА ОЦЖ у гетерозиготных (*Cdc73*^{+/-}) и тканеспецифично нокаутированных мышей (*Cdc73*^{+/-}*L/PTH-Cre* и *Cdc73*^{L/L/PTH-Cre}) показано снижение/отсутствие экспрессии парафибромина. У таких мышей средний сывороточный кальций был выше, чем у мышей дикого типа, а

гетерозиготные мыши *Cdc73*^{+/-} также имели более высокий средний сывороточный ПТГ, кроме того, детектировались опухоли матки. Мыши с гомозиготным нокаутом (*Cdc73*^{-/-}) погибали на эмбриональных стадиях развития (Wang et al., 2008). Индуцибельный нокаут гена *Cdc73* в ткани ОЩЖ с применением Cre/lox системы приводило к сходным нарушениям. Гомозиготная делеция *Cdc73* приводила к летальному исходу на 6,5 эмбриональный день (E6.5) (Wang et al., 2008). Индукция нокаута гена *CDC73* введением тамоксифена на более поздних стадиях развития приводила к замедлению роста, тяжелой кахексии и смерти в течение 20 дней (Wang et al., 2008). Потеря парафибромина у модельных животных была связана с усиленным апоптозом во многих тканях, что согласуется с результатами исследований *in vitro* (Lin et al., 2007; Jo et al., 2014). Несмотря на имеющиеся данные, для того чтобы определить, каким образом потеря экспрессии *CDC73* провоцирует онкогенез у человека, необходимы дальнейшие исследования.

1.4.5. Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ)

НРТ-ЖТ (OMIM#145001) является редким синдромом, характеризующимся ПГПТ, фиброзно-костными поражениями (оссифицирующая фиброма) нижней или верхней челюсти, опухолями почки и матки. Опухоли ОЩЖ, из которых 15-20% составляют карциномы, обычно являются первым проявлением и встречаются в более 90% случаев НРТ-ЖТ. Герминальные мутации в гене *CDC73* присутствуют примерно у 90% пациентов с НРТ-ЖТ и у трети пациентов со спорадическими карциномами ОЩЖ с отсутствиемотягощенного семейного анамнеза [52].

Опухоли ОЩЖ в рамках синдрома НРТ-ЖТ

ПГПТ является основным из проявлений синдрома НРТ-ЖТ и встречается почти в 100% у пациентов с наличием герминальной мутации в *CDC73* в поздней юности или ранней зрелости. Самый ранний случай гиперкальциемии у пациента с НРТ-ЖТ зафиксирован в 7 лет [99], самый поздний на шестом десятке жизни [100]. Медиана возраста на момент постановки диагноза ПГПТ составляет 27 лет (диапазон 12-58) [101], и средний возраст колеблется между 32 и 36 годами [102-103]. Сообщалось, что среди пациентов старше 20 лет *CDC73*-ассоциированный

ПГПТ возникает в 87,5% случаев, в то время как в голландской популяции было установлено увеличение пенетрантности ПГПТ с возрастом (8%, 53% и 75% в возрасте 25, 50 и 70 лет, соответственно) [104]. На 2019 г. в литературе описано 154 семей с синдромом НРТ-ЈТ (таблица 3), в том числе 385 пациентов с ПГПТ. В отличие от других наследственных форм ПГПТ, для НРТ-ЈТ более характерно поражение одной ОЩЖ (86,1%) с повышенным риском наличия карциномы, АА или кистозного образования ОЩЖ. Множественное поражение на момент первичной операции наблюдается значительно реже (13,9% случаев); рецидивы ПГПТ возникают метакронно в 20% случаев, чаще через несколько месяцев или десятилетий после первой операции. В большинстве случаев выявляется солитарная аденома ОЩЖ, карцинома встречается в среднем в 23% случаев НРТ-ЈТ [104].

В работе Е.О. Мамедовой наследственная природа ПГПТ была выявлена у 21/65 (32,3%) (доверительные интервалы (ДИ) [21,2%; 45,1%]), в 67,7% случаев ПГПТ был спорадическим. Среди наследственных синдромов синдром НРТ-ЈТ выявлен в 28,6% (6/21) случаев. В целом, из 8 включенных в исследование пациентов с раком ОЩЖ или АА ОЩЖ мутации в гене *CDC73* были выявлены в 62,5% (5/8, ДИ [24,5%; 91,5%]), у трех пациентов мутации выявлены не были (3/8, 37,5%, ДИ [8,5%; 75,5%]). При сравнении ДИ относительных частот рака или атипичной аденомы (АА) ОЩЖ между спорадическим ПГПТ (6,9%, ДИ [1,5%; 19,1%]) и НРТ-ЈТ (83,3%, ДИ [35,9%; 99,6%]) выявлено, что рак ОЩЖ или АА ОЩЖ встречаются статистически значимо чаще при НРТ-ЈТ. Автор делает заключение, что у всех пациентов с морфологическим диагнозом рака или АА ОЩЖ необходимо молекулярно-генетическое исследование гена *CDC73*, при этом метод высокопроизводительного параллельного секвенирования (next generation sequencing, NGS) является предпочтительным, поскольку позволяет предположить наличие крупных делеций в гене [91]. Исследования с акцентом на НРТ-ЈТ представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Исследования с акцентом на НРТ-ЖТ (адаптировано из Francesca T. and Maurizio I., 2019 [104])

Автор (год)	Семьи	ПГПТ	Солитарное поражение ОЦЖ	Множественное поражение на момент первичной операции	Рецидивы	Карцинома ОЦЖ	Опухоль челюсти	Поражение почек	Поражение матки
Carpten et al., 2002 [82]	14	66	н/д	н/д	н/д	11	30	18	н/д
Shattuck et al., 2003 [86]	3	3	н/д	н/д	н/д	3	н/д	н/д	н/д
Howell et al., 2003 [85]	3	7	н/д	н/д	0	3	0	0	н/д
Simonds et al., 2004 [75]	1	4	4	0	0	1	0	0	н/д
Cetani et al., 2004 [89]	2	4	3	1	н/д	0	0	0	н/д
Villablanca et al., 2004 [105]	2	9	7	2	3	0	0	0	н/д
Cavaco et al., 2004 [106]	6	9	5	1	0	0	2	2	н/д
Howell et al., 2004 [107]	1	2	2	0	н/д	0	1	н/д	н/д
Bradley et al., 2005 [108]	2	9	н/д	н/д	н/д	2	11	0	6
Moon et al., 2005 [109]	1	2	2	0	н/д	2	1	н/д	н/д
Gimm et al., 2006 [110]	1	3	1	1	1	1	н/д	н/д	н/д
Mizusawa et al., 2006 [111]	3	7	6	0	1	1	1	0	0

Продолжение таблицы 3

Aldred et al., 2006 [112]	1	3	3	0	0	0	2	н/д	н/д
Bradley et al., 2006 [100]	5	5	4	1	н/д	0	2	0	1
Juhlin et al., 2006 [113]	1	1	1	н/д	н/д	0	н/д	н/д	н/д
Guarnieri et al., 2006 [114]	1	4	4	0	1	1	н/д	0	2
Kelly et al., 2006 [115]	1	3	2	1	2	2	н/д	н/д	н/д
Yamashita et al. (2007) [116]	1	1	1	0	0	0	1	н/д	н/д
Cetani et al., 2007 [117]	1	1	1	0	1	0	0	0	н/д
Cetani et al., 2007 [118]	2	3	н/д	н/д	н/д	3	н/д	н/д	н/д
Raue et al., 2007 [119]	1	2	1	1	н/д	1	1	н/д	н/д
Cetani et al., 2008 [120]	1	1	1	0	н/д	1	0	н/д	н/д
Sarquis et al., 2008 [121]	3	11	5	6	6	1	1	4	5
Guarnieri et al., 2008 [121]	3	3	3	0	1	3	0	3	3
Howell et al., 2009 [122]	1	1	1	0	0	н/д	н/д	н/д	н/д

Продолжение таблицы 3

Silveira et al., 2008 [123]	1	9	3	6	6	1	0	4	5
Schmidt et al., 2009 [124]	1	1	1	0	0	0	1	н/д	н/д
Rekik et al., 2010 [125]	1	1	1	0	0	0	1	0	1
Panicker et al., 2010 [126]	1	5	н/д	н/д	н/д	0	1	0	1
Veiguela et al., 2010 [127]	1	7	н/д	н/д	н/д	1	3	0	2
Cavaco et al., 2011 [128]	2	2	2	0	1	2	0	0	0
Pichardo-Lowden et al., 2011 [99]	1	1	1	0	1	0	0	1	н/д
Frank-Raue et al., 2011 [129]	7	11	9	1	1	3	8	0	2
Cascron et al., 2011 [130]	1	3	н/д	н/д	н/д	0	3	н/д	н/д
Siu et al., 2011 [131]	2	2	2	0	0	1	0	0	н/д
Domingues et al., 2012 [132]	1	1	1	0	0	0	0	0	н/д
Guerrouani et al., 2013 [132]	1	1	1	0	н/д	0	1	н/д	н/д
Bricaire et al., 2013 [101]	н/д	19	н/д	н/д	н/д	5	4	4	6

Продолжение таблицы 3

Kutcher et al., 2013 [133]	1	1	0	1	0	1	1	1	н/д
Ghemigian et al., 2013 [134]	1	3	3	0	0	0	0	н/д	н/д
Abdulla et al., 2013 [135]	1	1	0	1	1	0	1	н/д	н/д
Pazienza et al., 2013 [136]	3	7	7	0	0	0	0	1	1
Kong et al., 2014 [137]	1	2	0	2	1	0	1	н/д	2
Chiofalo et al., 2014 [138]	1	2	2	0	0	1	1	0	н/д
Korpi-HyEovEalti et al., 2014 [139]	1	7	н/д	н/д	н/д	2	н/д	2	н/д
Sriphrapadang et al., 2014 [140]	1	1	1	0	н/д	1	1	0	н/д
Mehtaa et al., 2014 [141]	7	16	11	5	4	6	2	3	2
Parfitt et al., 2015 [142]	1	1	1	0	0	1	1	0	0
Shibata et al., 2015 [143]	1	1	1	0	1	0	0	0	0
Khadilkar et al., 2015 [144]	4	6	6	0	2	1	2	3	2
Marchiori et al., 2015 [138]	1	1	1	0	0	1	1	0	0

Продолжение таблицы 3

Bellido et al., 2016 [146]	1	1	1	0	0	0	1	н/д	н/д
Ennazk et al., 2016 [147]	1	1	1	0	0	0	1	н/д	н/д
Mathews et al., 2016 [148]	1	1	1	0	0	0	1	н/д	н/д
Mele et al., 2016 [149]	1	1	1	0	1	1	1	н/д	н/д
Piciu et al., 2016 [150]	1	1	1	0	0	0	1	0	1
Guarnieri et al., 2017 [151]	1	3	3	0	0	1	0	0	1
Mamedova et al., 2017 [62]	6	6	6	0	1	4	0	0	0
Van der Tuin et al., 2017 [103]	12	32	32	0	н/д	5	6	10	1
Dhas et al., 2017 [152]	1	1	1	0	0	0	1	0	1
Rubinstein et al., 2017 [153]	1	1	1	0	0	0	0	0	1
Koikawa et al., 2018 [154]	1	1	1	0	0	0	1	0	1
Bachmeier et al., 2018 [155]	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Kapur et al., 2018 [156]	1	1	1	0	н/д	1	0	0	0

Продолжение таблицы 3

Ciuffi et al., 2019 [157]	1	1	1	0	н/д	1	1	н/д	0
Russo et al., 2019 [158]	1	1	1	0	1	1	1	н/д	н/д
Gill et al., 2019 [159]	13	16	15	1	3	4	1	н/д	н/д
Iacobone et al., 2019 [160]	5	20	19	1	6	3	2	1	14
ВСЕГО, n= (%)	154	365	198 (86,1%)	32 (13,9%)	46 (20%)	84 (23%)	104 (28,4%)	57 (15,6%)	60 (45,1%)
н/д = нет данных; ПГПТ = первичный гиперпаратиреоз									

Мутации в гене *CDC73* стали также анализировать и у пациентов с АА. В исследовании Cetani F. и соавт. мутации в *CDC73*, включая большие делеции, затрагивающие экзоны 1-10, обнаружены в 24 из 63 случаев (38%) [52].

Критерии постановки диагноза НРТ-ЖТ

Синдром НРТ-ЖТ устанавливается у лиц с патогенной герминальной мутацией в *CDC73* в сочетании с любым из следующих компонентов:

- ПГПТ и оссифицирующая фиброма челюсти у пробанда;
- ПГПТ у пробанда и наличие родственника ближайшей линии с синдромом НРТ-ЖТ;
- оссифицирующая фиброма челюсти и близкий родственник с синдромом НРТ-ЖТ [161].

Опухоли челюсти в рамках синдрома НРТ-ЖТ

Опухоли челюсти при НРТ-ЖТ встречаются в 30% случаев. Они представляют собой доброкачественные, медленно-прогрессирующие, фиброзно-кистозные изменения, поражающие как верхнюю, так и нижнюю челюсти и развиваются, как правило, до тридцати лет, в отличие от спорадических фибром, которые наблюдаются у пациентов старшей возрастной группы. Оссифицирующие фибромы челюсти могут быть визуально заметными или ощущаться при пальпации, однако порой их можно обнаружить только при рентгенографии зубов. НРТ-ЖТ-ассоциированные фибромы возникают из мезенхимы пародонтальной связки молярных и премолярных сегментов челюсти [162], состоят из соединительной, остеоидной костной ткани и цемента [163]. Риск злокачественной трансформации оставляет менее 0,5% [164]. На ортопантомограмме или МСКТ опухоли выглядят как четко-очерченные объемные поражения со склеротическим ободком, и их размер может достигать более 10 см [164].

На рентгенограмме или МСКТ (мультиспиральная компьютерная томография) оссифицирующая фиброма характеризуется монолокулярным четко очерченным участком поражения с ровными склерозированными контурами, в зависимости от степени «зрелости» в нем определяется чередование гиперденсных

и гиподенсных участков, они могут быть и мультилокулярными и достигать значительных размеров (более 10 см) [165]. На рентгенограмме они чаще представлены в виде гиподенсного очага, но могут также иметь неоднородную структуру или быть полностью радиопактными, в зависимости от соотношения фиброзного и кальцифицированного компонентов. Чаще они имеют склеротический ободок. На МСКТ они имеют мягкотканую плотность, что обусловлено наличием фиброзного компонента. При МРТ на T1-взвешенных изображениях они имеют гипо- или изоинтенсивный сигнал, области с низким сигналом соответствуют оссифицированным участкам. На T2-взвешенных изображениях они имеют смешанный сигнал за счет чередования фиброзного компонента и оссифицированных участков. При контрастном усилении фиброзный компонент опухоли накапливает контрастный препарат. Оссифицирующие фибромы обычно не повреждают корень зуба, в отличие от амелобластомы, а также не связаны с ретенированными зубами, как радикулярные и одонтогенные кисты.

На T1-взвешенных изображениях МРТ они имеют изо- и гипоинтенсивный сигнал, что характерно для костного компонента. На T2-взвешенных изображениях опухоль неоднородного, гипер- и гипоинтенсивного сигнала, что соответствует костному и фиброзному компоненту. При контрастном усилении фиброзный компонент опухоли накапливает контрастный препарат [163].

Доброкачественные, оссифицирующие фибромы могут нарушать нормальное расположение зубов, распространяться на верхнечелюстную пазуху, создавать асимметрию лица и ухудшать дыхание, вызывая тем самым функциональные и косметические дефекты. Показания к их хирургическому лечению определяются размерами, локализацией и клиническими проявлениями образований. В случае несвоевременного лечения оссифицирующие фибромы могут прогрессировать и уродовать лицо. Пациенты с опухолью челюсти в анамнезе должны проходить динамическое наблюдение ввиду имеющегося риска развития рецидивов [166].

Определенную сложность представляет дифференциальная диагностика оссифицирующих фибром с фиброзной дисплазией и остеолитическими бурными опухолями вследствие (как осложнение) ПППТ. Отличительной чертой бурой опухоли может послужить литический характер поражения с отсутствием склеротического ободка, характерного для оссифицирующих фибром. Фиброзная дисплазия имеет характерный внешний вид «матового стекла», однако может быть неотличима от оссифицирующей фибромы. Также важно проводить дифференциальную диагностику с цементомами и остеосаркомами [163].

Поражения почек в рамках синдрома НРТ-ЖТ

Поражение почек у пациентов с НРТ-ЖТ встречается примерно в 15% случаев, и кистозная болезнь является самой распространенной патологией. Дополнительно у некоторых больных могут наблюдаться гамартомы, нефробластомы, а также редкие опухоли Вильмса взрослых и смешанные эпителиально-стромальные опухоли почек. Описаны единичные случаи папиллярного почечно-клеточного рака у пациентов с НРТ-ЖТ [102, 167]. Опухоли Вильмса при НРТ-ЖТ чаще носят двусторонний характер, имеют меньший размер по сравнению с классической детской патологией и, как правило, не склонны к метастазированию. Гистологически они отличаются небольшим количеством митозов, отсутствием некрозов, кровоизлияний и крупных мезенхимальных компонентов [104]. Поскольку пациенты с НРТ-ЖТ имеют повышенный риск множественного двустороннего опухолевого поражения почек, которые могут потребовать неоднократные хирургические вмешательства на протяжении всей жизни, нефросохраняющие операции представляются предпочтительнее, чем радикальные [192].

Поражения матки в рамках синдрома НРТ-ЖТ

Опухоли матки встречаются у пациентов с НРТ-ЖТ примерно в 50% случаев [104]. В анамнезе у женщин могут быть выкидыши и проблемы с зачатием [100]. По данным гистологического исследования образцов матки выявляются следующие патологии: аденомиоз, аденофибромы, лейомиомы, гиперплазия

эндометрия, аденосаркомы и опухоли мюллеровой системы. На сегодняшний день специфические рекомендации по лечению заболеваний матки у больных с НРТ-JT отсутствуют, и решение о лечении того или иного состояния должно приниматься гинекологом в индивидуальном порядке.

Поражения других органов в рамках синдрома НРТ-JT

Рак ЩЖ, тиреотоксикоз, рак толстой кишки, холангиокарцинома, хронический лимфоцитарный лейкоз, аденокарцинома поджелудочной железы и киста гипофиза также были описаны при синдроме НРТ-JT, однако прямая связь между ними не установлена [102-121, 160].

Хирургическое лечение *CDC73*-ассоциированных опухолей ОЩЖ

Учитывая редкость патологии и отсутствие длительных проспективных исследований с большой когортой больных, единый оптимальный хирургический подход для *CDC73*-ассоциированных опухолей ОЩЖ не утвержден и остается спорным вопросом. Исследователи расходятся во мнении относительно предпочтительного объема первичной операции: двусторонняя ревизия шеи с субтотальной ПТЭ или тотальной ПТЭ vs селективная ПТЭ [169]. Ранее оптимальной тактикой рассматривалась профилактическая субтотальная или тотальная ПТЭ с целью снижения риска рецидивов рака ОЩЖ. Однако радикальный хирургический подход ассоциирован с развитием тяжелого послеоперационного гипопаратиреоза, во избежание чего рассматривалось проведение аутотрансплантации ткани ОЩЖ [114, 121]. В тоже время, аутотрансплантация у *CDC73*-ассоциированных больных сопряжена с риском возможной диссеминации злокачественных клеток [141]. В 2008 г. Sarquis и соавт. предложили проводить двустороннюю ревизию шеи с субтотальной ПТЭ [121]. В 2014 г. Mehta и соавт., проанализировав 16 пациентов из семи семей и установив высокую частоту доброкачественных солитарных поражений ОЩЖ (69%) и относительно низкую частоту карцином (20%), предложили проводить билатеральную ревизию шеи и удалять одну пораженную ОЩЖ [141]. Недавно М. Iacobone и соавт. исследовали 20 пациентов из пяти семей с синдромом НРТ-JT

и установили высокую частоту солитарного поражения ОЩЖ (95%). Авторами было предложено удаление единственной пораженной ОЩЖ в случае, если предоперационная топическая диагностика продемонстрировала однозначные результаты солитарного поражения и пациент по другим критериям не входит в группу повышенного риска наличия рака ОЩЖ. При неоднозначных результатах топической диагностики, рекомендована субтотальная ПТЭ [160].

Динамическое наблюдение

Единые принципы динамического наблюдения больных с мутацией в гене *CDC73* не разработаны, однако Francesca T. и соавт. предложили следующий алгоритм [104]:

- скрининг кальция и ПТГ в сыворотке крови дважды в год начиная с пятилетнего возраста;
- панорамная рентгенография зубов не реже 1 раза в 5 лет;
- УЗИ, МРТ или МСКТ почек не реже 1 раза в 5 лет с момента постановки диагноза;
- регулярное наблюдение гинеколога, включая проведение УЗИ органов малого таза, начиная с репродуктивного возраста.

1.4.6. Рак ОЩЖ в рамках других наследственных синдромов и спорадических форм заболевания

Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1 (МЭН-1)

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1, OMIM # 131100) – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. К развитию синдрома приводят герминальные мутации в гене *MEN1* [170]. Ген *MEN1* клонирован в 1997 г. [171]. Он расположен на 11-й хромосоме (11q13), состоит из десяти экзонов и кодирует белок менин размером 60кД (610 аминокислот), являющийся потенциальным онкосупрессором. Было показано, что менин экспрессируется практически повсеместно в разнообразных тканях человека:

поджелудочной железе, тимусе, надпочечниках, щитовидной железе, яичках, лейкоцитах, сердце, головном мозге, печени и т.д. [172].

Основные компоненты заболевания – опухоли ОЩЖ, передней доли гипофиза и поджелудочной железы. Более редкими проявлениями являются образования надпочечников, карциноиды тимуса и легких, коллагеномы, ангиофибромы, липомы и др. [173-174]. Панкреатические нейроэндокринные неоплазии (Пан-НЭН) подразделяются на гормонально активные и нефункционирующие образования. Среди функционирующих опухолей поджелудочной железы у пациентов с МЭН-1 чаще выявляются гастриномы (до 54% случаев); реже инсулиномы (3-15%), глюкагономы (3-4%), ВИПомы, соматостатиномы [173]. Компоненты МЭН-1 характеризуются различным уровнем пенетрантности. Так, чаще всего заболевание манифестирует ПГПТ, который развивается в 95-100% случаев, опухоли гипофиза встречаются в среднем у 55-65% больных [173] 30-75% пациентов имеют клинические признаки Пан-НЭН и почти у 100% пациентов с МЭН-1 при вскрытии выявляется поражение поджелудочной железы [173, 175].

Опухоли околощитовидных желез в рамках МЭН-1

В отличие от НРТ-ЖТ, для МЭН-1 характерно полигландулярное поражение ОЩЖ, причем опухоли не всегда развиваются синхронно, что обуславливает высокую частоту послеоперационных рецидивов заболевания (до 50% в течение 12 лет после ПТЭ) [176]. Морфологические изменения в ОЩЖ при МЭН-1 очень разнообразны. Может наблюдаться легкое/умеренное увеличение размеров всех желез (чаще по типу гиперплазии главных клеток) или значимое увеличение размеров одной или нескольких желез (псевдоаденоматозная гиперплазия). Несмотря на то, что при МЭН-1 изменения ОЩЖ чаще соответствуют многоузловой гиперплазии, реже могут определяться образования с моноклональным клеточным составом, которые по своему строению больше напоминают аденому. Результаты ряда современных работ свидетельствуют о том, что новообразования ОЩЖ при МЭН-1 могут иметь как моно-, так и

поликлональное происхождение. Вероятно, при наличии мутаций в гене *MEN1* в ОЦЖ пролиферируют множественные опухолевые («аденоматозные») клоны, которые в последующем создают скопления узелков, постепенно увеличивающихся в размерах и в конечном итоге замещающих всю нормальную ткань железы, формируя так называемый «микронодулярный аденоматоз». В литературе описаны только единичные случаи возникновения карцином и/или АА ОЦЖ в рамках синдрома МЭН-1 [177-178]. Известно, что МЭН-1 развивается вследствие потери функции опухолевого супрессора, однако злокачественная трансформация ОЦЖ у пациентов с этим синдромом встречается крайне редко (0,28%) и проявляется схожими клиническими признаками рака ОЦЖ вне синдрома МЭН-1 [48]. В настоящее время в литературе представлено всего 17 случаев рака ОЦЖ в рамках МЭН-1. У одного пациента зафиксировано множественное злокачественное поражение ОЦЖ, в то время как у остальных единичная карцинома сочеталась с множественными аденомами или гиперплазиями.

Примерно в 40%-50% спорадических карцином ОЦЖ обнаруживается потеря гетерозиготности в локусе 11-й хромосомы, соответствующем положению гена *MEN1*, а в более 35% случаев в карциномах детектируется одновременная утрата *MEN1* и *CDC73* [81], в то время как такое явление не характерно для аденом ОЦЖ. Соматические мутации *MEN1* выявляются менее чем в 15% карцином ОЦЖ, в отличие от более высокой встречаемости соматических мутаций или потери гетерозиготности в спорадических аденомах (35% и 45% соответственно) [179-180]. Таким образом, вероятно, ген *MEN1* носит незначительный вклад в развитие карциномы ОЦЖ.

Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2 (МЭН-2)

Ген *RET* расположен на 10-й хромосоме и кодирует трансмембранную тирозинкиназу, которая играет ключевую роль в развитии клеток нервной системы, включая процессы пролиферации, миграции и дифференцировки. Лигандом для этой тирозинкиназы являются белки семейства глиального нейротрофического

фактора. Кроме того, белок RET вовлечен в сигнальные пути, регулирующие развитие почек и формирование структур, происходящих из нервного гребня [181]. *RET* является онкогеном. В отличие от МЭН-1 для МЭН-2 выявлены корреляции между генотипом и фенотипом заболевания. Так, скрининг на наличие ПГПТ у пациентов с мутацией в 634 кодоне или мутацией A883F рекомендовано начинать с 11 лет, в то время как при наличии других мутаций скрининг рекомендовано проводить с 16 лет [182]. Реже ПГПТ развивается при мутациях в кодонах 609, 611, 618, 620, 790, 791 и 804, еще реже при поражении кодонов 630, 649, 768, 790, 804 и 891 [182].

Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2 (МЭН-2) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся сочетанием медуллярного рака щитовидной железы (МРЦЖ) и феохромоцитомы. МЭН-2, также известный как синдром Сиппла, включает два подтипа синдрома: МЭН-2А (ОМIM # 171400) ассоциирован с ПГПТ, а МЭН-2В (также известный как МЭН-3, ОМIM # 162300) чаще сопровождается невриномами и опухолями ЖКТ. В рамках МЭН2А частота С-клеточной гиперплазии или МРЦЖ составляет 100% случаев, феохромоцитомы – 50% и опухолей ОЦЖ 20-40% [183-184]. Классическое течение МЭН-2А сопровождается кожным лишаевидным амилоидозом, реже заболевание осложняется развитием болезни Гиршпрунга. Средний возраст дебюта ПГПТ в рамках МЭН-2А составляет 35-40 лет. Тем не менее, в литературе описаны единичные случаи с манифестацией ПГПТ у детей 2 лет. ПГПТ при этом синдроме характеризуется более легким течением по сравнению с МЭН-1 [169].

Опухоли ОЦЖ при МЭН-2А

Анатомо-морфологические характеристики ПГПТ при МЭН-2А менее предсказуемы, чем при МЭН-1. При гистологическом исследовании удаленных ОЦЖ чаще определяется множественная гиперплазия главных клеток. Тем не менее может встречаться и солитарное поражение ОЦЖ [161]. Рак ОЦЖ у пациентов с МЭН-2А встречается крайне редко, в литературе описано всего 3

случая [78-80]. Все пациенты были мужского пола и имели метастазы рака ОЩЖ на момент постановки диагноза.

Семейный изолированный гиперпаратиреоз (FHP)

Семейный изолированный ПГПТ (OMIM #145000) составляет около 1% всех случаев ПГПТ в возрасте до 40 лет [81]. В настоящее время описано более 100 семей с подобным синдромом, и для большинства случаев генетическая природа заболевания остается неясной. Тем не менее встречаются мутации в генах *MEN1* (20-23%), *CASR* (2%), *CDC73* (8%), *GCM2* (до 20%). FHP – это, по сути, диагноз исключения. Клиническая картина характеризуется наличием семейной формы ПГПТ при отсутствии клинических, рентгенологических или биохимических данных, достаточных для постановки диагноза МЭН-1, МЭН-2А, НРТ-ЈТ или семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии [185]. Для FHP описаны корреляции между генотипом и фенотипом. Пациенты с мутациями в генах *MEN1* и *CASR* обычно молоды и имеют мультиглангулярное поражение ОЩЖ, в то время как при мутации в *CDC73* значительно чаще встречается солитарное поражение с повышенным риском развития карциномы ОЩЖ или кистозного образования [186]. В литературе описаны единичные случаи карциномы и АА ОЩЖ в семьях с FHP [80, 114-115].

Относительно недавно у 20% семей с FHP были обнаружены активирующие мутации в гене *GCM2* (glial cells missing homolog 2). GCM-2 кодирует транскрипционный фактор, участвующий в развитии ОЩЖ. Принимая во внимание активирующий характер мутации и ее связь с развитием опухолей, GSM-2 рассматривается в качестве протоонкогена, аналогичного *RET* при МЭН-2А [187]. Мутации *MEN1*, *CDC73*, *CASR* и *GCM2* могут быть не обнаружены у более чем 60% пациентов с FHP [188]. Редко при FHP отмечаются герминальные мутации в других генах – *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *AP2S1*, *GNA11* и *SLC12A1*, но ни одна из них не специфична для данного заболевания [187].

При таких наследственных формах ПГПТ как МЭН-4 (*CDKN1B*), NSHPT (*CASR*) FHH 2 типа (*GNA11*), FHH 3 типа (*AP2S1*) в настоящее время карциномы ОЩЖ не описаны.

1.4.7. Показания к проведению генетического исследования у пациентов с карциномой ОЩЖ

Анализ герминальных мутаций в *CDC73* играет важную роль в ведении пациентов с подтвержденной карциномой или АА, поскольку эти больные имеют повышенный риск развития НР-ЖТ-сопутствующих опухолей, а также наследования заболевания родственниками ближайшей линии. Показания к проведению анализа *CDC73*:

- спорадическая карцинома ОЩЖ;
- АА ОЩЖ;
- опухоль ОЩЖ и оссифицирующая фиброма челюсти;
- спорадическая оссифицирующая фиброма челюсти;
- FHP (в случае исключения мутаций в *MEN1* и *CASR*);
- множественные аденомы/гиперплазии ОЩЖ (в случае исключения мутации в *MEN1*);
- аденома ОЩЖ или манифестация ПГПТ у пациентов моложе 35 лет (в случае исключения мутации в гене *MEN1*);
- аденома ОЩЖ плюс один из компонентов:
 - поражение матки в молодом возрасте;
 - кисты/опухоли почек.

Идентификация соматических мутаций может быть полезной для некоторых злокачественных новообразований. Однако ввиду отсутствия рекомендаций по таргетной терапии рака ОЩЖ, клинических обоснований для проведения молекулярно-генетического исследования опухолевой ткани в настоящее время нет. Более того, рак ОЩЖ может содержать несколько соматических мутаций (до 176) [88, 180, 189].

Генетический анализ герминальной мутации в CDC73 может быть полезным в клинической практике для: (1) оценки риска наличия рака ОЩЖ и своевременного скрининга ассоциированных с НРТ-JT патологий; (2) планирования соответствующего объема хирургического лечения (например, ранняя паратиреоидэктомия для пациентов с НРТ-JT ввиду повышенного риска наличия рака ОЩЖ); (3) верификации диагноза у родственников ближайшей линии, которые могут быть бессимптомными носителями патологической мутации; (4) идентификации членов семьи с отсутствием герминальной мутации, которые не нуждаются в обременительном и дорогостоящем регулярном динамическом обследовании [87, 190-191]. Таким образом, выявление мутаций в зародышевой линии может быть полезным в клиническом ведении пациентов с карциномой ОЩЖ и их семей. Алгоритм к генетическому тестированию пациентов с установленным или заподозренным раком ОЩЖ и их родственников представлен на схеме (рисунок 2).

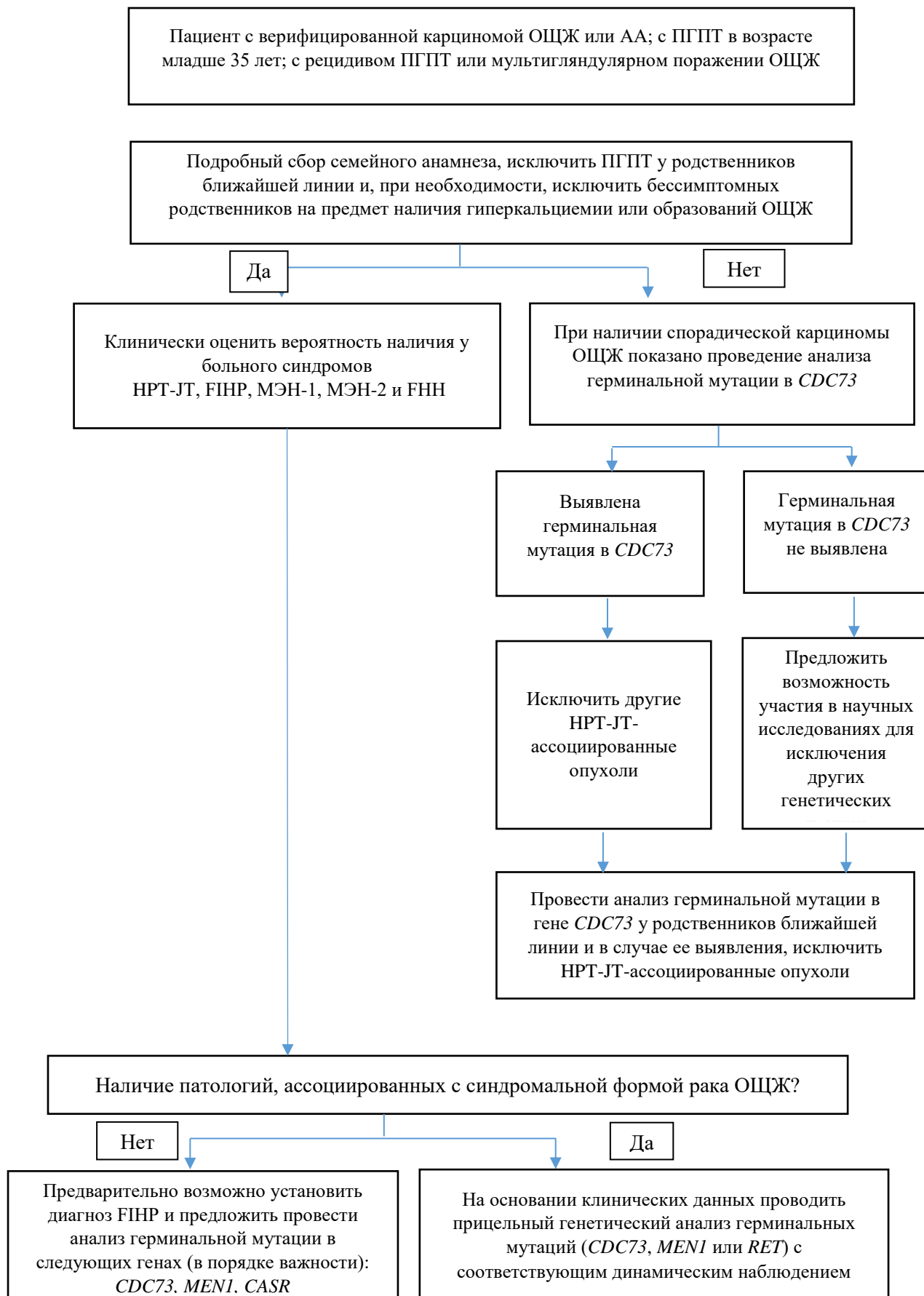


Рисунок 2 – Подход генетического тестирования у пациентов с карциномой ОЩЖ (Перевод из Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma [81])

1.4.8. Другие гены, участвующие в развитии карциномы ОЩЖ

RB1

Ген опухолевого супрессора ретинобластомы 1 (*RB1*) расположен на хромосоме 13q14.2, кодирует белок RB1, который является супрессором клеточного цикла. Активная дефосфорилированная форма RB1 связывает фактор транскрипции E2F1, контролирующий переход клетки из G1-фазы в S-фазу, что в итоге приводит к остановке клеточного цикла. Фосфорилирование RB1 способствует прогрессированию клеточного цикла [192]. *RB1* также поддерживает структуру хроматина путем стабилизации конститутивного гетерохроматина посредством стабилизации метилирования гистонов [193]. Потеря аллеля *RB1* наблюдалась у 30–100% карцином ОЩЖ, а снижение экспрессии белка RB1 было зарегистрировано в более чем 85% случаев [194] [195-196]. Потеря гетерозиготности *RB1* ассоциирована с рецидивом рака ОЩЖ и агрессивным течением аденомы [197].

TP53

Ген опухолевого супрессора P53 (*TP53*) расположен на хромосоме 17p13.1 и кодирует белок (p53). Активированный белок p53 подавляет клеточную трансформацию, замедляя рост, апоптоз, репарацию ДНК и дифференцировку в поврежденных клетках (Brosh & Rotter, 2009). Потеря аллеля *TP53* была зарегистрирована в 1 из 3 карциномах ОЩЖ, тогда как избыточная экспрессия TP53 выявлена в 10% аденом [198-199].

CCND1

Cyclin D1 (*CCND1*), также известный как ген аденомы ОЩЖ 1 (*PRAD1*), онкоген, расположенный на хромосоме 11q13.3, является драйвером в развитии новообразований ОЩЖ. Канонический путь CCND1 включает в себя непосредственное связывание и активацию циклин-зависимых киназ CDK4 и CDK6 при переходе из G1-фазы в S-фазу клеточного цикла (Sherr et al., 2016). *CCND1* кодирует белок циклин D1, состоящий из 295 аминокислот, который является ключевым компонентом комплекса D1-циклин-зависимой киназы 4

(CDK4), фосфорилирует RB1 и, таким образом, ингибирует действия RB1 в регуляции перехода G1/S [200]. Сверхэкспрессия циклина D1 встречается в 65-90% случаев карцином, а также менее чем в 40% аденом и 60% гиперплазий ОЩЖ [81]. Установлено, что гиперэкспрессия циклин D1 связана с пролиферацией клеток карциномы ОЩЖ и индексом Ki-67 $\geq 5\%$ [201]. Гиперэкспрессия *CCND1* может быть следствием увеличения числа копий гена, что было показано в 5 из 7 (70%) карцином, в отличие от выявленного увеличения копий только в 3 из 14 (около 20%) аденом [202]. Увеличенное количество копий *CCND1* в карциномах ОЩЖ ассоциировано с более высокими уровнями мРНК *CCND1* и экспрессией белка. Однако точные механизмы, объясняющие роль *CCND1* в туморогенезе ОЩЖ, остаются неизвестными. Одна из гипотез заключается в том, что *CDC73*-опосредованное ингибирование экспрессии *CCND1* может быть потеряно вследствие двойной мутации гена *CDC73* («двойной удар») [97].

EZH2

Ген активатора субъединицы 2-го репрессивного комплекса Zeste 2 (*EZH2*) находится на 7-й хромосоме и кодирует фермент гистонметилтрансферазу, состоящую из 746 аминокислот. *EZH2* участвует в метилировании гистонов, что в конечном счете приводит к ингибированию транскрипции [203]. Мутации в *EZH2* нечасто встречаются в опухолях ОЩЖ, при этом в 60% карцином, в 30% аденом и 50% гиперплазиях ОЩЖ наблюдается увеличение числа копий *EZH2* [204]. *EZH2* может напрямую взаимодействовать с β -катенином, индуцируя активацию передачи сигнала Wnt/ β -катенин. Показано, что *EZH2* посредством модификации гистонов H3K27me_{2/3} участвует в контроле роста клеток ОЩЖ [205].

APC

Ген аденоматозного полипоза кишечника (Adenomatous polyposis coli, APC) – опухолевый супрессор, расположен на 5q22.2 хромосоме, кодирует белок APC, состоящий из 2843 аминокислот. APC ингибирует каноническую передачу сигналов Wnt через убиквитинирование β -катенина с последующим протеолизом в протеасомах. В исследовании Juhlin и соавт. продемонстрировано, что в 75%

карцином ОЩЖ и в 100% аденом наблюдается потеря экспрессии APC [95]. Было показано, что мРНК APC либо совсем не обнаруживается, либо ее уровень очень низкий, так же как и белка APC в карциномах ОЩЖ [94]. Воздействие на культивируемые клетки рака ОЩЖ ингибитора метилирования ДНК дезоксицитидина (децитабин) привело к реэкспрессии мРНК APC, белка APC и снижению жизнеспособности клеток, что позволяет предположить, что децитабин может быть дополнительным вариантом при лечении пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком ОЩЖ [94].

GSK3B

Ген гликоген-синтазы киназы 3 бета (*GSK3B*) расположен на 3q13.33 хромосоме, кодирует фермент из 420 аминокислот, регулирующий синтез гликогена, а также участвующий в Wnt- и PI3K/АКТ-сигнальных путях. Сообщалось о потере экспрессии белка *GSK3B* в 35% карцином ОЩЖ и приблизительно в 5% аденом [95]. Однако потеря экспрессии *GSK3B* не была связана с каким-либо увеличением экспрессии β -катенина или циклина D1, тем самым предполагая, что *GSK3B* может действовать не через канонический Wnt/ β -катенин сигнальный путь, то есть отличный от классического представления этиологии карциномы ОЩЖ.

PRUNE2

Герминальные и соматические мутации в Prune homolog 2 (*PRUNE2*), включающие три миссенс-мутации (одна мутация зародышевой линии в карциноме ОЩЖ без мутации в *CDC73*; две соматические мутации в двух карциномах без мутации *CDC73*) и две соматические нонсенс мутации (с.1609G> T (p.Glu537X) и с.1420G> T, (p.Glu474X) в одном раке с *CDC73* мутацией) были выявлены в 4 из 22 карцином ОЩЖ (20%), при этом мутации отсутствовали в аденомах [88]. Ген *PRUNE2* расположен на 9-й хромосоме и кодирует белок из 3088 аминокислот, который регулирует клеточную дифференцировку и выживаемость клеток путем подавления активности RhoA киназы. Сообщалось, что *PRUNE2* функционирует как ген-онкосупрессор при раке предстательной железы, когда специфический

антиген рака предстательной железы (PCA3) регулирует уровень экспрессии *PRUNE2* посредством длинных некодирующих РНК [206] (таблица 4).

Таблица 4 – Гены с доказанной или предполагаемой ролью в развитии спорадической карциномы ОЩЖ

Ген (белок)	Доказанная или потенциальная роль	Тип мутаций
<i>CDC73</i> (parafibromin)	онкосупрессор	герминальные, соматические
<i>CCND1</i> (cyclin D1)	онкоген	соматические
<i>PIK3CA/MTOR</i>	онкоген	соматические
<i>ADCK1</i>	онкоген	соматические
<i>AKAP9</i>	онкосупрессор	соматические
<i>PRUNE2</i>	онкосупрессор	герминальные, соматические
<i>ZEB1</i>	неизвестно	соматические

1.4.9. Роль микроРНК в развитии рака ОЩЖ

Появляется все больше данных о роли микроРНК (миРНК) в качестве новой группы биомаркеров различных видов рака. Многие опухоли демонстрируют специфическую сигнатуру миРНК, называемую миРНом (miRNome). МиРНК – это небольшие некодирующие РНК длиной около 23 нуклеотидов. На сегодняшний день у людей идентифицировано около 2500 последовательностей миРНК (база данных miRBase 20.0) [207]. Считается, что одна миРНК может участвовать в регуляции сотни генов (гены-мишени), а один ген может регулировать множество миРНК [208]. Они участвуют почти во всех биологических процессах, включая физиологическую регуляцию синтеза и секрецию ПТГ в клетках ОЩЖ при гипокальциемии, CASR-опосредованную стимуляцию синтеза ПТГ в ответ на гипокальцемию или лечение кальцимиметиками [209]. Установлено, что миРНК играют важную роль в онкогенезе и прогрессировании опухоли, поскольку влияют

на пролиферацию, дифференцировку, адгезию, миграцию, инвазию и апоптоз клеток [210]. Кроме того, получены первые результаты исследований, демонстрирующие возможность использования миРНК в качестве терапии злокачественных опухолей [222-213].

Несмотря на то, что ПГПТ – крайне распространенное эндокринное заболевание, в литературе представлено лишь несколько работ, посвященных исследованию миРНК в опухолях ОЩЖ (таблица 5).

Таблица 5 – Нарушения миРНК в опухолях ОЩЖ. Экспрессия миРНК сопоставлялась со средним уровнем миРНК, определяемым в неизмененной ткани ОЩЖ

миРНК	Локализация на хромосоме	Уровень экспрессии в карциноме ОЩЖ	Уровень экспрессии в спорадической аденоме ОЩЖ	Источник
миРНК-517с	19q13.42	↑	↑	Vaira et al., 2012 [214]; Corbetta et al., 2010 [215]
миРНК-372-3р	19q13.42	↑	↑	Vaira et al., 2012 [214]
миРНК-503	Xq26.3	↑	↑	Corbetta et al., 2010 [215]
миРНК-222	Xp11.3	↑	↑	Corbetta et al., 2010 [215]
миРНК-139	11q13.4	↓	↓	Corbetta et al., 2010 [215]
миРНК-296	20q13.32	↓		Corbetta et al., 2010 [215]
миРНК-126	9q34.3	↓°		Rahbari et al., 2011 [216]
миРНК -26b	2q35	↓°		Rahbari et al., 2011 [216]
миРНК-30b	8q24.22	↓°		Rahbari et al., 2011 [216]

° Сниженный уровень экспрессии по сравнению с аденомами ОЩЖ

В одном исследовании Corbetta и соавт. (2010 г.) методом ПЦР в режиме реального времени оценивали профиль 362 миРНК в ткани карцином ОЩЖ (n=4) и нормальных ОЩЖ (n=3) [215]. В результате работы установлено снижение экспрессии 14 миРНК и повышение 3 миРНК в группе карцином по сравнению с

группой контроля. Среди них наиболее значимым оказалось снижение миРНК-296 и миРНК-139 и повышение миРНК-222 и миРНК-503. В исследовании Rahbari и соавт. (2011 г.) провели сравнительный анализ экспрессии 825 миРНК в аденомах (n=12), карциномах (n=9) и гиперплазиях ОЩЖ (n=15) с нормализацией по уровням экспрессии в нормальных ОЩЖ (группа контроля, n=4), полученных во время операции по поводу ПГПТ. Авторы использовали матрицу с LNA-олигонуклеотидами, содержащую 7720 зондов, 3300 из которых представляли собой 825 миРНК, верифицированных на тот момент у человека. В результате работы выявлено 13 типов миРНК, уровень которых был снижен в карциномах по сравнению с аденомами. Из них 3 были значительно подавлены в раках ОЩЖ: миРНК-26b, миРНК-30b и миРНК-126. Среди них миРНК-126 продемонстрировала наибольшую диагностическую значимость [216].

В другом исследовании Vaira и коллеги (2012 г.) с помощью ПЦР в реальном времени проводили сравнительный анализ экспрессии двух кластеров миРНК, расположенных на 19 хромосоме: C19MC и миРНК-371/372/373 в нормальных тканях ОЩЖ (n=6), аденомах (n=24), карциномах (n=15) и метастазах (n=5) [214]. Это исследование продемонстрировало, что aberrantная экспрессия миРНК C19MC была статистически значимо выше в карциномах по сравнению с аденомами. Анализ продемонстрировал схожие паттерны экспрессии миРНК в метастазах ОЩЖ и первичной опухоли. В двух третях карцином ОЩЖ выявлено увеличение количества копий ДНК либо в областях кластеров миРНК, либо в отдаленном положении вдоль плеча chr.19q, что указывает на генетический механизм, ответственный за aberrantную экспрессию 19-й хромосомы, как минимум в подгруппе карцином. Кроме того, выявлено сниженное метилирование промотора C19MC в половине образцов карцином ОЩЖ. Тем не менее, эпигенетический статус промотора C19MC не коррелировал с уровнями экспрессии миРНК. Эпигенетические нарушения в карциномах ОЩЖ также наблюдались в другой области миРНК-GNAS локуса, содержащей ген миРНК-296. Таким образом, для карцином ОЩЖ характерна дисрегуляция миРНК,

принадлежащих импринтированным геномным участкам – локусам C19MC и GNAS [217].

Недавно впервые были изучены профили кольцевых РНК в карциномах ОЩЖ, предполагая, что они также могут играть роль в онкогенезе [218].

Ряд молекулярных механизмов может нарушать регуляцию экспрессии миРНК в карциномах. Так, потеря парафибромина, который взаимодействует с РНК-полимеразой II (Pol II) [219], может потенциально изменять экспрессию миРНК, однако связь между потерей парафибромина в карциномах ОЩЖ и экспрессией миРНК еще не исследована.

Важной особенностью миРНК является их способность мигрировать в кровь, что позволяет рассматривать их в качестве высококачественных биомаркеров различных патологий, включая злокачественные новообразования [220-229]. В отличие от длинных молекул РНК (например, мРНК) циркулирующие миРНК очень стабильны в биологических жидкостях [226, 230]. При этом, согласно проведенному нами анализу научной литературы, исследования, посвященные изучению циркулирующих в крови миРНК у пациентов со злокачественными новообразованиями ОЩЖ до настоящего времени, не проводились.

1.4.10. Эпигенетические факторы развития рака ОЩЖ

Эукариотическая ДНК с коровыми гистоновыми белками (H2A, H2B, H3 и H4) упакована в нуклеосомы с образованием нитей хроматина [231], что регулирует доступ к ДНК. Гистоны могут подвергаться различным посттрансляционным модификациям, таким как метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и убиквитинирование для контроля экспрессии генов; все вариации посттрансляционных модификаций представляют собой «гистоновый код». Эпигенетические изменения при различных заболеваниях человека играют важную роль в развитии заболевания, а также могут выступать в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней. Эпигенетические aberrации могут возникать по причине генетических мутаций, ассоциированных с эпигенетической регуляцией, метилирования/деметилирования ДНК, нарушения положения

гистонов, их удаления или нарушения считывания их модификаций, нарушения взаимодействия некодирующих РНК с хроматином [232]. Роль эпигенетической регуляции в этиологии опухоли подчеркивается открытием мутаций в генах, кодирующих факторы, которые участвуют в эпигенетических регуляторных механизмах при различных видах рака [233].

Метилирование ДНК в карциномах ОЩЖ

Метилирование ДНК – наиболее изученный эпигенетический процесс, тесно связанный с развитием рака [234]. Метилирование ДНК преимущественно происходит в CpG-островках – районах, обогащенных CpG-динуклеотидами. Чаще всего CpG-островки располагаются вблизи 5'-регуляторных областей (промоторов), при этом метилирование ДНК в данной области, как правило, приводит к подавлению транскрипции регулируемого данным промотором гена. Для карцином ОЩЖ характерно гиперметилирование CpG-островков, что согласуется с более частыми инактивирующими мутациями генов-онкосупрессоров в этих видах опухолей [235]. Однако по данным L. Sulaiman и соавт., глобальное гиперметилирование в трех карциномах ОЩЖ, содержащих *CDC73* мутации, выявлено не было [236]. В работе Starker и соавт. выявлено последовательное снижение уровней 5-гидроксиметилцитозина в карциномах ОЩЖ по сравнению с нормальными железами [237]. В карциномах ОЩЖ гиперметилирование генов аналогично доброкачественным опухолям, однако в раках оно более стойкое. В карциномах ОЩЖ промоторные области генов-супрессоров опухолей, которые, как известно, участвуют в онкогенезе ОЩЖ, (*CDC73*, *MEN1*, *CASR* и *VDR*) не подвержены повышенному метилированию. Таким образом, сделан вывод, что метилирование не является основным молекулярным механизмом, вызывающим потерю экспрессии этих генов в опухолевых клетках ОЩЖ (Chiara Verdelli, 2016).

Модификация гистонов в злокачественных опухолях ОЩЖ

В зависимости от статуса метилирования/деметилирования аминокислотного остатка в составе гистона и степени выраженности формируется активное или

неактивное состояние хроматина. Метилирование гистонов по остаткам лизина или аргинина, которые выступают из нуклеосомы в так называемом «гистоновом хвосте», осуществляется гистон-метилтрансферазами (ГМТ). Метилирование гистона H3 происходит по остатку лизина в положениях 4, 9, 27, 36 и 79. Метка триметилирования гистона H3 по лизину в положении 4 (H3K4me3) указывает на состояние активации транскрипции. H3K9me3 и H3K27me3, напротив, ассоциированы с транскрипционным молчанием. Активация H3K27me3 происходит с помощью энхансера Zeste Homolog 2 (EZH2). В злокачественных опухолях ОЦЖ установлена повышенная экспрессия мРНК *EZH2* вследствие амплификации гена [204]. В то же время в 23 спорадических карцином мутаций в *EZH2* выявлено не было [238].

В отсутствии парафибромина в *CDC73*-ассоциированных карциномах ОЦЖ, зависящие от репликации гистоновые транскрипты не расщепляются и содержат поли(А) хвосты. Таким образом, парафибрин выступает в качестве посттранскрипционного регулятора, критического для последовательности клеточного цикла [239]. Парафибрин необходим для поддержания моноубиквитинирования H2B-K120 [240], в то время как уровень H2B неизменно повышен во всех опухолях ОЦЖ независимо от экспрессии *CDC73*.

1.5. Клиническая картина и принципы дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований ОЦЖ

Идентификация рака ОЦЖ до операции представляется актуальной задачей, поскольку может влиять на тактику и объем оперативного вмешательства, что в свою очередь определяет прогноз, а также качество и продолжительность жизни больного [37-39, 241]. Несмотря на значительные успехи в развитии и совершенствовании биохимических, молекулярных и инструментальных методов, в настоящее время не существует специфических и высокоинформативных критериев предоперационной диагностики, в связи с чем, по данным Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER, 1988–2003 гг., США), только 12,5%

пациентов с раком ОЩЖ оперируются радикально. На сегодняшний день не существует единых общепринятых международных критериев для предоперационной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований, в связи с чем их разработка является актуальной задачей.

Клиническая картина рака ОЩЖ неспецифична и, как правило, обусловлена симптомами гиперкальциемии. Однако злокачественные новообразования ОЩЖ ассоциированы с более тяжелым течением заболевания, высокой инвалидизацией и летальностью вследствие выраженной гиперкальциемии по сравнению с доброкачественными опухолями [44, 242-243]. Согласно зарубежным исследованиям, пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ рекомендуют отнести в группу повышенного риска злокачественного поражения ОЩЖ при наличии следующих признаков: при комбинации гиперкальциемии более 3 ммоль/л и размера образования ОЩЖ более 3 см (правило трех – «The > 3 + > 3 rule») [243]; повышении уровня Ca^{2+} в крови более 1,7 ммоль/л [44]; наличии симптомов «масс-эффекта» в отсутствие других объемных образований и операций в области шеи в анамнезе [244-245]. «Масс-эффект» может проявляться ощущением инородного тела в области шеи, осиплостью голоса и дисфагией, что обычно не беспокоит пациентов с доброкачественным новообразованием ОЩЖ. Чувство кома в горле встречается примерно у 40% пациентов с карциномой ОЩЖ, что может быть ошибочно расценено как объемное образование щитовидной железы или тимуса. В нашей предыдущей работе с включением 19 пациентов с карциномой ОЩЖ определены следующие критерии повышенного риска злокачественного поражения: $\text{Ca}^{2+} > 1,60$ ммоль/л; иПТГ > 600 пг/мл; объем образования $> 6 \text{ см}^3$ по данным УЗИ [246].

УЗИ играет важную роль в предоперационной топической диагностике измененных ОЩЖ, однако специфические УЗ-критерии злокачественного поражения ОЩЖ пока не определены [247]. М. Nam и соавт. к подозрительным параметрам в отношении рака ОЩЖ отнесли неоднородную структуру ($p=0,0002$),

неправильную форму ($p < 0,0001$), размер более 3 см ($p=0,0133$), наличие кальцинатов ($p =0,014$), неровные края ($p < 0,001$), инвазивный рост ($p=0,0004$) [248]. В одном из исследований соотношение между глубиной и шириной образования (depth and width, D/W) более единицы коррелировало с вероятностью злокачественного новообразования [249].

Ведутся разработки по созданию моделей, включающих комплекс параметров, в результате анализа которых будет получен предполагаемый диагноз с высокой точностью. Так, R. Liu и соавт. были разработаны две логистические регрессионные модели прогноза рака ОЩЖ [250]. Первая модель включает уровень иПТГ, отношение диаметров новообразования и признаки прорастания опухоли в окружающие ткани по УЗИ ($AUC = 0,96$), вторая – неровный контур, отношение диаметров образования и признаки инвазивного роста по УЗИ ($AUC = 0,94$). Однако в работе не представлены операционные характеристики, что не позволяет оценить точность полученных результатов.

Несмотря на представленные данные, на сегодняшний день отсутствуют высокоспецифичные критерии предоперационной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ, и в большинстве случаев все бремя ответственности по-прежнему ложится на хирурга, который интраоперационно определяет риск рака ОЩЖ и соответственно объем хирургического вмешательства. При этом зачастую опыт хирурга в отношении рака ОЩЖ может ограничиваться несколькими случаями за всю практику, в связи с чем пациентов с подозрением на рак ОЩЖ необходимо направлять в узкопрофильные учреждения к специалистам экспертного уровня. Актуальной задачей представляется разработка способа выделения пациентов со злокачественными новообразованиями ОЩЖ из общей когорты больных с ППТ на дооперационном этапе, который бы учитывал диагностически значимый комплекс показателей, включающий демографические и клинические данные, анамнез, результаты лабораторных и инструментальных исследований.

1.6. Морфологические характеристики новообразований ОЩЖ

Нормальная ОЩЖ обладает хорошо развитой сосудистой сетью и окружена тонкой фиброзной капсулой. У взрослого человека паренхиматозные элементы ОЩЖ представлены несколькими типами клеток: главными, находящимися в разных фазах секреторного цикла (активные и неактивные), оксифильными (эозинофильные, онкоцитарные) и «переходными» (транзиторными). Главные клетки (ГК) – основная функциональная единица ОЩЖ, синтезирует и секретирует ПТГ в результате прохождения полного секреторного цикла. Оксифильные клетки считаются производными ГК и их прирост отмечается с началом периода полового созревания и продолжается в течение всей жизни. Жировые клетки стромы у взрослого человека появляются в конце первого десятилетия, их число значительно увеличивается в период полового созревания (особенно у женщин) и достигает максимального количества с третьей по пятую декады жизни человека [26] (рисунок 3А, Б).

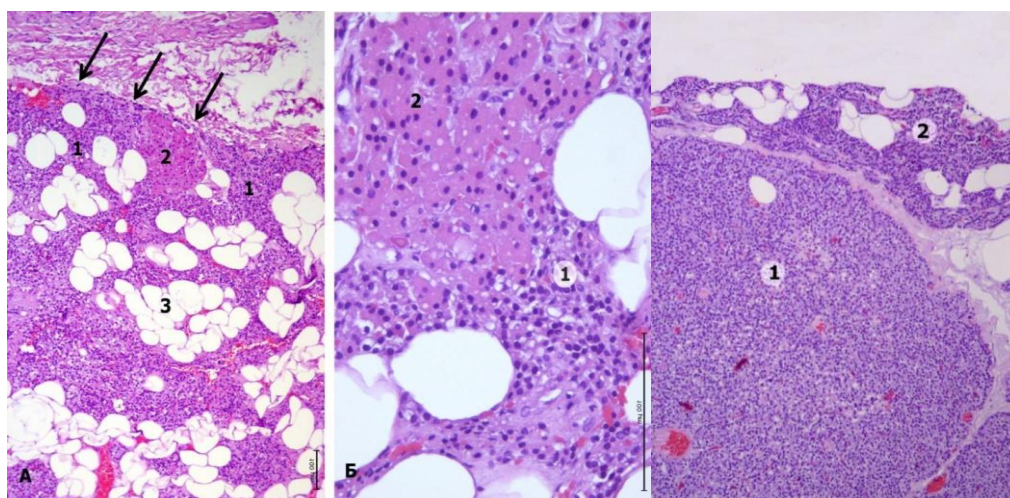


Рисунок 3 – А и Б ОЩЖ без патологических изменений окружена тонкой капсулой (стрелки)

Примечания: Паренхиматозные элементы представлены преимущественно главными клетками (1) в разных фазах секреторного цикла и небольшими островками оксифильных клеток (2). Строма содержит скопления адипоцитов (3). В – аденома ОЩЖ из главных клеток (1) отделена от остатка ткани ОЩЖ (2) тонкой фиброзной капсулой

Морфологические характеристики патологически измененных ОЩЖ отличаются своей вариабельностью. Классификация опухолей эндокринных органов ВОЗ 2017 г. выделяет две основные категории опухолей этих желез: аденому и рак [251]. Аденома ОЩЖ – доброкачественное новообразование, которое может состоять из главных, оксифильных, «переходных» онкоцитарных клеток или иметь смешанный клеточный состав. Аденомы в большинстве случаев инкапсулированы новообразованиями, состоящими из ГК, находящихся в разных стадиях секреторного цикла (рисунок 3В). К другим вариантам аденом ОЩЖ относят онкоцитарные, светлоклеточные (водянисто-светлоклеточные), липоаденомы (гамартомы), АА. Очень редко аденомы ОЩЖ могут состоять из веретеновидных клеток.

Рак (карцинома) ОЩЖ – злокачественное новообразование ОЩЖ, которое, согласно критериям ВОЗ (2017 г.), диагностируют при наличии достоверных признаков инвазивного роста в прилежащие структуры, такие как ЩЖ и мягкие ткани, сосуды капсулы и/или сосуды окружающих тканей или периневральные пространства и/или при наличии документированных метастазов (рисунок 28, 29, 30, 32, 35). Средний размер карциномы, как правило, составляет около 3 см. Макроскопически опухоль имеет серо-белый цвет, плотное, дольчатое строение, часто тесно прилежит или спаяна с окружающими структурами [252-253]. Иногда рак ОЩЖ макроскопически не отличим от аденом, что ограничивает возможности интраоперационной дифференциальной диагностики. Большинство карцином ОЩЖ характеризуются солидным, гнездным или трабекулярным типом роста, редко встречаются опухоли фолликулярного строения. В наблюдении Bondeson L. и соавт. половина карцином (всего 56 случаев) состояли только из ГК, онкоциты преобладали в 11% карцином, карциномы из главных и онкоцитарных клеток были зафиксированы в 18% случаев, в 4% наблюдений (2 рака) преобладали водянисто-светлые клетки, остальные опухоли имели смешанный клеточный состав, включая транзиторные онкоциты и вакуолизированные клетки. Небольшой фокус веретенообразных клеток был зафиксирован в 1 карциноме [254]. Для рака

характерен клеточный полиморфизм разной степени выраженности: от слабого – с ядрами среднего размера с мелкими, неприметными ядрышками до выраженного – с наличием ядер с грубым, конденсированным хроматином и крупными ядрышками [251].

АА ОЦЖ или «новообразование с неопределенным потенциалом злокачественности» – опухоли с отсутствием достоверных признаков инвазивного роста, но с наличием признаков, ассоциированных со злокачественным потенциалом: широкие фиброзные тяжи, митозы, сращение с соседними структурами (но не прорастание в них), наличие опухолевых комплексов в окружающей аденому капсуле, солидный или трабекулярный тип строения, ядерная атипия, четкие ядрышки (рисунок 31) [251]. Какое именно количество из перечисленных критериев необходимо для постановки диагноза «АА ОЦЖ» экспертами четко не определено, в связи с чем на сегодняшний день эти новообразования остаются самой спорной группой. В 8-м пересмотре TNM-классификации Американского объединенного комитета по раку от 2017 г. АА ОЦЖ закодированы как Tis (карцинома *in situ*). Тем не менее 4-е издание классификации опухолей эндокринных органов ВОЗ (2017 г.) не выделяет АА в отдельную подгруппу и относит их к вариантам аденом. В комментариях к классификации уточняется, что АА ОЦЖ как группа могут считаться опухолями с неопределенным злокачественным потенциалом, и большинство пациентов с данным диагнозом имеют хороший клинический прогноз, хоть и требуют более прицельного и длительного динамического наблюдения.

Иммуногистохимическая характеристика карцином и АА.

В последние десятилетия были приложены большие усилия, чтобы оценить роль иммуногистохимических (ИГХ) маркеров в дифференциальной диагностике различных новообразований ОЦЖ и возможность их применения в рутинной практике. К тканеспецифичным маркерам ОЦЖ относятся ПТГ и факторы транскрипции GATA-3 и GCM2.

Наиболее изученными маркерами для дифференциальной диагностики в сложных случаях представляются индекс пролиферации Ki-67 и экспрессия парафибромина. Индекс Ki-67 >5% считается подозрительным в отношении рака, однако ценность этого параметра не высока поскольку его пороговые значения в аденомах и карциномах ОЩЖ часто пересекаются [255]. Так, в работе Lumachi F. и соавт. [256] медиана Ki-67 в раке ОЩЖ составил 11%, а в исследовании Farnebo F. и соавт. достигла 33% [63]. В АА также продемонстрирован большой диапазон Ki-67 – от 0 до 67% [52]. В исследовании Kumagi и соавт. установлен более высокий индекс Ki-67 в карциномах (среднее значение 6,7%, максимально до 70%) по сравнению с АА и доброкачественными новообразованиями (среднее значение 0,4%, максимально до 28% и среднее значение 0,3%, максимально до 2% соответственно) [64]. Согласно другим работам, индекс Ki-67 значимо не отличался в группах карцином и АА ОЩЖ [60, 257]. Таким образом, принято считать, что для карцином индекс Ki-67, как правило, выше 5%, в то время как для АА пороговый уровень не определен.

Другим наиболее обсуждаемым и исследуемым ИГХ-маркером рака ОЩЖ является парафибрин. Результаты опубликованных на сегодняшний день работ противоречивы, что может быть обусловлено небольшими выборками, разным качеством используемых антител и критериями интерпретации результатов ИГХ-реакции [258]. В метаанализе Hu Y. и соавт., который включал 10 исследований и 202 пациента с карциномой ОЩЖ, продемонстрирован большой разброс в отношении чувствительности и специфичности утраты экспрессии парафибромина для диагностики рака ОЩЖ – от 29 до 100% (95% ДИ 49-82) и от 61 до 100% (95% ДИ 85-98) соответственно [259]. В отношении АА также выявлена значительная неоднородность утраты экспрессии парафибромина от 0% до 50% [52]. В другом исследовании положительная экспрессия зафиксирована во всех случаях доброкачественных аденом и АА, что позволило авторам предложить относить их к группе доброкачественных новообразований [260-261]. Kruijff и соавт. также установили положительную экспрессию парафибромина в большинстве случаев

АА (61%) и стойкую ремиссию заболевания в этой группе. Рецидив заболевания наблюдался лишь у 10% пациентов с потерей экспрессии [262]. В исследованиях Quinn и соавт. и Ryhänen и соавт. не обнаружена разница в экспрессии парафибромина между группами карцином и АА (38% vs 21%, $p=0,34$ и 13% vs 4%, $p=0,34$, соответственно) [60]. Таким образом, несмотря на то, что потерю экспрессии этого белка при корректной интерпретации клинического и патологического контекстов по-прежнему рассматривают диагностическим маркером рака ОЩЖ [159, 252, 263], в последнее время ее все чаще оценивают в качестве прогностического фактора течения заболевания. Так, согласно некоторым источникам, утрата парафибромина как в АА, так и в карциномах ОЩЖ ассоциирована с большей вероятностью рецидива [262, 264]. К тому же, учитывая прямую биологическую связь гена *CDC73* и белка парафибромина интересным представляется оценка этой взаимосвязи у конкретных пациентов. Установлено, что и доброкачественные аденомы ОЩЖ, равно как и АА, ассоциированные с мутациями в гене *CDC73*, демонстрируют утрату экспрессии парафибромина [252-263, 258]. Этот факт, может помочь в идентификации лиц повышенного риска наличия герминальной мутации в гене *CDC73*. Результаты дальнейшего генетического тестирования определяют риск развития других компонентов синдрома НРТ-ЖТ у пробанда и наследования выявленной мутации родственниками ближайшей линии [159, 242, 258].

Недавно Gill и соавт. провели исследование, включающее 815 новообразований ОЩЖ. Показаниями к ИГХ-анализу экспрессии парафибромина стали: подозреваемая или верифицированная карцинома ОЩЖ, АА, первично множественное поражение ОЩЖ, рецидив ПГПТ, манифестация заболевания в молодом возрасте, семейный ПГПТ, ПГПТ с тяжелой гиперкальциемией, большой размер опухоли ОЩЖ, интраоперационно подозрительные в отношении рака ОЩЖ образования. Они обнаружили полную потерю экспрессии парафибромина в 43 случаях из 789 (5,4%) и патогенные соматические или герминальные мутации в *CDC73* у 65 больных. Установлено, что пациенты с утратой парафибромина были

значимо моложе (в среднем 36 vs 63 лет; $p < 0,001$) и имели более крупные новообразования (в среднем 3,04 vs 0,62 г; $p < 0,001$). Микроскопически для них был характерен листовидный тип строения, эозинофильная (но не онкоцитарная) цитоплазма и околядерный ободок просветления (по типу койлоцита), крупные ядра, грубый хроматин и четкое ядрышко, разветвленная сосудистая сеть. Определив клинические и морфологические особенности парафибромин-дефицитных (с наличием мутации в гене *CDC73*) новообразований ОЩЖ, авторы предлагают выделить их в отдельный подтип [159].

Помимо хорошо известной ядерной локализации, парафибромин также обнаружен в ядрышке. Juhlin и соавт. исследовали экспрессию ядрышкового парафибромина в 16 АА и 23 карциномах ОЩЖ. Было установлено, что в 1 из 16 АА (6%) и в 3 из 23 карцином (13%), экспрессирующих ядерный парафибромин, отсутствовала ядрышковая экспрессия. Все 3 пациента с карциномой, но не с АА, имели мутацию в гене *CDC73*. Авторы предположили, что оценка ядрышкового окрашивания в случае положительной ядерной окраски парафибромина может повысить чувствительность для выявления карциномы и АА. Однако отмечают, что другие исследователи не анализировали ядрышковую экспрессию и актуальность, равно как и ее клиническое значение в настоящее время неизвестны [265].

К другим изучаемым ИГХ-маркерам для диагностики рака ОЩЖ в спорных случаях относят утрату экспрессии pRb, p27, Bcl-2a, mdm-2, APC, CaSR и положительную реакцию с антителами к галектину-3, Protein Gene Product 9.5 (PGP 9,5) и гиперэкспрессию p53 [256, 266-268]. В работе Truran P.P. и соавт. (2014) рассмотрена возможность применения комплексной ИГХ-панели с включением парафибромина, галектина-3, PGP 9,5, Ki-67 и циклин D1 для диагностики рака ОЩЖ. Всего в исследование вошли 24 пациента с карциномой и 14 с аденомой ОЩЖ. Отсутствие экспрессии парафибромина наблюдалась в 11 (46%) случаях, циклина D1 – в 2 (10%), галектина-3 – в 13 (54%), PGP9.5 в 8 (33%), индекс Ki-67 составил более 4% в 5 (22%) случаях карцином. Авторы заключили, что панель содержащая парафибромин, PGP9.5, галектин-3 и Ki-67 имеет лучшие показатели

(чувствительность 79% и специфичность 100%) в диагностике подозрительных в отношении рака ОЩЖ новообразований, чем каждый из этих маркеров в отдельности [39]. Несмотря на большой интерес к проблеме, до сих пор не выявлены высокоспецифичные маркеры рака ОЩЖ, так же как не разработана надежная диагностическая ИГХ-панель [23; 40-41, 263].

Дифференциальная диагностика рака ОЩЖ.

Дифференциальную диагностику рака ОЩЖ следует проводить прежде всего с АА, другими ПТГ-секретирующими опухолями и паратиреоматозом. В 1973 г. Schantz A. и Castleman B. предложили четыре морфологических критерия, которые долгое время считались «классическими» для верификации рака ОЩЖ: ядерный полиморфизм (наличие фигур митозов), трабекулярное строение, широкие фиброзные тяжи, капсулярная или сосудистая инвазия [269]. В дальнейшем было установлено, что не все «классические» критерии встречаются в каждом случае рака ОЩЖ, и, исключая инвазию, все другие признаки могут наблюдаться как в доброкачественных аденомах, так и в АА [38]. Условием для сосудистой инвазии является расположение пораженного сосуда в капсуле или за ее пределами в окружающих тканях. Опухолевые комплексы хотя бы частично должны быть прикреплены к стенке сосуда и ассоциированы с фибрином (рисунок 30). При этом наличие внутриопухолевой сосудистой инвазии признаком злокачественности образований ОЩЖ не считается [251]. Такие признаки, как клеточная атипия, некрозы, четкие ядрышки и высокая митотическая активность (более пяти митозов на 50 полей зрения) могут насторожить в отношении рака ОЩЖ [251, 270], однако не являются критериями постановки диагноза (рисунок 27). Атипические митозы более характерны для злокачественных новообразований (рисунок 52).

Широкие фиброзные тяжи также могут быть следствием предшествующей тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) щитовидной и/или ОЩЖ или встречаться у пациентов с синдромами МЭН1 и МЭН4, при ВГПТ и в крупных и «старых» аденомах с дегенеративными изменениями [266, 271-272]. Высокая

митотическая активность может наблюдаться при синдромах МЭН и в некоторых аденомах ОЩЖ [260, 266, 273]. Некрозы также могут быть последствием предшествующей ТАБ, особенно в онкоцитарных новообразованиях ОЩЖ [266, 273].

У ряда пациентов в мягких тканях шеи и средостения, часто в непосредственной близости от типично расположенных ОЩЖ есть закладки эктопической ткани ОЩЖ, которые также могут подвергаться гиперплазии (при МЭН или ВГПТ). Это явление было названо паратиреоматозом, которое представляет собой разрастание ткани ОЩЖ в окружающие ткани, включая жировую клетчатку и скелетные мышцы и может возникать в результате обсеменения операционного поля или неполного удаления новообразования ОЩЖ во время хирургического лечения [273]. В отличие от рака ОЩЖ, в этих случаях отсутствуют сосудистая инвазия и метастазы [63, 274].

1.7. Стадирование рака ОЩЖ

Первые системы TNM градации были предложены Shaha и Schulte в 1999 и 2010 гг. соответственно [37, 275]. Главные различия между ними связаны с классификацией T1-T3. Так, система Shaha использует диаметр (3 см) для разделения опухолей на T1 и T2, тогда как в системе Schulte деление основано на гистопатологических признаках (инвазия капсулы и инвазия в окружающие мягкие ткани, исключая жизненно-важные органы соответственно). Опухоли T3 определяются инвазией в окружающие мягкие ткани согласно системе Shaha и сосудистой инвазией в системе Schulte. Talat и Schulte также разработали альтернативную модель (Schulte b), в соответствии с которой карциномы ОЩЖ бинарным способом разделяются на опухоли с низким (наличие инвазии капсулы опухоли или ее инвазии в окружающие мягкие ткани) или высоким риском (наличие сосудистой инвазии и/или инвазии в жизненно важные органы и/или метастазов в лимфатические узлы и/или отдаленных метастазов) [37].

Ввиду низкой заболеваемости Международный союз борьбы против рака (International Union Against Cancer (UICC)) еще не разработал единую систему

стадирования карциномы ОЩЖ. Однако в 2017 г. Американским объединенным комитетом по раку (The American Joint Committee on Cancer, AJCC) в 8-м издании системы TNM злокачественных опухолей впервые опубликованы классификация и кодировка образований ОЩЖ (таблица 6). Авторы предложили рабочую TNM-классификацию с рекомендациями протоколировать специфичные различия опухолей с целью их обобщения и создания в будущем официальной системы стадирования [251, 276].

Таблица 6 – TNM классификация злокачественных образований ОЩЖ (8-е издание системы TNM злокачественных опухолей AJCC (2017 г.)

Т – первичная опухоль	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных за наличие первичной опухоли нет
Tis	Атипическое новообразование ОЩЖ (новообразование с неопределенным злокачественным потенциалом) *
T1	Локализованная в ОЩЖ, с инвазией, ограниченной мягкими тканями
T2	Непосредственная инвазия в щитовидную железу
T3	Непосредственная инвазия в возвратный гортанный нерв, пищевод, трахею, скелетные мышцы, прилежащие лимфатические узлы или тимус
T4	Непосредственная инвазия в крупные кровеносные сосуды или позвоночник
N – регионарные лимфатические узлы	
NX	Регионарные узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфоузлы
N1	Метастазы в регионарные лимфоузлы
N1a	Метастазы в лимфоузлы VI уровня (пре-, паратрахеальные, преларингеальные/дельфийские лимфатические узлы (Delphian lymph nodes)) или верхние/передние медиастинальные лимфоузлы
N1b	Метастазы односторонние, двусторонние или контралатеральные шейные (уровень I, II, III, IV или V) или ретрофарингеальные лимфоузлы
M – отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы
*Опухоли, которые подозрительны в отношении злокачественности, но не имеют достоверных признаков рака (инвазия и/или метастазы)	

Также не разработана и единая система градации (Grade) карцином ОЩЖ по степени злокачественности. В 2017 г. комитетом AJCC было предложено разделять карциномы на Low grade (LG) и High grade (HG) по выраженности ядерной атипии [276]. Так, к критериям LG предлагают относить опухоли с круглыми мономорфными ядрами со слабым и умеренным ядерным полиморфизмом, нечеткими ядрышками, с характеристикой хроматина такой же, как у аденом ОЩЖ (рисунок 5А). HG характеризуются выраженным полиморфизмом с изменением размеров ядра более чем в 4 раза (4:1), неровной ядерной мембраной, изменением хроматина – гиперхромные ядра – или распределением хроматина по периферии ядра, наличием в опухолях нескольких отдельных, сливающихся областей ядерных изменений (полиморфизм) (рисунок 5Б). Однако данная система не была включена в 4-е издание классификации ВОЗ опухолей эндокринных органов (2017 г.) и, следовательно, не может широко использоваться в клинической практике, при этом может быть полезной для разграничения вариантов карцином ОЩЖ по степени злокачественности в научных исследованиях для сбора и анализа наиболее репрезентативного материала [274].

AJCC и UICC предложили ряд характеристик, которые в будущем можно будет включить в проспективный анализ, с целью разработки формальной промежуточной системы [276-277] (таблица 7).

Таблица 7 – Переменные для учета стадирования рака ОЩЖ (AJCC/UICC)

Пациент-ассоциированные факторы	Опухоль-ассоциированные факторы	Лабораторные и гистологические факторы
Возраст на момент постановки диагноза	Размер первичной опухоли	Наивысший уровень кальция
Пол	Инвазия в окружающие ткани	Наивысший уровень ПТГ
Раса	Отдаленные метастазы	Лимфоваскулярная инвазия
Генетические мутации	Количество удаленных лимфатических узлов	Градация (HG или LG) и значение индекса Ki-67
	Количество пораженных лимфатических узлов	Митотическая активность
	Вес первичной опухоли	Солидное или трабекулярное строение опухоли
	Время до рецидива	Наличие некрозов

1.8. Прогноз пациентов с карциномой ОЩЖ

Прогноз пациентов с раком ОЩЖ считается относительно благоприятным ввиду медленного опухолевого роста. Основная причина смерти связана не с опухолевой нагрузкой, а с осложнениями гиперкальциемии вследствие гормональной гиперпродукции ПТГ вторичными очагами. Рецидивы развиваются в среднем в 50% случаев, треть метастазов поражают регионарные лимфатические узлы, в 25% случаях развиваются отдаленные метастазы в легкие (40%), печень (10%), кости, реже в плевру, перикард, поджелудочную железу и головной мозг [46]. Пятилетняя выживаемость составляет 76–85%, десятилетняя – от 49 до 77% [279-280]. В случае уже развившихся метастазов пятилетняя выживаемость снижается до 50% [241, 281-282].

На сегодняшний день нет единого мнения о прогностических факторах, влияющих на исход заболевания. Ряд работ продемонстрировал, что расширенная резекция и более радикальный объем первичного хирургического лечения снижает риски рецидивов и увеличивает выживаемость по сравнению с ограниченным иссечением опухоли ОЩЖ (селективным удалением) [39-40, 283]. При этом другие аналогичные исследования связь между объемом резекции и выживаемостью не установили [253, 284]. В отношении прогностической ценности пораженных лимфатических узлов на момент постановки диагноза также нет единого мнения: одни исследования установили связь с плохим прогнозом заболевания [39, 252-253], в то время как другие ее не обнаружили [34-35]. По результатам последних ретроспективных работ профилактическая лимфодиссекция не влияет на выживаемость, при этом сопряжена с риском развития многих осложнений [285]. Подобные расхождения могут быть связаны с небольшим числом пациентов, которым проводилась лимфодиссекция, а также отсутствием информации о состоянии лимфатических узлов у большинства больных.

Сообщается, что сосудистая инвазия (согласно классификации Schulte) [283, 286], ядерная атипия и высокая митотическая активность [287] ассоциированы с плохим прогнозом и повышенным риском развития рецидива рака ОЩЖ [37-40].

К другим факторам неблагоприятного прогноза относят пожилой возраст [38, 284, 288], мужской пол [283, 288], большой размер новообразования [285], наличие отдаленных метастазов [253, 285, 289], более высокий уровень кальция в сыворотке крови на момент постановки диагноза [283-284] и потерю экспрессии парафибромина [252, 264, 290].

РЕЗЮМЕ

Таким образом, учитывая отсутствие надежных методов предоперационной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ, разработка новых способов неинвазивных подходов представляется актуальной задачей настоящего исследования. Также необходимо определение прогностических факторов неблагоприятного течения заболевания ввиду отсутствия единых подходов стратификации рисков пациентов с раком ОЩЖ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы

Анализ количества публикаций проводился в базах PubMed и Научная электронная библиотека. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) – англоязычный общедоступный ресурс, разработанный и поддерживаемый Национальным центром биотехнологической информации (NCBI) в Национальной медицинской библиотеке США (NLM), расположенном в Национальном институте здравоохранения США (NIH). PubMed включает в себя более 27 миллионов цитат биомедицинской литературы из MEDLINE, научных журналов и интернет-книг с 1946 г. по настоящее время. Поиск публикаций в базе осуществлялся по терминам «parathyroid carcinoma», «parathyroid cancer» [рак околощитовидной железы] и «atypical parathyroid adenoma» [атипическая аденома околощитовидной железы] суммарно и за отдельные годы, начиная с 1946 г. по май 2021 г. Использована также научная электронная библиотека (<https://elibrary.ru>) – национальная библиографическая база данных научного цитирования Российской Федерации, концентрирующая публикации российских авторов, а также информацию о цитировании этих публикаций из более 6000 российских журналов, созданная в 2006 г. при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации. Поиск публикаций в базе данных научной электронной библиотеки осуществлялся по терминам «рак околощитовидных желез» и «атипическая аденома околощитовидных желез».

Критерии постановки диагноза

Диагноз ПГПТ устанавливался на основании стойкого повышения уровня ПТГ в сочетании с дважды подтвержденным повышенным уровнем кальция крови (исключив семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию) или нормокальциемией (исключив вторичный гиперпаратиреоз), при этом уровень ПТГ на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы, при наличии гиперкальциемии также соответствовал диагнозу ПГПТ.

К пациентам с бессимптомной формы ПГПТ (ранее классифицировали как мягкую форму) относили пациентов, не имевших специфические проявления заболевания. Симптомный (манифестный) ПГПТ устанавливался при наличии «классических» проявлений заболевания, к которым относят костные (остеопороз, низкотравматичные переломы и фиброзно-кистозный остеоит) и висцеральные нарушения (нефролитиаз, язвенную болезнь верхних отделов слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)).

Результатами послеоперационного морфологического исследования явились гистологические диагнозы: «аденома», «гиперплазия», «АА», «рак». Морфологический диагноз устанавливался согласно критериям экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2017) [251].

Отсутствие ремиссии, так же, как и рецидив ПГПТ, устанавливался при сочетании гиперкальциемии, повышенного уровня иПТГ, а также при сочетании нормокальциемии и повышенного иПТГ в случае исключения вторичного гиперпаратиреоза.

Метастазы рака ОЩЖ верифицировались морфологически, по результатам смыва ПТГ с пункционной иглы при ТАБ очага или по рентгенологической картине в случае отсутствия возможности проведения биопсии.

Изучаемая популяция и дизайн исследования

Исследование выполнено на базе отделения патологии ОЩЖ и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва (1989–2018 гг. – директор – академик РАН Дедов И.И.; 2019 г. – настоящее время – директор – член-корреспондент РАН Мокрышева Н.Г.). Согласно поставленной цели и задачам были сформированы соответствующие разделы и этапы с использованием разных групп и подгрупп пациентов. Способ формирования выборок – сплошной отбор. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и утвержденным протоколом Комитета по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия; протокол № 1 от 25.01.2017). Все пациенты или их законные представители (в

случае обследования детей) ознакомились с информацией и подписали информированное согласие на участие в процедурах, использование их биологического материала, обработку персональных данных до того, как они приняли участие в исследовании. Тема исследования утверждена Ученым советом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Дизайн исследования представлен на рисунке 4.



Рисунок 4 – Дизайн исследования

Раздел I. Сравнительная характеристика клинических, демографических и лабораторно-инструментальных показателей пациентов с карциномами, АА и аденомами ОЩЖ по данным Регистра пациентов с ПГПТ.

В первую очередь проведен одномоментный анализ показателей пациентов всего регистра больных с ПГПТ. Регистр представляет из себя базу, исходно созданную в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2007 г., которая в дальнейшем в 2017 г. была перенесена на онлайн-платформу. Пациенты со вторичным и третичным гиперпаратиреозом в регистр не вносятся. Ведение регистра осуществляется специалистами отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с технической поддержкой Aston Health на технологической платформе «Астон Консалтинг». Реляционная клиент-серверная система управления базами данных (СУБД) на базе MS Dynamics CRM. Ввод пациентов с установленным эндокринологами диагнозом ПГПТ в базу регистра производится согласно параметрам анкеты. Новые случаи заболевания, а также динамические показатели регистрировались путем заполнения электронной формы при обращении больных по месту жительства. Мы провели анализ данных 3062 пациентов с ПГПТ, внесенных в регистр с 2007 г. по 15.01.2020 г. из 14 ЛПУ 12 регионов Российской Федерации (г. Москва, Липецкая область, Нижегородская область, Новосибирская область, Архангельская область, Вологодская область, Пермский край, Ростовская область, Самарская область, Свердловская область, Ставропольский край, Чувашская республика). Возраст пациентов на момент постановки диагноза составлял от 13 до 80 лет.

Критерии включения:

- пациенты с гистологически верифицированным диагнозом «аденома», «АА», «карцинома» ОЩЖ после хирургического лечения ПГПТ.

Критерии исключения:

- пациенты без проведенного хирургического лечения ПГПТ;
- пациенты с гистологическим диагнозом «гиперплазия» ОЩЖ;
- пациенты с неудовлетворительно заполненной медицинской документацией.

В соответствии с критериями включения и исключения сформирована анализируемая выборка пациентов с ПГПТ (n=1466, из них 74 пациентов с

карциномой, 30 с атипичной аденомой (АА) и 1362 с аденомой ОЩЖ).

Анализируемые показатели:

- частота карцином, АА и аденом среди ПППТ;
- пол;
- возраст на момент постановки диагноза;
- лабораторные показатели до хирургического лечения ПППТ: Ca^{2+} , альбумин-скорректированный кальций, ПТГ, ЩФ, креатинин с расчетом СКФ по EPI;

- частота развития осложнений ПППТ на момент постановки диагноза: нефролитиаз/нефрокальциноз, ХБП, остеопороз, низкоэнергетические переломы, гиперкальциемический криз в анамнезе;

- частота сочетанного поражения ОЩЖ и папиллярного рака ЩЖ;
- УЗИ параметры образования ОЩЖ: размер (наибольший размер, мм), объем ($V, \text{см}^3 = (A \times B \times C) \times 0,49$), локализация и характеристики (эхогенность, структура, контур, кальцинаты).

Раздел II. Сравнительная характеристика клинических, демографических и лабораторно-инструментальных показателей пациентов с карциномами, АА и аденомами ОЩЖ и разработка модели дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ.

На этапе 1 данного многоцентрового одномоментного исследования после отбора из регистра потенциально подходящих пациентов с ПППТ пациентов с морфологическими диагнозами «рак» и «АА» ОЩЖ, был произведен запрос послеоперационного материала непосредственно пациентами или их законными представителями с целью повторного пересмотра гистологических препаратов сотрудниками отделения фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделом д.м.н. Абросимов А.Ю.) и патологоанатомического отделения «ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (зав. отделом к.м.н. Федоров Д.Н.). При расхождении диагнозов

случаи были исключены (n=11) из дальнейшего исследования. Контрольная группа пациентов с диагнозом «аденома» была выбрана произвольно (каждый восьмой случай) из упорядоченного по алфавиту деперсоналированного списка пациентов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, оперированных с 2016 по 2020 гг. с возможностью доступного пересмотра гистологического материала при необходимости.

Пациенты, включенные в анализ, наблюдались и получали лечение в различных подразделениях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (директор – член-корреспондент РАН Мокрышева Н.Г.): отделение патологии ОЩЖ и нарушений минерального обмена (зав. Отделением – 2015–2019 гг. член-корреспондент РАН Мокрышева Н.Г., 2020 – настоящее время – к.м.н. Еремкина А.К.), отделе хирургии (зав. отделом – д.м.н., профессор Кузнецов Н.С.), отделе терапевтической эндокринологии (до 2021 г. зав. отделением – член-корреспондент РАН Трошина Е.А. настоящее время – д.м.н. Платонова Н.М.), отделении нейроэндокринологии и остеопатий (зав. отделением – 2005–2015 гг. проф., д.м.н. Рожинская Л.Я., 2015 – настоящее время – проф., д.м.н. Белая Ж.Е.) Института клинической эндокринологии (директор – академик РАН Мельниченко Г.А.); детском отделении тиреоидологии, репродуктивного и соматического развития (зав. отделением – к.м.н. Нагаева Е.В.), отделении наследственных эндокринопатий детского возраста (до 2020 г. зав. отделением – д.м.н. Тюльпаков А.Н, настоящее время – Колодкина А.А.) Института детской эндокринологии (директор – д.м.н. Безлепкина О.Б.). На базе «ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» пациенты наблюдались и получали лечение в различных подразделениях: отделение терапевтической эндокринологии (руководитель – д.м.н. профессор Древаль А.В.), хирургическое отделение № 2 (руководитель – д.м.н., профессор Бритвин Т.А.). Пациенты и послеоперационный материал также направились из других учреждений, включая Ростовский государственный медицинский университет, Южно-Уральский государственный медицинский университет. Набор пациентов проводился с 2017 по 2020 гг. Данная часть работы имела дизайн

ретроспективного многоцентрового исследования, для чего проводился анализ как электронных историй болезни базы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в системах MEDIALOG для 2014 г. и qMS для 2016-2020 гг., так и бумажных версий из других учреждений.

Критерии включения:

- пациенты с доступным гистологическим материалом для пересмотра и с подтвержденными диагнозами «АА» и «карцинома» ОЩЖ согласно критериям ВОЗ 2017 г. двумя независимыми морфологами;
- наличие добровольного письменного согласия на участие в исследовании.

Таким образом, в соответствии с вышеописанными критериями сформирована анализируемая выборка с включением 50 пациентов с диагнозом «рак», 30 с «АА» и 162 с аденомой ОЩЖ. Анализируемые показатели те же что и в разделе I.

На этапе 2 разработана математическая модель дифференциальной диагностики злокачественных опухолей ОЩЖ. Ретроспективный анализ клинических, демографических и лабораторно-инструментальных показателей пациентов с карциномами, АА и аденомами ОЩЖ с включением двух центров равнозначных по уровню квалификации специалистов и лабораторно-инструментального, хирургического, морфологического оснащения (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и «ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»). В математическую модель экспертным методом были включены следующие параметры:

- пол;
- возраст на момент постановки диагноза;
- лабораторные показатели до хирургического лечения ПГПТ: ПТГ, Ca^{2+} , альбумин-скорректированный кальций, фосфор, щелочная фосфатаза (ЩФ);
- объем опухоли, наибольший диаметр опухоли по УЗИ;
- наличие осложнений ПГПТ: гиперкальциемический криз, осложнения

со стороны почек (ХБП, нефролитиаз), осложнения со стороны костной системы (остеопороз, переломы).

Раздел III. Морфологическая и ИГХ-характеристика новообразований ОЩЖ.

В данном разделе проведен одномоментный анализ:

1. Анализ морфологических характеристик карцином (n=50), АА (n=30) и аденом (n=162) ОЩЖ. Анализируемые показатели:

- для всех типов: размер опухоли (мм), преимущественный клеточный тип, митотическая активность, патологические митозы, ядерная атипия, широкие фиброзные тяжи, кисты, некрозы, края резекции (рисунок 27, 52);
- дополнительно для карцином: инвазия капсулы, сосудистая, периневральная инвазия, инвазия в окружающие мягкие ткани, в щитовидную железу и другие органы, в крупные кровеносные сосуды, лимфатический статус, TNM и Grade по AJCC (таблица 1, рисунок 3-6, 8).

2. ИГХ-исследование карцином (n=41) и АА (n=22). Анализируемые показатели:

- интенсивность экспрессии ПТГ (0-1-2-3) (рисунок 6);
- индекс пролиферации (Ki-67);
- экспрессия парафибромина (рисунок 7);
- чувствительность и специфичность ИГХ-исследования экспрессии парафибромина для оценки наличия у пациента герминальной мутации в *CDC73*.

Критерии исключения:

- сомнительные результаты исследования. У 5 пациентов были получены сомнительные результаты ИГХ-анализа с антителами к парафибромину ввиду низкого качества материала. Сомнительная реакция – сильное фоновое окрашивание или отсутствие реакции в положительном внутреннем контроле.

Раздел IV. Молекулярно-генетическое исследование.

Пациенты с морфологическими диагнозами «рак» и «АА», подтвержденными

двумя независимыми морфологами, были вызваны в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для проведения высокопроизводительного параллельного секвенирования панели генов. Одноцентровое одномоментное исследование.

Критерии включения:

- согласие пациента на исследование.

Анализируемые показатели:

- герминальные мутации в генах: *CDC73*, *MEN1*, *CASR*, *GCM2*, *RET*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2D*;
- сравнительный анализ клинических, лабораторных и ИГХ-параметров у пациентов с мутацией в гене *CDC73* и без: возраст на момент постановки диагноза; пол; ПТГ, альбумин-скорректированный кальций, Ca^{2+} , фосфор, ЩФ до хирургического лечения ПГПТ; частота костно-висцеральных осложнений; частота развития рецидивов; индекс пролиферации Ki-67%; потеря экспрессии парафибромина.

Таким образом, согласно критериям включения генетическое тестирование в рамках нашего исследования было проведено 34 пациентам с карциномой и 23 больным с АА ОЦЖ. Ранее в исследовании Mamedova и соавт. у четырех пациентов с карциномой ОЦЖ были выявлены мутации в гене *CDC73*, которым в рамках нашего исследования повторное генетическое исследование не проводилось, однако пациенты были включены во все другие разделы нашей работы [62]. С учетом проведенного ранее исследования четверем больным с карциномой, всего результаты генетического исследования были доступны у 38/50 (76%) пациентов с карциномой и 23/30 (77%) с АА ОЦЖ.

Раздел V. Сравнительный анализ профиля циркулирующих миРНК в сыворотке крови у пациентов с карциномой и аденомой ОЦЖ. Проведено одноцентровое одномоментное исследование (включены пациенты, обследованные и оперированные в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

Критерии включения:

- пациенты с морфологически установленным диагнозом «карцинома» и «аденома» ОЩЖ, у которых забор крови был произведен в активной форме ПГПТ (до хирургического лечения и до приема препаратов, влияющих на кальций-фосфорный обмен).

Критерии исключения:

- иные (помимо рака ОЩЖ) верифицированные злокачественные новообразования;
- узловые образования ЩЖ;
- тяжелые сопутствующие заболевания (стадия сердечной недостаточности III и IV по данным Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), терминальная болезнь почек и проч.);
- сахарный диабет 1-го или 2-го типов;
- психические заболевания;
- обострение хронических заболеваний в течение последнего месяца и острые респираторные вирусные инфекции;
- беременность и лактация.

Анализируемые показатели:

- экспрессия миРНК (уровень delta cycle relative threshold (CRT)) в сыворотке крови;
- корреляция между уровнем миРНК (CRT) и лабораторными данными пациентов (уровень ПТГ и кальция в крови).
- корреляция между экспрессией миРНК (CRT) и наличием или отсутствием мутации в гене *CDC73*.

В соответствии с критериями включения и исключения, основываясь на результатах морфологического исследования послеоперационного материала были сформированы две группы больных: пациенты с карциномой (n=13) и с аденомой (n=11) ОЩЖ.

Раздел VI. Оценка прогноза пациентов с карциномой ОЩЖ. Проводился ретроспективный анализ частоты развития рецидивов, локализации метастазов, времени до первого рецидива (месяцев), количество операций по поводу основного заболевания, времени до смерти с момента постановки диагноза, 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость. Оценивалось влияние следующих параметров, выбранных экспертным методом на развитие рецидива рака ОЩЖ:

- пол;
- возраст на момент постановки диагноза;
- лабораторные показатели до хирургического лечения ПГПТ: Ca^{2+} , альбумин-скорректированный кальций, ПТГ, ЩФ, СКФ по EPI;
- частота развития осложнений ПГПТ на момент постановки диагноза: нефролитиаз/нефрокальциноз, ХБП, остеопороз, низкоэнергетические переломы, гиперкальциемический криз в анамнезе;
- УЗИ-параметры образования ОЩЖ: размер (наибольший размер, мм), объем ($V, \text{см}^3 = (A \times B \times C) \times 0,49$);
- объем первичного хирургического лечения;
- морфологические характеристики: преимущественный клеточный тип, митотическая активность, патологические митозы, ядерная атипия, широкие фиброзные тяжи, кисты, некрозы, края резекции, инвазия (сосудистая, капсулярная, периневральная, в окружающие мягкие ткани, в щитовидную железу, в пищевод, в крупные кровеносные сосуды), лимфатический статус, Grade по AJCC);
- ИГХ-характеристики: интенсивность экспрессии ПТГ, индекс пролиферации (Ki-67), экспрессия парафибромина,
- герминальная мутация в *CDC73*.

2.2. Методы

2.2.1. Лабораторные методы исследования

Для проведения второго этапа забор крови проводился из кубитальной вены

натошак. Биохимические параметры крови натошак (общий кальций в сыворотке крови (референсный интервал (РИ) 2,15-2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34-48 г/л), ЩФ (РИ 40-150 ед/л), Ca^{2+} (РИ 1,03-1,29 ммоль/л), креатинин (РИ 63-110 мкмоль/л)) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Расчет показателя СКФ проводился с учетом возраста и показателя креатинина сыворотки по формуле СКД-EPI. Гормональный анализ крови с определением иПТГ (РИ 15-65 пг/мл) выполнен на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Биохимические и гормональные исследования проводились на базе клинικο-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий лабораторией – Никанкина Л.В), а также на базе «ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского».

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Для проведения второго этапа инструментальные методы обследования проводились пациентам группы на дооперационном этапе в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на базе отдела лучевой диагностики (заведующий отделением – д.м.н., профессор Воронцов А.В.).

С целью топической диагностики образований ОЩЖ проводилось УЗИ ОЩЖ на аппарате Valuson E8 фирмы General Electric (США) или аналогичных по уровню. Объем ОЩЖ рассчитывался по формуле эллипса: $V(\text{см}^3) = (A \times B \times C) \times 0,49$. Исследование проводилось специалистами экспертного класса. Количественная оценка состояния костной ткани оценивалось в поясничных позвонках (L1–L4), проксимальном отделе бедра (шейке бедра (Neck), всем бедре (Total)) и лучевой кости (ультрадистальном отделе (RUD), средней трети (R33%), всей лучевой кости (RT)) с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на аппаратах Prodigy Lunar (GE, США) и Hologic (Hologic, США). МПК оценивалась по T-score (у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет) или Z-score (у женщин в пременопаузе и у мужчин оложе 50 лет). Оценка состояния почек проводилась с использованием УЗИ на аппарате

Valuson E8 фирмы General Electric (США). Дополнительные инструментальные методы обследования проводились в зависимости от конкретной клинической ситуации.

2.2.3. Хирургическое лечение

В соответствии с международными и отечественными рекомендациями по ПГПТ [14, 291-294], хирургическое лечение под сбалансированной многокомпонентной анестезией с искусственной вентиляцией легких проводилось: всем пациентам с симптомным (манифестным) ПГПТ; больным моложе 50 лет; при повышении уровня альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона, установленной в данной лаборатории; пациентам с низкотравматичными переломами в анамнезе и/или рентгенологически верифицированные переломы тел позвонков; при снижении МПК в лучевой кости, проксимальном отделе бедра или поясничном отделе позвоночника менее -2,5 SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по результатам рентгеновской денситометрии; пациентам со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (менее 60 мл/мин/1,73 м²); с суточной экскрецией кальция более 10 ммоль (400 мг); при наличии нефролитиаза/нефрокальциноза (включая бессимптомные формы). Из 242 пациентов с ПГПТ, отобранных во втором разделе исследования, в отделе хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий отделом – д.м.н., профессор Кузнецов Н.С.) первично прооперировано 75% больных. Также произведено 6 хирургических вмешательств по поводу рецидивов рака ОЦЖ. В хирургическом отделении № 2 «ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (руководитель – д.м.н., профессор Бритвин Т.А.) первично прооперировано 25% пациентов и проведена одна операция по поводу рецидива рака ОЦЖ.

2.2.4. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование

Гистопатологический диагноз опухолей ОЩЖ был установлен в соответствии с критериями классификации ВОЗ (2017 г.) [251], диагнозы «рак» и «АА» ОЩЖ были подтверждены пересмотром препаратов двумя опытными патологами, специализирующимися на патологии эндокринных органов. Карциномы ОЩЖ были классифицированы в соответствии с системой TNM от 2017 г. (AJCC), а также на Low grade (LG) и High grade (HG) по степени выраженности ядерной атипии (рисунок 5) [276].

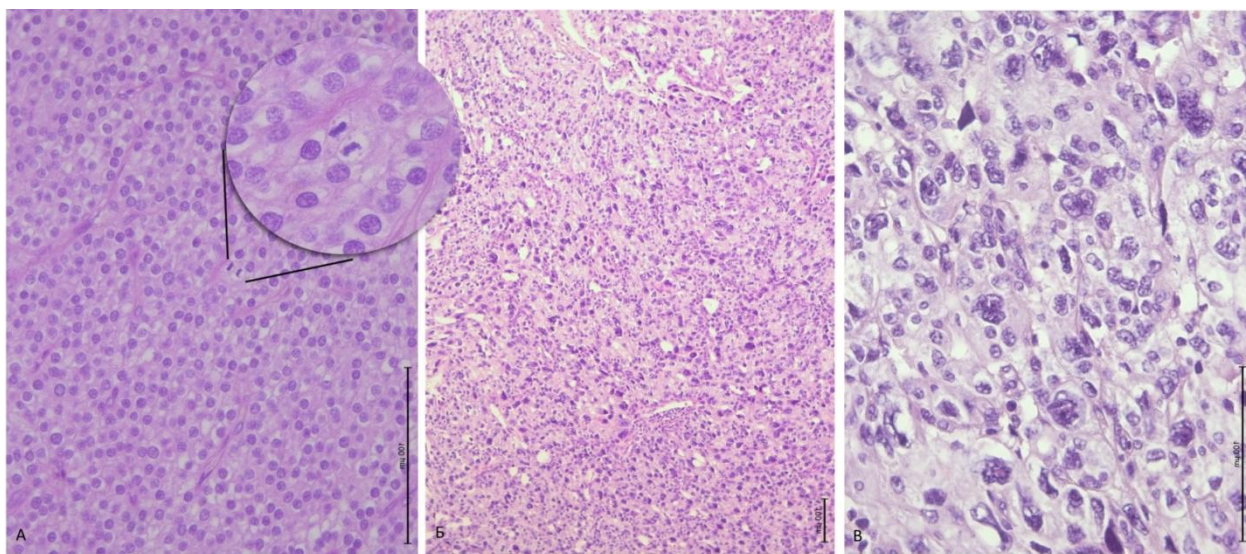


Рисунок 5 – Пример градации рака ОЩЖ из ГК на Low grade (LG) и High grade (HG) по степени выраженности ядерной атипии

Примечания: А. Карцинома LG, с митозом в центре. Круглые относительно мономорфные ядра со слабым и умеренным ядерным полиморфизмом; нечеткие ядрышки; особенности хроматина такие же, как у аденом ОЩЖ. Б. Карцинома HG: выраженный клеточный и ядерный полиморфизм и атипия. В. Клетки с крупными ядрами, неровной ядерной мембраной, четкими ядрышками (тот же препарат, что и Б., больше увеличение)

Метастазы верифицировались с помощью характерной рентгенологической картины, а также при возможности результатами морфологического, ИГХ-анализа или высокого уровня ПТГ в смыве с пункционной иглы (более 5000 пг/мл) при ТАБ очага.

Для выполнения **раздела III** операционный материал (срезы с парафиновых блоков, окрашенные гематоксилином и эозином) оценен при помощи световой микроскопии. При необходимости производились серийные срезы. Далее на срезах толщиной 2-3 мкм проведено ИГХ-исследование с помощью иммуностейнера Leica Bond-Max (Leica Microsystems, Германия). Были использованы первичные антитела к ПТГ с целью подтверждения гормональной активности опухоли, Ki-67 для определения пролиферативной активности, при необходимости подтверждения/исключения сосудистой инвазии проводилось исследование с антителами к эндотелиальному маркеру CD31 или CD34 в соответствии с рекомендациями производителя. Также была проведена оценка экспрессии парафибромина (с целью определения риска наличия у пациента мутации в гене *CDC73*). Характеристики антител приведены в таблице 3. Для парафибромина протокол отработывался на ткани ОЩЖ без патологических изменений, ненамеренно удаленных во время тиреоидэктомии по поводу злокачественных образований щитовидной железы. В данном исследовании стартовый протокол: разведение первичного антитела 1:50, демаскирующая обработка проводилась в щелочном растворе в течение 40 минут при температуре 97°C. В ряде случаев протокол подбирался индивидуально, путем изменения времени демаскирующей обработки и титра первичного антитела. Для визуализации связывания первичного антитела с тестируемыми тканями была использована безбиотиновая полимерная система Bond Polymer Refine Detection System (Leica Biosystems, Германия) (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика первичных антител

Маркер	Клон	Производитель	Разведение
ПТГ	MRQ-31	Cell Marque, США	1:100
Ki-67	MIB-1	DAKO, Дания	1:100
Парафибрин	2H1	Santa Cruz Biotechnology, inc, США	1:50
CD31	JC70A	Leica Biosystems, Германия	Готов к использованию
CD34	QBEnd / 10	Leica Biosystems, Германия	Готов к использованию

Методы оценки иммуногистохимической реакции

Для подтверждения тканеспецифичности определяли экспрессию ПТГ в ткани опухолей. Степень экспрессии оценивали полуколичественным методом по степени интенсивности: 0 – отсутствие экспрессии, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – интенсивная; и по количеству иммунопозитивных клеток: очаговая и диффузная (рисунок 6). Ранжирование экспрессии ПТГ проводилось с целью дальнейшего сравнительного анализа между группами карцином и АА, а также для оценки степени экспрессии ПТГ в качестве прогностического маркера развития рецидива рака ОЩЖ.

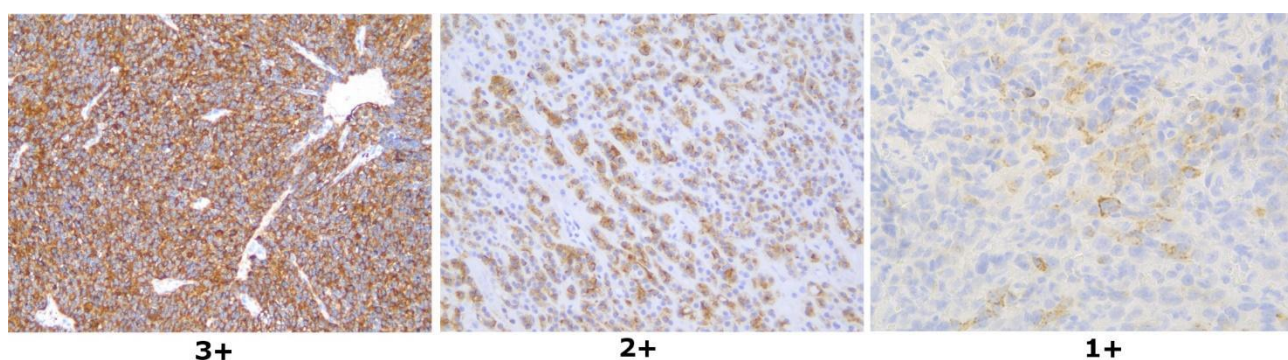


Рисунок 6 – Полуколичественные методы оценки степени экспрессии ПТГ в новообразованиях ОЩЖ

Оценка экспрессии и определение индекса Ki-67 проводились в наиболее пролиферирующих очагах «горячие точки» по стандартной методике (вычисляли среднее количество меченых этим маркером ядер из 100 ядер опухолевых клеток при учете 1000 клеток в репрезентативных полях зрения при увеличении 400).

Отрицательное (патологическое) окрашивание для парафибромина определялось как потеря ядерной экспрессии во всех опухолевых клетках при наличии положительного внутреннего контроля (эндотелий сосудов и клетки стромы) (рисунок 7). Случаи с очаговой потерей экспрессии в отдельных клетках опухоли считались положительными. При отсутствии экспрессии парафибромина в опухолевой ткани и во внутреннем контроле или при выраженном фоновом окрашивании реакция считалась неинформативной, и исследование повторялось с

различными вариантами протокола до тех пор, пока результат возможно было интерпретировать. Цитоплазматическое окрашивание считалось неспецифичным и игнорировалось.

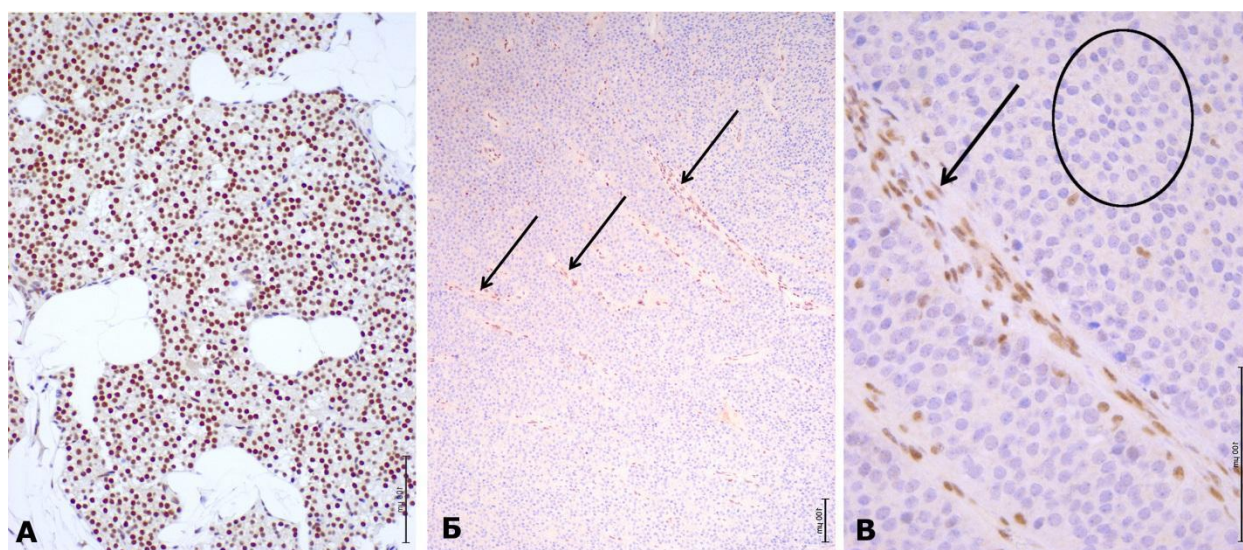


Рисунок 7 – Методы оценки экспрессии парафибронина

Примечания: А. Интенсивная, диффузная, ядерная экспрессия парафибронина (положительная экспрессия) в ОЩЖ без патологических изменений, ненамеренно удаленной в ходе тиреоидэктомии по поводу папиллярного рака ЩЖ. Б. Утрата экспрессии парафибронина в клетках рака ОЩЖ при наличии ядерной экспрессии в положительном внутреннем контроле (отмечено стрелкой). В. Утрата экспрессии парафибронина в клетках рака ОЩЖ (круг), при наличии ядерной экспрессии в положительном внутреннем контроле (отмечено стрелкой) (тот же препарат, что и Б при большем увеличении)

Гистологические и иммуногистохимические препараты отсканированы с помощью виртуального микроскоп слайд-сканер Leica SCN 400 с целью создания электронного архива препаратов, а также для лучшего анализа данных и их сопоставления.

Макро- и микроскопическая диагностика проводилась в лечебных учреждениях, где выполнено хирургическое вмешательство. Пересмотр препаратов карцином и АА выполнен двумя независимыми морфологами. Анализ результатов ИГХ-исследований проводился вслепую (без знания клинических и генетических данных пациентов).

2.2.5. Высокопроизводительное параллельное секвенирование

Забор крови проводился из локтевой вены вне зависимости от приема пищи в пробирки типа «вакутайнер». В качестве консерванта использовался 0,5 М раствор ЭДТА. Геномная ДНК была выделена из периферических лейкоцитов цельной крови с использованием набора MagNA Pure LC DNA Isolation Kit I (Roche, Germany) по методике, рекомендованной производителем на приборе MagNA Pure LC 2.0 (Roche, Germany). Элюция ДНК проводилась 10mM Tris-Cl (8.0). Концентрацию выделенной ДНК измеряли с использованием набора Qubit ds DNA BR Assay Kit (Intvirogen, США). Для дальнейшего анализа использовались образы с концентрацией ДНК более 14 мкл/мл.

В работе была использована специально разработанная панель SeqCap EZ Prime Choice (Roche Sequencing Solutions, США), нацеленная на 11 генов, ассоциированных с развитием ПГПТ (*CDC73*, *MEN1*, *CASR*, *GCM2*, *RET*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2D*). Секвенирование проводили на секвенаторе Illumina MiSeq (Illumina, США). С помощью программы Hyper Design Tool (<https://www.sequencing.roche.com>) была создана панель зондов для таргетного обогащения вышеперечисленных генов. С учетом технических особенностей проведения исследования, вышеперечисленная панель генов совмещалась с панелью генов «Семейные аденомы гипофиза», изучение которых не входило в задачи нашего исследования, в связи с чем дополнительно были исследованы гены, мутации в которых могут быть ассоциированы с развитием аденом гипофиза (*PRKAR1A*, *AIP*, *DICER1*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *GNAS*, *PRKCA*, *POU1F1*, *PTTG2*) (всего суммарно 22 гена, 262 ампликона).

Перед проведением NGS были проведены этапы подготовки проб в соответствии со стандартными протоколами (доступны на сайте <https://www.sequencing.roche.com> или по запросу):

1 этап – контроль концентрации ДНК (с использованием прибора Qubit® 3.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) и набора Qubit® 3.0 dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США), с

последующим разведением всех образцов 10mM Tris-Cl (8.0) до одинаковой концентрации ДНК.

2 этап – создание библиотек ДНК-фрагментов с использованием набора KAPA HyperPlus (Roche Sequencing Solutions, США) и термоциклера Verity® Thermal Cycler (Applied Biosystems, США)), включавшее:

- фрагментирование геномной ДНК до 200 п.о.;
- восстановление и аденилирование фрагментов ДНК;
- лигирование адаптеров с баркодами к фрагментам ДНК, амплификация и очистка библиотек;
- измерение концентрации библиотек (с использованием прибора Qubit® 3.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) и набора Qubit® 3.0 dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США);

3 этап – таргетное обогащение библиотек с использованием панели SeqCap EZ Prime Choice по протоколу SeqCap EZ HyperCap (доступен на сайте <https://www.sequencing.roche.com> или по запросу):

Обогащенные библиотеки секвенировались на секвенаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием MiSeq Reagent kit v.2 (Illumina, США).

Обработка первичных данных NGS проводилась автоматически с помощью программного обеспечения Torrent Suite™ (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США).

Выравнивание прочтений проводилось на референсную последовательность генома человека GRCh37/hg19 (<http://genome-euro.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>). Далее проводились выявление вариантов и фильтрация вариантов по качеству.

Аннотирование выявленных вариантов проводилось с помощью программы ANNOVAR (версии 2015–2016 гг.) (<http://annovar.openbioinformatics.org>) [133]. В указанной программе среди методов предсказания патогенности замен *in silico* применялись, в том числе PolyPhen2-HDIV и PolyPhen2-HVAR (<http://genetics.bwh.harvard.edu>), SIFT+PROVEAN (http://provean.jcvi.org/genome_submit_2.php), MutationTaster

(<http://www.mutationtaster.org/>) и другие. В качестве референсной последовательности вышеперечисленных генов использовались ссылки Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) под номерами NM_130799.2 (MEN1), NM_000388.3 (CASR), NM_024529.4 (CDC73), NM_078467.2 (CDKN1A), NM_004064.4 (CDKN1B), NM_000076.2 (CDKN1C), NM_000077.4 (CDKN2A), NM_001262.2 (CDKN2C), NM_003977.3 (AIP), NM_177438.2 (DICER1), NM_004168.3 (SDHA). Для названия выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/>. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использована выборка проектов Exome Aggregation Consortium (ExAC) (<http://exac.broadinstitute.org>). Для оценки клинической значимости выявленных вариантов были использованы база данных OMIM (<http://www.omim.org/>), база данных Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/index.php>) [144], специализированная база данных мутаций в кальций-чувствительном рецепторе (<http://www.casrdb.mcgill.ca/>) [142] и данные литературы. Изменения нуклеотидной последовательности считались патогенными при частоте в популяции менее 0,01%. Для интерпретации полученных данных мы использовали протоколы по интерпретации результатов секвенирования нового поколения ACMG [110] и CAP [18].

С учетом известных ограничений метода NGS (метод не позволяет выявить инсерции и делеции длиной более 10 п.о.), для выявления косвенных признаков крупных делеций генов (снижение глубины прочтения при проведении NGS по сравнению с остальными образцами) проводился анализ BAM-файлов с помощью программы ExomeDepth [109].

2.2.6 Анализ профиля циркулирующих миРНК в сыворотке крови у пациентов с карциномой и аденомой ОЩЖ

Для исследования миРНК в сыворотке у всех пациентов с ПГПТ были взяты образцы сыворотки натощак из вены до хирургического лечения и до приема препаратов, влияющих на кальциевый обмен (препараты витамина D, кальцимитетики, бисфосфонаты, деносумаб). Забор биологического материала

осуществлялся в процедурном кабинете и был доставлен в лабораторию в течение часа. Образцы крови были подвергнуты центрифугированию со скоростью вращения 3500 оборотов в минуту в течение 15 минут при температуре +4°C. Далее производилось отделение сыворотки от форменных элементов крови и доставка сыворотки в морозильный ящик с температурой -20°C для хранения и последующего использования.

Выделение миРНК из сыворотки

МиРНК были выделены из образцов сыворотки с использованием набора mirVana PARIS™ (Life Technologies) по протоколу выделения тотальной РНК из жидких образцов в соответствии с рекомендациями производителя. Проводилось смешивание 300 мкл каждой сыворотки с 300 мкл денатурирующего раствора двойной концентрации при комнатной температуре, соединяли с 600 мкл Acid-Phenol:Chloroform и тщательно перемешивали с помощью Vortex. Далее лизированный образец центрифугировали со скоростью 15000 оборотов в минуту в течение 5 минут, чтобы разделить смесь на водную и органическую фазы. Водную фазу переносили в новую пробирку, смешивали с 750 мкл 96% этанола и наносили на фильтрующий картридж. Фильтрующий картридж промывали один раз 700 мкл промывочным раствором miRNA и дважды 500 мкл промывочным раствором 2/3. РНК была элюирована с фильтра в 100 мкл предварительно нагретого (95°C) элюирующего раствора и сохранена при -70°C.

Обратная транскрипция (ОТ) РНК с использованием праймеров Megaplex™ Trade mark RT Primers и предварительная амплификация продуктов ОТ

Были использованы праймеры «Megaplex™ RT» и пулы проб «А» и «В» v3.0 (PN 4444282) поскольку они соответствовали панели «TagMan Open Array Human miRNA Panel Quant Studio™ 12K Flex». Каждый пул содержит праймеры ОТ для 377 уникальных миРНК и миРНК мишени, представленные в пуле «А», которые, как правило, лучше охарактеризованы и имеют более высокий уровень экспрессии по сравнению с миРНК из пула «В». Каждый образец РНК подвергался ОТ

отдельно с пулами «А» и «В» в соответствии с протоколом QuantStudio™ 12K Flex OpenArray microRNA Starter Kit (Life Technologies). В общей сложности 3 мкл выделенных образцов миРНК были подвергнуты обратной транскрипции с помощью Megaplex.

Пул праймеров ОТ «А» или «В» оставался в конечном объеме 7,5 мкл. ОТ-реакция проводилась в амплификаторе (40 циклов: 2 мин. при 16°C, 1 мин. при 42 °C, 1 с. при 50 °C и 5 мин. при 85 °C для инактивации фермента).

В дальнейшем 2,5 мкл каждой ОТ-реакции объединяли с 12,5 мкл 2xTaqMan PreAmp Master Mix (PN 4391128), с 2,5 мкл соответствующего пула праймеров Megaplex PreAmp «А» или «В» (PN4444304) и 7,5 мкл воды без нуклеаз (общий объем реакции – 25 мкл). Реакцию предварительной амплификации проводили в следующих условиях: (1) 10 мин. при 95 °C, 2 мин. при 55 °C и 2 мин. при 72 °C; (2) затем 12 циклов: 15 сек. при 95 °C, 4 мин. при 60 °C; (3) затем 10 мин. при температуре 99 °C и (4) при температуре 4°C. В общей сложности 4 мкл каждого продукта предварительной амплификации, соответствующего образцам РНК от трех пациентов, разводили 1:40 буфером LowTE (Low Tris/EDTA buffer) = 10 mM TrisCl (8,0), 0,1 mM EDTA) для проведения ПЦР в реальном времени. Другие предварительно амплифицированные продукты хранили при температуре -20 °C до 1 недели.

ПЦР в реальном времени на QuantStudio™ 12K Flex

Для приготовления реакционных смесей «А» и «В» для ПЦР в реальном времени 22,5 мкл каждого разбавленного продукта предварительной амплификации соединяли с 22,5 мкл смеси «2xTaqMan OpenArray Real-Time Master Mix» (PN 4462159). В общей сложности 5 мкл каждой реакционной смеси ПЦР наносили на 384-луночный планшет для образцов OpenArray в комбинации, как описано в упомянутом протоколе «microRNA Starter Kit».

Молекулярно-генетическое исследование и анализ экспрессии миРНК в сыворотке крови у пациентов проводились на базе лаборатории генетики моногенных эндокринных заболеваний Института персонализированной

медицины (директор к.б.н. Волчков П.Ю.).

2.2.7. Статистический анализ данных

Статистический анализ проводили с использованием пакетов программ STATISTICA 13 (StatSoft, США, 2017) и SPSS 26 (IBM, США, 2019) и языка программирования python 3.9 (Python Software Foundation). Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*), а также 1-м и 3-м квартилями [*Q1*; *Q3*], качественные – в виде абсолютных и относительных частот. Различия между двумя независимыми группами по количественным признакам оценивали с использованием критерия Манна-Уитни (*U*-тест). Сравнение трех независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса ANOVA с дальнейшим post-hoc анализом. Для выявления критических значений отдельных параметров, показавших статистически значимые различия при сравнении групп пациентов с карциномами и аденомами, использовали ROC-анализ. Анализировали следующие параметры: AUC (площадь под ROC-кривой), диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Отрезная точка выбиралась с помощью критерия Юдена (разность суммы ДЧ и ДС и единицы должна была быть максимальной для данной точки). Частоты признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). При необходимости применялась поправка Йетса. При наличии нулевых частот применялся тест Фримена-Халтона. Корреляционный анализ выполнялся с помощью метода Спирмена. Доверительные интервалы частот рассчитываются методом Клоппера-Пирсона.

При поиске совокупности независимых переменных для диагностики злокачественных опухолей и построении моделей дифференциальной диагностики типов опухолей ОЩЖ выполняли логистический регрессионный анализ и метод градиентного бустинга CatBoost. Вычислялись операционные характеристики моделей: ДЧ, ДС, ПЦПР, ПЦОР. Логистическая регрессия – это один из методов множественной регрессии, общее назначение которой состоит в определении

стохастической связи между зависимым бинарным признаком (откликом) и несколькими количественными и/или качественными независимыми признаками (независимые переменные). Расчет вероятности события в логит-регрессионной модели осуществляется следующим образом:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}), \quad (1)$$

где e – математическая константа, приближенно равная 2,718,

$Z = \beta_0 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_i * X_i$, где

X_1, \dots, X_i – независимые признаки,

β_0, \dots, β_i – коэффициенты.

CatBoost – это библиотека градиентного бустинга, созданная Яндексом и реализующая уникальный патентованный алгоритм построения моделей машинного обучения, использующий одну из оригинальных схем градиентного бустинга ансамбль забывчивых деревьев решений (oblivious decision tree).

С целью анализа безрецидивной выживаемости использовали метод Каплана-Майера. Выявление статистически значимых независимых переменных для прогнозирования рецидива рака ОЩЖ использовали лог-ранг тест и критерий χ^2 .

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для множественных сравнений применялась поправка Бонферрони за исключением анализа циклов уровней мРНК, для которого применялся метод Бенджамини-Хохберга, встроенный в программное обеспечение (Life Technologies). Многомерный анализ (логистический регрессионный анализ и CatBoost) выполнялся совместно с д.м.н. О.Ю. Ребровой и А.Р. Елфимовой. Безрецидивную выживаемость анализировали с помощью метода Каплана-Майера.

Количественная оценка мРНК проводилась по алгоритму, описанному ниже. Файлы необработанных данных (.eds) были проанализированы с использованием программного обеспечения для анализа данных ExpressionSuite v1.1 (Life Technologies). Значения Ct были нормализованы с использованием алгоритма «global normalization», встроенного в программу ExpressionSuite v1.1

[295]. Алгоритм использует среднее значение экспрессии всех миРНК в каждом образце для нормализации количественных данных ПЦР. МиРНК с «amplification score» <1 и «Cq confidence» <0,8 были исключены из анализа [295]. Для сравнения относительного порога дельта-циклов уровней миРНК (ΔCRT) между образцами карцином и аденом различия считались значимыми, когда значение p было менее 0,05 после корректировки по методу Бенджамини-Хохберга; различия в кратном изменении \log_2 <-1 или > 1 считались актуальными. Ранговый тест Спирмена был проведен для оценки корреляции между миРНК и лабораторными показателями.

Источник финансирования. Грант Президента РФ – МК-8689.2016.7 «Изучение молекулярно-генетических особенностей патогенеза опухолей околощитовидных желез» (2016–2017 гг.), государственное задание «Оценка эпидемиологических особенностей и контроль оказания медицинской помощи пациентам с первичным гиперпаратиреозом на основании данных регистра Российской Федерации» (2018–2020 гг.), государственное задание «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей» (2018–2020 гг.).

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, выписка из протокола № 1 от 25.01.2017 г.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В период с 1990 по 2019 гг. по данным регистра пациентов с ПГПТ выявлено 74 больных с карциномой ОЩЖ. При этом 22 случая зафиксировано в первые 19 лет исследования, большинство пациентов (n=52) с раком зарегистрировано в последние 9 лет (рисунок 8).

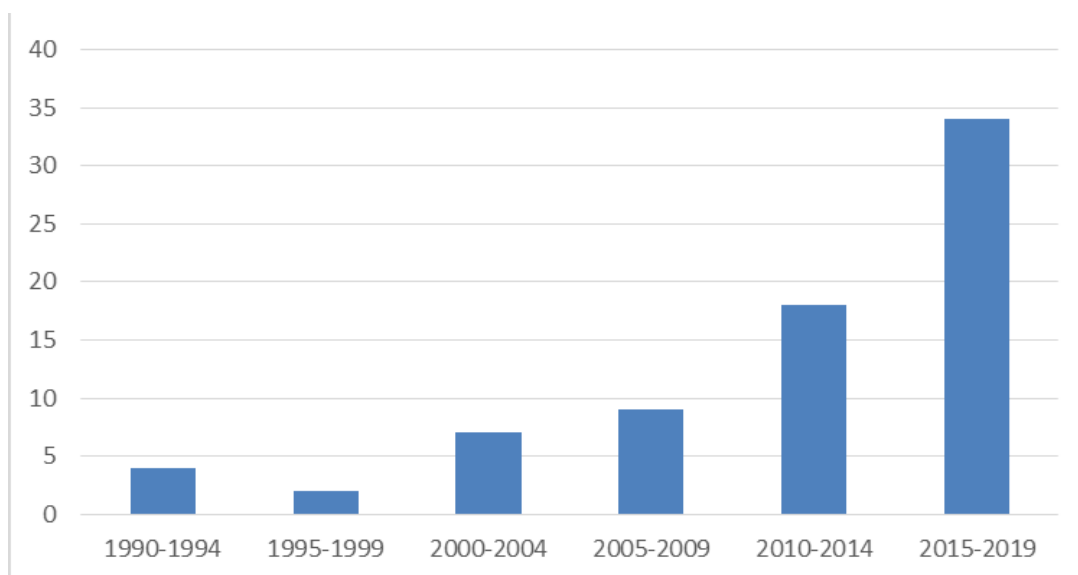


Рисунок 8 – Число зарегистрированных случаев рака ОЩЖ за период с 1990 по 2019 гг.

3.1. Сравнительная характеристика клинических, демографических и лабораторно-инструментальных показателей пациентов с карциномами, АА и аденомами ОЩЖ по данным регистра пациентов с ПГПТ. Раздел I

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование было включено 1466 пациентов с ПГПТ:

- 74 пациентов с карциномой ОЩЖ (группа 1);
- 30 АА ОЩЖ (группа 2);
- 1362 с аденомой ОЩЖ (группа 3).

Сравнительная характеристика пациентов в группах представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика пациентов между группами карцином, АА и аденом ОЩЖ по данным регистра пациентов ПГПТ

Показатель*	Карцинома (группа 1)		АА (группа 2)		Аденома (группа 3)		p	p, post-hoc анализ
	N	Медиана [Q1; Q3], n (%)	N	Медиана [Q1; Q3], n (%)	N	Медиана [Q1; Q3], n (%)		
Возраст на момент постановки диагноза	74	53 [39; 62]	30	56 [46; 63]	1362	55 [48; 62]	0,184 ¹	p ₁₋₂ = 0,172 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Мужской пол	74	16 (22%)	30	5 (17%)	1362	124 (9%)	< 0,001 ²	p ₁₋₂ = 0,568 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,274*
Соотношение м:ж	74	1:4	30	1:5	1362	1:10	-	-
Ca ²⁺ , ммоль/л	41	1,48 [1,32; 1,66]	24	1,70 [1,46; 1,87]	1019	1,38 [1,29; 1,51]	< 0,001 ¹	p ₁₋₂ = 0,040 p ₁₋₃ = 0,042 p ₂₋₃ < 0,001
ПТГ, пг/мл	66	578 [174; 1484]	29	755 [342; 1450]	1330	174 [115; 308]	< 0,001 ¹	p ₁₋₂ = 0,172 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Кальций общий, ммоль/л	66	2,95 [2,60; 3,36]	28	3,26 [2,99; 3,57]	1236	2,79 [2,64; 2,98]	< 0,001 ¹	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,019 p ₂₋₃ < 0,001

Продолжение таблицы 9

ЩФ, ед/л	28	404 [113; 832]	18	364 [220; 428]	700	164 [104; 290]	< 0,001 ¹	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ = 0,003 p ₂₋₃ = 0,032
Объем образования ОЦЖ, см ³	12	6,97 [1,87 12,01]	28	3,93 [1,83 11,10]	79	0,91 [0,31; 2,30]	< 0,001 ¹	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ = 0,003 p ₂₋₃ = 0,111
СКФ	34	65,4 [31,2; 90,7]	28	70,3 [47,5; 88,7]	907	80,9 [64,6; 96,5]	0,004 ¹	p ₁₋₂ = 0,302 p ₁₋₃ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,089
СКФ менее 60, мл/мин/1,73 м ²	33	16 (48%)	26	11 (39%)	393	126 (32%)	0,103 ²	-
Нефролитиаз	33	23 (70%)	29	19 (66%)	392	247 (63%)	0,742 ²	-
Низкоэнергетические переломы	73	21 (29%)	28	6 (21%)	1351	251 (19%)	0,093 ²	-
Остеопороз (по данным остеоденситометрии)	73	35 (48%)	30	20 (67%)	1351	615 (46%)	0,041 ²	-
¹ – критерий Краскела — Уоллиса ANOVA, ² - критерий χ^2								

*среднее время с момента сбора предоперационных данных до проведения хирургического лечения – 1 месяц (мин 15 дней, макс 2 месяца).

С учетом поправки Бонферрони $P_0 = 0,004$ статистически значимые различия выявлены по концентрации Ca^{2+} , ПТГ, общего кальция, ЩФ, СКФ, объему образования и полу.

Эти показатели были проанализированы при попарном сравнении групп. Уровни ПТГ, общего кальция, Ca^{2+} , ЩФ и объема образования статистически значимо выше в группе АА, чем в группах аденом. Уровень общего кальция также статистически значимо выше в группе АА, чем в группе карцином. Уровень ПТГ, общего кальция, Ca^{2+} , ЩФ и объем образования статистически значимо выше в группе карцином, чем в группе аденом, СКФ ниже в группе карцином. Различия по полу установлены между группой карцином и аденом – в группе пациентов с карциномами преобладали мужчины.

Результаты сравнения групп мужчин и женщин по возрасту на момент постановки диагноза представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение групп мужчин и женщин по возрасту на момент постановки диагноза

Гистологическое заключение	Пол	Возраст на момент постановки диагноза	p, критерий Манна-Уитни
Карцинома	Мужской	49 [30,5; 61]	0,478
	Женский	53,5 [40; 62]	
АА	Мужской	47 [22; 54]	0,074
	Женский	58 [47; 63]	
Аденома	Мужской	51 [36,5; 61,5]	< 0,001
	Женский	56 [48; 62]	

Статистически значимо женщины были старше мужчин на 5 лет на момент постановки диагноза в группе аденом ОЩЖ. С учетом поправки Бонферрони $P_0 = 0,017$ были выявлены различия в группе аденом.

Частоты поражения различных ОЩЖ при карциноме, аденоме и АА представлены в таблице 11. У 3 пациентов в группе карцином и у 21 в группе аденом отсутствовали данные локализации образования ОЩЖ.

Таблица 11 – Частоты поражения различных ОЩЖ при карциноме, аденоме и АА ОЩЖ

Локализация	Карцинома (N = 71)	Аденома (N = 1341)	АА (N = 30)	p, χ^2
Правая верхняя	11 (15%)	162 (12%)	3 (10%)	0,647
Правая нижняя	21 (30%)	440 (33%)	14 (47%)	0,231
Левая верхняя	10 (14%)	176 (13%)	4 (13%)	0,973
Левая нижняя	15 (21%)	420 (31%)	9 (30%)	0,192
Эктопированная	6 (8%)	56 (4%)	1 (3%)	0,220
Поражение более одной ОЩЖ	8 (11%)	87 (6%)	-	0,186*
* χ^2 с поправкой Йетса				

Частота ремиссии в группе карцином – 37/56 (66%), в группе аденом – 714/844 (85%). Рецидив среди карцином составил 14/56 (25%), среди аденом – 71/844 (8%).

Группа карцином (1) и группа АА (2) объединены в одну (1+2) для сравнения с группой аденом (3). Ввиду отсутствия статистически значимых различий в клинико-лабораторных и инструментальных показателях между группами карцином и АА, они были объединены в одну общую группу для выявления различий с доброкачественными аденомами. Результаты сравнительного анализа групп представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнение объединенной группы карцином и АА с группой аденом ОЩЖ

Параметр	Карцинома + АА (N = 104)	Аденома (N = 1362)	P
Возраст на момент постановки диагноза, лет	54 [40; 62]	55 [48; 62]	0,111 ¹
Пол	М – 21 (20%), Ж – 83 (80%)	М – 124 (9%), Ж – 1238 (91%)	< 0,001 ²
ПТГ, пг/мл (первый визит)	596 [218; 1450]	174 [115; 308]	< 0,001 ¹
Кальций общий, ммоль/л (первый визит)	3 [2,8; 3,5]	2,8 [2,6; 3]	< 0,001 ¹
Са ²⁺ , ммоль/л (первый визит)	1,55 [1,37; 1,71]	1,4 [1,3; 1,5]	< 0,001 ¹
ЩФ, ед/л	371 [116; 643]	164 [104; 290]	< 0,001 ¹
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин	65,8 [38,3; 89,7]	80,9 [64,6; 96,5]	0,001 ¹
Низкотравматичные переломы	27/101 (27%)	251/1351 (19%)	0,045 ²
Остеопороз	55/102 (54%)	615/1351 (46%)	0,101 ²
Снижение СКФ менее 60 мл/мин	27/59 (46%)	126/393 (32%)	0,038 ²
Нефролитиаз	38/57 (67%)	247/392 (63%)	0,592 ²
Объем ОЩЖ, см ³ (УЗИ)	4,71 [1,87; 11,48]	0,91 [0,31; 2,3]	< 0,001 ¹
¹ - критерий Манна-Уитни, ² - критерий χ^2			

С учетом поправки Бонферрони $p_0 = 0,004$ были выявлены различия по уровню Са²⁺, общего кальция, ПТГ, ЩФ, СКФ, объему образования ОЩЖ и полу.

3.2. Сравнительная характеристика клинических, демографических и лабораторно-инструментальных показателей пациентов с карциномами, АА и аденомами ОЩЖ и разработка математической модели дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований

ОЩЖ. Раздел II

Этап 1. В многоцентровое одномоментное исследование вошли 242 пациентов с ПГПТ, которые были разделены на три группы в зависимости от результатов морфологического исследования ОЩЖ:

1. 50 пациентов с карциномой (группа 1).
2. 30 пациентов с АА (группа 2).
3. 162 пациента с аденомой (группа 3).

Сравнительная характеристика пациентов в группах представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительный анализ групп пациентов с карциномой, АА и аденомой ОЩЖ

Показатель	Карцинома (группа 1)		АА (группа 2)		Аденома (группа 3)		p	p, post-hoc анализ
	N	Медиана [Q1; Q3], n (%)	N	Медиана [Q1; Q3], n (%)	N	Медиана [Q1; Q3], n (%)		
Возраст на момент постановки диагноза	50	51 [38; 60]	30	56 [46, 63]	162	57 [50; 64]	0,082 ¹	-
Мужской пол	50	11 (22%)	30	5 (17%)	162	13 (8%)	0,020 ²	-
Соотношение м:ж	50	1:3,5	30	1:5	162	1:11,5	-	-
Ca ²⁺ , ммоль/л	40	1,59 [1,50; 1,76]	24	1,70 [1,46; 1,87]	158	1,31 [1,26; 1,42]	< 0,001 ¹	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
иПТГ, пг/мл	47	1083 [462; 1764]	29	755 [342; 1450]	162	170 [117,2; 291]	< 0,001 ¹	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
скорректированный кальций, ммоль/л	46	3,36 [2,98; 3,74]	28	3,26 [3,00; 3,50]	162	2,75 [2,63; 2,94]	< 0,001 ¹	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Фосфор, ммоль/л	37	0,75 [0,68; 0,94]	25	0,77 [0,70; 0,87]	148	0,83 [0,74; 0,92]	0,081 ¹	-
ЩФ, ед/л	28	245,4 [119; 649]	18	364 [220; 428]	136	97 [80; 129]	< 0,001 ¹	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001

Продолжение таблицы 13

Наибольший диаметр образования ОЦЖ, мм	46	33 [25; 37]	28	29 [22; 40]	155	17 [13; 25]	< 0,001 ¹	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Объем образования ОЦЖ, см ³	47	6,57 [2,95; 11,68]	28	3,93 [1,83; 11,10]	162	0,70 [0,32; 1,74]	< 0,001 ¹	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
СКФ менее 60, мл/мин/1,73 м ²	47	17 (36%)	28	11 (39%)	149	17 (11%)	< 0,001 ²	p ₁₋₂ = 0,824 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Нефролитиаз	50	30 (60%)	29	19 (66%)	162	87 (54%)	0,423 ²	-
Низкоэнергетические переломы	50	16 (32%)	28	6 (21%)	145	89 (8%)	< 0,001 ²	p ₁₋₂ = 0,320* p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,080*
Остеопороз (по данным остеоденситометрии)	50	33 (66%)	30	20 (67%)	162	89 (55%)	0,243 ²	-
Переломы или остеопороз (по данным BMD)	50	33 (66%)	30	21 (70%)	162	90 (56%)	0,193 ²	-
Симптомный ПГПТ	50	44 (88%)	30	28 (93%)	162	139 (86%)	0,516 ²	-
Сочетание с папиллярным раком ЩЖ	50	3 (6%)	30	4 (13%)	162	3 (2%)	0,012 ²	-
Гиперкальциемический криз	47	3 (6%)	26	1 (4%)	-	-	0,936 ³	-

Продолжение таблицы 13

Эхогенность	Гипоэхогенное	30	29 (96%)	22	21 (95%)	145	145 (100%)	0,069 ⁴	-
	Изоэхогенное	30	1 (4%)	22	1 (5%)	-	-		-
Структура	Гомогенная	50	38 (76%)	30	22 (73%)	162	148 (91%)	0,002²	p ₁₋₂ = 0,790 p ₁₋₃ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,004
	Гетерогенная	50	12 (24%)	30	8 (27%)	162	14 (9%)		
Контур	Ровный	23	15 (65%)	15	15 (100%)	52	50 (96%)	< 0,001⁴	p ₁₋₂ = 0,013 p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 1,000
	Неровный	23	8 (35%)	-	-	52	2 (4%)		
Кальцинаты		19	4 (21%)	11	1 (9%)	19	19 (100%)	0,093 ⁴	-
¹ - Краскела — Уоллиса ANOVA, ² - χ^2 тест, ³ - χ^2 с поправкой Йетса, ⁴ – тест Фримена- Халтона									

С учетом поправки Бонферрони $P_0 = 0,002$ статистически значимые различия выявлены по концентрации Ca^{2+} , ПТГ, альбумин-скорректированному кальцию, ЩФ, наибольшему диаметру, объему образования, в частотах изменения контура и структуры образований, снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² и низкоэнергетических переломах в анамнезе. Эти показатели были проанализированы при попарном сравнении групп. Уровень Ca^{2+} и ЩФ в группе АА и карцином статистически значимо выше, чем в группе аденом. Различий между группами карцином и АА не выявлено.

Локализация образований ОЦЖ при карциноме, АА и аденоме представлены в таблице 14. У одного пациента в группе аденом отсутствовали данные о локализации образования ОЦЖ.

Таблица 14 – Локализация карцином, АА и аденом ОЦЖ

Локализация	Карцинома (N = 50)	АА (N = 30)	Аденома (N = 161)	p, χ^2
Правая верхняя	8 (16%)	3 (10%)	13 (8%)	0,262
Правая нижняя	24 (48%)	14 (47%)	60 (37%)	0,311
Левая верхняя	4 (8%)	4 (13%)	25 (16%)	0,400
Левая нижняя	10 (20%)	9 (30%)	56 (35%)	0,142
Эктопированная	2 (4%)	-	5 (3%)	0,886*
Поражение более одной ОЦЖ	2 (4%)	-	2 (1%)	0,512*
* χ^2 с поправкой Йетса				

По локализации образований ОЦЖ различий между группами не выявлено.

Группа карцином (1) и группа АА (2) объединены в одну (1+2) для сравнения с группой аденом (3). Ввиду отсутствия статистически значимых различий в клинико-лабораторных и инструментальных показателях между группами карцином и АА, они были объединены в одну общую группу для выявления различий с доброкачественными аденомами. Результаты анализа представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Сравнение объединенной группы карцином и АА с группой аденом ОЦЖ

Показатель	Карцинома +АА (N = 80)	Аденом (N = 162)	P
Возраст на момент постановки диагноза	53 [39,5; 62]	57 [50; 64]	0,029 ¹
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,65 [1,48; 1,8]	1,31 [1,26; 1,42]	< 0,001 ¹
ПТГ, пг/мл	816,4 [450; 1640]	169,7 [117,2; 290,9]	< 0,001 ¹
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	3,3 [2,98; 3,62]	2,75 [2,63; 2,94]	< 0,001 ¹
Фосфор, ммоль/л	0,76 [0,68; 0,91]	0,83 [0,74; 0,92]	0,025 ¹
ЩФ, ед/л	285 [124; 525]	97 [80; 129]	< 0,001 ¹
Наибольший диаметр образования ОЦЖ, мм	30 [24; 38]	17 [13; 25]	< 0,001 ¹
Объем образования ОЦЖ, см ³	4,98 [2,61; 11,48]	0,7 [0,32; 1,74]	< 0,001 ¹
Пол	М – 16/80 (20%), Ж – 64/80 (80%)	М – 13/162 (8%), Ж – 149/162 (92%)	0,007 ²
СКФ менее 90, мл/мин/1,73 м ²	52/69 (75%)	86/149 (58%)	0,012 ²
СКФ менее 60, мл/мин/1,73 м ²	28/69 (41%)	17/149 (11%)	< 0,001 ²
Нефролитиаз	49/79 (62%)	87/162 (54%)	0,221 ²
Переломы	22/78 (28%)	12/145 (8%)	< 0,001 ²
Остеопороз	53/79 (67%)	89/162 (55%)	< 0,001 ²
Остеопороз, переломы	54/79 (68%)	90/162 (56%)	0,057 ²
Костно-висцеральные поражения	72/80 (90%)	139/162 (86%)	0,358 ²
Гиперкальциемический криз	4/73 (5%)	-	-
Сочетание с папиллярным раком ЦЖ	7/80 (9%)	3/162 (2%)	0,028 ³
¹ - критерий Манна-Уитни, ² - критерий χ^2 , ³ - критерий χ^2 с поправкой Йетса			

С учетом поправки Бонферрони $P_0 = 0,003$ были выявлены различия по уровню Ca^{2+} , альбумин-скорректированного кальция, ПТГ, ЩФ, диаметру, объему образования ОЩЖ, частотам снижения СКФ менее 60, мл/мин/1,73 м², нефролитиаза, переломов и остеопороза. Время наблюдения в группе карцином составило 46,5 [17; 99] месяцев, в группе АА 31 [18; 42] месяцев, в группе аденом 15 [11; 22].

Этап 2. Математические модели дифференциальной диагностики типов опухолей ОЩЖ при ПГПТ:

А. Использование отрезных точек лабораторных и инструментальных показателей для предоперационной дифференциальной диагностики различных типов опухолей ОЩЖ.

Для предоперационной дифференциальной диагностики образований ОЩЖ были проанализированы следующие независимые переменные: возраст на момент постановки диагноза, ПТГ, Ca^{2+} , альбумин-скорректированный, ЩФ, диаметр и объем образования по данным УЗИ.

Для поиска отрезных точек был проведен ROC-анализ. ПЦПР и ПЦОР были скорректированы в соответствии с частотой рака (1%) и АА ОЩЖ (0,5%) в общей популяции.

Поиск отрезных точек лабораторных и инструментальных показателей для предоперационной дифференциальной диагностики карцином и аденом.

В результате ROC-анализа возраста на момент постановки диагноза AUC составила менее 0,5, что свидетельствует о непригодности для диагностики рака.

Далее был произведен ROC-анализ ПТГ, найдена отрезная точка. В результате получены следующая ROC-кривая и характеристики отрезной точки. ROC-кривая представлена на рисунке 9.

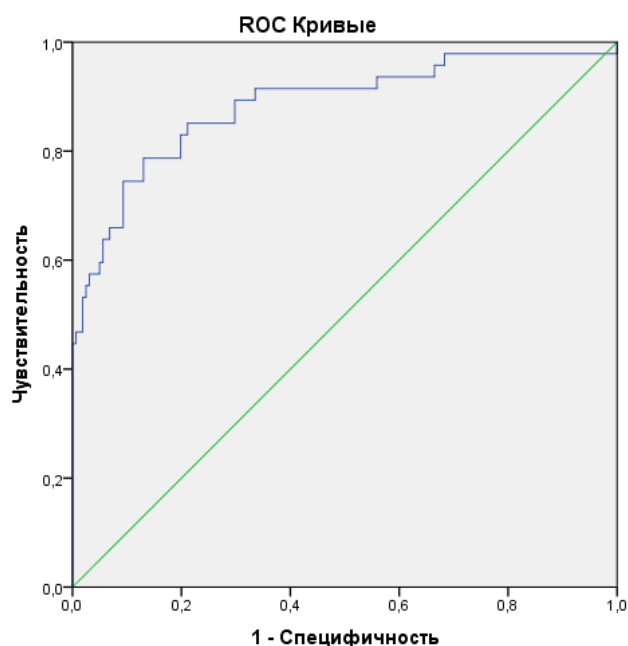


Рисунок 9 – ROC-анализ ПТГ. AUC = 0,884 (95% ДИ: 0,821 – 0,948)

AUC между 0,7 и 0,9 свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка ПТГ 443,55 пг/мл (ДЧ = 77% (95% ДИ: 65%-86%), ДС = 87% (95% ДИ: 84%-90%), ПЦПР = 6% (95% ДИ: 2%-15%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 97%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки ПТГ 443,55 пг/мл

Диагностика с использованием отрезной точки ПТГ 443,55 пг/мл	Гистологический диагноз	
	Карциномы	Аденомы
Карциномы	37	21
Аденомы	11	141

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для Ca^{2+} . ROC кривая представлена на рисунке 10.

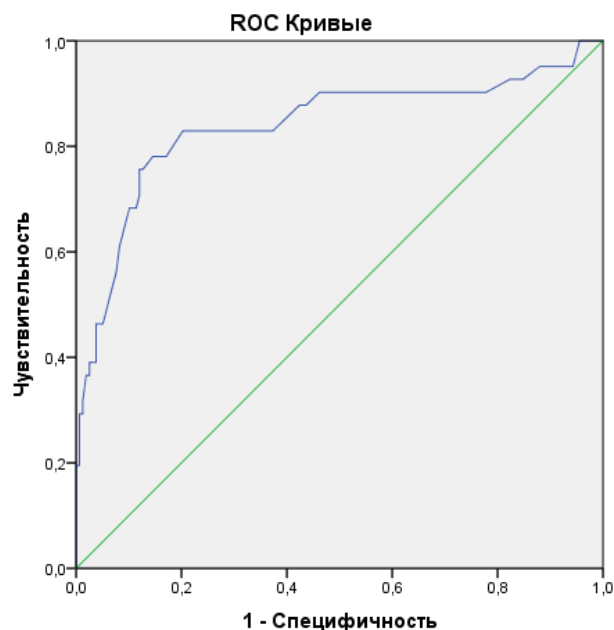


Рисунок 10 – ROC-анализ Ca^{2+} . AUC = 0,840 (95% ДИ: 0,756 – 0,924)

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка Ca^{2+} 1,495 ммоль/л (ДЧ = 76% (95% ДИ: 62%-86%), ДС = 88% (95%ДИ: 85%-91%), ПЦПР = 6% (95% ДИ: 2%-16%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 97%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки Ca^{2+} 1,495 ммоль/л

Диагностика с использованием отрезной точки Ca^{2+} 1,495 ммоль/л	Гистологический диагноз	
	Карциномы	Аденомы
Карциномы	31	19
Аденомы	10	139

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для альбумин-скорректированного кальция. ROC-кривая представлена на рисунке 11.

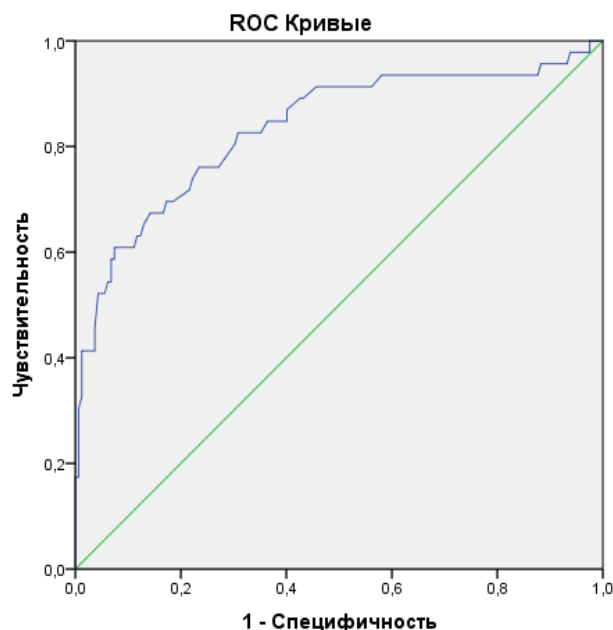


Рисунок 11 – ROC-анализ альбумин-скорректированного кальция.

AUC = 0,835 (95% ДИ: 0,759 – 0,910)

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка альбумин-скорректированного кальция 3,235 ммоль/л (ДЧ = 61% (95% ДИ: 49%-71%), ДС = 93% (95% ДИ: 89%-95%), ПЦПР = 8% (95% ДИ: 3%-20%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 97%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки альбумин-скорректированного Са 3,235 ммоль/л

Диагностика с использованием отрезной точки альбумин- скорректированного Са 3,235 ммоль/л	Гистологический диагноз	
	Карциномы	Аденомы
Карциномы	28	12
Аденомы	18	150

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для ЩФ. ROC-кривая представлена на рисунке 12.

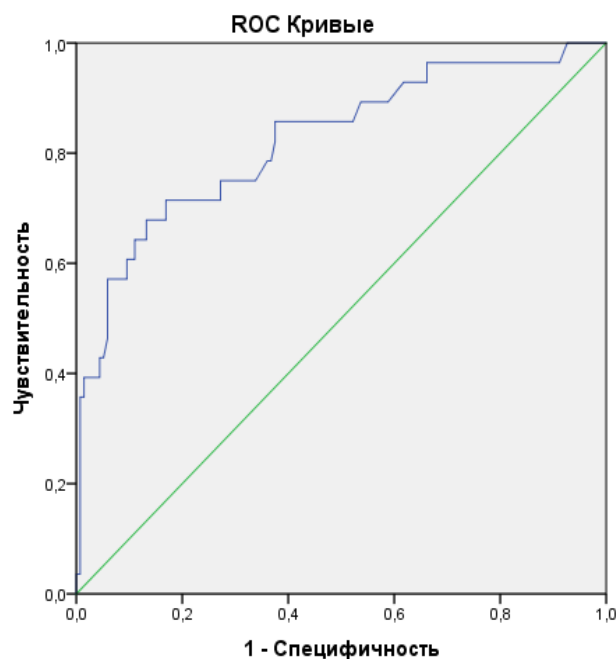


Рисунок 12 – ROC-анализ ЩФ. AUC = 0,835 (95% ДИ: 0,759 – 0,910)

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка ЩФ 176 ед/л (ДЧ = 68% (95% ДИ: 50%-82%), ДС = 87% (95% ДИ: 83%-90%), ПЦПР = 5% (95% ДИ: 0,4%-7%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 99%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки альбумин-скорректированного ЩФ 176 ед/л

Диагностика с использованием отрезной точки ЩФ 176 ед/л	Гистологический диагноз	
	Карциномы	Аденомы
Карциномы	19	18
Аденомы	9	118

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для диаметра образования. ROC-кривая представлена на рисунке 13.

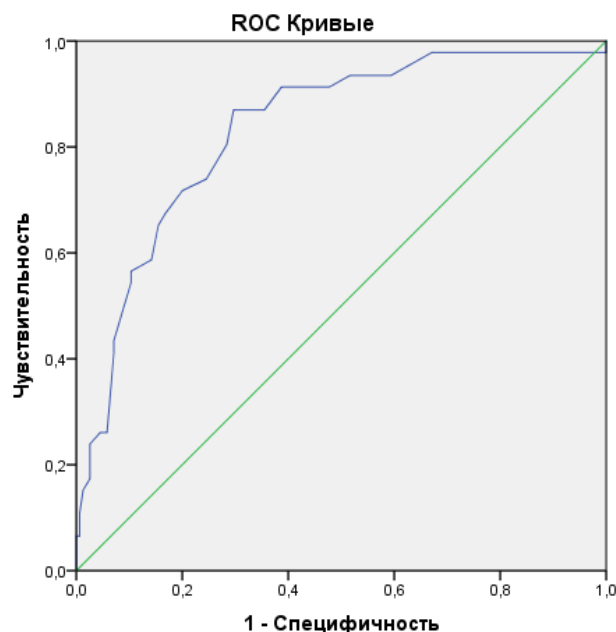


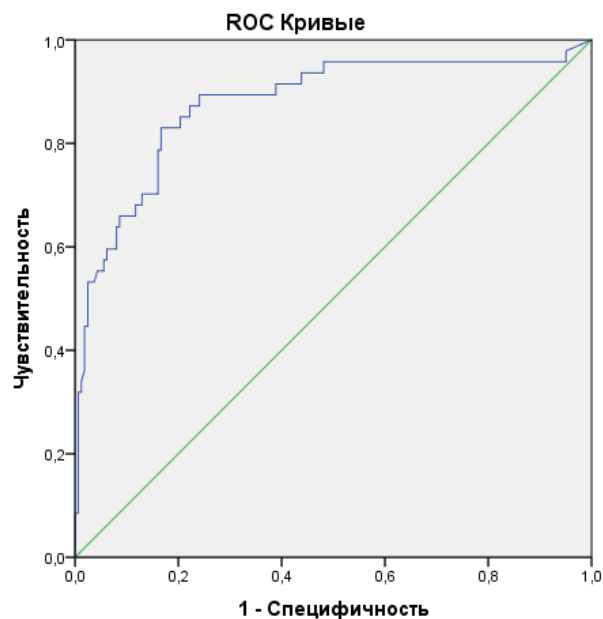
Рисунок 13 – ROC-анализ диаметра образования по УЗИ. AUC = 0,832 (95% ДИ: 0,766 – 0,899)

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка наибольшего размера опухоли по УЗИ 22,5 мм (ДЧ = 85% (95% ДИ: 71%-93%), ДС = 70% (95% ДИ: 67%-73%), ПЦПР = 3% (95% ДИ: 0,4%-3%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 99%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки наибольшего размера опухоли по УЗИ 22,5 мм

Диагностика с использованием отрезной точки наибольшего размера опухоли по УЗИ 22,5 мм	Гистологический диагноз	
	Карциномы	Аденомы
Карциномы	33	46
Аденомы	6	109

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для объема образования. ROC-кривая представлена на рисунке 14.



**Рисунок 14 – ROC-анализ объема образования по УЗИ. AUC = 0,877
(95% ДИ: 0,812 – 0,941)**

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная объема опухоли по УЗИ 2,594 см³ (ДЧ = 83% (95% ДИ: 71%-91%), ДС = 83% (95% ДИ: 80%-86%), ПЦПР = 5% (95% ДИ: 1%-6%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 99%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки объема опухоли по УЗИ 2,594 см³

Диагностика с использованием отрезной точки объема опухоли по УЗИ 2,594 см ³	Гистологический диагноз	
	Карциномы	Аденомы
Карциномы	39	27
Аденомы	8	135

Поиск отрезных точек лабораторных и инструментальных показателей для предоперационной дифференциальной диагностики объединенной группы карцином и АА с группой аденом. В результате ROC-анализа возраста на момент постановки диагноза AUC составила менее 0,5, что свидетельствует о непригодности для диагностики АА. Далее был произведен ROC-анализ ПТГ,

найдена отрезная точка. В результате получены следующая ROC-кривая и характеристики отрезной точки. ROC-кривая представлена на рисунке 15.

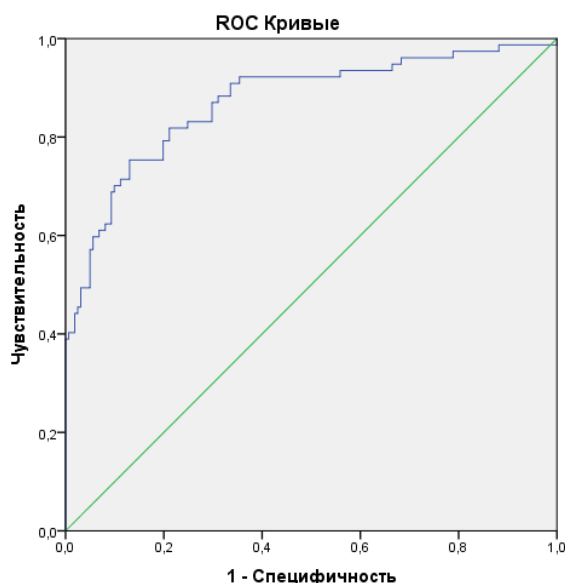


Рисунок 15 – ROC-анализ ПТГ. AUC = 0,872 (95% ДИ: 0,819 – 0,924)

AUC между 0,7 и 0,9 свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка ПТГ 438,85 пг/мл (ДЧ = 75% (95% ДИ: 67%-82%), ДС = 87% (95% ДИ: 83%-90%), ПЦПР = 8% (95% ДИ: 2%-11%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 99%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки ПТГ 438,85 пг/мл

Диагностика с использованием отрезной точки ПТГ 438,85 пг/мл	Гистологический диагноз	
	Карциномы+АА	Аденомы
Карциномы+АА	58	21
Аденомы	19	140

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для Ca^{2+} . ROC-кривая представлена на рисунке 16.

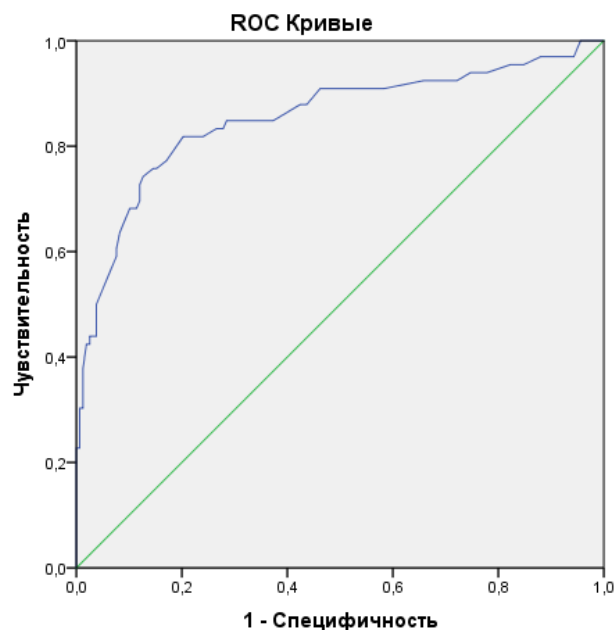


Рисунок 16 – ROC-анализ Ca^{2+} . AUC = 0,854 (95% ДИ: 0,791 – 0,916)

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка Ca^{2+} 1,445 ммоль/л (ДЧ = 82% (95% ДИ: 72%-89%), ДС = 80% (95% ДИ: 76%-83%), П ПЦПР = 6% (95% ДИ: 2%-7%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 99%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки Ca^{2+} 1,445 ммоль/л

Диагностика с использованием отрезной точки Ca^{2+} 1,445 ммоль/л	Гистологический диагноз	
	Карциномы+АА	Аденомы
Карциномы+АА	54	32
Аденомы	12	126

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для альбумин-скорректированного кальция. ROC-кривая представлена на рисунке 17.

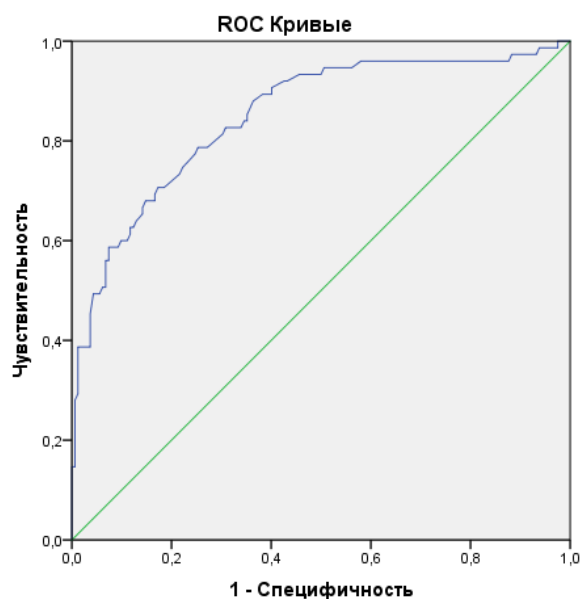


Рисунок 17 – ROC-анализ альбумин-скорректированного кальция.

AUC = 0,850 (95% ДИ: 0,795 – 0,905)

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка альбумин-скорректированного кальция 3,015 ммоль/л (ДЧ = 71% (95% ДИ: 61%-79%), ДС = 83% (95% ДИ: 78%-86%), ПЦПР = 6% (95% ДИ: 2%-8%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 99%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки альбумин-скорректированного кальция 3,015 ммоль/л

Диагностика с использованием отрезной точки альбумин- скорректированного Са 3,015 ммоль/л	Гистологический диагноз	
	Карциномы +АА	Аденомы
Карциномы+АА	53	28
Аденомы	22	134

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для ЩФ. ROC-кривая представлена на рисунке 18.

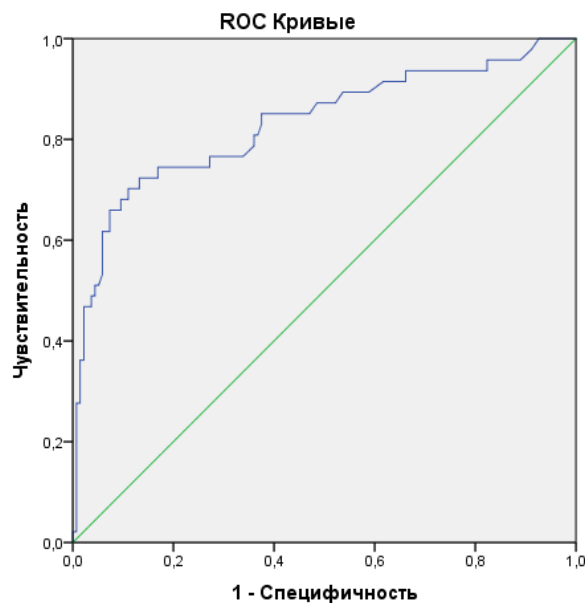


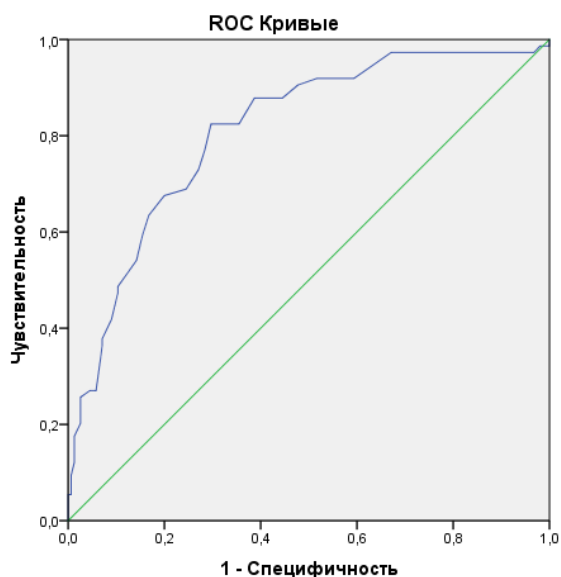
Рисунок 18 – ROC-анализ ЩФ. AUC = 0,831 (95% ДИ: 0,754 – 0,908)

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка ЩФ 190 ед/л (ДЧ = 70% (95% ДИ: 58%-80%), ДС = 89% (95% ДИ: 85%-92%), ПЦПР = 9% (95% ДИ: 2%-13%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 99%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки альбумин-скорректированного ЩФ 190 ед/л

Диагностика с использованием отрезной точки ЩФ 190 ед/л	Гистологический диагноз	
	Карциномы+ АА	Аденомы
Карциномы+АА	33	15
Аденомы	14	121

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для диаметра образования по УЗИ. ROC-кривая представлена на рисунке 19.



**Рисунок 19 – ROC-анализ диаметра образования по УЗИ. AUC = 0,810
(95% ДИ: 0,750 – 0,870)**

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка наибольшего размера опухоли по УЗИ 22,5 мм (ДЧ = 82% (95% ДИ: 73%-89%), ДС = 70% (95% ДИ: 66%-74%), ПЦПР = 4% (95% ДИ: 1%-5%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 98%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки наибольшего размера опухоли по УЗИ 22,5 мм

Диагностика с использованием отрезной точки наибольшего размера опухоли по УЗИ 22,5 мм	Гистологический диагноз	
	Карциномы +АА	Аденомы
Карциномы+АА	61	46
Аденомы	13	109

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для объема образования по УЗИ. ROC-кривая представлена на рисунке 20.

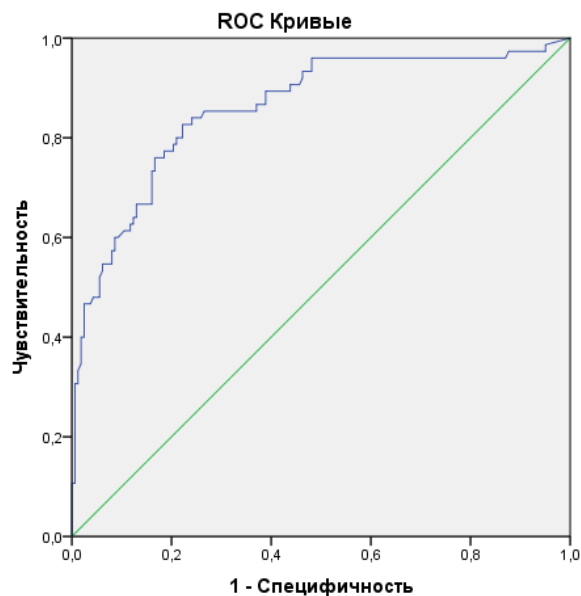


Рисунок 20 – ROC-анализ диаметра образования по УЗИ. AUC = 0,859 (95% ДИ: 0,806 – 0,913)

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка объема опухоли по УЗИ 1,947 см³ (ДЧ = 83% (95% ДИ: 74%-90%), ДС = 78% (95% ДИ: 74%-81%), ПЦПР = 5% (95% ДИ: 2%-7%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 99%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки объема опухоли по УЗИ 1,947 см³

Диагностика с использованием отрезной точки объема опухоли по УЗИ 1,947 см ³	Гистологический диагноз	
	Карциномы+ АА	Аденомы
Карциномы+АА	62	36
Аденомы	13	126

А. Поиск отрезных точек лабораторных и инструментальных показателей для предоперационной дифференциальной диагностики АА и аденом. В результате ROC-анализа возраста на момент постановки диагноза AUC составила менее 0,5, что свидетельствует о непригодности для диагностики АА.

Далее был произведен ROC-анализ ПТГ, найдена отрезная точка. В результате получены следующая ROC-кривая и характеристики отрезной точки. ROC-кривая представлена на рисунке 21.

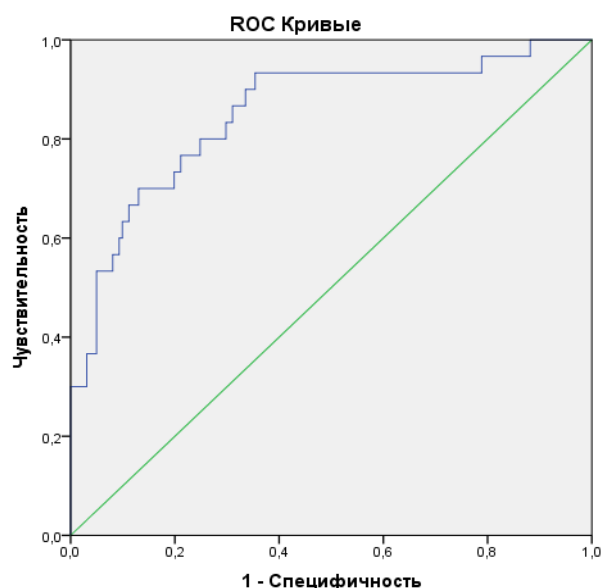


Рисунок 21 – ROC-анализ ПТГ. AUC = 0,852 (95% ДИ: 0,770 – 0,933)

AUC между 0,7 и 0,9 свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка ПТГ 209,05 пг/мл (ДЧ = 93% (95% ДИ: 78%-99%), ДС = 65% (95% ДИ: 62%-66%), ПЦПР = 4% (95% ДИ: 1%-4%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 98%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 28.

Таблица 28 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки ПТГ 209,05 пг/мл

Диагностика с использованием отрезной точки ПТГ 209,05 пг/мл	Гистологический диагноз	
	АА	Аденомы
АА	28	57
Аденомы	2	104

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для Ca^{2+} . ROC-кривая представлена на рисунке 22.

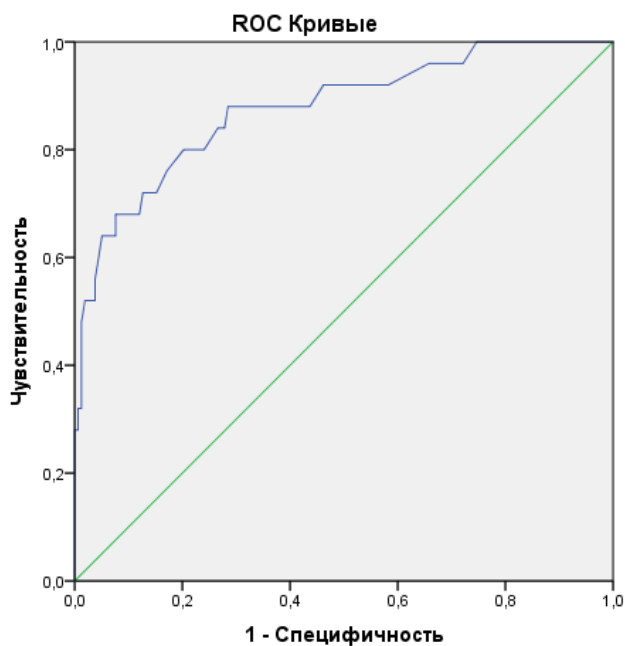


Рисунок 22 – ROC-анализ Ca^{2+} . AUC = 0,877 (95% ДИ: 0,796 – 0,957)

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка Ca^{2+} 1,565 ммоль/л (ДЧ = 68% (95% ДИ: 50%-82%), ДС = 92% (95% ДИ: 90%-95%), ПЦПР = 12% (95% ДИ: 2%-17%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 99%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 29.

Таблица 29 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки Ca^{2+} 1,565 ммоль/л

Диагностика с использованием отрезной точки Ca^{2+} 1,565 ммоль/л	Гистологический диагноз	
	АА	Аденомы
АА	17	12
Аденомы	8	146

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для альбумин-скорректированного кальция. ROC-кривая представлена на рисунке 23.

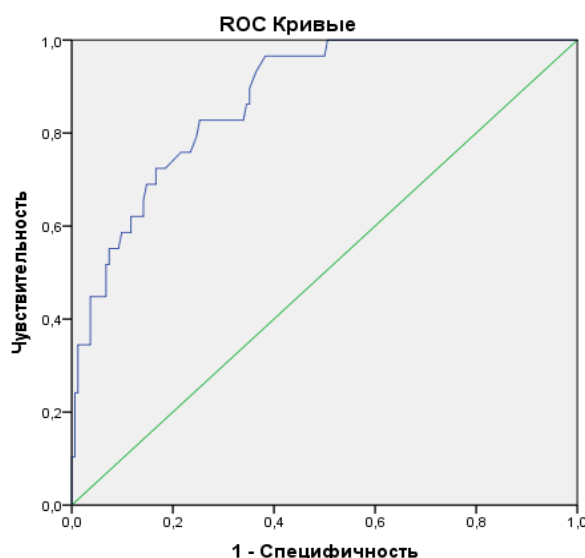


Рисунок 23 – ROC-анализ альбумин-скорректированного кальция.

AUC = 0,873 (95% ДИ: 0,814 – 0,933)

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка альбумин-скорректированного Са 2,835 ммоль/л (ДЧ = 97% (95% ДИ: 81%-100%), ДС = 62% (95% ДИ: 59%-62%), ПЦПР = 4% (95% ДИ: 1%-4%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 98%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 30.

Таблица 30 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки альбумин-скорректированного Са 2,835 ммоль/л

Диагностика с использованием отрезной точки альбумин- скорректированного Са 2,835 ммоль/л	Гистологический диагноз	
	АА	Аденомы
АА	28	62
Аденомы	1	100

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для ЩФ. ROC-кривая представлена на рисунке 24.

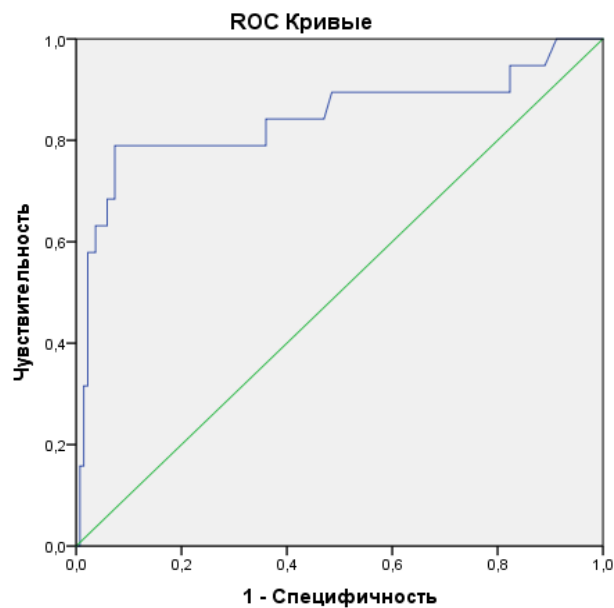


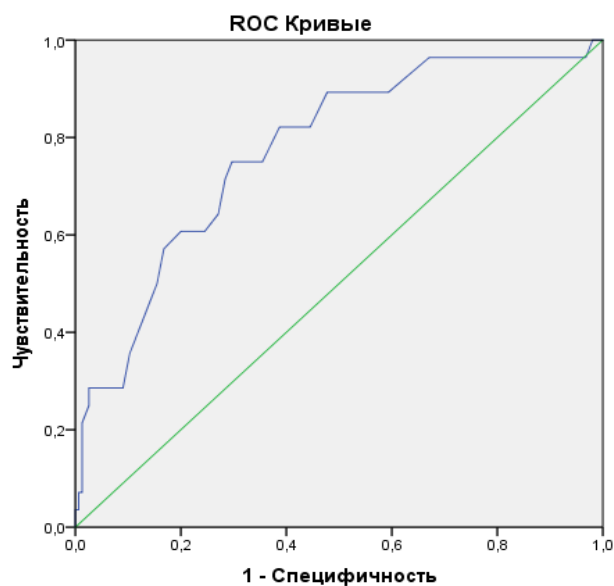
Рисунок 24 – ROC-анализ ЩФ. AUC = 0,843 (95% ДИ: 0,719 – 0,967)

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка ЩФ 218 ед/л (ДЧ = 79% (95% ДИ: 57%-93%), ДС = 93% (95% ДИ: 90%-95%), ПЦПР = 15% (95% ДИ: 3%-19%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 99%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 31.

Таблица 31 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки альбумин-скорректированного ЩФ 218 ед/л

Диагностика с использованием отрезной точки ЩФ 218 ед/л	Гистологический диагноз	
	АА	Аденомы
АА	15	10
Аденомы	4	126

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для диаметра образования. ROC-кривая представлена на рисунке 25.



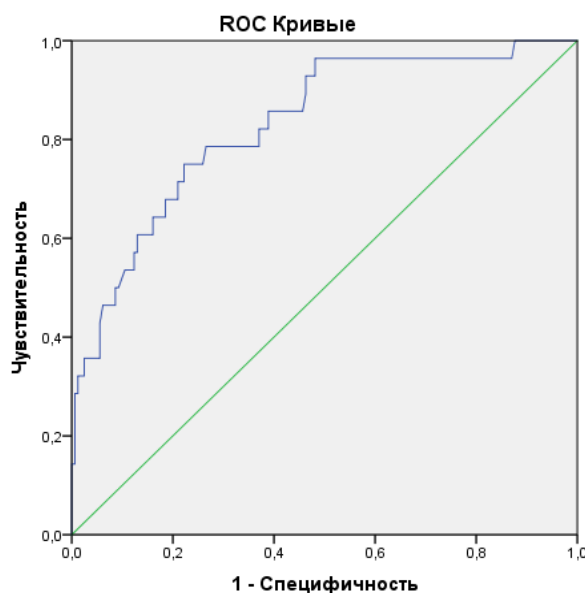
**Рисунок 25 – ROC-анализ диаметра образования по УЗИ. AUC = 0,774
(95% ДИ: 0,680 – 0,868)**

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка наибольшего размера опухоли по УЗИ 22,5 мм (ДЧ = 75% (95% ДИ: 57%-88%), ДС = 70% (95% ДИ: 67%-73%), ПЦПР = 4% (95% ДИ: 1%-5%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 98%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 32.

Таблица 32 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки наибольшего размера опухоли по УЗИ 22,5 мм

Диагностика с использованием отрезной точки наибольшего размера опухоли по УЗИ 22,5 мм	Гистологический диагноз	
	АА	Аденомы
АА	21	46
Аденомы	7	109

По результатам ROC-анализа определена отрезная точка для объема образования. ROC-кривая представлена на рисунке 26.



**Рисунок 26 – ROC-анализ объема образования по УЗИ. AUC = 0,830
(95% ДИ: 0,748 – 0,913)**

Показатель AUC свидетельствует о средней диагностической точности. Отрезная точка объема опухоли по УЗИ 1,947 см³ (ДЧ = 75% (95% ДИ: 57%-88%), ДС = 78% (95% ДИ: 75%-80%), ПЦПР = 5% (95% ДИ: 1%-7%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 98%-100%)). Матрица классификации представлена в таблице 33.

Таблица 33 – Матрица классификации для дифференциальной диагностики с помощью отрезной точки объема опухоли по УЗИ 1,947 см³

Диагностика с использованием отрезной точки объема опухоли по УЗИ 1,947 см ³	Гистологический диагноз	
	АА	Аденомы
АА	21	36
Аденомы	7	126

Б. Многомерная модель дифференциальной диагностики карцином, атипических аденом и аденом ОЩЖ при ПГПТ

Для дифференциальной диагностики типов опухолей ОЩЖ экспертным способом были выбраны 13 предикторов: пол, возраст установления диагноза ПГПТ, сывороточная концентрация ПТГ, Ca^{2+} , альбумин-скорректированного кальция, ЩФ, фосфора, гиперкальциемический криз в анамнезе, объем новообразования, наибольший размер новообразования, СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², почечные осложнения (нефролитиаз и/или ХБП) и костные осложнения ПГПТ (остеопороз и/или низкотравматичные переломы).

Дифференциальная диагностика проводится в 2 этапа. На первом этапе проводят дифференциальную диагностику между аденомами и объединенной группой АА и карцином. На втором этапе – между карциномами и АА.

Модель 1

В модель CatBoost для дифференциальной диагностики аденом вошли 10 предикторов: пол, возраст установления диагноза ПГПТ, сывороточная концентрация ПТГ, Ca^{2+} , альбумин-скорректированного кальция, фосфора, объем новообразования, наибольший размер новообразования, СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² и костные осложнения ПГПТ (остеопороз и/или низкотравматичные переломы).

Модель 2

Для дифференциальной диагностики АА и карцином ОЩЖ была также построена модель CatBoost, в которую вошли 11 предикторов: пол, возраст установления диагноза ПГПТ, сывороточная концентрация ПТГ, Ca^{2+} , альбумин-скорректированного кальция, ЩФ, фосфора, объем новообразования, наибольший размер новообразования, СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², почечные осложнения (нефролитиаз и/или ХБП) и костные осложнения ПГПТ (остеопороз и/или низкотравматичные переломы).

Матрица классификации в результате последовательного применения указанных моделей и операционные характеристики представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Матрица классификации и операционные характеристики (n=242)

		Гистологическое заключение				
		Карцинома	АА	Аденома		
Результата предсказания моделью	Карцинома	49	4	7	ПЦПР*=3% (95% ДИ: 0,1%; 3%)	ПЦОР*=100% (95% ДИ: 99%; 100%)
	АА	0	26	1	ПЦПР*=15% (95% ДИ: 0%; 21%)	ПЦОР*=100% (95% ДИ: 100%; 100%)
	Аденома	1	0	154	ПЦПР*=100% (95% ДИ: 99%; 100%)	ПЦОР*=23% (95% ДИ: 9%; 23%)
		ДЧ=98% (95% ДИ: 90%; 100%)	ДЧ=70% (95% ДИ: 60%; 73%)	ДЧ=95% (95% ДИ: 93%; 96%)		
		ДС=70% (95% ДИ: 60%; 73%)	ДС=98% (95% ДИ: 90%; 100%)	ДС=99% (95% ДИ: 94%; 100%)		

*ПЦПР и ПЦОР были рассчитаны с учетом поправки на распространенность типов опухолей ОЩЖ в общей популяции: карцинома – 1%, АА – 0,5%, аденома – 98,5%. Таким образом, разработанную модель можно использовать для диагностики аденомы ОЩЖ и исключения карцином и АА.

3.3. Морфологическая и ИГХ-характеристика новообразований ОЩЖ.

Раздел III

Этап 1. Результаты анализа морфологических характеристик карцином, АА и аденом ОЩЖ. В исследовании диагноз рак ОЩЖ был установлен на основании достоверной инвазии в окружающие мягкие ткани (рисунок 27-28), ЩЖ (рисунок 28), сосуды капсулы (рисунок 29). Морфологические характеристики различных новообразований ОЩЖ представлены в таблице 35 и на рисунках 29-31.

Таблица 35 – Морфологические характеристики новообразований ОЩЖ

Морфологические характеристики образований ОЩЖ		Карциномы (N = 50)	АА (N = 30)	Аденомы (N = 162)	P
Преимущественный клеточный тип	Главные	40/45 (89%)	27/30 (90%)	130/151 (86%)	0,736 ²
	Онкоцитраные (оксифильные)	3/45 (7%)	3/30 (10%)	10/151 (7%)	
	Транзиторные	0 (0%)	0 (0%)	3/151 (2%)	
	Водянисто-светлые	2/45 (4%)	0 (0%)	8/151 (5%)	
	Вакуолизированные	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Митотическая активность	Количество митозов на 50 РПЗ	2 [0; 6]	2 [0; 3,5]	-	0,708 ¹
	Качественная	Повышена† 14/41 (34%)	Повышена† 3/23 (13%)	-	0,067 ²
Патологические митозы		7/50 (14%)	4/30 (13%)	-	0,801 ³
Широкие фиброзные тяжи		36/44 (82%)	22/29 (78%)	-	0,538 ²
Кисты		4/44 (9%)	1/27 (4%)	13/162 (8%)	0,688 ²
Некрозы		10/43 (23%)	4/28 (14%)	0	0,353 ²
Ядерная атипия		19/44 (43%)	8/25 (32%)	1/161 (0,6%)	<0,001 ²
Grade по AJCC	LG	35/44 (80%)	-	-	-
	HG	9/44 (20%)	-	-	
Края резекции	R1	3/44 (7%)	0	-	0,149 ²
	R0	31/44 (70%)	24/27 (89%)	-	
	Rx	10/44 (23%)	3/27 (11%)	-	

¹ U-тест, ² χ^2 , ³ χ^2 с поправкой Йетса; † более 5 митозов на 50 РПЗ; - нет данных

Полужирным шрифтом выделены р признаков, имеющих статистические значимые различия с учетом поправки Бонферрони

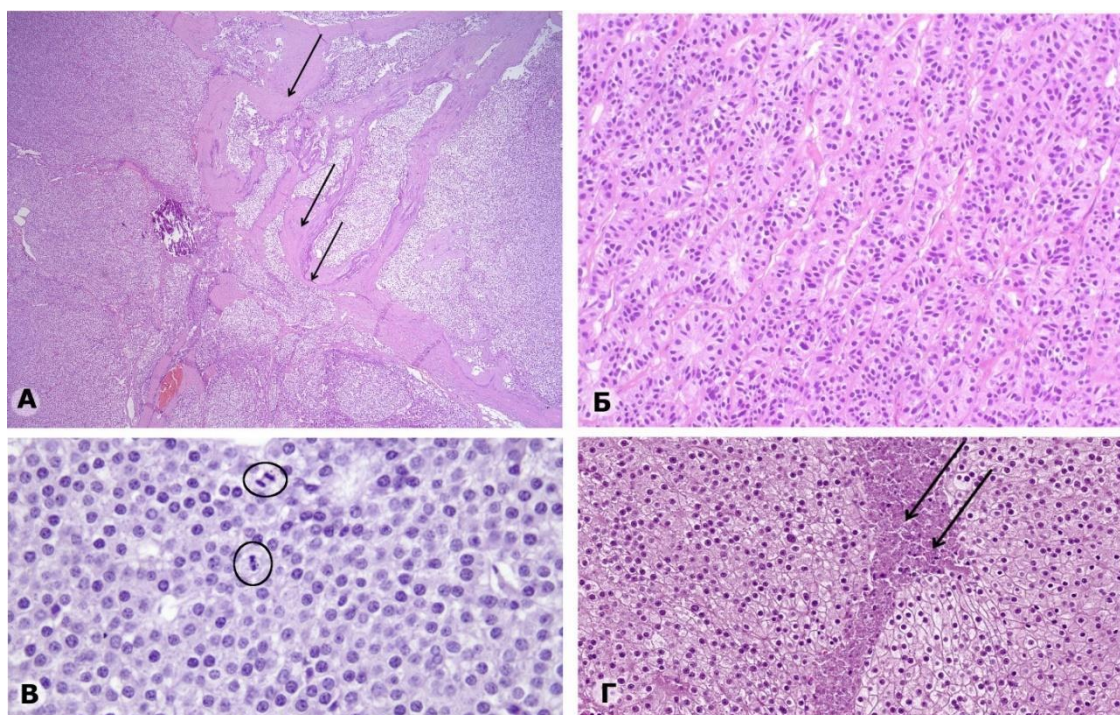


Рисунок 27 – Морфологическая характеристика рака ОЦЖ

Примечания: А. Солидный тип строения и широкие фиброзные тяжи. Б. Трабекулярный тип роста. В. Повышенная митотическая активность, четкие ядрышки. Г. Очаг некроза

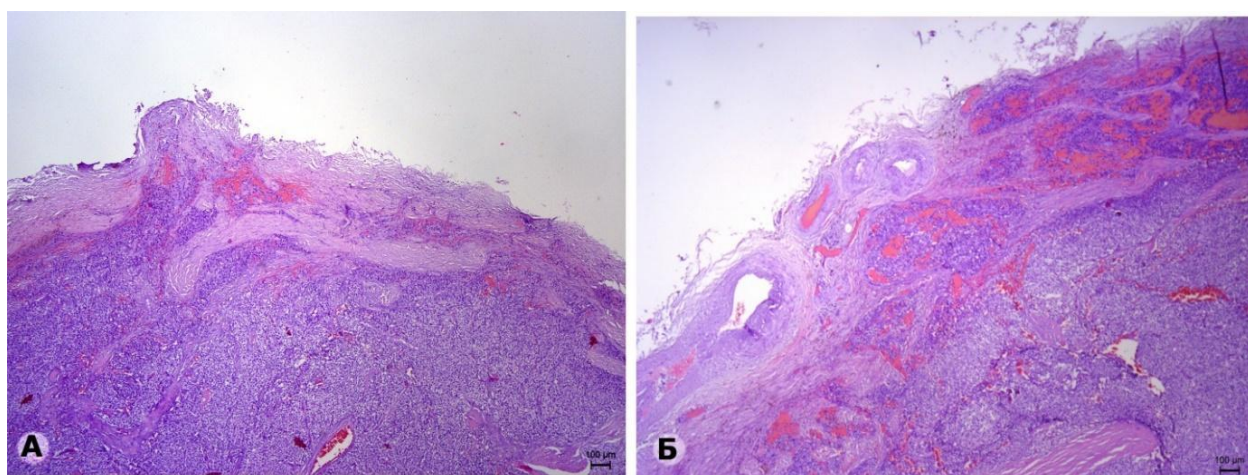


Рисунок 28 – Инвазивный рост рака ОЦЖ в прилежащие структуры

Примечания: А и Б Инвазия собственной капсулы опухоли и рост в окружающие мягкие ткани

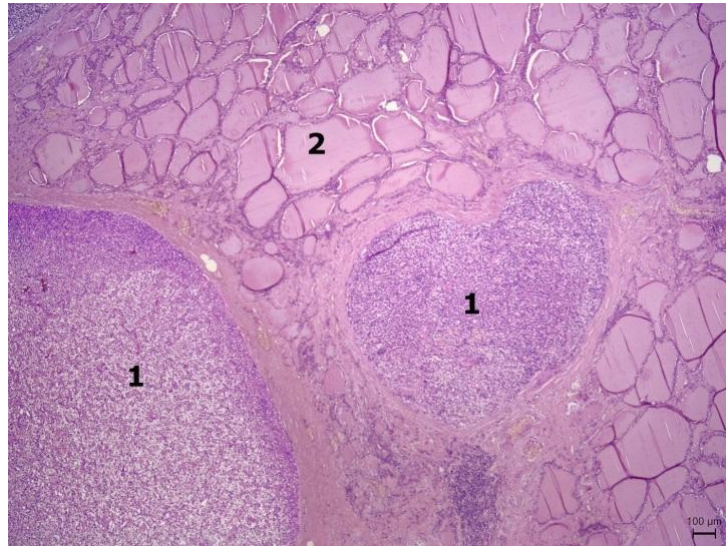


Рисунок 29 – Прорастание рака ОЩЖ (1) в ткань ЩЖ (2)

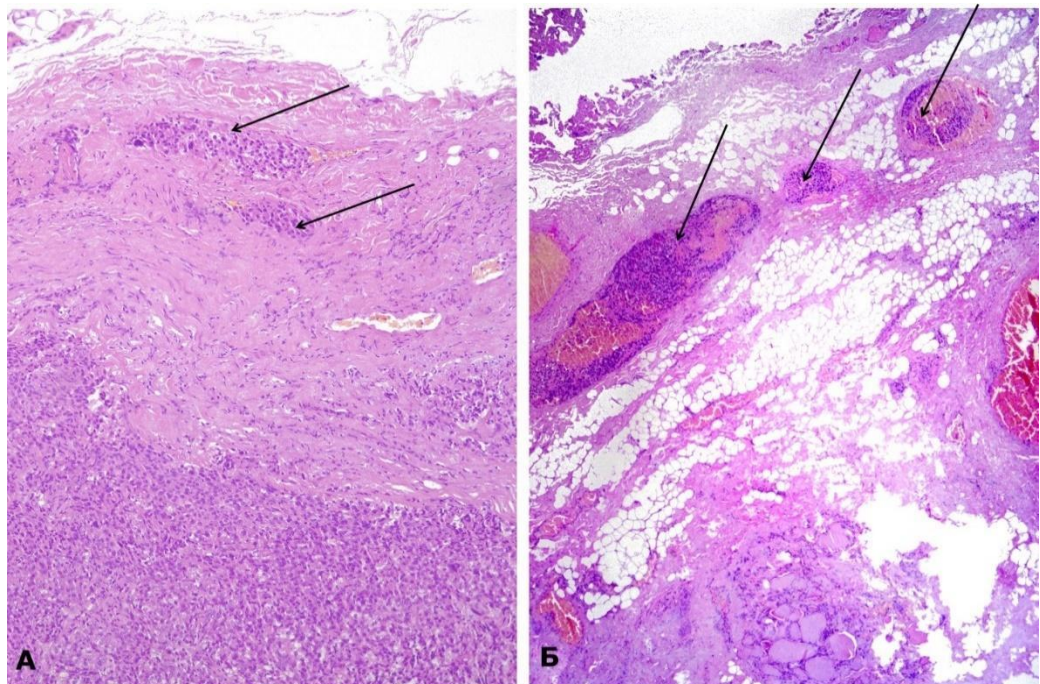


Рисунок 30 – Сосудистая инвазия рака ОЩЖ

Примечания: А. Инвазия сосудов капсулы Б. Инвазия сосудов окружающих мягких тканей. Сосуд расположен в капсуле или в окружающих мягких тканях, а опухоль прикреплена к стенке сосуда и ассоциирована с фибрином.

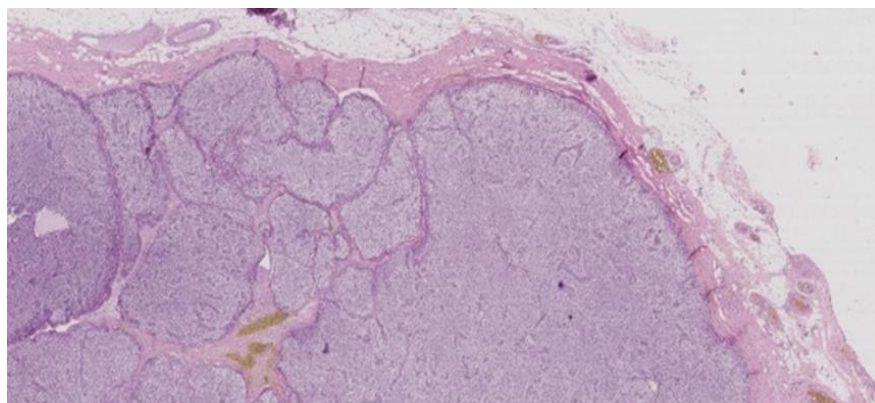


Рисунок 31 – Атипическая аденома ОЩЖ. Диффузно-узловой тип роста, широкие полосы фиброза при отсутствии достоверных признаков инвазивного роста

С учетом поправки Бонферрони $P_0 = 0,0056$ выявлены различия по ядерной атипии, частота которой была статистически значимо выше в группе карцином ОЩЖ, чем в группе аденом, а в группе АА выше, чем в группе аденом (таблица 36).

Таблица 36 – Попарное сравнение частот ядерной атипии в новообразованиях ОЩЖ

Показатель	Группы	Описательная статистика	P, χ^2
Ядерная атипия	1 – Карцинома	19/44 (43%)	$p_{1-2} = 0,360$
	2 – АА	8/25 (32%)	$p_{1-3} < 0,001^*$
	3 – Аденома	1/161 (0,6%)	$p_{2-3} < 0,001^*$
*критерий χ^2 с поправкой Йетса			

$P_0 = 0,017$

Этап 2. Результаты ИГХ-исследования карцином и АА ОЩЖ. Результаты ИГХ-исследования в карциномах и АА представлены в таблице 37 ИГХ-анализ аденом ОЩЖ не проводился.

Таблица 37 – Характеристика степени экспрессии ПТГ, индекса пролиферации Ki-67 и парафибромина, а также сопоставление статуса экспрессии парафибромина с герминальной мутации в гене *CDC73*

ИГХ-характеристики		Карциномы (n=50)	АА (n=30)
Экспрессия ПТГ	0	0	0
	1	1/41 (2%), из них 1 очагово	0
	2	12/41 (30%), из них 3 очагово	11/22 (50%)
	3	27/41(68%), из них 2 очагово	11/22 (50%)
Ki-67 %		8 [4; 13]	6 [2; 10]
Экспрессия парафибромина	Положительная	63,4% (26/41)	82% (18/22)
	Утрата	29,3% (12/41)	9% (2/22)
	Сомнительные результаты	7,3% (3/41)	9% (2/22)

Экспрессия ПТГ зафиксирована во всех анализируемых образцах с разной степенью интенсивности без статистически значимых различий между группами карцином и АА ($p=0,297$, критерий χ^2) так же, как и индекса пролиферации Ki-67 ($p=0,080$, U-тест).

Всего на предмет экспрессии парафибромина было проанализировано 63 образца первичной опухоли: из них 41 карцинома и 22 АА. Статистически значимых различий в экспрессии между группами не установлено ($p=0,133$, критерий χ^2 с поправкой Йетса). У 3 пациентов с раком и 2 с АА получены сомнительные результаты ИГХ-исследования ввиду низкого качества материала (парафиновые блоки), они были исключены из анализа.

Генетическое тестирование *CDC73* было доступно у 61 больных: из них 38/50 (76%) пациентов с карциномой и 23/30 (77%) с АА ОЩЖ (см. параграф 3.4). В 100% случаев (7/7) у больных с герминальной мутацией в гене *CDC73* наблюдалась утрата экспрессии парафибромина. У 44 пациентов не было выявлено герминальной мутации в гене *CDC73*, при этом в 38 случаях зафиксирована положительная экспрессия парафибромина, а в 6 случаях экспрессия отсутствовала. Матрица классификации представлена в таблице 38.

Таблица 38 – Матрица классификации наличия мутации в *CDC73* в зависимости от статуса экспрессии парафибромина

		Мутация в <i>CDC73</i>	
		Есть	Нет
Экспрессия парафибромина	Утрата	7	6
	Положительная	0	38

Таким образом, ДЧ ИГХ-исследования экспрессии парафибромина для оценки наличия у пациента герминальной мутации в *CDC73* составила 100% (ДИ: 59%-100%), ДС = 86% (ДИ: 73%-95%), ПЦПР = 54% (ДИ: 25%-81%), ПЦОР = 100% (ДИ: 91%-100%) (таблица 38). Дополнительно проведено ИГХ-исследование в 10 метастазах от 9 пациентов с раком ОЩЖ. Статус экспрессии парафибромина в метастазах соответствовал первичной опухоли (рисунок 35).

Сочетание опухолей ОЩЖ с папиллярным раком щитовидной железы

У трех пациентов с карциномой (6%), четырех с АА (13%) и трех больных с аденомой (1,8%) ОЩЖ был установлен диагноз папиллярного рака щитовидной железы без статистически значимых различий частот между группами ($p=0,012$, χ^2). Приводим описание клинического случая сочетания множественных метастазов рака ОЩЖ и папиллярного рака щитовидной железы у пациентки с развившейся терминальной стадии ХБП на фоне тяжелого ПГПТ.

Пациентка В. С 1984 года (в возрасте 24 лет) пациентка начала работать на атомной электростанции (АЭС) аппаратчиком химической очистки воды. Общий трудовой стаж составил 25 лет. При ежегодном скрининге по данным

УЗИ щитовидной железы в 2004 году впервые выявлено узловое образование в правой доле диаметром 20 мм, подозрительное в отношении злокачественного потенциала. По месту жительства проведена экстрафасциальная гемитиреоидэктомия справа с удалением перешейка. По предоставленному описанию гистологического материала – картина фолликулярной аденомы правой доли щитовидной железы с вторичными изменениями в виде склероза и кальциноза. Материал не доступен для пересмотра.

В 2009 году (в возрасте 49 лет) диагностирован нефросклероз на фоне хронического пиелонефрита, нефролитиаз, впервые зафиксировано снижение фильтрационной функции почек (креатинин 110 мкмоль/л, СКФ 51 мл/мин/1,73 м²), а также повышение уровня ПТГ до 2500 пг/мл (15-65), общего кальция до 3,36 ммоль/л (2,15-2,55).

В декабре 2010 года госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. При поступлении уровень ПТГ составил 3910 пг/мл (15-65), альбумин-скорректированный кальций 3,26 ммоль/л (2,15-2,55), Ca²⁺ 1,67 ммоль/л (1,03-1,29), фосфор 1,5 ммоль/л (0,74-1,52), креатинин 287 мкмоль/л (СКФ 15 мл/мин/1,73 м²). По данным УЗИ и сцинтиграфии визуализировалось образование левой нижней ОЩЖ размерами 68 x 32 x 26 мм, активно накапливающее ^{99m}Tc-метоксиизобутилизонитрил (^{99m}Tc-МИБИ). Дополнительно проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, по результатам которой выявлены очаги диаметром 5,5-7,5 мм в среднем и нижнем легочных полях слева и в среднем легочном поле справа (самые крупные в S4). Дифференциальный диагноз между поствоспалительными изменениями и вторичными очагами (метастазами) не представлялся возможным.

Проведено удаление левой нижней ОЩЖ с резекцией левой доли щитовидной железы. Интраоперационно обращало на себя внимание образование 10 мм в диаметре в нижнем полюсе левой доли. При выделении опухоли отмечалась ее интимная связь с трахеей. Через 15 минут после удаления образования ОЩЖ зафиксировано значимое снижение уровня ПТГ с 2259 до 230,9 пг/мл, что

свидетельствовало о радикальности операции. На третьи сутки в связи с развитием синдрома «голодных» костей и выраженной гипокальциемии, назначена терапия альфакальцидолом и солями кальция с положительным эффектом.

При плановом гистологическом исследовании на разрезе опухоль представлена множеством сливающихся бело-желтых узелков с темно-багровыми включениями и участками розоватого цвета в центре. При микроскопическом анализе визуализирована опухоль смешанного клеточного состава преимущественно из главных, оксифильных, транзиторных и вакуолинизированных клеток ОЦЖ и небольшой группы клеток с резко выраженным ядерным полиморфизмом. Опухоль прорастала за пределы собственной капсулы в окружающие мягкие ткани и на ограниченном участке – в ткань щитовидной железы. Заключение: рак ОЦЖ (pT2Nx в соответствии TNM классификации AJCC от 2017 г.). При проведении ИГХ-исследования клетки опухоли экспрессировали ПТГ, индекс пролиферации Ki-67, подсчитанный в очагах наибольшей пролиферации («горячие точки»), составил 5%, выявлена диффузная ядерная экспрессия парафибромина (рисунок 32).

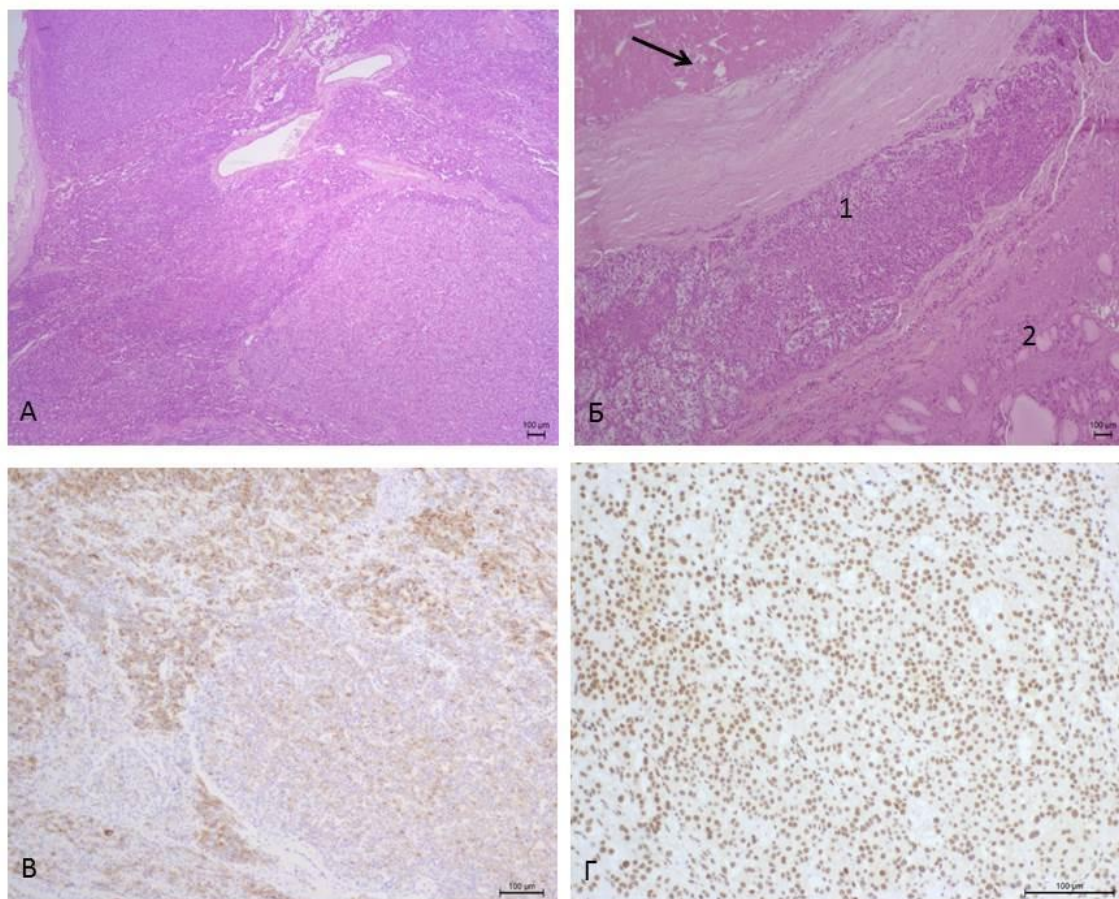


Рисунок 32 – Рак околощитовидной железы

Примечания: А. Рак ОЩЖ смешанного клеточного состава с узлообразованием. Б. Рак ОЩЖ (1) с очагом некроза (→), прорастающий в ткань щитовидной железы (2). В. Диффузная экспрессия ПТГ в опухоли с неоднородной интенсивностью в различных клеточных пулах. Г. Диффузная ядерная экспрессия парафибромина

На протяжении последующих 3 лет сохранялась ремиссия рака ОЩЖ с тенденцией к гипокальциемии на фоне приема активных метаболитов витамина D и карбоната кальция. Уровень СКФ был стабильным в пределах 12-15 мл/мин/1,73 м². По данным МСКТ органов грудной клетки в динамике – очаги в легких оставались в прежних размерах и количестве. С 2014 года наблюдалось прогрессивное снижение СКФ вплоть до развития терминальной стадии ХБП. После формирования артериовенозной фистулы на правом предплечье начата заместительная почечная терапия программным гемодиализом (3 раза в неделю по 4 часа 20 мин).

Спустя 6 лет после операции диагностирован структурный рецидив карциномы ОЩЖ. При УЗИ определялись множественные гипоэхогенные образования размером до 4-8 мм в ложе щитовидной железы с обеих сторон (смыв из пункционной иглы на ПТГ составил более 5000 пг/мл). Несмотря на выявленный рецидив рака ОЩЖ, у пациентки сохранялась нормокальциемия (кальций общий 2,47 ммоль/л), гиперфосфатемия (фосфор 3,2 ммоль/л), ПТГ составлял 1 713 пг/мл (15-65). Учитывая множественные измененные лимфатические узлы при УЗИ и данные лабораторных исследований, было принято решение о консервативной терапии цинакалцетом (30 мг в сутки) и фосфатбиндером (севеламер 800 мг 3 раза в сутки). На фоне проводимой терапии отмечено снижение ПТГ до 679 пг/мл, фосфора до 2,28 ммоль/л, уровень кальция оставался в пределах рефересного диапазона (кальций общий 2,49 ммоль/л). Доза цинакалцета увеличена до 60 мг в сутки, севеламера до 800 мг по 2 капсуле 3 раза в сутки. Позднее, в связи со значимым снижением МПК в бедренной кости до -2,5 SD, в L1-L4 до -2,6 SD, в лучевой кости до -4,8 SD по T-критерию инициирована терапия ибандроновой кислотой (3 мг в/в 1 раз в 3 месяца).

Через 12 месяцев зафиксирована отрицательная динамика размеров и количества образований в ложе щитовидной железы. При УЗИ в проекции левой доли визуализированы множественные образования пониженной эхогенности размерами 12 x 7 мм, 9 x 6 мм, 11 x 6 мм и 9 x 5 мм, книзу на 1,4 см – отмечено появление нового образования до 0,6 см в диаметре. По данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc -МИБИ в режиме ОФЭКТ над яремной вырезкой претрахеально, несколько правее срединной линии, дополнительно фиксировалось образование округлой формы с четкими контурами, неоднородной структуры размерами 14 x 10 x 15 мм, интенсивно накапливающее радиофармпрепарат (РФП) (рисунок 33). Вторым этапом выполнена сцинтиграфия всего тела с I-131 для верификации характера поражения лимфатических узлов шеи и очаговых образований в легких.

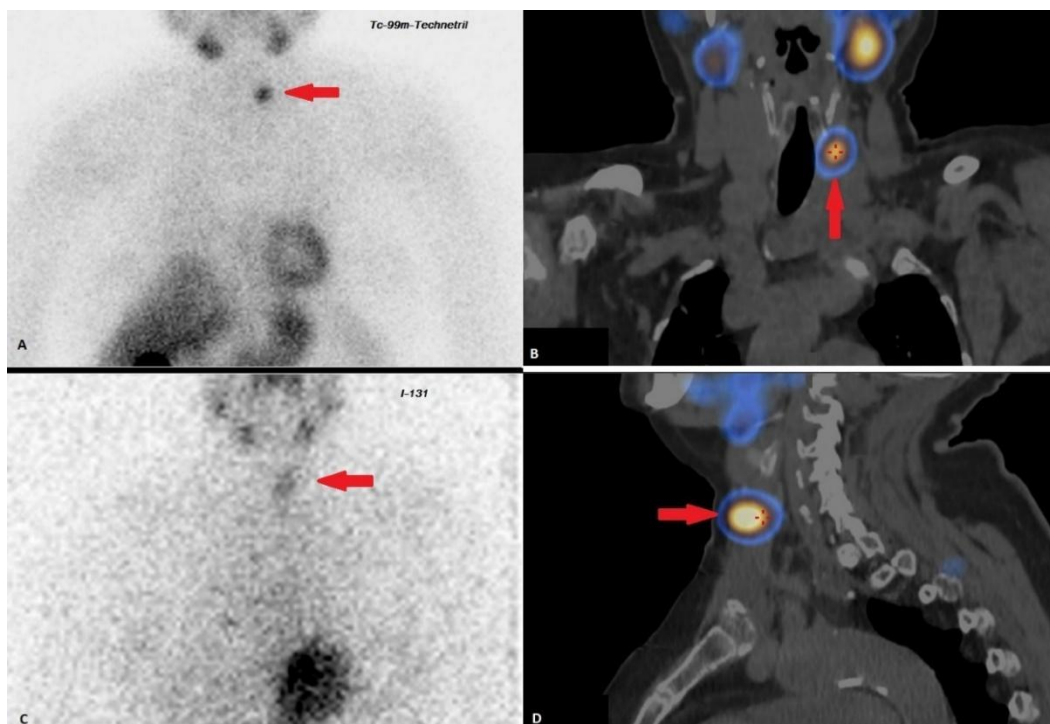


Рисунок 33 – (А) планарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI; (В) ОФЭКТ-КТ фронтальный срез; (D) ОФЭКТ-КТ сагиттальный срез

Примечания: исследование выполнено через 90 минут после введения РФП, (→) визуализируется образование в проекции ложа щитовидной железы слева, накапливающее РФП; (С) Планарная сцинтиграфия всего тела с I-131, (→) визуализируется ткань, накапливающая I-131, в проекции ложа щитовидной железы слева

Таким образом, принимая во внимание данные сцинтиграфии и результаты смыва из пункционной иглы на ПТГ (>5000 пг/мл) и ТГ (150 пг/мл) – образование представлено конгломератом тиреоидной и паратиреоидной ткани.

Учитывая верифицированный рецидив рака ОЩЖ и отрицательную динамику в виде увеличения размеров и количества очагов, в марте 2019 года проведена окончательная тиреоидэктомия с тотальной паратиреоидэктомией и центральной лимфодиссекцией, с использованием методов интраоперационной навигации (гамма-зондирования одноканальным гамма зондом, Gamma Probe2 и флюоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым (ICG), SPY3000).

Интраоперационно определялось образование в ложе ЩЖ слева, активно накопившее изотоп (^{99m}Tc -МИБИ) и ICG (рисунок 34).

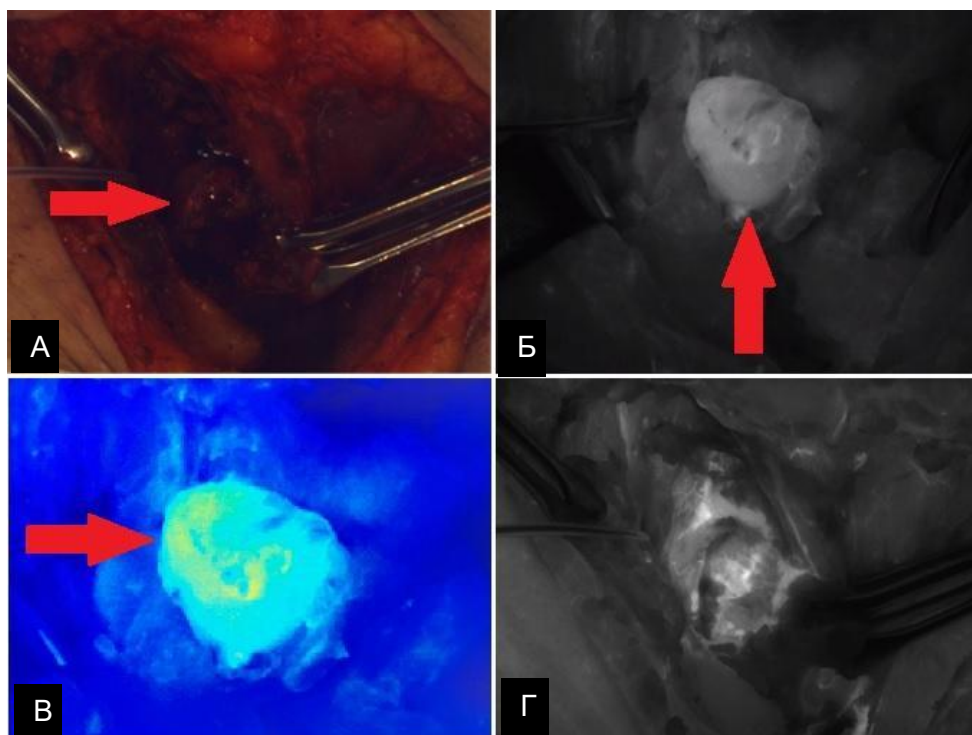


Рисунок 34 – (А) Операционное поле в видимом спектре, осуществлен доступ к образованию; (Б) опухоль в инфракрасном спектре (→) при выключенном свете, через 90 секунд после внутривенного введения ICG; (В) выраженное кровоснабжение опухоли, в цветном спектре (→); (Г) операционное поле после удаления образования

В доставленном для гистологического исследования материале визуализирована жировая ткань, в которой определялся узел диаметром 15 мм белесоватого цвета плотной консистенции. Рядом с узлом обнаружены мелкие образования диаметром до 5 мм серо-розового цвета. Микроскопическое исследование определило очаг роста рака ОЩЖ (диаметром около 15 мм) в жировой клетчатке, а также два лимфатических узла с субтотальным замещением метастазами папиллярного рака щитовидной железы (фолликулярный вариант строения). В прилежащих скелетных мышцах

наблюдались очаги роста рака ОЩЖ и папиллярного рака щитовидной железы. Морфологическое строение рака ОЩЖ схоже с гистологической картиной карциномы ОЩЖ, удаленной в 2010 году. При проведении ИГХ-исследования в ткани карциномы выявлена диффузная экспрессия ПТГ и парафибромина. Индекс пролиферации Ki-67 составил 7 % (рисунок 35).

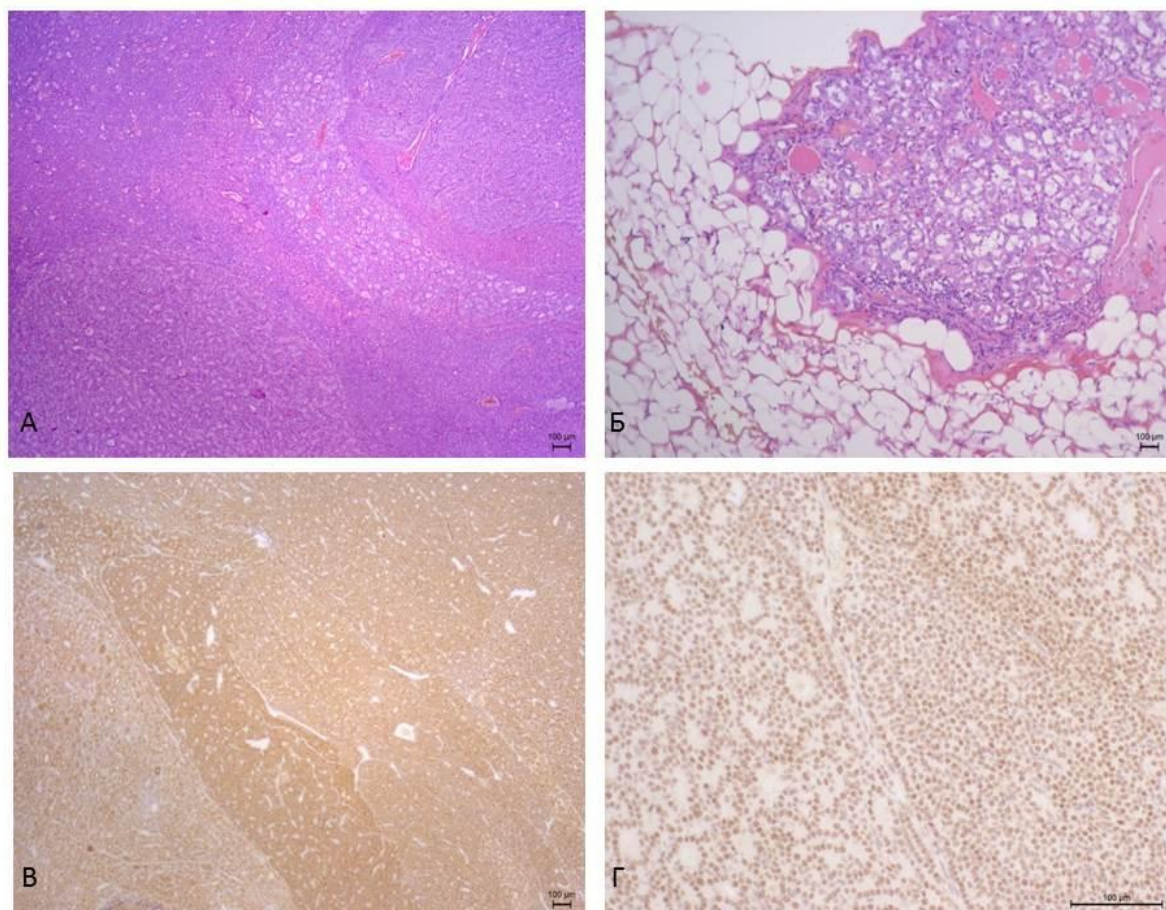


Рисунок 35 – Микроскопическое исследование метастаза карциномы ОЩЖ и метастаза папиллярного рака ЩЖ

Примечания: А. Рецидив рака ОЩЖ смешанного клеточного состава в лимфатический узел. Б. Метастаз папиллярного рака щитовидной железы фолликулярного строения в лимфатический узел. В. Диффузная экспрессия ПТГ тканью рака ОЩЖ с неоднородной интенсивностью в различных клеточных пулах. Г. Диффузная ядерная экспрессия парафибромина в ткани рака ОЩЖ

В послеоперационном периоде уровень ПТГ снизился до 388 пг/мл (15-65), альбумин-скорректированный кальций 1,99 ммоль/л, Ca^{2+} 1,3 ммоль/л (1,03-1,29),

фосфор 1,0 ммоль/л (0,74-1,52). Назначен альфакальцидол 2 мкг в сутки, карбонат кальция 1500 мг в сутки, левотироксин натрия 100 мкг. На фоне терапии отмечено достижение целевых значений лабораторных показателей: ПТГ 160 пг/мл, альбумин-скорректированный кальций 2,53 ммоль/л, Ca^{2+} 1,23 ммоль/л.

В ноябре 2019 года по данным инструментальной диагностики (УЗИ, МСКТ, ОФЭКТ/КТ, смыв на ПТГ из пункционной иглы – более 5000 пг/мл) сохраняется структурный рецидив заболевания с множественными метастазами рака ОЩЖ в лимфатические узлы шеи.

По результатам высокопроизводительного параллельного секвенирования панели генов, ассоциированных с развитием наследственных форм ПГПТ (CDC73, MEN1, CASR, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2C, CDKN2D, PTTG2) выявлена герминальная гетерозиготная однонуклеотидная замена в экзоне 4 гена MEN1 (NM_130799.2): с.658T>C p.Trp220Arg (W220R), однако клиническая значимость данной мутации в настоящее время не определена. По результатам дополнительного обследования другие возможные компоненты синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) исключены. Семейный анамнез не отягощен.

Описанная нами пациентка работала на АЭС и нельзя исключать, что полученное облучение вместе с таким дополнительным неблагоприятным фактором, как ВГПТ вследствие ХБП могло спровоцировать рост злокачественной опухоли как в щитовидной, так и в ОЩЖ. В представленном случае в первую очередь манифестировала патология щитовидной железы, однако выбранный нерадикальный объем оперативного вмешательства в 2004 году привел к дальнейшему прогрессированию заболевания. Кроме того, диагноз папиллярного рака щитовидной железы был установлен отсрочено, при гистологическом исследовании послеоперационного материала, полученного после повторного хирургического вмешательства по поводу рецидива карциномы ОЩЖ. При пересмотре гистологических препаратов от 2010 года данных по поводу папиллярного рака щитовидной железы получено не было. К сожалению,

препараты от 2004 года для пересмотра недоступны, однако микроскопическое описание препаратов от первой операции («фолликулярная аденома узла правой доли с вторичными изменениями в виде склероза и кальциноза») и строение метастазов от 2019 года (фолликулярный вариант папиллярного рака) позволяют предположить наличие первичного очага рака щитовидной железы в удаленной доле.

Диагностика карциномы ОЩЖ на дооперационном этапе и в ходе хирургического вмешательства – сложная задача. Важное значение имеет опыт хирурга, который интраоперационно может заподозрить злокачественную опухоль и, соответственно, провести необходимый объем хирургического вмешательства. Для рака ОЩЖ характерна плотная, часто каменистая консистенция, а также толстая фиброзная капсула. Как правило, опухоль либо спаяна с окружающими тканями, либо прорастает в них [278, 296]. По результатам большинства исследований средний размер карциномы ОЩЖ составляет 30–35 мм (<10% больше 40 мм) в отличие от аденом, диаметр которых редко превышает 15-30 мм [278, 297-298]. В описанном нами случае размер опухоли достигал 68 мм, и она плотно прилегала к окружающим структурам. Диагноз был заподозрен интраоперационно, что позволило выполнить радикальное хирургическое вмешательство en bloc. При патологическом исследовании выявленный инвазивный рост опухоли ОЩЖ в окружающие мягкие ткани и щитовидной железы позволили подтвердить ее злокачественную природу.

Несмотря на оптимальный объем хирургического лечения в 2010 году, спустя шесть лет у пациентки развился рецидив карциномы ОЩЖ, что послужило поводом для повторной операции. В настоящее время у больной сохраняется лабораторная ремиссия заболевания при наличии структурного рецидива. Определяются множественные вторично измененные шейные лимфатические узлы, что является прогностически неблагоприятным фактором для дальнейшего течения болезни и обуславливает повышенную настороженность

в отношении лабораторного рецидива (развития выраженной гиперкальциемии). Принимая во внимание коморбидность пациентки, выбор оптимальной тактики затруднен. С одной стороны, имеются показания к радиойодтерапии по поводу распространенного папиллярного рака щитовидной железы. Однако, в связи с необходимостью проведения сеансов гемодиализа потребуется изолировать отдельный аппарат. Кроме того, проведение терапии радиоактивным йодом предпочтительно на фоне подготовки с рекомбинантным человеческим тиреотропином-альфа (Тироджин) с целью ограничения длительного периода пребывания пациента в состоянии гипотиреоза. С другой стороны, открытым остается вопрос о лечении метастазов рака ОЩЖ, которые очевидно в большей степени представляют угрозу для жизни, по сравнению с метастазами дифференцированного рака щитовидной железы. Однако размеры образований не позволяют рассмотреть назначение таргетных препаратов и, учитывая отсутствие неконтролируемой гиперкальциемии, продолжено динамическое наблюдение пациентки.

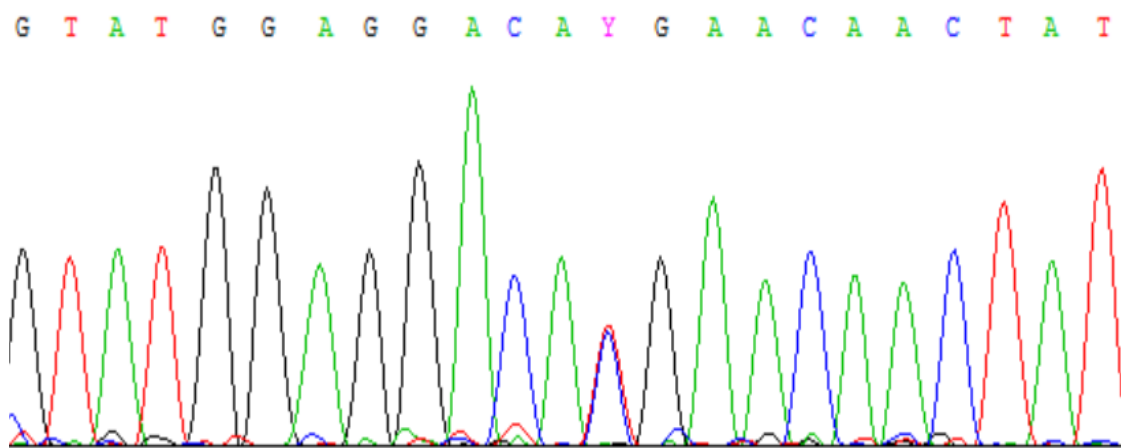
3.4. Результаты высокопроизводительного параллельного секвенирования

(next-generation sequencing, NGS). Раздел IV

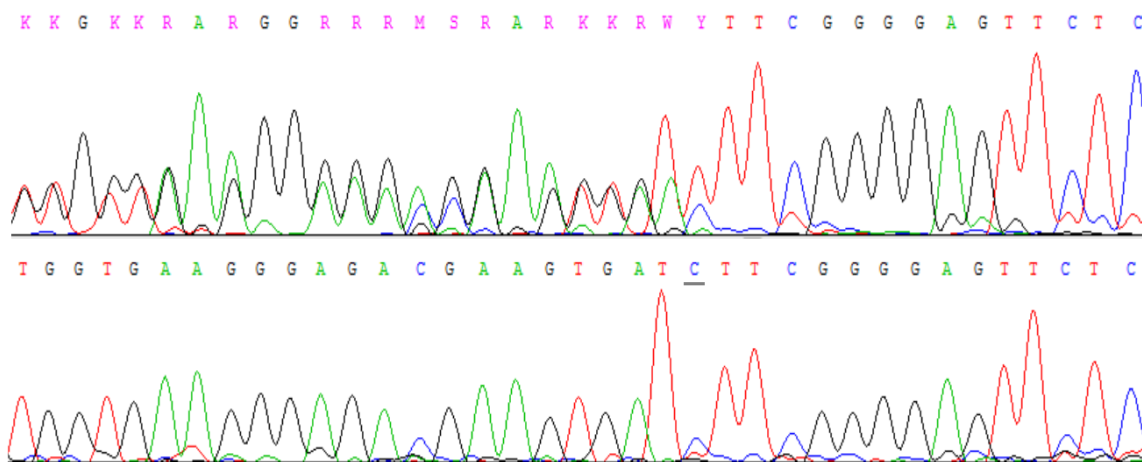
Как говорилось ранее, результаты генетического исследования были доступны у 38/50 (76%) больных раком и 23/30 (77%) АА ОЦЖ. Всего в группе карцином зафиксировано 7 герминальных мутаций в гене *CDC73*, из них 3 мутации выявлены в рамках настоящего исследования (таблица 39), другие 4 выявлены ранее [62]. Подробное описание трех клинических случаев представлено далее в таблице 38.

Таблица 39 – Мутации в гене *CDC73*, выявленные при проведении NGS

Пациент	Пол	Экзон	Положение в кДНК	Замена аминокислот	Тип мутации	Описание в литературе	Рецидивы	Компоненты синдрома НРТ-ЖТ	Наследственность
1.	Ж	4	с. 355 C>T	р. Q119X	Нонсенс	[299]	Да	Рак ОЩЖ, фиброзная дисплазия тела нижней челюсти	У матери аналогичная мутация, ПГПТ, аденома ОЩЖ.
2.	Ж	7	с. 700 C>T	р. R234X (рисунок 36)	Нонсенс	[89] [300] [101]	Да	Рак ОЩЖ, фиброзная дисплазия челюсти, кисты в почках	У сына аналогичная мутация
3.	Ж	1	с. 70 G>T	р. Glu24Ter (рисунок 37)	Нонсенс	[301]	Да	Рак ОЩЖ	Неотягощена
Пациенты, ранее включенные в работу Мамедовой Е.О. [91]									
4.	Ж	3	с. 271C>T	р. Arg91	Нонсенс	[101] [74] [62]	Да	Рак ОЩЖ, фиброзная дисплазия тела нижней челюсти, кисты в обеих почках	Не известно
5.	Ж	6	с. 496C>T	р. Gln166	Нонсенс	[62] [302]	Да	Рак ОЩЖ, остеомиелит верхней челюсти	Не известно
6.	М	7	с. 685A>T	р. Arg229	Нонсенс	[62]	Нет	Рак ОЩЖ	Неотягощена
7. *	Ж	Делеция всего гена <i>CDC73</i> (с 1 по 17 экзоны)				[146] [130] [132] [62]	Нет	Рак ОЩЖ	У матери аналогичная мутация, ПГПТ, аденома ОЩЖ
*состояние расценено как FHP									



**Рисунок 36 – Пациентка № 2. Хроматограмма 7 экзона гена *CDC73*.
Герминальная гетерозиготная мутация с.700C>Т в 7 экзоне гена *CDC73***



**Рисунок 37 – Пациентка № 3. Хроматограмма 1 экзона гена *CDC73*.
Герминальная гетерозиготная мутация с.70 G> T, р. Glu24Ter в 1 экзоне гена
CDC73 (сверху) и нормальная последовательность (снизу)**

Мы проанализировали особенности клинического течения заболевания у больных с мутациями и без них (таблица 40).

Таблица 40 – Особенности клинического течения рака ОЩЖ у пациентов с мутацией в гене *CDC73* и без мутации

Признак	Есть мутация (n=7)	Нет мутации (n=31)	p
Возраст, года	24 [13; 28]	51 [44; 63]	<0,001 ¹
ПТГ, пг/мл	1550 [569; 2440]	1065 [409; 1778]	0,230 ¹
Альб.скор.Са, ммоль/л	3,57 [3,24; 3,96]	3,26 [2,91; 3,45]	0,199 ¹
Са ²⁺ , ммоль/л	1,76 [1,58; 1,8]	1,54 [1,35; 1,62]	0,077 ¹
Р, ммоль/л	0,74 [0,62; 0,78]	0,80 [0,68; 0,99]	0,348 ¹
ЩФ, Ед/л	848 [663; 1053]	194 [110; 261]	0,011 ¹
ИГХ - Ki-67 %	9 [6; 15]	7 [3; 12]	0,241 ¹
Пол	М – 1 Ж - 6	М – 8 Ж - 23	0,877 ²
Костно- висцеральная форма	6/7	25/31	0,755 ²
Потеря экспрессии парафибромина	7/7	4/27	-
Рецидивы	5/7	8/31	0,063 ²
¹ U-тест ² критерий χ^2 с поправкой Йетса Поправка Бонферрони $P_0 = 0,005$.			

Манифестация ПГПТ у пациентов с герминальной мутацией в гене *CDC73* наблюдалась статистически значимо раньше, чем в группе без мутации.

Среди пациентов с мутациями в гене *CDC73* у трех больных (42,8%) обнаружена оссифицирующая фиброма челюсти, у двух (27,5%) поражение почек (кисты), у трех (42,8%) – отягощенный семейный анамнез.

Описание клинических случаев пациентов с герминальными мутациями в гене *CDC73*

Клинический случай № 1

Пациентку М. в возрасте 19 лет (2006 г.) стала беспокоить мышечная слабость, вялость, жажда, боли в костях с изменением походки. По жизненным показаниям прерывание беременности на 18-19 нед. по поводу гестоза тяжелой степени с ДВС-синдромом, проведена гистерэктомия. Состояние больной прогрессивно ухудшалось, развилась утиная походка. В возрасте 23 лет (2010 г.) произошел низкоэнергетический перелом нижней трети диафиза плечевой кости со смещением. Тогда же впервые диагностирован ПГПТ: ПТГ 569 пг/мл (15-65), общий кальций 3,30 ммоль/л (2,15-2,55). В июле 2011 г. по месту жительства (Якутия) проведено хирургическое лечение – удаление опухоли правой нижней ОЩЖ. Согласно представленной медицинской документации верифицирована АА ОЩЖ. Результаты послеоперационного лабораторного обследования недоступны, со слов пациентки ремиссия ПГПТ не достигнута. В декабре 2012 г. госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в тяжелом состоянии ввиду выраженной гиперкальциемии. При обследовании в стационаре: ПТГ 2170 пг/мл (15-65), общий кальций 4 ммоль/л (2,10-2,55), креатинин 65 мл/мин, по УЗИ визуализируется объемное образование правой нижней р. 54 x 35 x 32 мм и левой верхней ОЩЖ р. 21 x 10 x 6 мм. При пересмотре гистологических препаратов от первой операции диагностирована карцинома ОЩЖ (рисунок 42А-В). В январе 2013 г. произошел компрессионный перелом Th2 при минимальной нагрузке (смена положения тела в кровати), развился гиперкальциемический криз, который был купирован консервативно. В условиях МНИОИ им. П.А. Герцена в феврале 2013 г. произведена субтотальная резекция ЩЖ, удаление пре- и паратрахеальной клетчатки с обеих стороны, ларингэктомия, пластическое оформление оростомы, эзофагостомы, трахеостомы. По гистологическому исследованию диагностировано прорастание карциномы ОЩЖ в правую долю ЩЖ, адвентицию и мышечную оболочку пищевода, окружающие

скелетные мышцы. Далее проведена вертебропластика. В сентябре 2013 г. вторым этапом произведена нервосберегающая шейная лимфаденэктомия с достижением ремиссии: общий кальций 1,82 ммоль/л (2,15-2,58), ПТГ 4 пг/мл (15-65). Рекомендован прием карбоната кальция 2000 мг, альфакальцидола 3 мкг и левотироксина натрия 150 мкг в сутки. Гистологическое заключение послеоперационного материала: метастаз рака ОЩЖ в лимфатические узлы с тотальным замещением лимфоидной ткани и выходом в окружающую клетчатку. В апреле 2014 г. в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена проведена отсроченная фарингопластика толстокишечным лоскутом. Ранний послеоперационный период осложнился тромбозом венозного анастомоза и некрозом лоскута, в связи с чем выполнена санация тканей шеи с оформлением оростомы, эзофагостомы. В феврале и в мае 2015 г. в условиях ПМГМУ им. И.М. Сеченова в 2 этапа проведена реконструкция гортаноглотки – микрохирургическая префабрикация большой грудной мышцы справа микрографтами слизистой твердого неба.

В возрасте 29 лет (2016 г.) при обследовании по месту жительства зафиксирован рецидив рака ОЩЖ с повышением ПТГ до 456 пг/мл, Ca^{2+} до 1,31 ммоль/л (1,12-1,32). По данным УЗИ ложа ЩЖ и лимфатических узлов шеи патологические изменения не выявлены. По данным МСКТ в S3 левого легкого определяются единичный солидный узелок с четкими, ровными контурами, диаметром 9 мм, без патологического накопления Tc-99m-MIBI при сцинтиграфии. Прием карбоната кальция и альфакальцидола продолжен. При динамическом обследовании через в декабре 2017 г. по данным МСКТ легких зафиксирована отрицательная динамика по сравнению с 2016 г. в виде увеличения размера узелка в S3 левого легкого (р. 15 x 15 x 14 мм). По данным лабораторного обследования: общий кальций 3,85 ммоль/л (2,15-2,65), ПТГ 580 пг/мл. По рекомендации специалистов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России терапия активными метаболитами витамина D и карбонатом кальция прекращена, рекомендована госпитализация в специализированный эндокринологический стационар.

В апреле 2018 г. при поступлении в отделение патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России выявлена жизнеугрожающая гиперкальциемия с повышением общего кальция до 4,55 ммоль/л (2,15-2,55), ПТГ до 2186 пг/мл (15-65). Пациентка жалуется на выраженную слабость, головные боли, боль в животе, эпизоды рвоты. При осмотре обращает на себя внимание кахексия (ИМТ=17,4 кг/м²), осиплость голоса. На передней поверхности шеи множественные послеоперационные рубцы, трахеостома без признаков воспаления. В качестве профилактики гиперкальциемического криза инициирована инфузионная терапия физиологическим раствором (в первые сутки суммарно 1500 мл, далее 1000 мл в сутки), проведена инъекция деносумаба (60 мг п/к), назначен цинакальцет (60 мг/сут). На фоне проводимой терапии пациентка отметила значительное улучшение самочувствия: тошнота, приступы рвоты и головные боли перестали беспокоить. При лабораторном обследовании достигнута нормокальциемия с тенденцией к гипокальциемии, в связи с чем прием цинакальцета был отменен (рисунок 38).

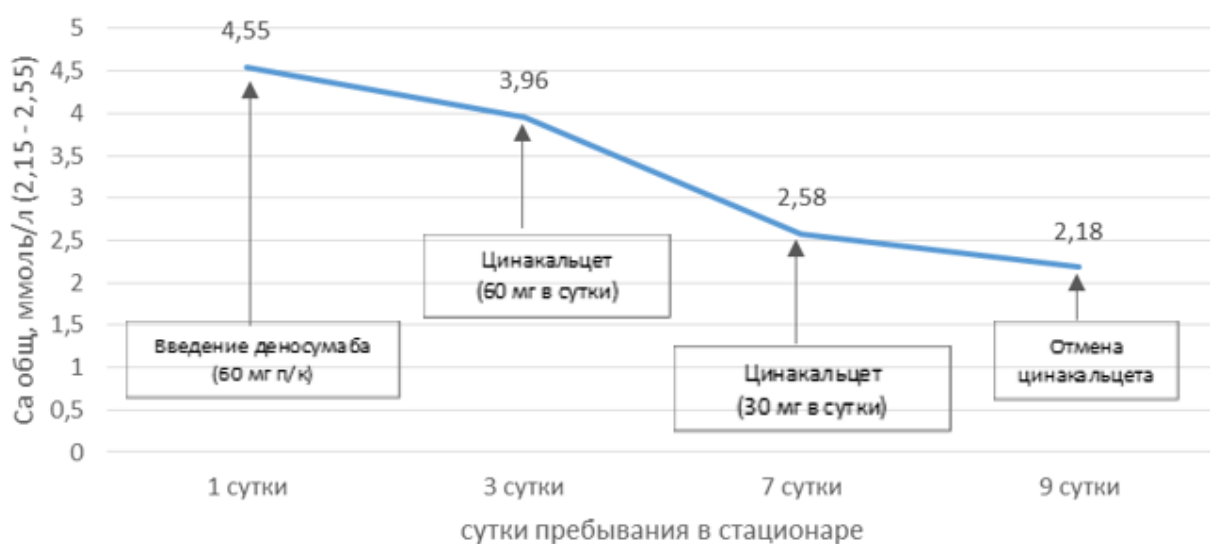


Рисунок 38 – Консервативная коррекция гиперкальциемии

В условиях стабильного состояния проводился поиск вторичных очагов рака ОЩЖ. По данным сцинтиграфии с Тс-99m-MIBI в S3 левого легкого визуализируется очаг гиперфиксации изотопа размерами 19 x 17 мм, который

также накапливал ^{18}F -ФДГ по данным ПЭТ/КТ (SUV 2,17) (рисунок 39). Дополнительно визуализировались очаги накопления в костях, которые расценены как фиброзные изменения на фоне тяжелого ПГПТ.



Рисунок 39 – Результаты лучевой диагностики пациентки № 1

Примечания: А. МСКТ органов грудной полости (аксиальный срез). В паренхиме S3 левого легкого определяется солидный узелок округлой формы с четкими бугристыми контурами, размером 19 x 17 x 18 мм. Б. Совмещенная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, (проекция максимальной интенсивности). Очаг патологического накопления РФП в S3 левого легкого, размером 17 мм

При ОФЭКТ-КТ отмечается увеличении объема тела нижней челюсти слева с вздутием кости на ограниченном протяжении, за счет наличия крупной полости, с замещением мягкотканым компонентом, размерами 8 x 9 мм. Латеральная костная стенка нижней челюсти на уровне изменения неравномерно резко истончена (рисунок 40).

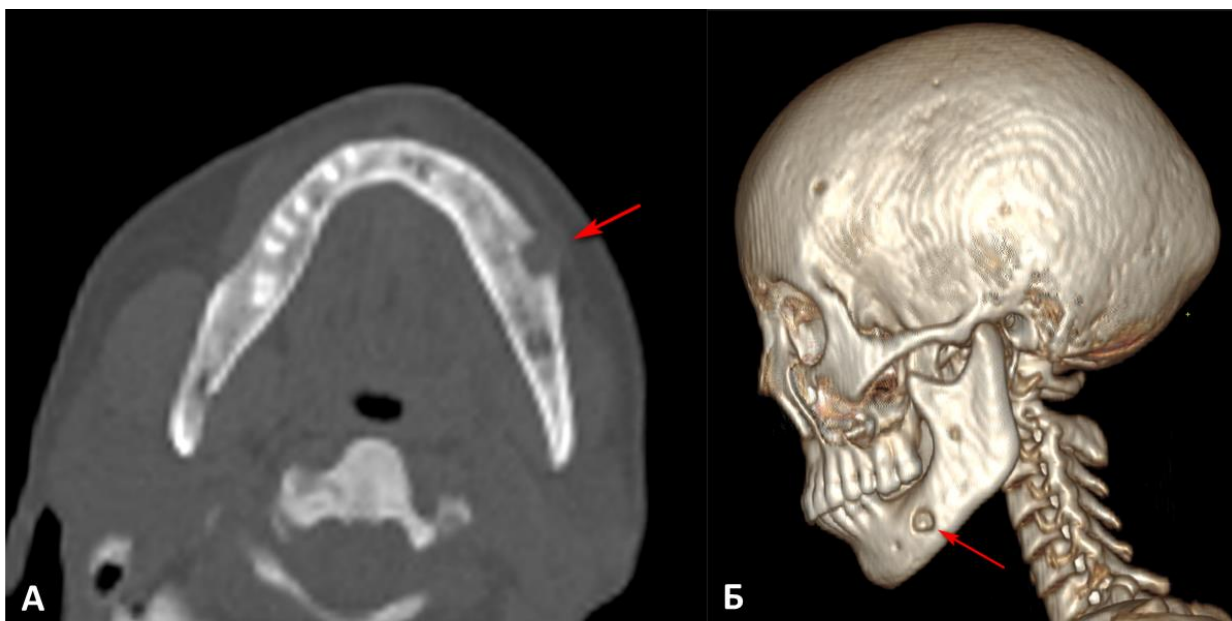


Рисунок 40 – Результаты лучевой диагностики пациентки № 1

Примечания: А. МСКТ черепа (аксиальный срез). Отмечается участок локального вздутия тела нижней челюсти слева за счет участка деструкции с наличием мягкотканого компонента в структуре. Вестибулярная кортикальная пластинка нижней челюсти в этой зоне неравномерно резко истончена. Б. Трехмерная реконструкция по данным МСКТ черепа. Более наглядное представление описанных изменений.

Учитывая манифестацию ПГПТ в молодом возрасте, злокачественное поражение ОЩЖ,отягощенный семейный анамнез (у матери в анамнезе хирургическое лечение ПГПТ. По данным гистологического исследования – аденома ОЩЖ), оссифицирующую фиброму челюсти, клинически был установлен синдром НРТ-JT, который впоследствии был подтвержден результатами NGS – выявлена герминальная гетерозиготная мутация в гене *CDC73* в 4 экзоне (с.355C>T: p.Q119X). У матери также была выявлена аналогичная мутация. Другие возможные компоненты синдрома НРТ-JT как у пробанда, так и у матери были исключены.

Принято решение о хирургическом удалении вторичного очага в легком, для чего больная была переведена в клиническую больницу МЕДСИ и в апреле 2018 г. произведена резекция верхней доли левого легкого. По результатам ИГХ-

исследования послеоперационного материала верифицирован фрагмент легкого с наличием опухоли, в которой определяется очаговая экспрессия ПТГ. С учетом клинических данных, гистологического строения и иммунофенотипа, образование расценено как метастаз карциномы ОЩЖ (рисунок 42Г-Е). Несмотря на успешно проведенное хирургическое лечение, ремиссии ПГПТ достичь не удалось: альбумин-скорректированный кальций 3,83 ммоль/л (2,15-2,50), ПТГ 2186 пг/мл (15-65). По данным МСКТ и МРТ в структуре сегмента SIII печени выявлены гиподенсные образования на нативных изображениях с неравномерным интенсивным накоплением контрастного вещества в артериальную фазу (гиперденсны относительно паренхимы печени) р. 23 x 22 мм и 18 x 17 мм. В ноябре 2018 г. в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» проведена бисегментэктомия SII-III печени с резекцией SIV (рисунок 41).

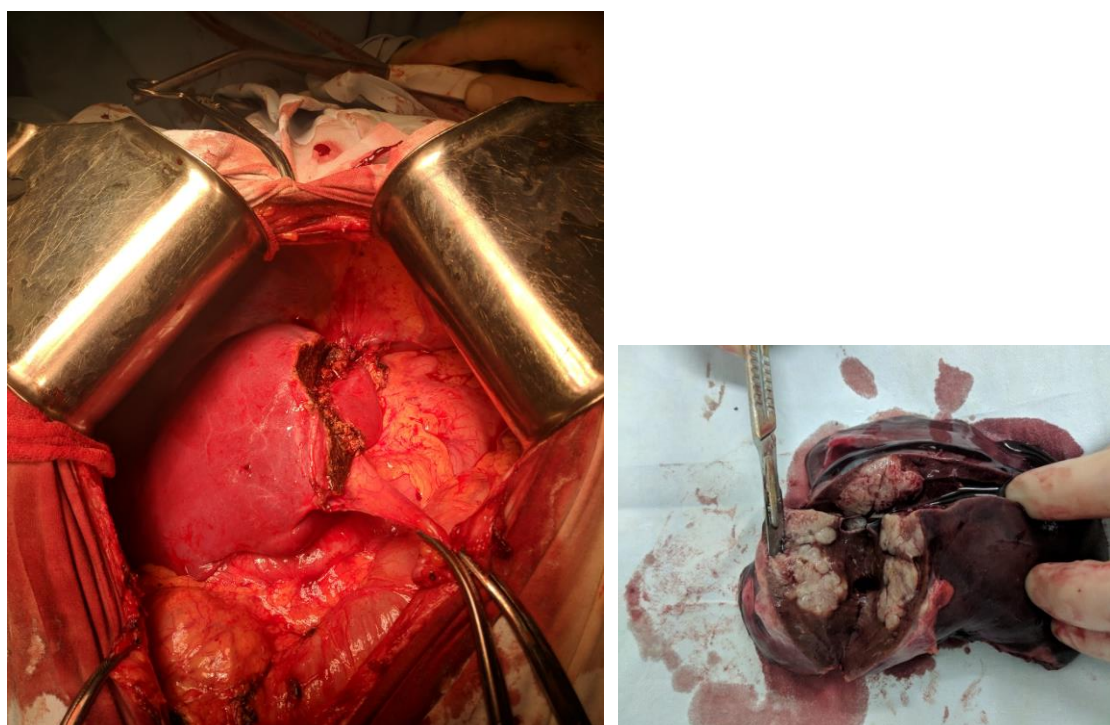


Рисунок 41 – Бисегментэктомия SII-III печени с резекцией SIV

В раннем послеоперационном периоде развился синдром голодных костей с выраженной гипокальциемией, что потребовало в/в введения глюконата кальция. Спустя неделю после операции подтверждена ремиссия ПГПТ: ПТГ 0,60 пмоль/л (1,6-6,9), Ca^{2+} 0,85 ммоль/л (1,03-1,29). По результатам ИГХ-исследования в

опухоли обнаружена выраженная экспрессия ПТГ, что соответствует метастазу карциномы ОЩЖ (риунок 42Ж-И).

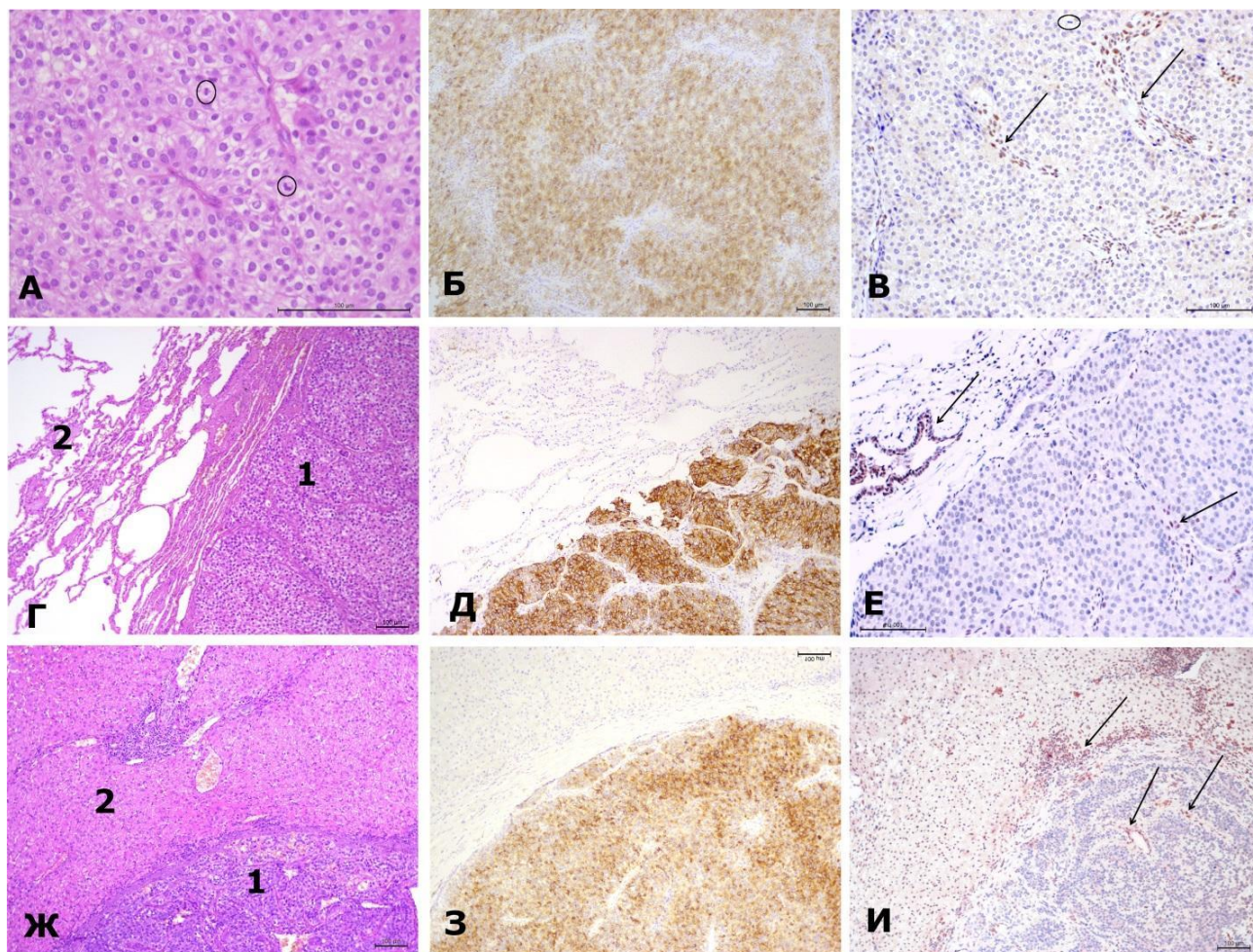


Рисунок 42 – Морфологическое и ИГХ-исследование карциномы ОЩЖ. Пациентка № 1 (М)

Примечания: А-В. первичная опухоль. А. рак ОЩЖ из главных клеток; визуализируются 2 митоза в 1 РПЗ. Б. Диффузная экспрессия ПТГ в карциноме. В. Утрата ядерной экспрессии парафибромина клетками рака при наличии положительного внутреннего контроля (стрелки); в верхнем поле митоз. Г-Е. Метастаз рака ОЩЖ в ткань легкого. Г. Метастаз рака ОЩЖ (1) в ткань легкого (2). Д. Диффузная экспрессия ПТГ в карциноме. Е. Утрата ядерной экспрессии парафибромина клетками рака при наличии положительного внутреннего контроля (стрелки). Ж-И. Метастаз рака ОЩЖ в печень. Ж. Метастаз рака ОЩЖ (1) в ткань печени (2). З. Диффузная экспрессия ПТГ в карциноме. И. Утрата ядерной экспрессии парафибромина клетками рака при наличии положительного внутреннего контроля (стрелки)

Спустя год после операции на фоне приема 1 мкг альфакальцидола и 1000 мг карбоната кальция в сутки по данным лабораторного обследования сохраняется ремиссия рака ОЩЖ: альбумин-скорректированный кальций 2,08 ммоль/л (2,15-2,57), Ca^{2+} 1,17 ммоль/л (1,03-1,23), ПТГ 0,37 пг/мл (15-65).

Клинический случай № 2

Пациентка Ц., отмечает ухудшение самочувствия с 38 лет (2017 г.), когда впервые возникла общая слабость, сильные боли в костях, жажда, частое мочеиспускание, изжога, нерегулярный стул. Тогда же впервые выявлено повышение общего кальция до 4,1 ммоль/л (2,1-2,55), фосфора 0,59 ммоль/л (0,87-1,45), ШФ 386 Ед/л (40-150), ПТГ 2500 пмоль/л (1,6-6,9), суточной экскреции кальция с мочой до 13,84 ммоль/сут (2,5-7,5). По данным УЗИ выявлено очаговое округлое гипозоногенное, неоднородное образование, по заднему контуру средне трети левой доли ЩЖ размерами 32 x 24 x 23 мм, накапливающее $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ при сцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ. В ноябре 2017 г. в условиях ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» произведено удаление левой верхней ОЩЖ. В послеоперационном периоде развились симптомы гипокальциемии (Ca^{2+} 0,68 ммоль/л (1,15-1,29)). На шестые сутки после операции общий кальций 1,95 ммоль/л, ПТГ 85 пг/мл (11-62). Назначен альфакальцидол 1 мкг и карбонат кальция 1000 мг в сутки с положительным эффектом. По результатам гистологического и ИГХ-исследования убедительных данных о наличии злокачественного процесса не получено. Судить достоверно о прорастании опухоли за пределы капсулы не представляется возможным ввиду частичной ее фрагментации, достоверных признаков инвазии сосудов капсулы образования не установлено. Индекс пролиферации Ki-67 вариабелен в различных участках опухоли от 5 до 22%. Верифицирована АА ОЩЖ из главных клеток.

Спустя месяц на фоне отмены приема препаратов, зафиксирован рецидив ПППТ: общий кальций 2,88 ммоль/л, ПТГ 200 пг/мл. По данным МСКТ шеи с контрастным усилением позади левой доли ЩЖ визуализируются две очаговые структуры пониженной плотности р. 7 x 8 мм и 13 x 5,5 мм, накапливающие $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ при сцинтиграфии. В декабре 2018 г. проведено повторное хирургическое

лечение в объеме тиреоидэктомии с удалением ОЩЖ слева без достижения ремиссии ПГПТ. По результатам гистологического исследования ткани ОЩЖ выявлено не было. В послеоперационном периоде был назначен Цинакальцет 30-60 мг/сут. На этом фоне общий кальций в пределах 2,22-3,03 ммоль/сут, ПТГ 280-300 пг/мл. Выполнена подкожная инъекция Деносумаба (60 мг). В октябре 2017 г. впервые выявлен конкремент правой почки. По данным DEXA выявлено снижение МПК во всех исследуемых отделах скелета: L1-L4 -3.6 SD; Neck -3.2 SD; Radius -4.8 SD по Z-критерию.

В мае 2019 г. впервые обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. При обследовании на фоне приема 30 мг цинакальцета в сутки: общий кальций 2,47 ммоль/л, ПТГ 610 пг/мл. При обследовании по УЗИ выявлены признаки метастатического поражения лимфатических узлов шеи слева (р. 6 x 4 x 6 и 11 x 5 x 6 мм) и низкоинтенсивным накоплением Тс99m -МИБИ при сцинтиграфии ОЩЖ. По данным смыва с пункционной иглы ПТГ составил более 5000 пг/мл. Учитывая выявленный регионарный рецидив с поражением лимфатических узлов шеи, диагноз АА был реклассифицирован в карциному ОЩЖ.

По результатам консилиума рекомендовано оценить возможность проведения максимально-радикальной операции на области шеи в условиях стационара онкологического профиля. Пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», где в сентябре 2018 г. была выполнена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией без достижения ремиссии ПГПТ: общий кальций 2,82 ммоль/л, ПТГ 181 пг/мл. Гистологически и ИГХ подтвержден и верифицирован рак ОЩЖ. По данным ИГХ-исследования выявлена потеря экспрессии парафибромина как в первичной опухоли, так и во вторичных очагах.

Учитывая множественные хирургические вмешательства, отсутствие ремиссии рака и эффективных химиотерапевтических препаратов, принято решение о проведении лучевой терапии. В октябре 2019 г. в условиях онкологического центра «ПЭТ-Технолоджи Балашиха» проведен адъювантный курс дистанционной лучевой терапии на линейном ускорителе TrueBeam STx

(Varian). Число фракций: 25, РОД: 2,2 Гр, СОД: 55 Гр, объем: ложе удаленных ОЩЖ (РОД 2,2 Гр до СОД 55 Гр), лимфоколлекторы шеи (РОД 1,8 Гр до СОД 45 Гр). Терапия прошла без осложнений. В течение года у пациентки наблюдается стабильно нормальный уровень кальция в крови (2,36-2,42 ммоль/д), уровень ПТГ в пределах 120-140 пг/мл. По данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ патологическое накопление РФП отсутствует. Однако по данным КТ выявлена фиброзная дисплазия челюсти (рисунок 43).

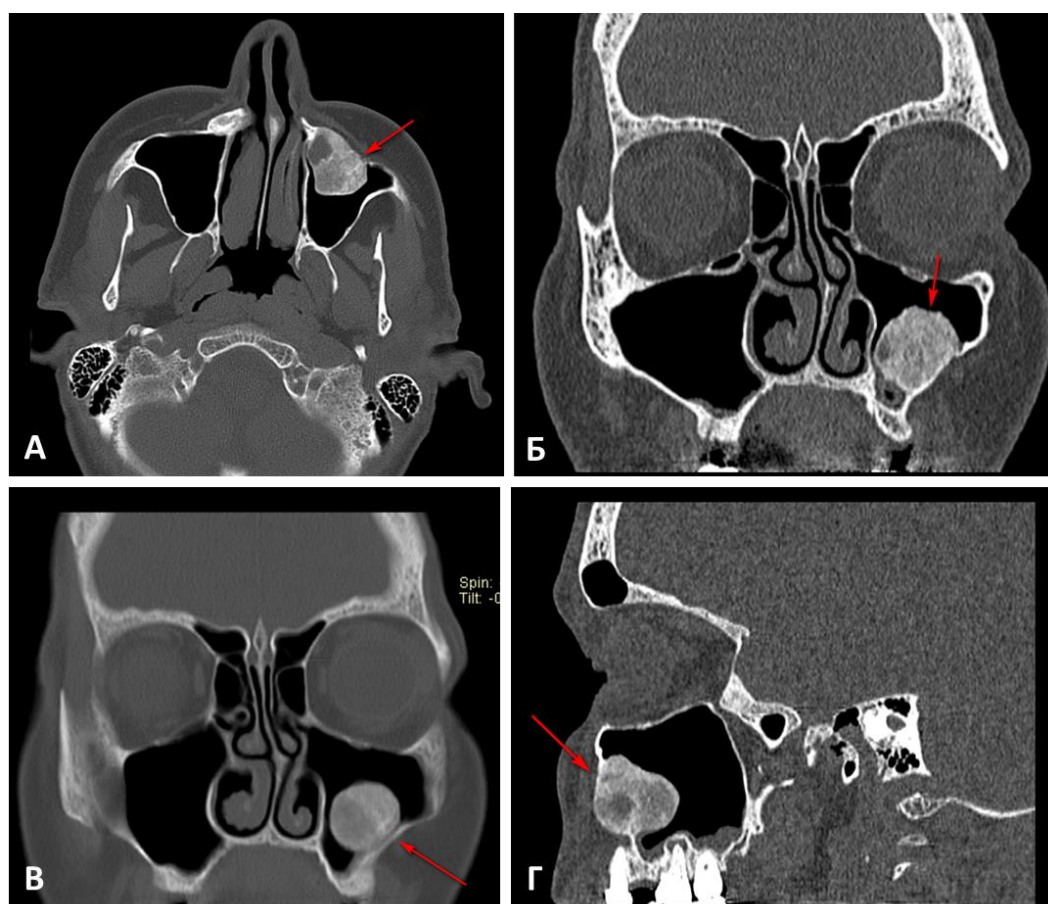


Рисунок 43 – МСКТ придаточных пазух носа пациентки № 2. А. Аксиальный срез; Б. Корональный срез; В. Корональный срез в режиме МIP; Г. Сагиттальный срез

Примечания: В структуре передней стенки левого верхнечелюстного синуса определяется объемное образование округлой формы с бугристыми четкими контурами, плотности «матового стекла» с четким склерозированным ободком, с наличием мягкотканного компонента в структуре, распространяющееся преимущественно в полость верхнечелюстного синуса.

Учитывая молодой возраст манифестации заболевания, злокачественное образование ОЩЖ, наличие оссифицирующей фибромы челюсти, проведено NGS панели генов, в результате которого в гене *CDC73* в 7 экзоне обнаружена однонуклеотидная замена с.700С/Т в гетерозиготном состоянии, приводящая к образованию преждевременного стоп-кодона p.R234X (рисунок 36). Обнаруженный вариант многократно описан в литературе как патогенный при ПГПТ, в том числе с опухолевым поражением челюсти [89, 101, 300]. При дообследовании, у пациентки также выявлены кисты в почках. У родного сына пациентки 19 лет обнаружена аналогичная мутация, исключен ПГПТ и другие возможные компоненты синдрома НРТ-ЈТ.

Клинический случай № 3.

Пациентка С., до шестилетнего возраста девочка развивалась без особенностей, когда впервые появились жалобы на слабость, быструю утомляемость, постепенное нарушение походки. В течение последующих пяти лет отмечала нарастание мышечной слабости, болей в верхних и нижних конечностях, Х-образное искривление ног. В 12 лет резкое ухудшение состояния в виде потери веса на 20 кг в течение 3-х месяцев, усугубление вальгусной деформации, что было расценено как прогрессирующая мышечная дистрофия. При проведении УЗИ ЩЖ по месту жительства впервые выявлено узловое образование в левой доле размерами 29 x 17 x 17 мм. Через 6 месяцев в связи с травмой левого бедра проведено рентгенологическое исследование тазобедренных суставов, в результате которого выявлен эпифизеолиз головок обеих бедренных костей на фоне выраженной генерализованной остеопении. В теле правой подвздошной кости определялась неоднородная зона, окруженная ободком склероза с остеолитическим участком р. 31 x 23 x 24 мм. Впервые заподозрен ПГПТ: ПТГ 208 пг/мл (15-65), общий кальций 2,5 ммоль/л (2,15-2,55), 25(ОН)ВитаминD 8,0 нг/мл (30-100), фосфор 0,9 ммоль/л (1,45-1,75), ЩФ 2105 Ед/л (141-460). По данным цитологического и иммуноцитологического исследования ТАБ узла левой доли ЩЖ: аденома ОЩЖ (препараты для пересмотра недоступны). В феврале 2016 г. (13 лет) по месту жительства проведено селективное удаление левой верхней

ОЩЖ. Данные лабораторного обследования в раннем послеоперационном периоде не предоставлены. При гистологическом исследовании операционного материала заподозрена аденокарцинома, однако при пересмотре гистологического материала в ведущем онкологическом учреждении не выявлено достоверных признаков инвазивного роста опухоли, индекс пролиферации Ki-67 составил 5%. Диагностирована аденома ОЩЖ.

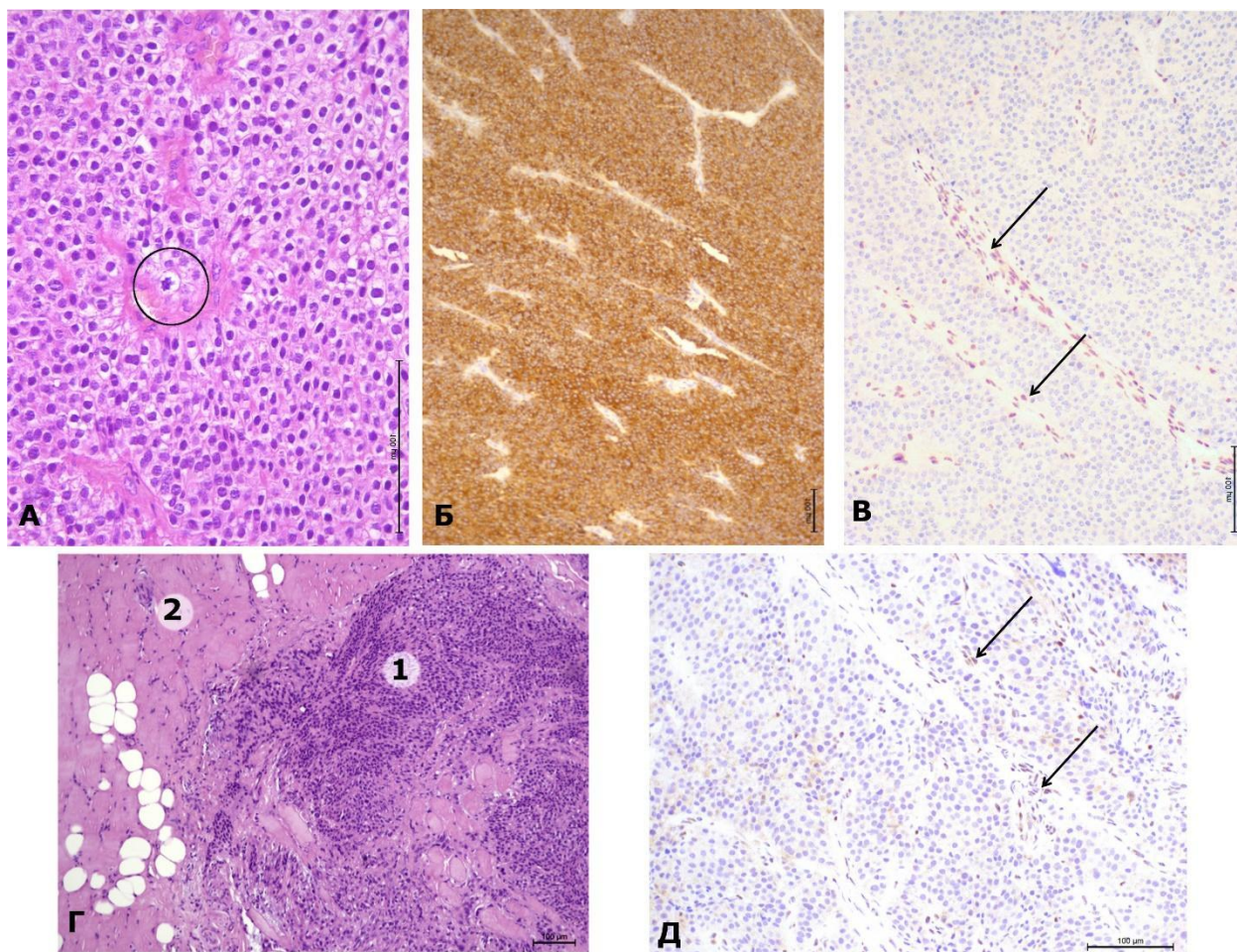
В апреле 2016 г. пациентка впервые госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. При обследовании подтверждено повышение ПТГ до 122,2 пг/мл (15-65) при референсных значениях общего кальция крови 2,34 ммоль/л (2,1-2,55), Ca^{2+} 1,16 ммоль/л (1,03-1,29), креатинина в крови 39,5 мкмоль/л (50-98), гиперфосфатемии (фосфор 1,86 ммоль/л (1,45-1,78) и сниженной экскреции кальция с мочой до 0,32 ммоль/сут (2,5-8). При пересмотре готовых гистологических препаратов опухоль расценена как доброкачественная аденома ОЩЖ. При УЗИ ОЩЖ специалистом экспертного уровня объемные образования в местах типичного расположения ОЩЖ не определялись. Состояние расценено как ВГПТ, назначена терапия карбонатом кальция 1000 мг и Альфакальцидолом 0,5 мкг в сутки, на фоне которой за время госпитализации наблюдалось снижение уровня ПТГ до 107,2 пг/мл. Рекомендованную терапию Альфакальцидолом получала в течение 4-х месяцев с последующей самостоятельной отменой препарата (ПТГ на фоне отмены терапии повысился до 167 пг/мл).

Учитывая молодой возраст манифестации ПГПТ проведено молекулярно-генетическое исследование NGS панели генов для исключения наследственных форм заболевания. В результате анализа выявлена герминальная гетерозиготная мутация в гене *CDC73* в 1 экзоне (с.70 G>T p. Glu24Ter) (рисунок 37). Данная мутация ранее была описана Serrano-Gonzalez M. и соавт. при карциноме ОЩЖ [301]. Другие возможные компоненты синдрома НРТ-ЖТ, помимо ПГПТ, были исключены. У родителей мутации в указанном экзоне исключены. Младшему брату (8 лет) генетическое исследование не проводилось. По данным лабораторного обследования уровни кальция и ПТГ в пределах референсных

значений. Наследственность – у отца и у бабушки по отцовской линии – сахарный диабет 2 типа, ожирение.

С декабря 2016 г. (в возрасте 13 лет) у больной отмечается ухудшение состояния в виде усиления костно-суставных и мышечных болей (преимущественно правой нижней конечности), прогрессирующей вальгусной деформации конечностей, повышения ПТГ до 545-762 пг/мл. Учитывая выявленную мутацию, описанную при раке ОЩЖ, и подозрение на рецидив ПГПТ, в октябре 2017 г. пациентка была вновь госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. При обследовании верифицирован рецидив ПГПТ: ПТГ 527 пг/мл, Ca^{2+} 1,4 ммоль/л, общий кальций 3,05 ммоль/л, фосфор 1,26 ммоль/л, кальций в суточной моче 5,2 ммоль/сут. По данным сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ с ОФЭКТ-КТ определяется фокус низкоинтенсивного накопления изотопа у задней поверхности средней трети левой доли ЩЖ без четкой анатомической визуализации. Под контролем интраоперационного УЗИ произведено удаление фрагмента паратрахеальной клетчатки и рога тимуса с участками рубцов и мышц с подозрением на наличие опухоли ОЩЖ. У верхнего полюса левой доли ЩЖ обнаружена и удалена ОЩЖ. Интраоперационная динамика ПТГ: 0 (базальный) – 495 пг/мл, 1 – после удаления левого рога тимуса (с опухолью?) – 145,2 пг/мл, после удаления правого рога тимуса (с опухолью?) и клетчатки с верхней ОЩЖ слева – 96 пг/мл.

При гистологическом исследовании операционного материала верифицирован инвазивный рост аденокарциномы ОЩЖ солидно-альвеолярного строения в скелетные мышцы. Таким образом, диагноз аденомы был изменен в сторону карциномы ОЩЖ. По результатам ИГХ выявлена утрата экспрессии парафибромина как в первичном материале, так и в материале от повторной операции (рисунок 44).



**Рисунок 44 – Морфологическое и ИГХ-исследование карциномы
ОЩЖ. Пациентка № 3**

Примечания: А. Клетки карциномы ОЩЖ с крупным ядром, при сохраненном ядерно-цитоплазматическом соотношении, отчетливо видны околядерные ободки просветления. В центре митоз (выделен кругом). Б. Интенсивная экспрессия ПТГ клетками карциномы ОЩЖ. В. Утрата экспрессии парафибромина клетками первичной опухоли, при наличии положительного внутреннего контроля. Морфологическое строение рецидива карциномы ОЩЖ. Г. Ткань карциномы ОЩЖ, разросшаяся в мягких тканях и скелетных мышцах. Д. Утрата экспрессии парафибромина клетками метастаза, при наличии положительного внутреннего контроля

В раннем послеоперационном периоде развилась гипокальциемия (общий кальций 1,96 ммоль/л, Ca^{2+} 0,99 ммоль/л), уровень ПТГ варьировался от 68,8 до 124 пг/мл. При выписке рекомендован прием 4000 мг карбоната кальция и 3 мкг альфакальцидола в сутки с достижением нормокальциемии в январе 2018 г.: Ca^{2+} 1,4 ммоль/л, общий кальций 2,39 ммоль/л, ПТГ 97 пг/мл. В июле в связи с

развитием гиперкальциемии, эндокринологом по месту жительства доза альфакальцидола снижена до 2 мкг и карбоната кальция до 500 мг в сутки.

В августе 2018 г. на фоне отмены препаратов кальция и витамина D при обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России верифицирован рецидив ПГПТ: ПТГ 209,8 пг/мл, Ca^{2+} 1,39 ммоль/л, общий кальций 2,92 ммоль/л, кальций в суточной моче 10,5 ммоль/сут, фосфор 0,88 ммоль/л. По данным УЗИ определяются неоднородные шейные лимфатические узлы с усиленным кровотоком с обеих сторон (р. 3 x 2 мм, 6 x 3 мм, 9 x 5 мм, 13 x 6 мм, 12 x 4 мм). Уровень ПТГ в смыве с пункционной иглы при ТАБ слева – 1732 пг/мл; справа – 3273 пг/мл. В сентябре 2018 г. проведена левосторонняя гемитиреоидэктомия с ипсилатеральной лимфаденэктомией, частичное иссечение мышц, клетчатки и фасции передней поверхности шеи. При гистологическом исследовании верифицирован инфильтративный рост рака ОЩЖ в лимфатические узлы. В послеоперационном периоде сохранялся повышенный уровень ПТГ (124 пг/мл) и общего кальция (2,6-2,7 ммоль/л), что свидетельствовало нерадикальности хирургического лечения. По данным ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (18ФДГ) и с 18-фтохолином (18-ФХ) патологические очаги накопления РФП не выявлены. При динамическом наблюдении зафиксировано повышение ПТГ (253 пг/л) и кальция (2,8-3,05 ммоль/л). По данным УЗИ шеи справа визуализируется лимфатический узел неоднородной структуры р. 4 и 10 мм, слева паратрахеальные глубоко в средостении р. 4 и 8 мм, накапливающие $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ при сцинтиграфии с ОФЭКТ-КТ. Учитывая нерадикальность проведенного ранее оперативного лечения, отсутствие эффективных терапевтических методов было принято решение об очередном хирургическом лечении.

В условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в июле 2019 г. выполнена тиреоидэктомия (удаление оставшейся правой доли ЩЖ) с удалением претрахеальных лимфатических узлов и клетчатки справа. Однако по данным гистологического исследования в представленном материале опухолевая ткань не обнаружена. Наблюдалась персистенция ПГПТ: общий кальций 2,61 ммоль/л, ПТГ 510-334 пг/мл. При дообследовании (сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ с ОФЭКТ/КТ)

в области нижних отделов ложа удаленной правой доли ЩЖ и ниже до уровня яремной вырезки грудины определяется умеренная очаговая гипераккумуляция изотопа. В августе 2019 г. проведена надключичная лимфадэктомия шеи справа. При гистологическом исследовании операционного материала определяется узловое образование диаметром 10 мм мягко-эластической консистенции в лимфатическом узле – метастаз рака ОЩЖ. Однако после операции сохранялась персистенция ПГПТ, в связи с чем назначен цинакалцет в дозе 60 мг.

В октябре 2020 г. повторно обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. На фоне увеличения дозы цинакальцета до 90 мг в сутки сохранялась активная форма ПГПТ: ПТГ 244,3 пг/мл, общий кальций 2,69 ммоль/л, Ca^{2+} 1,29 ммоль/л, фосфор 1,98 ммоль/л, кальций в суточной моче 12,6 ммоль/сут, креатинин 58,9 мкмоль/л (44-88). По данным сцинтиграфии отмечается низкоинтенсивное накопление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в подкожно-жировой клетчатке передней поверхности шеи справа от средней линии в лимфатическом узле р. 8 x 15 x 10 мм, также накапливающее контраст при МКСТ. По данным УЗИ почек отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размера конкремента правой почки до 10 мм.

Учитывая неэффективность 5 этапов хирургического лечения, отсутствие эффективных терапевтических методов лечения, принято решение о проведении стереотаксической радиохирургии.

Пример фиброзной дисплазии тела нижней челюсти у пациентки А. (клинический случай № 4) представлен на рисунке 45.

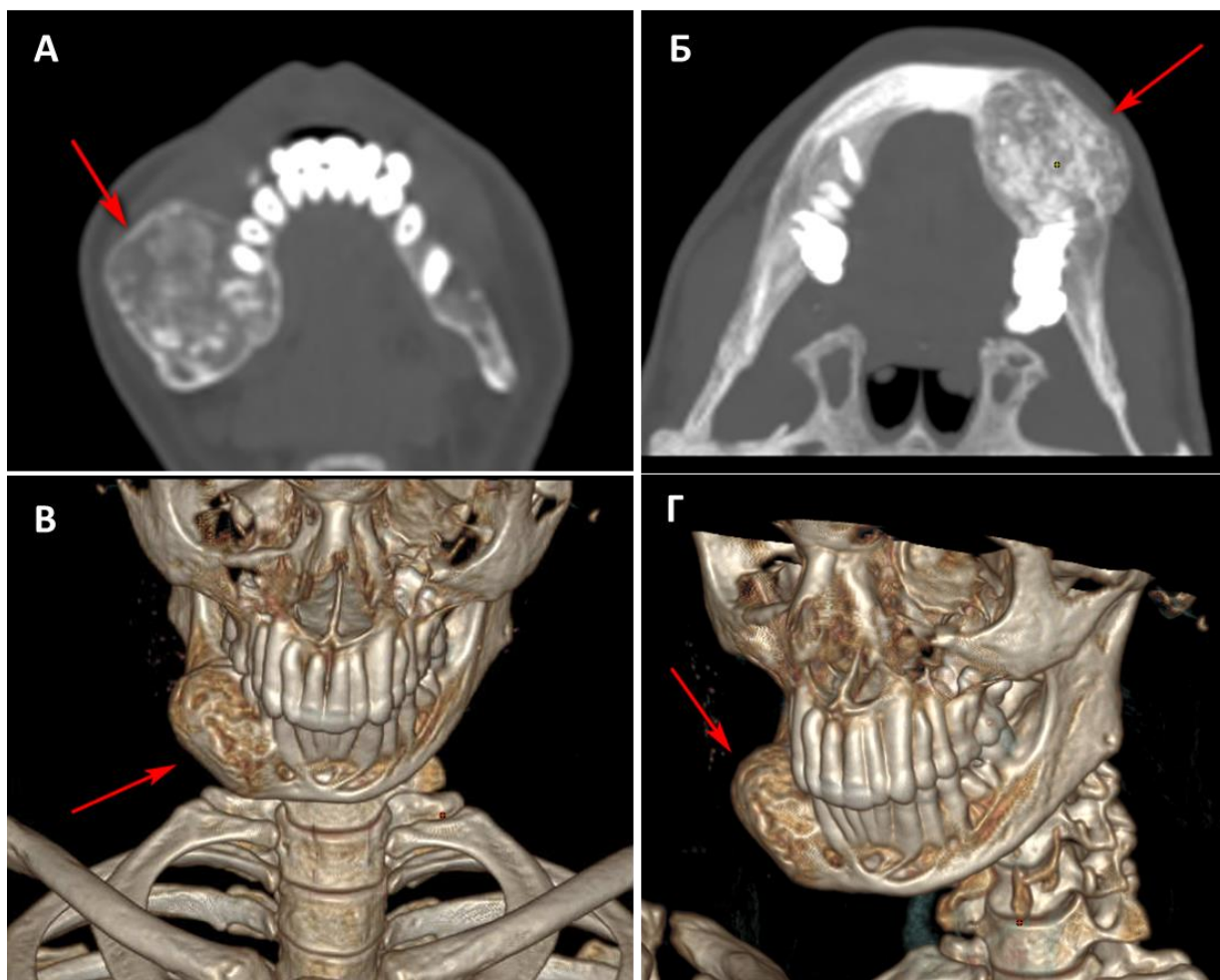


Рисунок 45 – Результаты лучевой диагностики пациентки №4. А-Б.

МСКТ черепа в аксиальной (А) и криволинейной (Б) плоскостях

Примечания: В структуре правой ветви нижней челюсти, преимущественно в области угла, определяется образование овоидной формы с бугристыми четкими контурами за счет склерозированного ободка, неоднородной структуры за счет наличия кальцинатов, участков остеосклероза и мягкотканного компонента, распространяющееся преимущественно в вестибулярном направлении. В-Г. Трехмерная реконструкция по данным МСКТ черепа. Более наглядное представление описанных изменений.

3.5. Сравнительный анализ профиля циркулирующих миРНК в сыворотке крови у пациентов с карциномой и аденомой ОЩЖ. Раздел V

Клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование по анализу миРНК включено 24 пациента с ПГПТ (8 мужчин и 16 женщин). Медиана возраста манифестации ПГПТ в группе карцином (n=13) составила 58 лет [28; 63]

и 55 лет [32; 68] в группе аденомы ОЩЖ (группа контроля, n=11). Группы были сопоставимы по полу ($p = 0,999$, χ^2 с поправкой Йетса) и возрасту ($p = 0,999$, U-тест)). Медиана уровня иПТГ был в 4,7 раз выше, чем в контрольной группе (аденомы ОЩЖ): 988 пг/мл [543; 1289] vs 211 пг/мл [80; 520] соответственно. Медиана уровня сывороточного кальция для группы карцином составила 3,5 ммоль/л [3,17; 4,19] и 2,82 ммоль/л [2,68; 3,05] в группе аденом. У восьми пациентов зафиксированы метастазы на момент постановки диагноза или за время наблюдения. Герминальные мутации в гене *CDC73* были выявлены у трех больных раком (~20%), у всех у них были метастазы заболевания. Синдром НРТ-ЈТ зафиксирован у двоих пациентов, которые имели отягощенную наследственность (аналогичная мутация в гене *CDC73* у ближайшего родственника) и оссифицирующую фиброму челюсти. Клинические, биохимические, гистологические и генетические характеристики пациентов представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Клинические, биохимические, гистологические и генетические характеристики пациентов

Пациент	Возраст на момент манифестации ПГПТ	Пол	Диагноз	иПТГ (пг/мл)	Альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л)	Ca ²⁺ (ммоль/л)	Метастазы	Мутация в гене <i>CDC73</i>
1	13	Ж	Рак	209	2,92	1,39	Регионарные л/у	c.78delC;p.I26fs; (P)
2	23	Ж	Аденома	410	2,82	1,34	Нет	Н/д
3	24*	Ж	Рак	569	4,55	2,03	Регионарные л/у, легкие и печень	c.355C>T;p.Q119X; (P)
4	25	М	Рак	988	4,7	1,5	Нет	Не обнаружена
5	28*	Ж	Рак	249	4,19	2,4	Легкие	c.496C>T p.Gln166; (P)
6	28	М	Аденома	1224	3,38	1,82	Нет	Н/д
7	32	Ж	Аденома	316	2,82	1,4	Нет	Н/д
8	32	Ж	Аденома	78	2,8	1,45	Нет	Н/д
9	39	Ж	Рак	490	3,55	1,6	Регионарные л/у	Не обнаружена
10	40	Ж	Рак	2 785	3,5	1,62	Нет	Не обнаружена
11	41	Ж	Аденома	78	2,52	1,28	Нет	Н/д
12	55	М	Аденома	208	3,05	1,44	Нет	Н/д
13	58	Ж	Рак	885	3,5	1,65	Регионарные л/у и легкие	Не обнаружена
14	58	Ж	Аденома	118	2,68	1,12	Нет	Н/д
15	59	М	Рак	2 146	4,73	1,87	Нет	Не обнаружена
16	59	М	Аденома	625	3	1,54	Нет	Н/д
17	61	М	Рак	1 149	2,59	1,18	Нет	Не обнаружена
18	63	Ж	Рак	1 289	2,89	1,62	Регионарные л/у, легкие, печень, L1	Не обнаружена
19	68	Ж	Аденома	520	3,31	1,68	Нет	Н/д
20	69	М	Аденома	211	2,8	1,6	Нет	Н/д
21	70	М	Рак	543	3,24	1,45	Th 6	Не обнаружена
22	72	Ж	Рак	1 081	3,4	1,48	Нет	Не обнаружена
23	74	Ж	Рак	2 371	3,17	1,48	Легкие	Не обнаружена
24	79	Ж	Аденома	80	2,67	1,3	Нет	Н/д
Ж—женский пол; М—мужской пол; л/у – лимфатические узлы; н/д— нет данных; Р— патогенная мутация * — пациенты с синдромом НРТ-JT								

Различия в экспрессии миРНК в сыворотке между группами карцином и аденом ОЩЖ

В результате одномоментного сравнительного анализа 754 типов миРНК в сыворотке между группой карцином и контрольной группой аденом ($p < 0,05$) статистически значимые различия выявлены у 17 типов миРНК (таблица 42). После применения поправки множественных сравнений (корректировка Бенджамини–Хохберга, которая была автоматически интегрирована в программу) свою статистическую значимость ($p = 0,02$) сохранил сниженный уровень миРНК-342-3р (рисунок 46). Δ CRT для миРНК-342-3р в группе карцином составила 28,297 [27,943; 29,386] и 27,012 [26,199; 27,309] в контрольной группе аденом (рисунок 46). Отрезная точка CRT для карцином составила 27,527.

Таблица 42 – Экспрессия миРНК (кратное изменение $<0,5$ или $> 2,0$) в группе карцином по сравнению с группой аденом (контроль). (Б–Х)-корректировка р-значений по Бенджамини-Хохбергу

миРНК	Fold Change	P-value	P-value (Б–Х)	Экспрессия
миРНК-342-3р	0,311	$<0,001$	0,020	Снижена
миРНК-19b	0,454	0,002	0,267	Снижена
миРНК-150	0,429	0,004	0,511	Снижена
миРНК-17	0,473	0,011	0,689	Снижена
миРНК-106a	0,458	0,012	0,689	Снижена
миРНК-186	0,296	0,013	0,689	Снижена
миРНК-19a	0,481	0,015	0,689	Снижена
миРНК-194	0,321	0,019	0,689	Снижена
миРНК-let-7e	0,371	0,021	0,689	Снижена
миРНК-195	0,295	0,022	0,689	Снижена
миРНК-486	0,500	0,023	0,689	Снижена
миРНК-744	0,462	0,029	0,692	Снижена
миРНК-191	0,380	0,030	0,692	Снижена
миРНК-126	0,474	0,039	0,757	Снижена
миРНК-361	2,341	0,039	0,757	Повышена
миРНК-215	0,345	0,045	0,832	Снижена
миРНК-320	0,468	0,048	0,832	Снижена

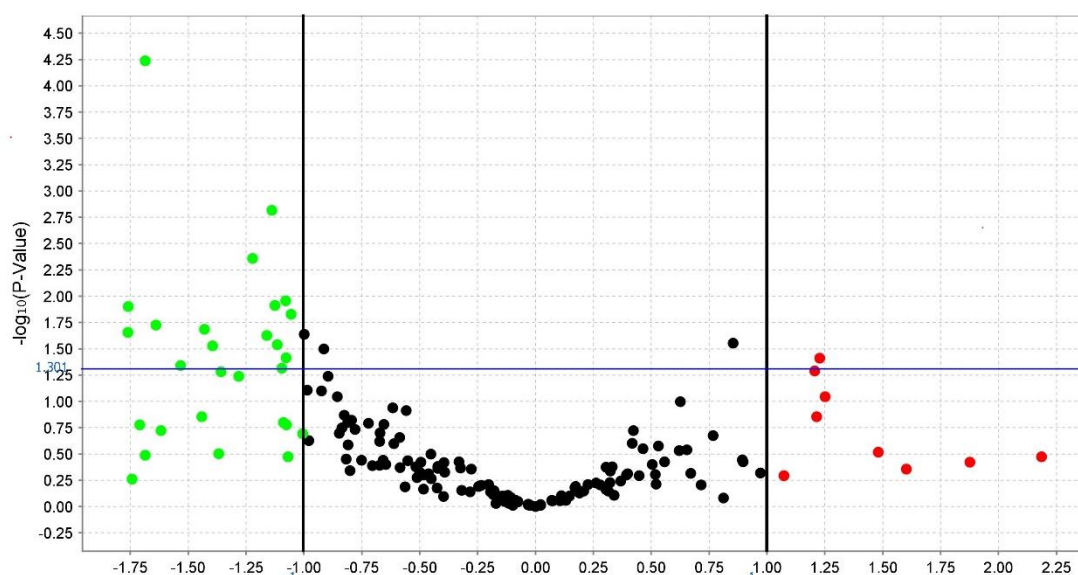


Рисунок 46 – Разница в экспрессии сывороточных миРНК (график вулкана) у пациентов в группе карцином и аденом (контроль)

Примечания: Граница кратной разницы, которую мы использовали в этом исследовании, составляет 2,0; зеленые точки – это миРНК с кратностью изменения $<0,5$, а красные точки – миРНК со кратностью изменения $>2,0$. Черные точки – миРНК без статистически значимых различий между группами. Уровень p после корректировки Бенджамини-Хохберга: 0,05. Синяя линия (ось Y) соответствует пороговому значению $P = 0,05$ ($-\lg(0,05) = 1,301$).

Экспрессия сывороточного миРНК-342-3р (CRT) в группе карцином и группе аденом (контроль) представлена в boxplot на рисунке 47.

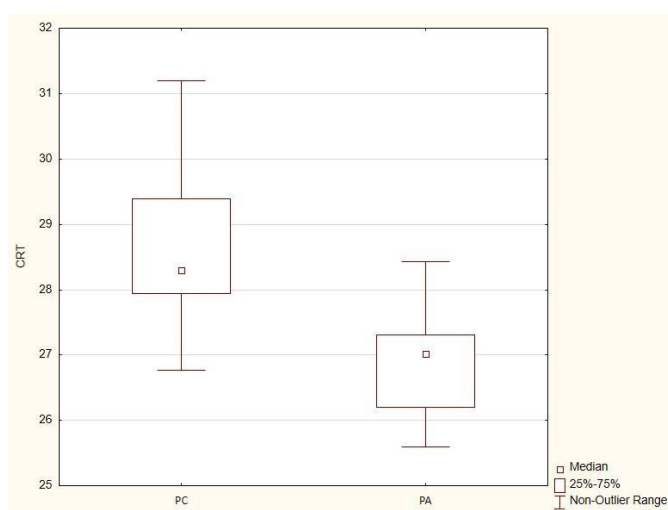


Рисунок 47 – Экспрессия сывороточного миРНК-342-3р (CRT) в группе карцином и группе аденом (контроль)

Диагностическая ценность миРНК-342-3р

В результате ROC-анализа площадь под кривой (AUC) циркулирующего миРНК-342-3р, выраженной в CRT, составляла 0,888 (95% ДИ, 0,749–1; $p = 0,001$, χ^2), что указывает на средний уровень диагностической точности. Отрезная точка для миРНК-342-3р составила 27,5 (чувствительность = 92% (95% ДИ: 64%-100%), специфичность = 82% (95% ДИ: 48%-98%), ПЦПР = 5% (95% ДИ: 0%-5%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 99%-100%)) (рисунок 48А). AUC логистической регрессионной модели, включающей в качестве предикторов совокупность CRT миРНК-342-3р, альбумин-скорректированного кальция и ПТГ, составила 0,951 (95% ДИ, 0,863–1; $p < 0,001$, χ^2 , рисунок 48Б). Чувствительность = 92% (95% ДИ: 64%-100%), специфичность = 82% (95% ДИ: 48%-98%), ПЦПР = 5% (95% ДИ: 0%-5%), ПЦОР = 100% (95% ДИ: 99%-100%). ПТГ и альбумин-скорректированный кальций необходимы для постановки диагноза ПГПТ, в связи с чем они были выбраны для комбинации с CRT. Операционные характеристики полученных моделей совпадают. Таким образом, использование отрезной точки CRT миРНК-342-3р равной 27,5 является предпочтительным в связи с простотой использования (один независимый фактор, нет необходимости проводить математические вычисления).

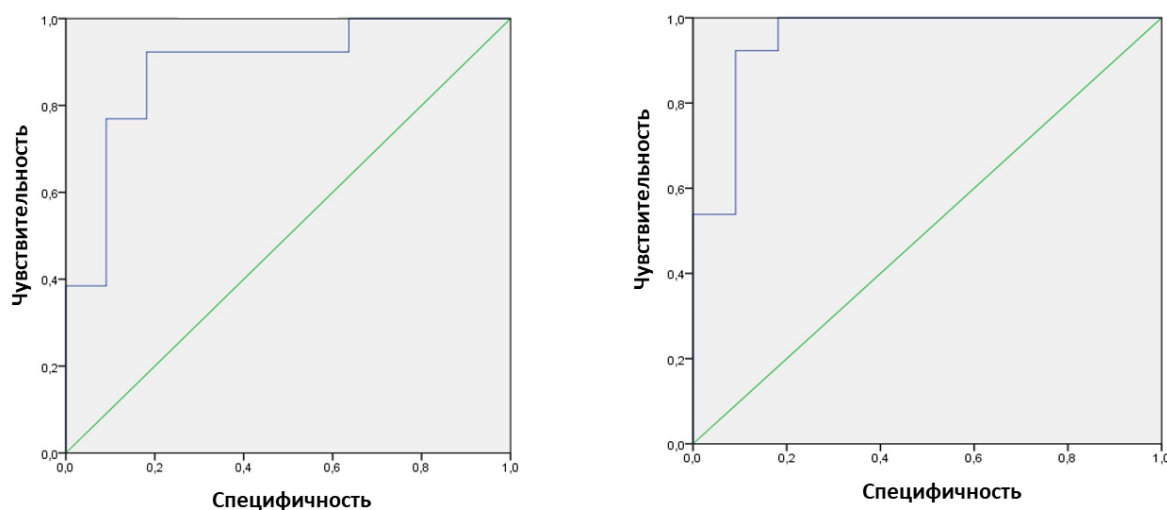


Рисунок 48 – А. ROC-анализ CRT миРНК-342. AUC = 0,888 (95% ДИ, 0,749–1; $p=0,001$, χ^2). Б. ROC-анализ комбинации CRT миРНК-342-3р, альбумин-скорректированного кальция и ПТГ. AUC = 0,951 (95% ДИ, 0,863–1; $p < 0,001$, χ^2)

Пациенты с раком ОЩЖ были разделены на две подгруппы: пациенты с метастазами (n=8) и без (n=5). Анализ между подгруппами не выявил статистически значимых различий по значению CRT миРНК-342-3р (p=0,340, U-тест). 5 из 8 карцином метастазировали в легкое. Анализ между пациентами с метастазами в легкие (n=5) и пациентами с метастазами в другие органы (n=3) также не выявил статистически значимой разницы в CRT миРНК-342-3р (p=0,57, U-тест). Нет различий в CRT миРНК-342-3р между пациентами с (n=3) и без мутаций в гене *CDC73* (n=10) (p=0,573, U-тест). Анализ между пациентами с (n=5) и без сосудистой инвазии (n=8) также не показал различий в CRT миРНК-342-3р (p=0,350, U-тест).

Корреляции между миРНК и клиническими данными

Связи между уровнем миРНК-342-3р в сыворотке и клинико-патологическими параметрами определяли с помощью теста ранговой корреляции Спирмена, который показал умеренную положительную корреляцию между предоперационным кальцием и миРНК -342-3р ($r_s = 0,52$, $p=0,01$, метод Спирмена) (рисунок 49А), и положительную умеренную корреляцию между предоперационным уровнем ПТГ и миРНК -342-3р ($r_s = 0,68$, $p < 0,01$, метод Спирмена) (рисунок 49В).

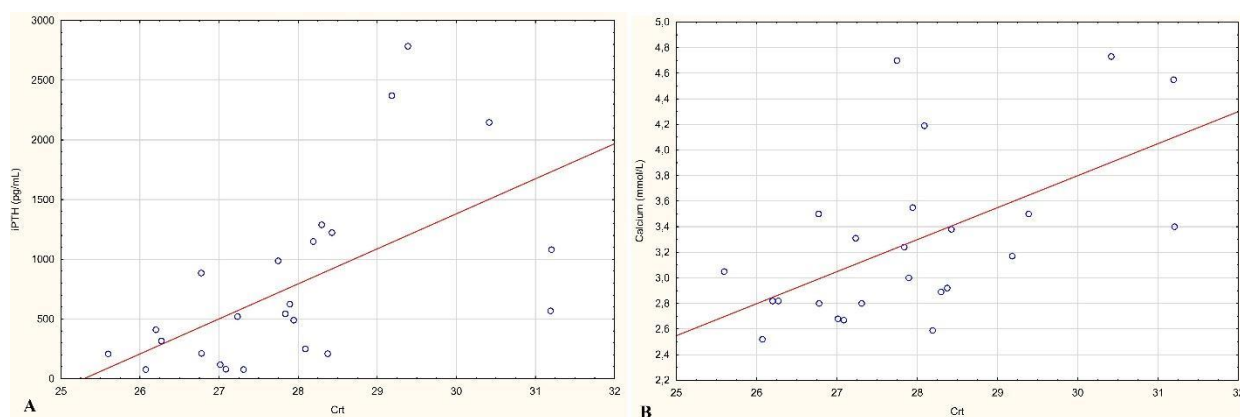


Рисунок 49 – Корреляционный анализ Спирмена А. Положительная умеренная корреляция между уровнем альбумин-скорректированного кальция и экспрессией миРНК-342-3р в сыворотке крови (n=24). В. Положительная умеренная корреляция между уровнем ПТГ и экспрессией миРНК-342-3р в сыворотке крови (n=24)

3.6. Лечение и оценка прогноза пациентов с карциномой ОЩЖ. Раздел VI

Селективная ПТЭ среди карцином проведена в 26/50 (52%), расширенный объем хирургического лечения *en bloc* – 24/50 (48%), селективная ПТЭ среди АА – 24/30 (80%), в объеме *en bloc* – 6/30 (20%), селективная ПТЭ среди аденом – 160/162 (99%), *en bloc* – 2/162 (1%), лимфодиссекция в группе карцином – 8/50 (16%).

Рецидивы рака ОЩЖ возникли в 36% (18/50), в группе АА в 3% (1/30). Медиана времени до рецидива в группе карцином составила 30 [10; 54] месяцев. Рецидив у пациента с АА возник через 99 месяцев (больше 8 лет). Первый метастаз рака ОЩЖ чаще поражает регионарные лимфатические узлы – 75% (12/16), реже кости – 12,5% (2/16) и легкие – 6,3% (1/16). Частота локализаций метастазов рака ОЩЖ за все время наблюдения: регионарные лимфатические узлы – 46% (13/28), легкие – 21% (6/28), кости – 14% (4/28), печень – 7% (2/28), головной мозг – 4% (1/28), средостение – 4% (1/28), другие органы и ткани – 4% (1/28) (рисунок 50). Количество проведенных операций у пациентов с карциномой ОЩЖ: 1 операция – 38/50 (76%), 2 операции – 6/50 (12%), 3 операции – 3/50 (6%), 4 операции – 3/50 (6%) по поводу рецидивов.

Помимо хирургического лечения, 6 пациентов получили альтернативную терапию по поводу метастазов рака ОЩЖ: лучевая терапия – 1/6 (17%), таргетная терапия – 3/6 (50%), комбинированное лечение в виде химио-, лучевой и таргетной терапии – 1/6 (17%), комбинация таргетного лечения и радиочастотной абляции – 1/6 (17%).

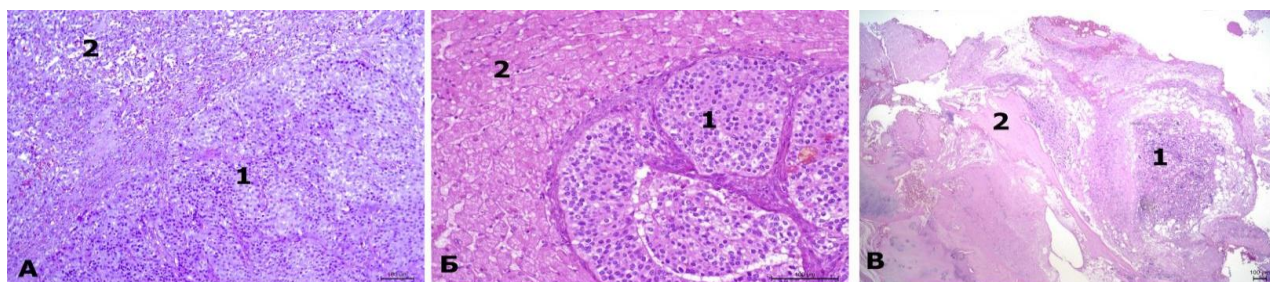


Рисунок 50 – Метастазы рака ОЩЖ. А. Метастаз (1) в ткань легкого (2).

Б. Метастаз (1) в ткань печени (2). В. Метастаз (1) в кость (2)

По причине заболевания погибло пять пациентов (2%). Время с момента постановки диагноза до смерти составило 44 месяца [39; 49], возраст на момент смерти – 63 года [48; 67]. В результате анализа безрецидивной выживаемости методом Каплана-Майера установлено, что пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 56%, десятилетняя – 50% (рисунок 51).

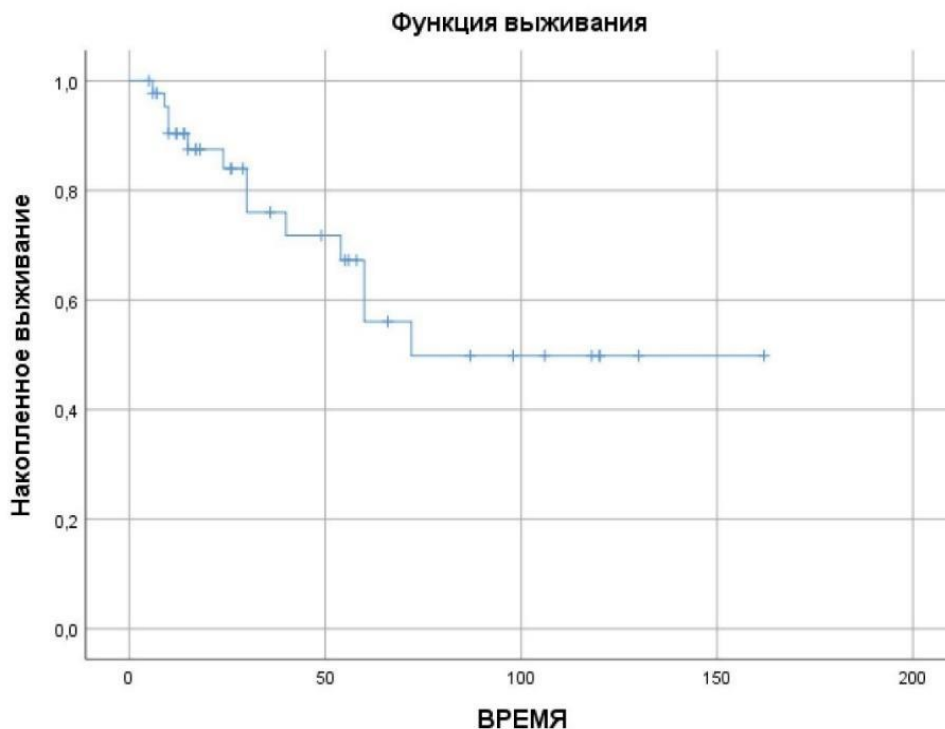


Рисунок 51 – Безрецидивная выживаемость пациентов с раком ОЩЖ

Характеристика групп пациентов с раком ОЩЖ с рецидивом и без рецидива. Характеристика групп пациентов с рецидивом рака ОЩЖ и без представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Характеристики пациентов с рецидивом рака ОЩЖ и без рецидива

Показатель		Карцинома с рецидивом (N = 18)	Карцинома без рецидива (N = 32)
Клинические и лабораторные характеристики			
Возраст на момент постановки диагноза		47 [28; 60]	54 [40; 62]
Пол		м – 2 (12%), ж – 16 (88%)	м – 8 (27%), ж – 24 (73%)
Са общий		3,36 [3,12; 4]	3,32 [2,91; 3,69]
Са ²⁺ , ммоль/л		1,69 [1,53; 1,81]	1,59 [1,47; 1,69]
ПТГ, пг/мл		1617,5 [584,5; 2260]	1049 [262; 1592]
ЩФ, ед/л		473,5 [244,5; 858]	196 [109,5; 574,5]
СКФ		78 [58; 102]	66 [38; 89]
Гиперкальциемический криз		есть – 2/17 (12%), нет – 15/17 (88%)	есть – 1/30 (3%), нет – 29/30 (97%)
Осложнения со стороны почек (ХБП, МКБ)		есть – 13/18 (72%), нет – 5/18 (28%)	есть – 25/32 (78%), нет – 7/32 (12%)
Осложнения со стороны костей (остеопороз, переломы)		есть – 15/18 (83%), нет – 3/18 (17%)	есть – 19/32 (59%), нет – 13/32 (41%)
Наибольший размер новообразований, мм		33 [31; 35]	30 [24; 39]
Объем первой операции		<i>En bloc</i> – 9/18 (50%), селективная ПТЭ – 9/18 (50%)	<i>En bloc</i> – 15/32 (47%), селективная ПТЭ – 17/32 (53%)
Морфологические характеристики			
Инвазия	Капсулы	12/15 (80%)	23/30 (77%)
	Сосудистая	12/14 (86%)	22/30 (73%)
	Перинеуральная	2/13 (15%)	2/30 (7%)
	В окружающую жировую ткань (T1)	11/14 (79%)	21/30 (70%)
	В ЩЖ (T2)	5/13 (38%)	5/30 (17%)
	В пищевод (T3)	3/14 (21%)	0

	В крупные кровеносные сосуды (T4)	1/13 (8%)	0
Лимфатический статус	N0	4/18 (22%)	6/32 (19%)
	N1	2/18 (11%)	0
	Nx	12/18 (67%)	26/32 (81%)
Преимущественный тип клеток	Главные	14/15 (93%)	26/30 (87%)
	Оксифильные	0	3/30 (10%)
	Водянисто-светлые	1/15 (7%)	1/30 (3%)
Митотическая активность	Количество митозов на 50 РПЗ	6 [0; 6]	1,5 [0; 4,5]
	Качественная	Повышена† 7/13 (54%)	Повышена† 7/28 (25%)
Патологический митоз		6/18 (33%)	1/32 (3%)
Ядерная атипия		5/14 (36%)	13/30 (43%)
Широкие фиброзные тяжи		12/14 (86%)	24/30 (80%)
Кисты		0	4/30 (13%)
Некрозы		5/13 (38%)	5/30 (17%)
Grade по AJCC	LG	10/15 (67%)	25/29 (86%)
	HG	5/15 (33%)	4/29 (14%)
Края резекции	R0	8/14 (57%)	23/30 (77%)
	R1	3/14 (21%)	0/30 (0%)
ИГХ-анализ			
Парафибромин	Положительная	8/15 (53%)	18/26 (69%)
	Утрата	6/15 (40%)	6/26 (23%)
	Сомнительные результаты	1/15 (7%)	2/26 (8%)
Ki-67 медиана		16,5 [6; 24]	6,5 [3; 10]
ПТГ	0	0	0
	1	-	2/27 (7%), из них 2 очагово
	2	5/15 (33%), из них 3 очагово	9/27 (33%), из них 1 очагово
	3	10/15 (67%), из них 2 очагово	16/27 (59%)
Герминальная мутация в <i>CDC73</i>		5/13 (38%)	2/25 (8%)
† более 5 митозов на 50 РПЗ			

С целью выявления статистически значимых независимых переменных с целью прогнозирования рецидива рака ОЩЖ был проведен анализ переменных, выбранных экспертным путем. Колчисетвенные данные были представлены в виде бинарных переменных путем разделения их по медиане. Результаты анализа представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Анализ потенциальных предикторов развития рецидива рака ОЩЖ

Показатель	p-value, лог-ранг-тест и χ^2	N
Клинические и лабораторные характеристики		
Возраст на момент постановки диагноза > 50 лет	0,243	50 (18 ц. + 32 не ц.)*
Пол	0,941	50 (18 ц. + 32 не ц.)*
Альбумин-скорректированный кальций >3.36 ммоль/л	0,281	46 (15 ц. + 31 не ц.)*
Ca ²⁺ >1.59 ммоль/л	0,113	40 (12 ц. + 28 не ц.)*
иПТГ >1083 мг/мл	0,615	47 (16 ц. + 31 не ц.)*
ЩФ >245 ед/л	0,190	28 (8 ц. + 20 не ц.)*
СКФ >72 мл/мин/1,73 м2	0,078	43 (14 ц. + 29 не ц.)*
Гиперкальциемический криз	0,630	47 (17 ц. + 30 не ц.)*
Осложнения со стороны почек (ХБП, МКБ)	0,183	50 (18 ц. + 32 не ц.)*
Осложнения со стороны костей (остеопороз, переломы)	0,203	50 (18 ц. + 32 не ц.)*
Диаметр новообразования >33 мм	0,887	46 (14 ц. + 32 не ц.)*
Объем первого оперативного вмешательства	0,421	50 (18 ц. + 32 не ц.)*

Морфологические характеристики		
Инвазия капсулы	0,998	45 (15 ц. + 30 не ц.)*
Сосудистая инвазия	0,877	44 (14 ц. + 30 не ц.)*
Периневральная инвазия	0,979	43 (13 ц. + 30 не ц.)*
Инвазия в окружающую жировую ткань (T1)	0,389	44 (14 ц. + 30 не ц.)*
Инвазия в щитовидную железу (T2)	0,962	43 (13 ц. + 30 не ц.)*
Инвазия в пищевод (T3)	0,355	44 (14 ц. + 30 не ц.)*
В крупные кровеносные сосуды (T4)	0,384	43 (13 ц. + 30 не ц.)*
Лимфатический статус	0,995	50 (18 ц. + 32 не ц.)*
Преимущественный тип клеток	0,623	45 (15 ц. + 30 не ц.)*
Количество митозов на 50 РПЗ>2	0,377	41 (13 ц. + 28 не ц.)*
Качественная митотическая активность	0,097	41 (13 ц. + 28 не ц.)*
Патологические митозы	0,211	50 (18 ц. + 32 не ц.)*
Ядерная атипия	0,869	44 (14 ц. + 30 не ц.)*
Широкие фиброзные тяжи	0,245	44 (14 ц. + 30 не ц.)*
Кисты	0,673	44 (14 ц. + 30 не ц.)*
Некрозы	0,617	43 (13 ц. + 30 не ц.)*
Grade по AJCC	0,629	44 (15 ц. + 29 не ц.)*
Края резекции	0,574	44 (14 ц. + 30 не ц.)*
ИГХ-анализ		
Парафибромин	0,470	44 (15 ц. + 29 не ц.)*

Ки-67 медиана >8 %	0,994	40 (14 ц. + 26 не ц.)*
Герминальная мутация в <i>CDC73</i>	0,002	38 (13 ц. + 25 не ц.)*

* ц.(цензурированные), не ц. (не цензурированные)

Значения Р, имеющие статистически значимые различия, были выделены жирным шрифтом.

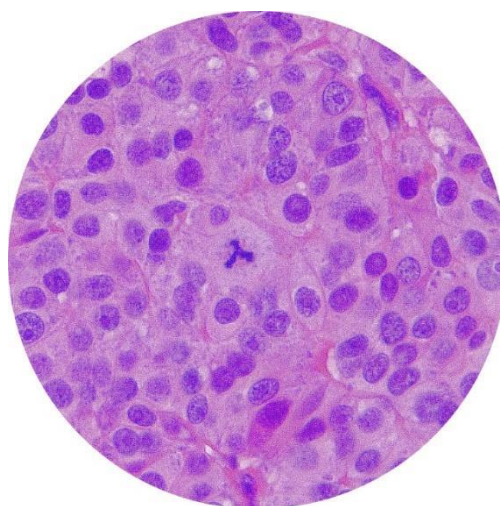


Рисунок 52 – Пример патологического митоза

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Предоперационная дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ

Данная работа представляет собой первое крупное исследование в России, посвященное анализу пациентов с карциномами и АА ОЩЖ. Все случаи были повторно пересмотрены опытными морфологами, специализирующимися на патологии эндокринных органов. Все полученные результаты дополнительно прошли статистическую поправку на множественные сравнения. Таким образом, мы повысили уровень и качество исследования по сравнению с нашей предыдущей работой [246]. Основная цель исследования – определить предоперационные параметры повышенного риска наличия у пациента карциномы ОЩЖ и выделить критерии риска развития рецидива. По нашим данным, медиана возраста на момент постановки диагноза в группе карцином меньше, чем в группе аденом (51 (38; 60) vs 57 (50; 64) лет), что согласуется с другими исследованиями [242]. По результатам отдельных работ, рак ОЩЖ чаще встречается у мужчин, в то время как у женщин ПГПТ значительно чаще обусловлен доброкачественными новообразованиями ОЩЖ [37-39, 44]. В нашем исследовании соотношение мужчин и женщин в группе карцином значительно меньше по сравнению с группой аденом (1:3,5 vs 1:11,5). Таким образом, у женщин аденома развивалась в 3 раза чаще, чем рак ОЩЖ ($p=0,006$; χ^2). Причина такой разницы в распределении по полу не ясна. По результатам дооперационного лабораторно-инструментального обследования уровни альбумин-скорректированного кальция, Ca^{2+} , иПТГ, ЩФ, наибольший размер и объем новообразования ОЩЖ статистически значимо различались между карциномами и аденомами, а также между АА и аденомами ($p < 0,001$). Полученные результаты сопоставимы с другими исследованиями [288]. Различия между группами карцином и АА по этим показателям не установлены. В настоящем исследовании с расширенной когортой больных по данным ROC-анализа определены другие отрезные точки со средней диагностической точностью: иПТГ – 443,55 пг/мл; Ca^{2+}

– 1,495 ммоль/л; альбумин-скорректированный кальций – 3,235 ммоль/л; ЩФ – 176 ед/л; наибольший размер образования – 22,5 мм и объем по УЗИ – 2,594 см³, при превышении значения которых увеличивался риск наличия рака ОЦЖ. Схожие данные для дифференциальной диагностики получены в исследовании R. Liu и соавт.: иПТГ – 509 пг/мл (AUC = 0,836; 95%-й ДИ 0,740-0,931); ЩФ – 152 ед/л (AUC = 0,907; 95%-й ДИ 0,846-0,967) и наибольший размер новообразования – 2,05 см (AUC = 0,690, 95%-й ДИ 0,579-0,800) [250]. Между ними статистически значимых различий нет (ДИ пересекаются). Считается, что для рака ОЦЖ характерно более тяжелое течение с яркой клинической картиной и наличием осложнений со стороны почек (нефролитиаз, нарушение функции почек) и костей (снижение МПК, фиброзно-кистозный остеит) [242]. Согласно нашим данным, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² наблюдалось чаще у карцином ОЦЖ и АА, чем у больных с аденомами ($p < 0,001$). Частота низкоэнергетических переломов была выше в группе карцином по сравнению с группой аденом ($p < 0,001$). Различия в частоте развития гиперкальциемического криза, снижения МПК до уровня остеопороза, нефролитиаза в группах не установлены ($p > 0,05$). При этом не стоит забывать о бессимптомных случаях карцином (около 5% от всех случаев рака ОЦЖ), при которых клиническая картина может быть ограничена лишь механическим воздействием на окружающие ткани, вызывая тем самым «масс-эффект» [303]. Согласно результатам нашего исследования, неровный контур и неоднородная структура более характерны для карциномы ОЦЖ, чем для аденомы ($p = 0,004$ и $p < 0,001$ соответственно).

Сравнение операционных характеристик, полученных нами способ об дифференциальной диагностики карцином и аденом ОЦЖ представлено в таблице 45.

Таблица 45 – Операционные характеристики полученных нами способов дифференциальной диагностики карцином и аденом ОЩЖ

Способ	ДЧ (%)	ДС (%)	ПЦПР (%)	ПЦОР (%)
Многомерная модель дифференциальной диагностики карцином и аденом ОЩЖ (модель CatBoost)	98 (95% ДИ: 90%; 100%)	70 (95% ДИ: 60%; 73%)	3 (95% ДИ: 0,1%; 3%)	100 (95% ДИ: 99%; 100%)
Диагностика с использованием отрезной точки для CRT миРНК-342-3p 27,5 миРНК342-3p	92 (95% ДИ: 64%-100%)	82 (95% ДИ: 48%-98%)	5 (95% ДИ: 0%-5%)	100 (95% ДИ: 99%-100%)
Диагностика с использованием отрезной точки ПТГ 443,55пг/мл	77 (95% ДИ: 65%-86%)	87 (95% ДИ: 84%-90%)	6 (95% ДИ: 2%-15%)	100 (95% ДИ: 97%-100%))
Диагностика с использованием отрезной точки Ca^{2+} 1,495 ммоль/л	76 (95% ДИ: 62%-86%)	88 (95% ДИ: 85%-91%)	6 (95% ДИ: 2%-16%)	100 (95% ДИ: 97%-100%)
Диагностика с использованием отрезной точки альбумин-скорректированного Са 3,235 ммоль/л	61 (95% ДИ: 49%-71%)	93 (95% ДИ: 89%-95%)	8 (95% ДИ: 3%-20%)	100 (95% ДИ: 97%-100%)
Диагностика с использованием отрезной точки ЩФ 176 ед/л	68 (95% ДИ: 50%-82%)	87 (95% ДИ: 83%-90%)	5 (95% ДИ: 0,4%-7%)	100 (95% ДИ: 99%-100%)
Диагностика с использованием отрезной точки наибольшего размера опухоли по УЗИ 22,5 мм	85 (95% ДИ: 71%-93%)	70 (95% ДИ: 67%-73%)	3 (95% ДИ: 0,4%-3%)	100 (95% ДИ: 99%-100%)
Диагностика с использованием отрезной точки объема опухоли по УЗИ 2,594 см ³	83 (95% ДИ: 71%-91%),	83 (95% ДИ: 80%-86%)	5 (95% ДИ: 1%-6%)	100 (95% ДИ: 99%-100%)

Таким образом, все способы, кроме отрезной точки альбумин-скорректированного кальция 3,235 ммоль/л и ЩФ 176 ед/л, обладают удовлетворительной ДЧ (ДИ не пересекает 50%). Неудовлетворительная ДС наблюдается только у способа диагностики с помощью отрезной точки CRT миРНК-342-3p равной 27,5. Модель CatBoost и использование отрезной точки наибольшего размера опухоли по УЗИ 22,5 мм обладает статистически значимо низкой ДС по сравнению с остальными способами. ПЦПР и ПЦОР всех разработанных способов статистически значимо не различаются. Таким образом, ни одна модель не имеет преимуществ по всем операционным характеристикам, однако только модель CatBoost ввиду наличия трех значений отклика (карцинома, АА, аденома) может быть применена для дифференциальной диагностики трех морфологических форм новообразований ОЩЖ. В связи с чем, модель CatBoost представляется предпочтительной для применения в клинической практике.

Созданная нами многомерная логистическая регрессионная модель предоперационной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований ОЩЖ имеет ряд преимуществ перед созданными ранее моделями. Известен способ предоперационной диагностики рака ОЩЖ, который определяет низкий риск наличия карциномы при сочетании кальциемии менее 3 ммоль/л и диаметра образования менее 3 см («The <3+ <3+ rule») [243]. Однако данный способ не учитывает концентрацию ПТГ – потенциально важного диагностического показателя.

Наиболее близким к разработанному методу является способ дифференциальной диагностики, учитывающий концентрацию Ca^{2+} , ПТГ и объем опухоли («ПТГ, Ca^{2+} , V») [246]. В группу высокой вероятности карциномы входят пациенты с уровнем Ca^{2+} более 1,60 ммоль/л, уровнем ПТГ более 600 пг/мл, объемом опухоли ОЩЖ более 6 см³. Однако данный способ ограничен лишь тремя параметрами, причем результат анализа на Ca^{2+} вариабелен и зависит от многих факторов (технического состояния и калибровки аппаратуры, кислотно-щелочного состояния крови) [304]. В данном способе также не учитывается наличие

осложнений ПГПТ. Ни в одном из четырех способов не учитывается пол и возраст больного, осложнения ПГПТ, сывороточный фосфор.

Известны другие способы дифференциальной диагностики, основанные на данных о концентрации ПТГ и ультразвуковых признаках. Один из вариантов включает такие параметры, как уровень ПТГ, отношение диаметров новообразования и наличие инвазивного роста, другой – неровный контур опухоли, инвазивный рост опухоли и отношение диаметров образования [250]. Однако параметры разработанных моделей не были опубликованы, также отсутствует их программные реализации, что не позволяет применить их на практике. Кроме того, результаты получены по выборке, включающей всего лишь 90 пациентов с ПГПТ, что не позволяет получить достаточно точные результаты (операционные характеристики) применения моделей.

Разработанный нами неинвазивный способ предоперационной дифференциальной диагностики карцином и аденом ОЩЖ, включающий определение комплекса диагностически значимых показателей, отличается от существующих тем, что учитывает демографические данные, данные анамнеза, результаты клинического и инструментального обследования, а именно пол, возраст обследуемого, наличие осложнений со стороны почек (хроническая болезнь почек (ХБП) или нефролитиаз), осложнений ПГПТ со стороны костной системы (остеопороз и/или наличие низкоэнергетических переломов), концентрация фосфора в сыворотке крови, наибольший линейный размер новообразования по данным УЗИ. Совокупность полученных данных обрабатывают с использованием, по меньшей мере, одной классификационной математической модели, разработанной для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ. Калькулятор обеспечивает исключение рака ОЩЖ с вероятностью верного заключения (ПЦОР) 100%, ДИ 99%-100%. Способ дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований позволяет с чувствительностью 86% и специфичностью 70% установить диагноз карциномы ОЩЖ. Разработанный способ является чувствительным и специфичным методом, который удобно использовать в условиях

клинических медицинских учреждений. Наше изобретение позволяет на дооперационном этапе оценить вероятность гистологического типа образования ОЩЖ с общей точностью не менее 91%. На основании полученного результата врач сможет планировать селективную паратиреоидэктомию в случае аденомы ОЩЖ и расширенную резекцию *en bloc* в случае карциномы.

АА по сравнению с группой аденом статистически значимо имели более агрессивное клиническое течение. По данным ROC-анализа определены другие отрезные точки со средней диагностической точностью: иПТГ – 209,05 пг/мл; Ca^{2+} – 1,565 ммоль/л; альбумин-скорректированный кальций – 2,835 ммоль/л; ЩФ – 218 ед/л; наибольший размер образования – 22,5 мм и объем по УЗИ – 1,947 см³, при превышении значения которых увеличивался риск наличия АА ОЩЖ. При этом, согласно нашим результатам различий по лабораторным и инструментальным данным между группами карцином и АА не установлено. Учитывая невозможность различить эти группы между собой на дооперационном этапе, был проведен дополнительный сравнительный анализ объединенной группы (карциномы и АА) с группой аденом, различия между которыми достигли статистически значимой разницы. По данным ROC-анализа определены другие отрезные точки со средней диагностической точностью: иПТГ – 438,85 пг/мл; Ca^{2+} – 1,445 ммоль/л; альбумин-скорректированный кальций – 3,015 ммоль/л; ЩФ – 190 ед/л; наибольший размер образования – 22,5 мм и объем по УЗИ – 1,947 см³, при превышении значения которых увеличивался риск наличия АА или рака ОЩЖ.

Поскольку в настоящее время объем хирургического вмешательства для пациентов с АА и его влияния на прогноз развития рецидивов не определены, применение разработанного многомерного математического способа предоперационной дифференциальной диагностики рекомендуется только для групп карцином и АА, для которых установлены соответствующие показания.

4.2. Морфологическая и ИГХ-характеристика новообразований ОЩЖ

Распределение по клеточному составу карцином ОЩЖ в нашем исследовании соответствует международным данным, указывающим на преобладание карцином из главных клеток, редкие смешанные и оксифильно-клеточные варианты с единичными случаями светло-клеточных карцином [2,45, 252]. По нашим данным, карциномы ОЩЖ преимущественно состоят из ГК (89%), три случая представлены оксифильными (7%) и два случая водянисто-светлоклеточными (4%) новообразованиями. Подобное ранжирование характерно и для аденом ОЩЖ [251], что также соответствует нашим результатам (таблица 4). В подавляющем большинстве случаев АА также представлены главным типом клеток (90%) и всего три случая оксифильными новообразованиями. Различий в клеточном составе между группами не установлено ($p=0,736$). Отсутствие специфического клеточного состава для рака ОЩЖ объясняет невозможность дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей с помощью цитологического исследования с помощью ТАБ.

В нашей работе широкие фиброзные тяжи выявлены в 82% карцином, что согласуется с данными литературы [245, 252] (рисунок 27А). Они также присутствовали и в АА (78%) без значимой разницы с группой карцином ($p=0,538$).

Доля карцином, демонстрирующих ядерную атипию в нашем исследовании составила 43%, что соответствует данным литературных источников [245, 252]. Частота ядерной атипии статистически значимо больше в карциномах и АА по сравнению с группой доброкачественных аденом ($p<0,001$ с учетом поправки Бонферрони). По некоторым источникам кисты чаще встречаются в карциномах ОЩЖ [252]. Но согласно нашим данным, их частота не достигла статистически значимых различий между группами ($p=0,688$).

Митотическая активность в карциномах ОЩЖ варьируется в широком диапазоне [245]. В нашем исследовании между карциномами и АА как по количественным (медиана 2 [0; 6] vs 2 [0; 3,5] на 50 РПЗ соответственно), так и по качественным (повышена 34% vs 13%) характеристикам митотической активности

статистически значимой разницы не получено ($p=0,708$, $p=0,067$, соответственно) (рисунок 27В). В исследовании Е.М. Ryhänen и соавт., 2017 г. [252] выявлена значимая разница в митотической активности между группами карцином, АА и аденом (25% vs 9% vs 1%, $p=0,001$). Важно учитывать, что на подсчет митозов может влиять опыт патолога, качество гистологических препаратов и многие другие факторы. Несмотря на то, что атипические (патологические) митозы (рисунок 52) и участки некроза (рисунок 27Г) часто указывают на злокачественное новообразование [305-306], эти признаки также могут встречаться и в АА [307-309]. По нашим данным, статистически значимые различия между группами по этим признакам не выявлены ($p=0,801$ и $p=0,353$).

Таким образом, из всех анализируемых морфологических характеристик только частота ядерной атипии значимо различалась в группах (таблица 4, 5).

Экспрессия ПТГ выявлена во всех анализируемых образцах с разной степенью интенсивности (таблица 6). В карциномах преимущественно наблюдалась умеренная экспрессия (68%), реже интенсивная (30%) и в одном случае (2%) слабая очаговая без значимых различий между группами ($p=0,297$). Согласно работе F. Haglund и соавт., в 83% случаев была показана интенсивная или высокоинтенсивная экспрессия ПТГ, при этом корреляции между концентрацией ПТГ в крови и степенью экспрессии ПТГ в опухоли не установлено [310]. Экспрессия ПТГ зависит от типа клеток и может быть более выраженной в ГК, чем в оксифильных, при этом в ткани с признаками гиперфункции экспрессия ПТГ может быть менее интенсивной, чем в ткани без патологических изменений [311]. Согласно нашим данным, карциномы и АА преимущественно состояли именно из ГК, что может объяснить более частую умеренную или интенсивную экспрессию ПТГ. Интересно, что у одной пациентки в нашем исследовании со слабой экспрессией ПТГ (рисунок 53) была гормонально-неактивная карцинома с нормальным уровнем ПТГ в крови (34,9 пг/мл) и гиперкальциемией (альбумин-скорректированный кальций 2,91 ммоль/л). После хирургического удаления рака ОЩЖ уровень кальция достиг референсного диапазона.

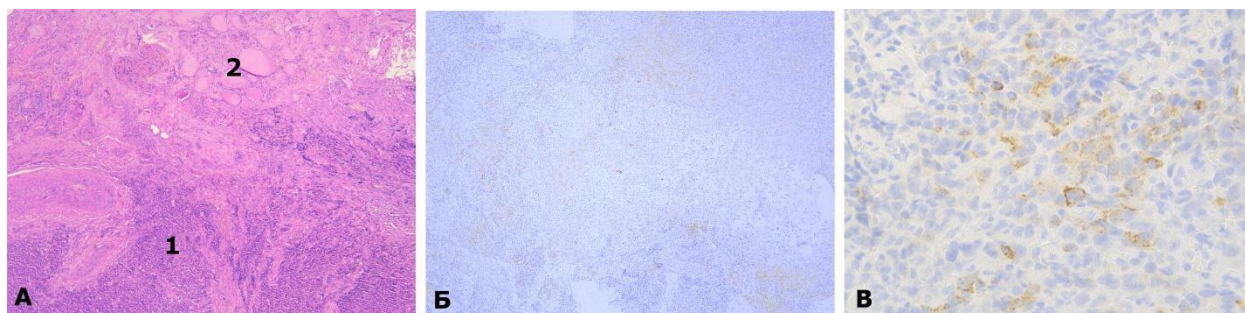


Рисунок 53 – А. Рак ОЩЖ [1] с инвазией в ткань ЩЖ [2]. Б. Очаговая экспрессия ПТГ. В. Слабая экспрессия ПТГ (тот же препарат, что и Б. большее увеличение)

В литературных источниках имеются сообщения об отдельных случаях с полной утратой [306, 312] или слабой экспрессией ПТГ [71] в карциномах ОЩЖ [313]. Авторы предполагают, что это может быть связано с низкой дифференцировкой опухоли и потерей клетками способности синтезировать ПТГ. В нашем клиническом примере опухоль была отнесена к НГ, индекс Ki-67 составил 12%.

По полученным данным медиана индекса пролиферации Ki-67 в карциномах составила 8% [4, 13], что соответствует многим исследованиям, демонстрирующим характерный для рака ОЩЖ индекс более 5% [255, 267, 314-317]. Медиана Ki-67 в АА составила 6% [2, 10] без статистически значимых различий с группой злокачественных новообразований ОЩЖ ($p=0,080$), что согласуется с рядом исследований, в которых уровень Ki-67 не различался между карциномами и АА ОЩЖ [60, 257] (таблица 44). Ограничивать объективную интерпретацию Ki-67 могут разные методы подсчета индекса (ручной и автоматический), гетерогенность опухоли и зависимость результата от «горячей точки», выбранной патологом для анализа, качество исследуемого материала и др.

1. В нашем исследовании в 62 образцах первичной опухоли (41 карциномы и 22 АА) и 10 метастазах от 9 пациентов с карциномой ОЩЖ была проанализирована экспрессия парафибромина (таблица 45, рисунок 32Г, 35Г).

2. Положительная экспрессия наблюдалась в 63,4% карцином и 82% АА, утрата экспрессии в 29,3% карцином и 9% АА. Статистически значимых различий между группами не установлено ($p=0,133$, χ^2 с поправкой Йетса). Таким образом, согласно нашим данным, экспрессия парафибромина не может помочь в дифференциальной диагностике карцином и АА, что согласуется с результатами исследования E Quinn и соавт. (38% vs 21% ($p=0,342$)) [60], при этом противоречит результатам другого исследования, в котором разница между группами установлена [261]. Противоречия могут быть обусловлены небольшими выборками, отсутствием стандартизованных ИГХ-протоколов, единых критериев интерпретации результатов и другими техническими сложностями, в связи с чем рутинное применение этого метода ограничено. Ограничением нашего исследования является отсутствие в анализе группы доброкачественных аденом. С другой стороны, целью нашего исследования была оценка чувствительности и специфичности потери экспрессии парафибромина для прогноза наличия герминальной мутации в гене *CDC73*, а не дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ. Согласно нашим данным, чувствительность ИГХ-исследования экспрессии парафибромина для оценки наличия у пациента герминальной мутации в *CDC73* составила 100% (ДИ: 59%-100%), специфичность 86% (ДИ: 73%-95%). Ограничением данного раздела работы является отсутствие анализа герминальной мутации в гене *CDC73* в группе доброкачественных аденом и отсутствие скрининга соматических мутаций в *CDC73* в опухолевой ткани, что также может приводить к потере экспрессии парафибромина.

Таким образом, очевидно, что на сегодняшний день нет других убедительных морфологических и ИГХ-критериев постановки диагноза для карциномы и АА ОЩЖ помимо морфологических параметров, выявляемых при световой микроскопии и регламентированных ВОЗ в 2017 г. [306]. Несмотря на то, что критерии постановки диагноза «АА» также обозначены, нет единого мнения относительно количества «подозрительных» морфологических признаков для верификации этого типа новообразования, что ограничивает объективность интерпретации критериев АА разными патологами в исследованиях. Диагноз АА

может быть выставлен (легитимен) только при отсутствии достоверных признаков инвазивного роста. Таким образом, при наличии критериев, указывающих на возможный злокачественный потенциал опухоли, верный диагноз во многом зависит от тщательного исследования серийных гистологических срезов для исключения инвазивного роста, а их интерпретация подвержена риску субъективной оценки. Даже между опытными патологами могут быть разногласия в постановке диагноза, тем более между специалистами с разным опытом работы в области новообразований ОЩЖ. Преимуществом нашего исследования является то, что для морфологической классификации опухолей были привлечены специалисты – эксперты в области анализа патологии эндокринных органов. Также все полученные результаты дополнительно прошли статистическую поправку на множественные сравнения.

4.3. Молекулярно-генетическое исследование пациентов с карциномой и АА.

Герминальная мутация в гене *CDC73* зафиксирована у 18% пациентов (7/38) с карциномой, что согласуется с зарубежными источниками, согласно которым рак ОЩЖ встречается в 15-20% НРТ-ЖТ [52]. Согласно нашим данным, ни у одного пациента с АА не было выявлено герминальных мутаций. У всех больных с мутацией в *CDC73* наблюдалась ранняя манифестация заболевания. Возраст манифестации ПГПТ в группе *CDC73*-ассоциированного рака ОЩЖ статистически значимо отличался по сравнению с группой спорадического рака ОЩЖ (24 года [13; 28] vs 51 [44; 63], $p < 0,001$). Медиана возраста манифестации ПГПТ согласуется с зарубежными данными [99]. По нашим данным, другие параметры статистически значимо не различались между группами наследственных и спорадических форм рака ОЩЖ. У всех пациентов с выявленной мутацией исходно была заподозрена наследственная форма заболевания либо ввиду раннего возраста на момент постановки диагноза, либо отягощенного семейного анамнеза, либо наличия других сопутствующих образований, ассоциированных с синдромальными формами ПГПТ. Таким образом, в нашем исследовании не было случаев, которые исходно были расценены как спорадические, но в результате молекулярно-генетического

исследования были переклассифицированы в наследственные, в отличие от других работ, согласно которым герминальные мутации в *CDC73* встречались в 20-40% случаев с предположительно спорадическим раком ОЩЖ [81, 85-86, 89-90].

Согласно нашим данным, у трех пациентов с *CDC73* выявлены фибромы челюсти (42,8%), что превышает частоту в зарубежных источниках, согласно которым опухоль челюсти развивается в 30% случаях [104]. Кистозное поражение почек зафиксировано в 2 (28%) случаях, что согласуется с другими источниками [104]. Отягощенный семейный анамнез у трех больных. Таким образом, синдром НРТ-ЖТ был идентифицирован у четырех пациентов, у двух – изолированная *CDC73*-ассоциированная карцинома и у одной больной – ранее установленный ФНР. При этом все пациенты требуют пожизненного динамического наблюдения и в случае выявления других компонентов НРТ-ЖТ у пробанда или верификации заболевания у родственников ближайшей линии, диагнозы ФНР и *CDC73*-ассоциированные карциномы будут изменены.

По нашим данным, у двух пациентов мутация в *CDC73* встречалась в 7 экзоне (28,5%). По одной мутации распределились в экзонах 1, 3, 4, 6. В одном случае делеция всего гена. Результаты согласуются с другими источниками, согласно которым мутации выявляются во всей кодирующей области гена *CDC73*, но чаще (около 65%) встречаются в экзонах 1, 2 и 7 [83-84].

В наше исследование вошел ребенок с карциномой ОЩЖ (пациент № 3). У детей данное заболевание встречается крайне редко и на сегодняшний день описано 18 клинических случаев злокачественного новообразования ОЩЖ в возрасте до 16 лет [318]. Имеется описание единственного клинического случая рака ОЩЖ у девочки 14-ти лет, ассоциированного с такой же гетерозиготной мутацией с.70 G>T, (p. Glu24Ter) в 1 экзоне гена *CDC73* [301].

Во всех трех случаях мутации в гене *CDC73*, выявленные в рамках данного исследования обнаружены в кодирующих областях и представляют собой нонсенс-мутации, которые приводят к преждевременной остановкой трансляции, синтезу укороченного белка и нарушению нормального функционирования белка-онкосупрессора парафибромина. Это было продемонстрировано потерей

экспрессией парафибромина при ИГХ-исследовании во всех случаях. Согласно зарубежным данным, около 75% пациентов с НРТ-ЖТ имеют герминальные мутации в кодирующей области *CDC73* и большинство (> 80%) представляют собой мутации сдвига рамки считывания или нонсенс-мутации. Остальные 25% областей *CDC73*, делеции всего экзона или гена, мутации в неидентифицированных генах или эпигенетические модификации [84].

Ни одному из описанных пациентов (№ 1-3), а также больным № 4 и 5 не удалось исходно установить верный морфологический диагноз. У первых двух больных исходно образование было расценено как АА, у третьей больной расценено как доброкачественная аденома и лишь после рецидива ПГПТ при наличии морфологически верифицированных метастазов диагнозы были пересмотрены, что согласуется с литературными источниками, в которых обсуждается сложность постановки верного морфологического диагноза и частую верификацию рака после идентификации метастазов. Ни одна больная исходно не была прооперирована радикально, более того, исходя из данных динамического наблюдения, можно предположить, что во всех трех случаях целостность капсулы опухоли была нарушена, что является неблагоприятным прогностическим фактором для рака ОЩЖ [39].

У всех больных молекулярно-генетическое исследование было проведено уже после хирургического лечения ПГПТ. В случае предоперационной верификации герминальных мутаций в гене *CDC73* у врачей больше шансов заподозрить диагноз на дооперационном этапе и спланировать соответствующий объем первичного хирургического вмешательства. С другой стороны, независимо от объема хирургического пособия, рецидивы ПГПТ у данной когорты больных, согласно литературным источникам, развиваются в 25%, что требует регулярного пожизненного мониторинга [104]. По нашим данным, рецидив рака ОЩЖ возник у 71% больных с наследственной формой заболевания, без статистически значимых различий с группой спорадических карцином ($p=0,063$). В описанных нами клинических случаях все пациентки перенесли неоднократные хирургические вмешательства по поводу рецидивов рака ОЩЖ (пациентка № 1 – 4 хирургического

вмешательства; пациентка № 2 – 2; пациентка № 3 – 5) с достижением ремиссии заболевания только у одной больной (№ 1).

4.4. Анализ профиля циркулирующих миРНК в сыворотке крови у пациентов с карциномой и аденомой ОЩЖ

Основная цель данного этапа работы заключалась в сравнении профилей экспрессии миРНК в сыворотке крови у пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями ОЩЖ. Насколько нам известно, эта работа является первым анализом профиля циркулирующих миРНК в сыворотке крови пациентов с карциномой. В предыдущих исследованиях проводился анализ профиля миРНК в тканях ОЩЖ. Так, например, проводился сравнительный анализ экспрессии миРНК в карциномах с нормальной тканью [214-216] и с доброкачественными аденомами [214, 216], в результате чего, было выявлено значимое снижение миРНК в карциномах по сравнению с нормальной тканью. Среди всех миРНК наиболее значимо сниженными оказались миРНК-296-5p, миРНК-139-3p, миРНК-126-5p, миРНК-26b и миРНК-30b [215-216], в то время как повышенная экспрессия была у миРНК-222, миРНК-503 и миРНК-517c [214-216]. В отдаленных метастазах было обнаружено подавление экспрессии миРНК-296-5p и активация миРНК C19MC и миРНК-372 [214]. Наши результаты исследования демонстрируют значимое снижение экспрессии сывороточной миРНК-342-3p в группе карцином по сравнению с группой доброкачественных аденом ($p=0,02$). В предыдущих исследованиях миРНК в ткани ОЩЖ различий в экспрессии миРНК-342-3p не было обнаружено. Результаты необходимо будет в дальнейшем дополнительно валидизировать на независимых когортах, чтобы предоставить доказательства их потенциальной полезности в дифференциальной диагностике карцином и аденом ОЩЖ. Низкая воспроизводимость результатов между всеми исследованиями, вероятнее всего, обусловлена, помимо разных методов анализа (ПЦР либо матричный анализ), разным типом контрольной группой (вплоть до отсутствия нормальной контрольной группы). Интересно, что большинство нарушенных

миРНК в карциномах ОЩЖ имели сниженную экспрессию, имитируя более характерную для данной патологии онкосупрессию генов. Среди других 16 миРНК, статистически значимо различных (до поправки на множественные сравнения) между группами в нашем исследовании подавление миРНК-126 ($p=0,039$) наблюдалось также в исследовании Rahbari R ($p < 0,05$, AUC = 0,766) [216].

Различные исследования показали, что миРНК-342-3р имеет важное значение для множества физиологических и патологических процессов и участвует в регуляции жизнедеятельности клеток, подавляя антиапоптотический эффект в макрофагах человека и мыши [319], усиливая адипогенез [320] и играет роль в остеогенной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток [321]. *In vitro* и *in vivo* исследования продемонстрировали, что в условиях экзогенной гиперэкспрессии миРНК-342-3р на колоректальный рак, рак шейки матки, рак предстательной железы, молочной железе, гепатоцеллюлярный и немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) наблюдалась стимуляция апоптоза, снижался рост опухолевых клеток, клеточная инвазия и миграция, что предполагает потенциальную роль онкосупрессора [322-329]. Также сообщалось о подавленном уровне миРНК-342-3р при различных злокачественных новообразованиях, включая гепатоцеллюлярный рак, рак шейки матки, рак легких и другие. Более того, некоторые исследования продемонстрировали, что сниженный уровень этой миРНК ассоциирован с плохим прогнозом течения заболевания (таблица 46). Однако роль миРНК-342-3р в карциномах ОЩЖ до настоящего времени была неизвестна.

Таблица 46 – Роль миРНК-342-3р в раках различной локализации

Первый автор, год	Патология/рак	Предмет исследования	Экспрессия	Прогностическая или клиническая ценность
Gao Y., 2017 [330]	Гепатоцеллюлярная карцинома	Ткань	Снижена	Корреляция с худшей выживаемостью
Li X-R., 2014 [325]	Рак шейки матки	Клеточные линии рака шейки матки человека	Снижена	Отрицательная корреляция с транскрипционным фактором FOXM1, который отвечает за степень цервикальной интраэпителиальной неоплазии
Xie X., 2015 [327]	НМРЛ	Ткань и клеточные линии НМРЛ	Снижена	Повышение пролиферации, миграции и инвазии клеток рака
Qin Y., 2018 [331]	НМРЛ	Клеточные линии и образцы сыворотки	Снижена	Корреляция с худшей общей выживаемостью
Xue X., 2018 [322]	НМРЛ	НМРЛ ткани и клеточные линии	Снижена	Корреляция с худшей общей выживаемостью
Wang C., 2019 [332]	Рак яичников	Ткань и клеточные линии	Снижена	Отрицательная корреляция с FOXQ
Zhang W., 2017 [333]	Глиома	Ткань и клеточные линии	Снижена	Ассоциация со сверхэкспрессией длинных некодирующих РНК FTX и прогрессией
Cui Z., 2019 [334]	Рак носоглотки	Ткань и клеточные линии	Снижена	Корреляция с худшей общей выживаемостью
Song X., 2019 [335]	Плоскоклеточный рак ротовой полости	Ткань и клеточные линии	Снижена	Стимуляция пролиферации злокачественных клеток
Romero-Cordoba S.L., 2018 [336]	Тройной негативный рак молочной железы	Ткань и клеточные линии	Снижена	Ассоциация с повышенной экспрессией монокарбоксилатного транспортера (MCT1)
Zhang S., 2017 [337]	Остеосаркома	Ткань и клеточные линии	Снижена	Увеличение пролиферации, миграции и инвазии клеток остеосаркомы через ген <i>AEG-1</i>
Wang SH., 2016 [338]	Рак желчного пузыря	Ткань	Снижена	Ассоциация с длинными некодирующими РНК (днкРНК). H19 в качестве онкогена
Fayyad-Kazan H., 2013 [339]	Острый миелоидный лейкоз	Образцы плазмы	Снижена	Нормальная экспрессия у пациентов в стадии ремиссии
Cheng D., 2019 [340]	Рак поджелудочной железы	Ткань и клеточные линии	Снижена	Ассоциация с SNHG7

Интересно, что некодирующие РНК (нкРНК) также могут быть применены в качестве потенциальных терапевтических таргетов в ближайшем будущем. Замена опухолевого супрессора миРНК-34а с использованием MRX34, синтетического продукта, дала многообещающие начальные результаты в первом исследовании фазы I на людях [341]. С тех пор использование нкРНК в терапии рака постоянно улучшается. Имеются данные, позволяющие предположить, что нкРНК могут участвовать в прогнозировании ответа на химиотерапию [342]. Сообщалось о взаимодействии между миРНК и Toll-подобными рецепторами, что подчеркивает важность нкРНК в иммунологии рака [343]. Паттерны экспрессии миРНК также были проанализированы, чтобы лучше понять и направить терапию ингибиторами иммунных контрольных точек [344].

Циркулирующие миРНК могут вскоре стать суррогатными маркерами рака и полезными индикаторами при принятии решений перед лечением, ввиду таких преимуществ как неинвазивность и воспроизводимость. Наше исследование продемонстрировало, что уровни миРНК-342-3р в сыворотке крови являются многообещающим предоперационным диагностическим биомаркером рака ОЩЖ.

Целью этого исследования являлось не сравнение значений кальция, ПТГ и миРНК друг с другом, а поиск нового маркера или модели для диагностики рака ОЩЖ в целом и подтверждение гипотезы о том, что циркулирующая миРНК может быть использована как предоперационный маркер для различения карциномы от аденомы ОЩЖ. В настоящее время пороговые значения кальция и ПТГ для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ не определены и требуются более специфические маркеры. В настоящем пилотном исследовании циркулирующая миРНК-342-3р была предложена в качестве потенциального суррогатного маркера рака ОЩЖ. Действительно, AUC миРНК-342-3р, уровня кальция в сыворотке и ПТГ эквивалентны для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ, у лиц с тяжелым течением ПГПТ.

Оценка чувствительности и специфичности миРНК-342-3р будет продолжена в последующих исследованиях на более крупных выборках.

Преимущества и ограничения исследования циркулирующих миРНК

Наше исследование является гипотезой, и поэтому оно потребует дальнейшей проверки, включая оценку вариаций уровня циркулирующей миРНК-342-3р в здоровой контрольной группе, а также учитывая индивидуальные особенности, циркадные ритмы и пищевые вариации. Размер выборки в исследовании относительно невелик, поскольку рак ОЩЖ – чрезвычайно редкое заболевание. Однако мы набрали когорту из 13 пациентов с раком ОЩЖ в активной фазе заболевания – до достижения ремиссии ППТ. Таким образом, мы хотели получить пилотные данные, чтобы понять, имеются ли различия между группами для дальнейшего исследования на большей выборке и в образцах ткани. Однако мы должны учитывать некоторые ограничения. Во-первых, уровни экспрессии миРНК нельзя использовать в качестве биомаркеров конкретных видов рака, поскольку нарушение регуляции одной и той же миРНК может наблюдаться при различных типах рака и заболеваний (таблица 45). Кроме того, различия между двумя группами могут быть связаны с другими, не связанными с раком, различиями например, уровнями кальция и ПТГ. Во-вторых, некоторые миРНК могут иметь противоположные паттерны экспрессии в зависимости от типа рака. Таким образом, они могут быть дополнительным инструментом для предоперационной диагностики рака ОЩЖ и выделения группы повышенного риска рака.

Несмотря на эти ограничения, у нашего исследования есть несколько сильных сторон. Все включенные пациенты клинически были хорошо обследованы и подробно охарактеризованы. Все образцы были набраны в одинаковый период времени (утром) и в равнозначных условиях (натошак, до начала приема препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен) с использованием одной и той же техники сбора и обработки материала. Для всех проанализированных проб использовали один и тот же набор реагентов. Более того, различия в экспрессии миРНК-342-3р сохранили статистическую значимость после поправки на

множественные сравнения (Бенджамини-Хохберг), что представляется многообещающим результатом для дальнейших исследований.

4.5. Прогноз пациентов с раком ОЩЖ

Рецидив рака ОЩЖ возник в 34% случаев, что соответствует зарубежным исследованиям, согласно которым он развивается в частоте от 23 до 51% случаев [242]. Медиана времени до рецидива составила 2,5 года (30 [10; 54] месяцев). Согласно зарубежным данным медиана колеблется в диапазоне от 2 до 8,4 лет. Однако описаны и более поздние рецидивы (спустя 23 года после первичного хирургического лечения) [252-253, 345-346]. По нашим данным наиболее часто метастазы поражают регионарные лимфатические узлы (46%) и легкие (21%), реже кости (14%) и печень (7%), и единичный случай головного мозга (4%) (рисунок 11-12). Наши результаты пересекаются с результатами зарубежных коллег [242].

На сегодняшний день нет единого мнения о прогностических факторах, влияющих на исход пациентов с раком ОЩЖ. В обзоре Juan P. Rodrigo и соавт., в который было включено 10 исследований, в каждое из которых вошло более 20 пациентов с карциномой ОЩЖ, не было ни одной переменной неблагоприятного прогноза, которая встречалась бы во всех работах [242]. Нами был проведен анализ ассоциаций клинико-лабораторных, морфологических, иммуногистохимических, генетических и других параметров с развитием рецидива у пациентов с карциномой для определения прогностически неблагоприятных факторов развития рецидивов (таблица 43). В нашей работе не выявлена связь между полом, возрастом, уровнем кальциемии, размером образования по УЗИ и развитием рецидива рака ОЩЖ ($p > 0,05$) в отличие от других исследований [37, 284, 288]. Обнаружена статистически значимая ассоциация наличия герминальной мутации в *CDC73* с развитием рецидива ($p = 0,002$).

В нашем исследовании 50% пациентам с карциномой ОЩЖ проведено радикальное хирургическое лечение несмотря на то, что подавляющему большинству пациентов вмешательство было проведено в учреждении с

наибольшим опытом ведения данной когорты больных в России. Не выявлено влияния радикального объема первичной операции на лучший исход ($p=0,832$), что согласуется с одними исследованиями [253, 347] и противоречит другим [39-40, 283]. Одним из объяснений таких разногласий может служить определенная гипердиагностика в отношении агрессивных случаев ПППТ, обусловленных доброкачественной аденомой, которых могли прооперировать более радикально [347]. Также необходимо учитывать лимитированные возможности регистров в отношении адекватной оценки резекции опухоли ОЩЖ, внося определенные ограничения в исследование [38, 285, 288]. Рекомендаций по объему операции по поводу АА в настоящее время нет. По нашим данным 20% больных подверглись резекции *en bloc*.

В нашем исследовании мы разделили карциномы по степени выраженности ядерной атипии на LG и HG, по примеру градации, предложенной Американским объединенным комитетом по изучению рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC) в 2017 г, однако не рекомендованной к широкому клиническому применению. Большинство карцином в нашем исследовании были отнесены к LG (79,5%), что согласуется с данными Hundahl SA и соавт., в работе которых 80,4% карцином были высоко дифференцированы [346].

Сообщается, что сосудистая инвазия [283, 286], ядерная атипия и высокая митотическая активность [287] ассоциированы с агрессивным течением ПППТ и повышенным риском развития рецидива рака ОЩЖ. В нашей работе статистически значимых ассоциаций наличия сосудистой инвазии ($p=0,998$), ядерной атипии ($p=0,869$), степени ее выраженности (LG или HG, $p=0,629$), пораженным лимфатическим узлам ($p=0,995$), митотической активности ($p=0,211$) с рецидивом у пациентов с карциномой выявлено не было. По нашим данным, потеря экспрессии парафибромина не ассоциирована с худшим прогнозом заболевания ($p=0,470$), что согласуется с одним исследованием [290], но противоречит другим [252, 264]. Подобные расхождения могут быть связаны как с небольшим числом пациентов, включенных в исследование, так и различными протоколами ИГХ-анализа.

Silva-Figueroa и соавт. разработали следующую прогностическую систему оценки безрецидивной выживаемости у пациентов с карциномой ОЩЖ: более неблагоприятный прогноз имели пациенты с сочетанием пожилого возраста старше 65 лет, предоперационного уровня кальция более 3,7 ммоль/л и сосудистой инвазии [284]. Предлагается использовать эти критерии для стратификации рисков у пациентов с раком ОЩЖ с целью выделения группы пациентов с показаниями к более агрессивному наблюдению.

Поскольку только у одного пациента с АА развился рецидив ПГПТ, анализ и поиск прогностически неблагоприятных факторов течения заболевания не проводился. В группе аденом, сформированной произвольно, рецидивы не были зафиксированы, что может быть связано с непродолжительным периодом наблюдения.

В нашем исследовании по причине заболевания погибли 5 человек с карциномой ОЩЖ. Время до смерти с момента постановки диагноза составило в среднем 44 [39, 49] месяцев, медиана возраста на момент смерти – 63 [48, 67] года. Общая 5-летняя выживаемость составила 87%, 10-летняя – 80%, что идентично данным других исследований, в которых диапазон варьирует от 78,3% до 91% и от 60,7% до 72% соответственно [38, 40, 252-285, 288-289]. Согласно полученным данным, 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с карциномой ОЩЖ составила 56%, 10-летняя – 50%, что ниже, чем в аналогичных работах, в которых диапазон варьирует от 82,5% до 94% и от 69,1% до 89,9% соответственно [39, 285, 289] (рисунок 51). Полученные кривые выживаемости для индивидуального прогноза продолжительности жизни должны быть использованы с осторожностью по ряду ограничительных причин. Во-первых, ретроспективный событийный анализ пассивно собранных данных не свободен от ошибок, поскольку во время наблюдения за пациентами задача и план не были сформулированы. Очевидно, что наблюдение за больным во время госпитализации и после нее существенно отличается, во многом зависит от возможностей на местах, лечащего врача и варьируется в зависимости от региона. После выписки из стационара сильно

изменяется временной регламент получения информации о жизненном статусе больного: информация поступает значительно реже и интервал между контактами с пациентом или его родственниками может значительно удлиняться. Во-вторых, если не проводится специального клинического исследования, после выписки существует вероятность, что информация о конечной точке (смерти больного) не была донесена до исследователя и больной в Регистре остается «живым» на момент последнего контакта, и, таким образом, смещается оценка выживаемости. Периодичность измерения параметров, определяющих событие, должна быть по возможности одинаковой для изучаемых объектов и не изменяться за время наблюдения. Так, момент рецидива просто может быть пропущен ввиду относительной редкости лабораторных измерений. В-третьих, точность оценки функции выживаемости зависит от количества объектов, по которым вычислена эта статистика, и процентного соотношения числа пациентов с известной продолжительностью жизни (умерших) и цензурированных пациентов (живых). Для получения фактов, которые могут быть использованы в доказательных целях, необходимы проспективные контролируемые исследования, дизайн которого и план анализа разработаны до появления данных [348].

Учитывая отсутствие высокоспецифичных параметров предоперационных критериев дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ, единой системы стадирования рака и противоречивые данные о прогностических факторах заболевания, очевидна потребность в крупных международных исследованиях с накоплением и анализом информации о большей когорте пациентов, с целью совершенствования качества медицинской помощи. Ввиду редкости заболевания прогностические факторы рака ОЩЖ не определены, и в настоящее время в большинстве случаев мы ориентируемся на результаты работы отдельных учреждений. Поскольку морфологическое исследование необходимо для подтверждения диагноза «рак ОЩЖ» и является основополагающим для определения прогноза заболевания, несомненно, важным становится формирование единой номенклатуры для систематизации данных по этому редкому заболеванию. Недавно созданная платформа Международного

сотрудничества по регистрации онкологических заболеваний (International Collaboration on Cancer Reporting, ICCR) призвана унифицировать классификацию злокачественных новообразований, включая рак ОЩЖ и АА во всем мире [349]. Эта инициатива по универсальному коллаборативному сбору данных позволит объединить и валидизировать информацию по редким заболеваниям для лучшего понимания и прогнозирования отдаленных клинических исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать заключение, что для пациентов с карциномами и АА характерны более агрессивное течение ПГПТ с более высокими уровнями Ca^{2+} в крови, альбумин-скорректированного кальция, иПТГ, щелочной фосфатазы, большим диаметром и объемом образования ОЩЖ, а также более частые переломы по сравнению с группой доброкачественных аденом. К группе повышенного риска наличия рака ОЩЖ на предоперационном этапе следует относить лиц с иПТГ $> 443,55$ пг/мл, $\text{Ca}^{2+} > 1,5$ ммоль/л, альбумин-скорректированным кальцием $> 3,2$ ммоль/л, щелочной фосфатазой > 176 ед/л, наибольшим размером новообразования $> 22,5$ мм и объемом $> 2,6$ см³ по данным УЗИ. Между карциномами и АА по этим параметрам различий не установлено, что свидетельствует о необходимости повышенной настороженности к пациентам группы АА. Результаты нашего исследования позволяют определить группу пациентов, подозрительных в отношении злокачественного новообразования ОЩЖ, что будет способствовать своевременному направлению больного в специализированные центры с большим опытом ведения данной патологии и тем самым улучшить прогноз. Разработанная многомерная модель позволяет проводить предоперационную дифференциальную диагностику карцином, АА и аденом ОЩЖ.

В целом, в отношении прогностических факторов рака ОЩЖ много противоречивых данных с отсутствием единой системы стратификации рисков, которая могла бы помочь врачам прогнозировать течение, предсказывать прогрессирование и рецидивирование заболевания, определять и планировать послеоперационное ведение больных. По нашим данным установлена тенденция к различиям по частоте патологических митозов у пациентов с рецидивом рака ОЩЖ, что требует дальнейшего исследования этого фактора неблагоприятного прогноза в отношении рецидива.

В случае манифестации ПГПТ в молодом возрасте и наличия других ассоциированных с НРТ-ЖТ опухолей, рекомендовано проводить генетическое исследование *CDC73*, по возможности до хирургического лечения. В случае

выявления герминальной мутации в указанном гене, необходимо спланировать соответствующий объем первичного хирургического вмешательства. Генетическое тестирование должно проводиться у всех членов семьи пациента с установленным синдромом НРТ-JT для планирования соответствующего скрининга. Бессимптомные носители мутации в гене *CDC73* также должны проходить периодическое обследование для исключения ППТ и других ассоциированных с НРТ-JT патологий. У пациентов с наличием экспрессии парафибромина по данным ИГХ с высокой вероятностью можем ожидать отсутствие мутации в гене *CDC73*.

Наш результат продемонстрировал значительное подавление экспрессии миРНК-342-3p в группе карцином ОЦЖ. Таким образом, сывороточные уровни миРНК-342-3p у пациентов могут служить потенциальным предоперационным биомаркером рака ОЦЖ в группе повышенного риска злокачественного поражения, а также для послеоперационного мониторинга заболевания в сочетании с уровнями иПТГ и кальция. Эта работа мотивирует на дальнейшие исследования, необходимые для доказательства эффективности и надежности предлагаемого биомаркера.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с карциномами и АА не отличаются по лабораторным и инструментальным характеристикам. Для дифференциальной диагностики карцином и АА от аденом определены следующие критерии: ПТГ более 439 пг/мл, Ca^{2+} более 1,45 ммоль/л, альбумин-скорректированный Са более 3,02 ммоль/л, ЩФ более 190 ед/л, размер опухоли по УЗИ более 22,5 мм, объем опухоли по УЗИ более 1,947 см³.
2. Разработанный неинвазивный математический способ может быть использован для исключения карциномы ОЩЖ с вероятностью ПЦОР=100% (95% ДИ: 99%; 100%); исключить АА с вероятностью ПЦОР=100% (95% ДИ: 100%; 100%); диагностировать аденому с вероятностью ПЦПР=100% (95% ДИ: 99%; 100%).
3. В группе пациентов с карциномой ОЩЖ наблюдается значительное подавление экспрессии циркулирующей миРНК-342-3р ($p=0,02$) в сыворотке крови по сравнению с группой аденом. Критерием диагностики рака ОЩЖ может выступать CRT миРНК-342-3р более 27,5.
4. ИГХ-исследование экспрессии парафибромина может быть рекомендовано для исключения герминальной мутации в *CDC73* с вероятностью ПЦОР = 100% (ДИ: 91%-100%).
5. У пациентов с рецидивом рака ОЩЖ частота герминальной мутации в гене *CDC73* выше (38%) по сравнению с группой пациентов без рецидива (8%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения объема хирургического вмешательства ПППТ (селективная паратиреоидэктомия vs *en bloc*) рекомендуется внедрение в клиническую практику (или применение) разработанного неинвазивного математического способа дифференциальной диагностики.
2. При наличии экспрессии парафибромина как в первичной опухоли, так и в метастазах рака ОЩЖ по результатам ИГХ-исследования проведение генетического исследования *CDC73* нецелесообразно, за исключением случаев высокой вероятности наследственной формы заболевания (наличие других компонентов синдрома или мутации у родственника первой линии).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC – area under curve, площадь под кривой

CDC73 – cell division cycle 73

CRT – cycle relative threshold

FIHP – familial isolated hyperparathyroidism

HG – high grade

HPT-JT – hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome

HRPT2 – hyperparathyroidism type

LG – low grade

LOH – loss of heterozygosity

NGS – next generation sequencing

Paf1 – polymerase associated factor 1

RET – rearranged during transfection

ROC-анализ – анализ характеристических кривых

SIR – standardized incidence ratio (стандартизованное отношение заболеваемости)

АА – атипическая аденома

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ГК – гиперкальциемия

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимия

иПТГ – интактный паратгормон

миРНК – микроРНК

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРЩЖ – медулярный рака щитовидной железы

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЭН-1 – синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1

МЭН-2А – синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2

нПГПТ – нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз

ОФЭКТ-КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОЩЖ – рак околощитовидной железы

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПТЭ – паратиреоидэктомия

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

Ca^{2+} – ионизированный кальций

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХБП – хроническая болезнь почек

ЩЖ – щитовидная железа

ЩФ – щелочная фосфатаза

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А. История открытия околощитовидных желез, и их роль в организме // Вестник РАМН. 2019. Т. 74, № 1. С. 35–43.
2. Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros // Trans Zool Soc Lond. 1862. № 4. P. 31–58.
3. Taylor S. Hyperparathyroidism: retrospect and prospect // Ann R Coll Surg Engl. Royal College of Surgeons of England, 1976. Vol. 58, № 4. P. 255–265.
4. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands // Am J Kidney Dis. 1995. Vol. 26, № 5. P. 801–807.
5. Recklinghausen von F. Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Karzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen // Festschrift für Rudolf Virchow Reimer. 1891. P. 1–89.
6. Levine M.A. Primary hyperparathyroidism: 7,000 years of progress // Cleve Clin J Med. United States, 2005. Vol. 72, № 12. P. 1084–1085, 1088, 1091–1092 *passim*.
7. Niederle B.E. et al. Albert J and his surgeon: a historical reevaluation of the first parathyroidectomy // J Am Coll Surg. United States, 2006. Vol. 202, № 1. P. 181–190.
8. De Quervain F. Parastruma maligna aberrata [Malignant aberrant parathyroid] // Deutsche Zeitschr Chir. 1904. Vol. 100. P. 334–352.
9. Sainton P., Millot J. Malegne dun adenoma parathyroidiene eosinophile // Ann Anat Pathol. 1933. Vol. 10. P. 813–814.
10. Armstrong H. Primary carcinoma of the parathyroid gland with report of a case // Bull Acad Med Tor. 1938. Vol. 11. P. 105–110.
11. Holmes E., Morton D., Ketcham A. Parathyroid carcinoma: a collective review // Ann Surg. 1969. Vol. 169. P. 631.
12. Bilezikian J.P. et al. Primary hyperparathyroidism // Nat Rev Dis Primers. 2016. Vol. 2. P. 16033.

13. Мокрышева Н.Г. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) / Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская, Е.В. Перетокина, Л.Г. Ростомян, С.С. Мирная // Проблемы эндокринологии. 2012. № 5. С. 16–20.
14. Khan A.A. et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus // Osteoporos Int. 2017. Vol. 28, № 1. P. 1–19.
15. Clarke B.L. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism // Frontiers of Hormone Research. 2019. Vol. 51. P. 13–22.
16. Walsh J., Gittoes N., Selby P. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients // Endocr Connect. 2016. Vol. 5, № 5. P. G9–G11.
17. Inzucchi S.E. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms // Postgrad Med. England, 2004. Vol. 115, № 4. P. 69–70, 73–76.
18. Ahmad S., Kuraganti G., Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review // Am J Med. United States, 2015. Vol. 128, № 3. P. 239–245.
19. Cannon J., Lew J.I., Solórzano C.C. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes // Surgery. United States, 2010. Vol. 148, № 4. P. 807–812; discussion 812–813.
20. Starker L.F. et al. Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis // World J Surg. United States, 2011. Vol. 35, № 2. P. 331–335.
21. Beck W., Lew J.I., Solórzano C.C. Hypercalcemic crisis in the era of targeted parathyroidectomy // J Surg Res. United States, 2011. Vol. 171, № 2. P. 404–408.

- 22.Cusano N.E. et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations // J Clin Endocrinol Metab. 2013. Vol. 98, № 7. P. 2734–2741.
- 23.Gomes E.M.S. et al. Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease // Acta Cir Bras. Brazil, 2007. Vol. 22, № 2. P. 105–109.
- 24.Gunasekaran S. et al. Parathyroid ectopia: development of a surgical algorithm based on operative findings // J Laryngol Otol. England, 2015. Vol. 129, № 11. P. 1115–1120.
- 25.Roy M. et al. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients // World J Surg. United States, 2013. Vol. 37, № 1. P. 102–106.
- 26.Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А. Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое строение // Эндокринная хирургия. 2018. Т. 12, № 4. С. 178–187.
- 27.Wermers R.A. et al. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992 // Ann Intern Med. United States, 1997. Vol. 126, № 6. P. 433–440.
- 28.Christensson T. et al. Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm // Acta medica Scandinavica. 1976. Vol. 200, № 1–2. P. 131–137.
- 29.Palmér M. et al. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values // Eur J Clin Invest. England, 1988. Vol. 18, № 1. P. 39–46.
- 30.Yu N. et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK // Clin Endocrinol (Oxf). England, 2009. Vol. 71, № 4. P. 485–493.

- 31.Siilin H. et al. Prevalence of primary hyperparathyroidism and impact on bone mineral density in elderly men: MrOs Sweden // World J Surg. United States, 2011. Vol. 35, № 6. P. 1266–1272.
- 32.Yeh M.W. et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population // J Clin Endocrinol Metab. 2013. Vol. 98, № 3. P. 1122–1129.
- 33.Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра / Н.Г. Мокрышева, С.С. Мирная, Е.А. Добрева, И.С. Маганева, Е.В. Ковалева // Проблемы эндокринологии. 2019. Т. 65, № 5. С. 300–310.
- 34.Hundahl S.A. et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between // Cancer. United States, 1999. Vol. 86, № 3. P. 538–544.
- 35.Lee P.K. et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States // Cancer. 2007. Vol. 109, № 9. P. 1736–1741.
- 36.Ruda J.M., Hollenbeak C.S., Stack B.C.J. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003 // Otolaryngol Head Neck Surg. England, 2005. Vol. 132, № 3. P. 359–372.
- 37.Talat N., Schulte K.-M. Clinical Presentation, Staging and Long-Term Evolution of Parathyroid Cancer // Annals of Surgical Oncology. 2010. Vol. 17, № 8. P. 2156–2174.
- 38.Sadler C. et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis // Surgery. United States, 2014. Vol. 156, № 6. P. 1622–1629; discussion 1629-1630.
- 39.Villar-del-Moral J. et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study // Surgery. United States, 2014. Vol. 156, № 5. P. 1132–1144.

- 40.Xue S. et al. Preoperative diagnosis and prognosis in 40 Parathyroid Carcinoma Patients // Clin Endocrinol (Oxf). England, 2016. Vol. 85, № 1. P. 29–36.
- 41.Zwan van der J.M. et al. Carcinoma of endocrine organs: results of the RARECARE project // Eur J Cancer. England, 2012. Vol. 48, № 13. P. 1923–1931.
- 42.James B.C. et al. The Incidence and Survival of Rare Cancers of the Thyroid, Parathyroid, Adrenal, and Pancreas // Annals of Surgical Oncology. 2016. Vol. 23, № 2. P. 424–433.
- 43.Brown S. et al. Parathyroid carcinoma: increasing incidence and changing presentation // ANZ J Surg. Australia, 2011. Vol. 81, № 7–8. P. 528–532.
- 44.Ryhanen E.M. et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma // Acta Oncol. 2017. Vol. 56, № 7. P. 991–1003.
- 45.Wang P. et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of parathyroid carcinoma: A retrospective review of 234 cases // Oncol Lett. 2017. Vol. 14, № 6. P. 7276–7282.
- 46.Obregón L.M. et al. Parathyroidectomy for parathyroid carcinoma in renal transplantation // Transplant Proc. United States, 2005. Vol. 37, № 2. P. 973–976.
- 47.Bossola M. et al. Parathyroid carcinoma in a chronic hemodialysis patient: case report and review of the literature // Tumori. United States, 2005. Vol. 91, № 6. P. 558–562.
- 48.Jayawardene S., Owen W.J., Goldsmith D.J. Parathyroid carcinoma in a dialysis patient // Am J Kidney Dis. United States, 2000. Vol. 36, № 4. P. E26.
- 49.Caban P. et al. Mediastinal Parathyroid Carcinoma in A Patient with Chronic Kidney Disease in Hemodialysis // Endocrinology&Metabolism International Journal. 2016. Vol. 3.

50. Ahn S.-H., Jung J.H. Ectopic mediastinal parathyroid carcinoma in a patient with end-stage renal disease // *Kidney Res Clin Pract. Korea (South)*, 2020.
51. Kim B.S. et al. Parathyroid carcinoma in tertiary hyperparathyroidism // *Asian J Surg. China*, 2016. Vol. 39, № 4. P. 255–259.
52. Cetani F. et al. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors // *Endocr Relat Cancer. England*, 2019. Vol. 26, № 7. P. R441–R464.
53. Schneider R. et al. Immunohistochemical Expression of E-Cadherin in Atypical Parathyroid Adenoma // *World J Surg. United States*, 2015. Vol. 39, № 10. P. 477–2483.
54. Ippolito G. et al. Intraoperative diagnosis and treatment of parathyroid cancer and atypical parathyroid adenoma // *Br J Surg. England*, 2007. Vol. 94, № 5. P. 566–570.
55. Juhlin C.C. et al. Parafibromin and APC as screening markers for malignant potential in atypical parathyroid adenomas // *Endocr Pathol. United States*, 2010. Vol. 21, № 3. P. 166–177.
56. O’Neal P. et al. Large parathyroid tumors have an increased risk of atypia and carcinoma // *Am J Surg. United States*, 2011. Vol. 202, № 2. P. 146–150.
57. Chandramohan A. et al. Atypical ultrasound features of parathyroid tumours may bear a relationship to their clinical and biochemical presentation // *Insights Imaging. 2014*. Vol. 5, № 1. P. 103–111.
58. Haglund F. et al. Tumour nuclear oestrogen receptor beta 1 correlates inversely with parathyroid tumour weight // *Endocr Connect. 2015*. Vol. 4, № 1. P. 76–85.
59. McCoy K.L. et al. The clinical importance of parathyroid atypia: is long-term surveillance necessary? // *Surgery. United States*, 2015. Vol. 158, № 4. P. 929–935; discussion 935-936.

- 60.Quinn C.E. et al. Modern experience with aggressive parathyroid tumors in a high-volume New England referral center // J Am Coll Surg. United States, 2015. Vol. 220, № 6. P. 1054–1062.
- 61.Ozolins A. et al. Evaluation of malignant parathyroid tumours in two European cohorts of patients with sporadic primary hyperparathyroidism // Langenbecks Arch Surg. 2016. Vol. 401, № 7. P. 943–951.
- 62.Mamedova E. et al. Primary hyperparathyroidism in young patients in Russia: high frequency of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // Endocr Connect. 2017. Vol. 6, № 8. P. 557–565.
- 63.Cakir B. et al. Evaluation of preoperative ultrasonographic and biochemical features of patients with aggressive parathyroid disease: is there a reliable predictive marker? // Arch Endocrinol Metab. Brazil, 2016. Vol. 60, № 6. P. 537–544.
- 64.Kumari N. et al. Role of Histological Criteria and Immunohistochemical Markers in Predicting Risk of Malignancy in Parathyroid Neoplasms // Endocr Pathol. United States, 2016. Vol. 27, № 2. P. 87–96.
- 65.Hu Y. et al. The Clinical Features of Cystic Parathyroid Adenoma in Chinese Population: A Single-Center Experience // Int J Endocrinol. 2018. Vol. 2018. P. 3745239.
- 66.Rosen I.B., Strawbridge H.G., Bain J. A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area // Cancer. 1975. Vol. 36, № 3. P. 1111–1114.
- 67.Ippolito G. et al. Long-term follow-up after parathyroidectomy for radiation-induced hyperparathyroidism // Surgery. 2007. Vol. 142, № 6. P. 819–822; discussion 822.e1.
- 68.Boehm B.O. et al. The parathyroid as a target for radiation damage // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365, № 7. P. 676–678.
- 69.Christmas T.J. et al. Hyperparathyroidism after neck irradiation // Br J Surg. 1988. Vol. 75, № 9. P. 873–874.

70. Fallah M. et al. Nonendocrine cancers associated with benign and malignant parathyroid tumors // J Clin Endocrinol Metab. 2011. Vol. 96, № 7. P. E1108-1114.
71. Bollerslev J. et al. Management of endocrine disease: Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders // Eur J Endocrinol. 2019. Vol. 181, № 3. P. P1–P19.
72. Tomasetti C., Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions // Science. 2015. Vol. 347, № 6217. P. 78–81.
73. Mamedova E.O. et al. Molecular and genetic features of primary hyperparathyroidism in young patients // Problems of Endocrinology. 2016. Vol. 62, № 2. P. 4–11.
74. Starker L.F. et al. Frequent Germ-Line Mutations of the MEN1, CASR, and HRPT2/CDC73 Genes in Young Patients with Clinically Non-familial Primary Hyperparathyroidism // HORM CANC. 2012. Vol. 3, № 1. P. 44–51.
75. Simonds W.F. et al. Familial Isolated Hyperparathyroidism Is Rarely Caused by Germline Mutation in HRPT2, the Gene for the Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome // J Clin Endocrinol Metab. 2004. Vol. 89, № 1. P. 96–102.
76. Wassif W.S. et al. Familial isolated hyperparathyroidism: a distinct genetic entity with an increased risk of parathyroid cancer // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 77, № 6. P. 1485–1489.
77. Singh Ospina N. et al. Prevalence of parathyroid carcinoma in 348 patients with multiple endocrine neoplasia type 1 – case report and review of the literature // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2016. Vol. 84, № 2. P. 244–249.
78. Jenkins P.J. et al. Metastatic parathyroid carcinoma in the MEN2A syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1997. Vol. 47, № 6. P. 747–751.

79. Alfaro J.J. et al. MEN-2A syndrome and pulmonary metastasis // Postgraduate Medical Journal. 2002. Vol. 78, № 915. P. 51–52.
80. Posada-González M. et al. Nonfunctional Metastatic Parathyroid Carcinoma in the Setting of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A Syndrome // Surg Res Pract. 2014. Vol. 2014.

81. Cardoso L., Stevenson M., Thakker R.V. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma // *Hum Mutat.* 2017. Vol. 38, № 12. P. 1621–1648.
82. Carpten J.D. et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // *Nat Genet.* United States, 2002. Vol. 32, № 4. P. 676–680.
83. Marsh D.J. et al. Molecular diagnosis of primary hyperparathyroidism in familial cancer syndromes // *Expert Opin Med Diagn.* England, 2007. Vol. 1, № 3. P. 377–392.
84. Newey P.J. et al. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors // *Hum Mutat.* United States, 2010. Vol. 31, № 3. P. 295–307.
85. Howell V.M. et al. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours // *J Med Genet.* 2003. Vol. 40, № 9. P. 657–663.
86. Shattuck T.M. et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma // *N Engl J Med.* United States, 2003. Vol. 349, № 18. P. 1722–1729.
87. Thakker R.V. Genetics of parathyroid tumours // *J Intern Med.* England, 2016. Vol. 280, № 6. P. 574–583.
88. Yu W. et al. Whole-exome sequencing studies of parathyroid carcinomas reveal novel PRUNE2 mutations, distinctive mutational spectra related to APOBEC-catalyzed DNA mutagenesis and mutational enrichment in kinases associated with cell migration and invasion // *J Clin Endocrinol Metab.* United States, 2015. Vol. 100, № 2. P. E360-364.
89. Cetani F. et al. Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors // *J Clin Endocrinol Metab.* United States, 2004. Vol. 89, № 11. P. 5583–5591.

90. Guarnieri V. et al. CDC73 mutations and parafibromin immunohistochemistry in parathyroid tumors: clinical correlations in a single-centre patient cohort // *Cell Oncol (Dordr)*. Netherlands, 2012. Vol. 35, № 6. P. 411–422.
91. Мамедова Е.О. Молекулярно-генетические и клинические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Елизавета Октаевна Мамедова. М., 2017. 125 с.
92. Mosimann C., Hausmann G., Basler K. Parafibromin/Hyrax activates Wnt/Wg target gene transcription by direct association with beta-catenin/Armadillo // *Cell*. United States, 2006. Vol. 125, № 2. P. 327–341.
93. Brewer K., Costa-Guda J., Arnold A. Molecular genetic insights into sporadic primary hyperparathyroidism // *Endocr Relat Cancer*. England, 2019. Vol. 26, № 2. P. R53–R72.
94. Svedlund J. et al. Aberrant WNT/ β -catenin signaling in parathyroid carcinoma // *Mol Cancer*. 2010. Vol. 9. P. 294.
95. Juhlin C.C. et al. Loss of expression for the Wnt pathway components adenomatous polyposis coli and glycogen synthase kinase 3-beta in parathyroid carcinomas // *Int J Oncol*. Greece, 2009. Vol. 34, № 2. P. 481–492.
96. Tetsu O., McCormick F. Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells // *Nature*. England, 1999. Vol. 398, № 6726. P. 422–426.
97. Woodard G.E. et al. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression // *Oncogene*. England, 2005. Vol. 24, № 7. P. 1272–1276.
98. Lin L. et al. The parafibromin tumor suppressor protein inhibits cell proliferation by repression of the c-myc proto-oncogene // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008. Vol. 105, № 45. P. 17420–17425.

99. Pichardo-Lowden A.R. et al. Familial hyperparathyroidism due to a germline mutation of the CDC73 gene: implications for management and age-appropriate testing of relatives at risk // *Endocr Pract.* United States, 2011. Vol. 17, № 4. P. 602–609.
100. Bradley K.J. et al. Parafibromin mutations in hereditary hyperparathyroidism syndromes and parathyroid tumours // *Clin Endocrinol (Oxf)*. England, 2006. Vol. 64, № 3. P. 299–306.
101. Bricaire L. et al. Frequent large germline HRPT2 deletions in a French National cohort of patients with primary hyperparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab.* United States, 2013. Vol. 98, № 2. P. E403-408.
102. Iacobone M. et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: a report of three large kindred // *Langenbecks Arch Surg.* Germany, 2009. Vol. 394, № 5. P. 817–825.
103. Tuin der van K. et al. CDC73-Related Disorders: Clinical Manifestations and Case Detection in Primary Hyperparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab.* United States, 2017. Vol. 102, № 12. P. 4534–4540.
104. Torresan F., Iacobone M. Clinical Features, Treatment, and Surveillance of Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome: An Up-to-Date and Review of the Literature // *Int J Endocrinol.* 2019. Vol. 2019. P. 1761030.
105. Villablanca A. et al. Germline and de novo mutations in the HRPT2 tumour suppressor gene in familial isolated hyperparathyroidism (FIHP) // *J Med Genet.* 2004. Vol. 41, № 3. P. e32.
106. Cavaco B.M. et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome in Roma families from Portugal is due to a founder mutation of the HRPT2 gene // *J Clin Endocrinol Metab.* United States, 2004. Vol. 89, № 4. P. 1747–1752.
107. Howell V.M. et al. A molecular diagnosis of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome in an adolescent with recurrent kidney stones // *J Pediatr.* United States, 2004. Vol. 145, № 4. P. 567.

108. Bradley K.J. et al. Uterine tumours are a phenotypic manifestation of the hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome // J Intern Med. England, 2005. Vol. 257, № 1. P. 18–26.
109. Moon S.-D. et al. A Novel IVS2-1G>A mutation causes aberrant splicing of the HRPT2 gene in a family with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // J Clin Endocrinol Metab. United States, 2005. Vol. 90, № 2. P. 878–883.
110. Gimm O., Lorenz P., Nguyen Th. Das familiäre nebenschilddrusenkarzinom // Der Chirurg. 2006. Vol. 77. P. 15–24.
111. Mizusawa N. et al. Genetic analyses in patients with familial isolated hyperparathyroidism and hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome // Clin Endocrinol (Oxf). England, 2006. Vol. 65, № 1. P. 9–16.
112. Aldred M.J. et al. Dental findings in a family with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome and a novel HRPT2 gene mutation // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. United States, 2006. Vol. 101, № 2. P. 212–218.
113. Juhlin C. et al. Loss of parafibromin expression in a subset of parathyroid adenomas // Endocr Relat Cancer. England, 2006. Vol. 13, № 2. P. 509–523.
114. Guarnieri V. et al. Diagnosis of parathyroid tumors in familial isolated hyperparathyroidism with HRPT2 mutation: implications for cancer surveillance // J Clin Endocrinol Metab. United States, 2006. Vol. 91, № 8. P. 2827–2832.
115. Kelly T.G. et al. Surveillance for early detection of aggressive parathyroid disease: carcinoma and atypical adenoma in familial isolated hyperparathyroidism associated with a germline HRPT2 mutation // J Bone Miner Res. United States, 2006. Vol. 21, № 10. P. 1666–1671.
116. Yamashita Y. et al. A case of hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome found in the treatment of an ossifying fibroma in the maxillary

- bone // *Int J Oral Maxillofac Surg*. Denmark, 2007. Vol. 36, № 4. P. 365–369.
117. Cetani F. et al. Different somatic alterations of the HRPT2 gene in a patient with recurrent sporadic primary hyperparathyroidism carrying an HRPT2 germline mutation. // *Endocr Relat Cancer*. England, 2007. Vol. 14, № 2. P. 493–499.
118. Cetani F. et al. Should parafibromin staining replace HRTP2 gene analysis as an additional tool for histologic diagnosis of parathyroid carcinoma? // *Eur J Endocrinol*. England, 2007. Vol. 156, № 5. P. 547–554.
119. Raue F., Haag C., Frank-Raue K. Hyperparathyreoidismus-kiefertumor-syndrom // *DMW–Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007. № 132. P. 1459–1462.
120. Cetani F. et al. Hyperparathyroidism 2 gene (HRPT2, CDC73) and parafibromin studies in two patients with primary hyperparathyroidism and uncertain pathological assessment // *J Endocrinol Invest*. 2008. Vol. 31, № 10. P. 900–904.
121. Sarquis M.S. et al. Familial hyperparathyroidism: surgical outcome after 30 years of follow-up in three families with germline HRPT2 mutations // *Surgery*. United States, 2008. Vol. 143, № 5. P. 630–640.
122. Howell V.M. et al. Accuracy of combined protein gene product 9.5 and parafibromin markers for immunohistochemical diagnosis of parathyroid carcinoma // *J Clin Endocrinol Metab*. United States, 2009. Vol. 94, № 2. P. 434–441.
123. Silveira L.G. et al. HRPT2-related familial isolated hyperparathyroidism: could molecular studies direct the surgical approach? // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. Brazil, 2008. Vol. 52, № 8. P. 1211–1220.
124. Schmidt B.P., Bradrick J.P., Gabali A. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: a case report // *J Oral Maxillofac Surg*. United States, 2009. Vol. 67, № 2. P. 423–427.

125. Rekik N. et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: a case report // *Ann Endocrinol (Paris)*. France, 2010. Vol. 71, № 2. P. 121–126.
126. Panicker L.M. et al. Defective nucleolar localization and dominant interfering properties of a parafibromin L95P missense mutant causing the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // *Endocr Relat Cancer*. 2010. Vol. 17, № 2. P. 513–524.
127. Veiguela B. et al. [An uncommon cause of hypercalcemia: synchronous carcinoma of two parathyroids in the context of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome] // *Endocrinol Nutr*. Spain, 2010. Vol. 57, № 8. P. 391–393.
128. Cavaco B.M. et al. Identification of de novo germline mutations in the HRPT2 gene in two apparently sporadic cases with challenging parathyroid tumor diagnoses // *Endocr Pathol*. United States, 2011. Vol. 22, № 1. P. 44–52.
129. Frank-Raue K. et al. [Hereditary variants of primary hyperparathyroidism--MEN1, MEN2, HPT-JT, FHH, FIHPT] // *Dtsch Med Wochenschr*. Germany, 2011. Vol. 136, № 38. P. 1889–1894.
130. Cascón A. et al. Detection of the first gross CDC73 germline deletion in an HPT-JT syndrome family // *Genes Chromosomes Cancer*. United States, 2011. Vol. 50, № 11. P. 922–929.
131. Siu W.K. et al. Novel nonsense CDC73 mutations in Chinese patients with parathyroid tumors // *Fam Cancer*. Netherlands, 2011. Vol. 10, № 4. P. 695–699.
132. Domingues R. et al. Identification of the first germline HRPT2 whole-gene deletion in a patient with primary hyperparathyroidism // *Clin Endocrinol (Oxf)*. England, 2012. Vol. 76, № 1. P. 33–38.
133. Kutcher M.R. et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // *Head Neck*. United States, 2013. Vol. 35, № 6. P. E175-177.

134. Ghemigian A. et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism due to HRPT2 mutation // *Hormones (Athens)*. Switzerland, 2013. Vol. 12, № 3. P. 454–460.
135. Abdulla A.G. et al. Recurrent hyperparathyroidism and a novel nonsense mutation in a patient with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // *Endocr Pract*. United States, 2013. Vol. 19, № 6. P. e134-137.
136. Pazienza V. et al. Identification and functional characterization of three NoLS (nucleolar localisation signals) mutations of the CDC73 gene // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 12. P. e82292.
137. Kong J. et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism/hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome caused by germline gross deletion or point mutations of CDC73 gene in Chinese // *Clin Endocrinol (Oxf)*. England, 2014. Vol. 81, № 2. P. 222–230.
138. Chiofalo M.G. et al. A novel CDC73 gene mutation in an Italian family with hyperparathyroidism-jaw tumour (HPT-JT) syndrome // *Cell Oncol (Dordr)*. Netherlands, 2014. Vol. 37, № 4. P. 281–288.
139. Korpi-Hyövälti E. et al. CDC73 intragenic deletion in familial primary hyperparathyroidism associated with parathyroid carcinoma // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Vol. 99, № 9. P. 3044–3048.
140. Sriphrapadang C. et al. Fine-needle aspiration cytology of parathyroid carcinoma mimic hürthle cell thyroid neoplasm // *Case Rep Endocrinol*. 2014. Vol. 2014. P. 680876.
141. Mehta A. et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: Results of operative management // *Surgery*. 2014. Vol. 156, № 6. P. 1315–1324; discussion 1324-1325.
142. Parfitt J. et al. Tumor suppressor gene mutation in a patient with a history of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome and healed generalized osteitis fibrosa cystica: a case report and genetic pathophysiology review // *J Oral Maxillofac Surg*. United States, 2015. Vol. 73, № 1. P. 194.e1-9.

143. Shibata Y. et al. Early-onset, severe, and recurrent primary hyperparathyroidism associated with a novel CDC73 mutation // *Endocr J. Japan*, 2015. Vol. 62, № 7. P. 627–632.
144. Khadilkar K.S. et al. *HRPT2- (CDC73)* related hereditary hyperparathyroidism: a case series from western india // *Endocr Pract. United States*, 2015. Vol. 21, № 9. P. 1010–1016.
145. Marchiori É.C., Isom B.A., Indresano A.T. Management of Ossifying Fibroma in a Suspicious Case of Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndrome // *Craniomaxillofac Trauma Reconstr.* 2015. Vol. 8, № 3. P. 228–233.
146. Bellido V. et al. A Novel Mutation in a Patient with Hyperparathyroidism-Jaw Tumour Syndrome. // *Endocr Pathol. United States*, 2016. Vol. 27, № 2. P. 142–146.
147. Ennazk L., El Mghari G., El Ansari N. Jaw tumor in primary hyperparathyroidism is not always a brown tumor // *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016. Vol. 13, № 1. P. 64–66.
148. Mathews J.W. et al. Hyperparathyroidism-jaw Tumor Syndrome: An Overlooked Cause of Severe Hypercalcemia. // *Am J Med Sci. United States*, 2016. Vol. 352, № 3. P. 302–305.
149. Mele M. et al. Recurrence of Hyperparathyroid Hypercalcemia in a Patient With the HRPT-2 Mutation and a Previous Parathyroid Carcinoma in Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome // *Int J Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 14, № 2. P. e35424.
150. Piciu D. et al. Primary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: a confusing and forgotten diagnosis // *Clujul Med.* 2016. Vol. 89, № 4. P. 555–558.
151. Guarnieri V. et al. Large intragenic deletion of CDC73 (exons 4-10) in a three-generation hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome family // *BMC Med Genet.* 2017. Vol. 18, № 1. P. 83.

152. Redwin Dhas M.P. et al. Hyper Parathyroidism Jaw Tumor Syndrome: A Rare Condition of Incongruous Features // *Ethiop J Health Sci.* 2017. Vol. 27, № 3. P. 309–313.
153. Rubinstein J.C. et al. Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome Associated With Large-Scale 1q31 Deletion // *J Endocr Soc.* 2017. Vol. 1, № 7. P. 926–930.
154. Koikawa K. et al. Hyperparathyroidism-jaw Tumor Syndrome Confirmed by Preoperative Genetic Testing // *Intern Med.* 2018. Vol. 57, № 6. P. 841–844.
155. Bachmeier C. et al. Should all patients with hyperparathyroidism be screened for a CDC73 mutation? // *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018. Vol. 2018.
156. Kapur A. et al. A Young Male with Parafibromin-Deficient Parathyroid Carcinoma Due to a Rare Germline HRPT2/CDC73 Mutation // *Endocr Pathol. United States*, 2018. Vol. 29, № 4. P. 374–379.
157. Ciuffi S. et al. Characterization of a novel CDC73 gene mutation in a hyperparathyroidism-jaw tumor patient affected by parathyroid carcinoma in the absence of somatic loss of heterozygosity // *Endocr J. Japan*, 2019. Vol. 66, № 4. P. 319–327.
158. Russo M. et al. Challenges in the treatment of parathyroid carcinoma: a case report // *Hormones (Athens). Switzerland*, 2019. Vol. 18, № 3. P. 325–328.
159. Gill A.J. et al. Parafibromin-deficient (HPT-JT Type, CDC73 Mutated) Parathyroid Tumors Demonstrate Distinctive Morphologic Features // *Am J Surg Pathol.* 2019. Vol. 43, № 1. P. 35–46.
160. Iacobone M. et al. Long-Term Outcomes of Parathyroidectomy in Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome: Analysis of Five Families with CDC73 Mutations. // *World J Surg. United States*, 2020. Vol. 44, № 2. P. 508–516.

161. Hyde S.M. et al. CDC73-Related Disorders // GeneReviews(®) / ed. Adam M.P. et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
162. Chen J.D. et al. Hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome // J Intern Med. England, 2003. Vol. 253, № 6. P. 634–642.
163. du Preez H. et al. Hyperparathyroidism jaw tumour syndrome: a pictorial review // Insights Imaging. 2016. Vol. 7, № 6. P. 793–800.
164. Liu Y. et al. Ossifying fibromas of the jaw bone: 20 cases // Dentomaxillofac Radiol. 2010. Vol. 39, № 1. P. 57–63.
165. Pimenta F.J. et al. HRPT2 gene alterations in ossifying fibroma of the jaws // Oral Oncology. 2006. Vol. 42, № 7. P. 735–739.
166. Chen Y. et al. CDC73 gene mutations in sporadic ossifying fibroma of the jaws // Diagn Pathol. 2016. Vol. 11, № 1. P. 91.
167. Haven C.J. et al. A genotypic and histopathological study of a large Dutch kindred with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // J Clin Endocrinol Metab. United States, 2000. Vol. 85, № 4. P. 1449–1454.
168. Vocke C.D. et al. CDC73 Germline Mutation in a Family With Mixed Epithelial and Stromal Tumors // Urology. 2019. Vol. 124. P. 91–97.
169. Iacobone M. et al. Hereditary hyperparathyroidism--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) // Langenbecks Arch Surg. Germany, 2015. Vol. 400, № 8. P. 867–886.
170. Stevenson M., Lines K.E., Thakker R.V. Molecular Genetic Studies of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: New Therapeutic Approaches // Endocrinology and Metabolism Clinics. 2018. Vol. 47, № 3. P. 525–548.
171. Chandrasekharappa S.C. et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1 // Science. United States, 1997. Vol. 276, № 5311. P. 404–407.
172. Lemmens I. et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1 // Hum Mol Genet. England, 1997. Vol. 6, № 7. P. 1177–1183.

173. Jensen R.T., Norton J.A. Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia-Type 1(MEN1): Some Clarity but Continued Controversy // *Pancreas*. 2017. Vol. 46, № 5. P. 589–594.
174. Frost M., Lines K.E., Thakker R.V. Current and emerging therapies for PNETs in patients with or without MEN1 // *Nature Reviews Endocrinology*. 2018. Vol. 14. P. 216.
175. Board W.C. of T.E. Digestive System Tumours.
176. Keutgen X.M. et al. Reoperative Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Associated Primary Hyperparathyroidism. // *Annals of surgical oncology*. United States, 2016. Vol. 23, № Suppl 5. P. 701–707.
177. Christakis I. et al. Parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasms in MEN1 patients; A clinico-pathologic challenge. The MD Anderson case series and review of the literature // *International Journal of Surgery*. 2016. Vol. 31. P. 10–16.
178. DeLellis R.A., Mangray S. Heritable forms of primary hyperparathyroidism: a current perspective // *Histopathology*. England, 2018. Vol. 72, № 1. P. 117–132.
179. Haven C.J. et al. Identification of MEN1 and HRPT2 somatic mutations in paraffin-embedded (sporadic) parathyroid carcinomas // *Clin Endocrinol (Oxf)*. England, 2007. Vol. 67, № 3. P. 370–376.
180. Newey P.J. et al. Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97, № 10. P. E1995-2005.
181. Plaza-Menacho I., Mologni L., McDonald N.Q. Mechanisms of RET signaling in cancer: current and future implications for targeted therapy // *Cell Signal*. England, 2014. Vol. 26, № 8. P. 1743–1752.
182. Wells S.A.J. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma // *Thyroid: official*

- journal of the American Thyroid Association. United States, 2015. Vol. 25, № 6. P. 567–610.
183. Brandi M.L. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. United States, 2001. Vol. 86, № 12. P. 5658–5671.
184. Giusti F. et al. Hereditary hyperparathyroidism syndromes // Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry. United States, 2013. Vol. 16, № 1. P. 69–74.
185. Warner J. et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications // J Med Genet. 2004. Vol. 41, № 3. P. 155–160.
186. Roijers J.F. et al. Criteria for mutation analysis in MEN 1-suspected patients: MEN 1 case-finding // European journal of clinical investigation. England, 2000. Vol. 30, № 6. P. 487–492.
187. Guan B. et al. GCM2-Activating Mutations in Familial Isolated Hyperparathyroidism // American journal of human genetics. United States, 2016. Vol. 99, № 5. P. 1034–1044.
188. Pontikides N. et al. Genetic basis of familial isolated hyperparathyroidism: a case series and a narrative review of the literature // J Bone Miner Metab. Japan, 2014. Vol. 32, № 4. P. 351–366.
189. Cromer M.K. et al. Identification of somatic mutations in parathyroid tumors using whole-exome sequencing // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 97, № 9. P. E1774-1781.
190. Newey P.J., Thakker R.V. Role of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice // Endocr Pract. 2011. Vol. 17 Suppl 3. P. 8–17.
191. Eastell R. et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 99, № 10. P. 3570–3579.

192. Asghar U. et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy // *Nat Rev Drug Discov.* 2015. Vol. 14, № 2. P. 130–146.
193. Gonzalo S. et al. Role of the RB1 family in stabilizing histone methylation at constitutive heterochromatin // *Nat Cell Biol.* England, 2005. Vol. 7, № 4. P. 420–428.
194. Cryns V.L. et al. Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma // *N Engl J Med.* United States, 1994. Vol. 330, № 11. P. 757–761.
195. Dotzenrath C. et al. Allelic loss of the retinoblastoma tumor suppressor gene: a marker for aggressive parathyroid tumors? // *J Clin Endocrinol Metab.* United States, 1996. Vol. 81, № 9. P. 3194–3196.
196. Szijan I. et al. Alterations in the retinoblastoma pathway of cell cycle control in parathyroid tumors // *Oncol Rep.* Greece, 2000. Vol. 7, № 2. P. 421–425.
197. Shattuck T.M. et al. Mutational analyses of RB and BRCA2 as candidate tumour suppressor genes in parathyroid carcinoma // *Clin Endocrinol (Oxf).* England, 2003. Vol. 59, № 2. P. 180–189.
198. Cryns V.L. et al. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma // *J Clin Endocrinol Metab.* United States, 1994. Vol. 78, № 6. P. 1320–1324.
199. Kishikawa S. et al. Overexpression and genetic abnormality of p53 in parathyroid adenomas // *Pathol Int.* Australia, 1999. Vol. 49, № 10. P. 853–857.
200. Arnold A. et al. PRAD1 (cyclin D1): a parathyroid neoplasia gene on 11q13 // *Henry Ford Hosp Med J.* United States, 1992. Vol. 40, № 3–4. P. 177–180.
201. Haven C.J. et al. Differential expression of the calcium sensing receptor and combined loss of chromosomes 1q and 11q in parathyroid carcinoma // *J Pathol.* England, 2004. Vol. 202, № 1. P. 86–94.

202. Zhao L. et al. Copy number variation in CCND1 gene is implicated in the pathogenesis of sporadic parathyroid carcinoma // *World J Surg. United States*, 2014. Vol. 38, № 7. P. 1730–1737.
203. Viré E. et al. The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation // *Nature. England*, 2006. Vol. 439, № 7078. P. 871–874.
204. Svedlund J. et al. The histone methyltransferase EZH2, an oncogene common to benign and malignant parathyroid tumors // *Endocr Relat Cancer. England*, 2014. Vol. 21, № 2. P. 231–239.
205. Svedlund J. et al. Hypermethylated in cancer 1 (HIC1), a tumor suppressor gene epigenetically deregulated in hyperparathyroid tumors by histone H3 lysine modification // *J Clin Endocrinol Metab. United States*, 2012. Vol. 97, № 7. P. E1307-1315.
206. Salameh A. et al. PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by the intronic long noncoding RNA PCA3 // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015. Vol. 112, № 27. P. 8403–8408.
207. Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data // *Nucleic Acids Res*. 2014. Vol. 42, № Database issue. P. D68-73.
208. Thomson D.W., Bracken C.P., Goodall G.J. Experimental strategies for microRNA target identification // *Nucleic Acids Res*. 2011. Vol. 39, № 16. P. 6845–6853.
209. Shilo V. et al. Parathyroid-specific deletion of dicer-dependent microRNAs abrogates the response of the parathyroid to acute and chronic hypocalcemia and uremia // *FASEB J*. 2015. Vol. 29, № 9. P. 3964–3976.
210. Romero-Cordoba S.L. et al. miRNA biogenesis: biological impact in the development of cancer // *Cancer Biol Ther*. 2014. Vol. 15, № 11. P. 1444–1455.
211. Naidu S., Magee P., Garofalo M. MiRNA-based therapeutic intervention of cancer // *J Hematol Oncol*. 2015. Vol. 8. P. 68.

212. Ganju A. et al. miRNA nanotherapeutics for cancer // *Drug Discov Today*. 2017. Vol. 22, № 2. P. 424–432.
213. Mishra S., Yadav T., Rani V. Exploring miRNA based approaches in cancer diagnostics and therapeutics // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016. Vol. 98. P. 12–23.
214. Vaira V. et al. The microRNA cluster C19MC is deregulated in parathyroid tumours // *J Mol Endocrinol*. 2012. Vol. 49, № 2. P. 115–124.
215. Corbetta S. et al. Differential expression of microRNAs in human parathyroid carcinomas compared with normal parathyroid tissue // *Endocr Relat Cancer*. 2010. Vol. 17, № 1. P. 135–146.
216. Rahbari R. et al. Identification of differentially expressed microRNA in parathyroid tumors // *Ann Surg Oncol*. 2011. Vol. 18, № 4. P. 1158–1165.
217. Vaira V. et al. MicroRNAs in parathyroid physiopathology // *Mol Cell Endocrinol*. Ireland, 2017. Vol. 456. P. 9–15.
218. Hu Y. et al. Circular RNA profile of parathyroid neoplasms: analysis of co-expression networks of circular RNAs and mRNAs // *RNA Biol*. 2019. Vol. 16, № 9. P. 1228–1236.
219. Rozenblatt-Rosen O. et al. The parafibromin tumor suppressor protein is part of a human Paf1 complex // *Mol Cell Biol*. 2005. Vol. 25, № 2. P. 612–620.
220. Anfossi S. et al. Clinical utility of circulating non-coding RNAs – an update // *Nat Rev Clin Oncol*. 2018. Vol. 15, № 9. P. 541–563.
221. Cheng G. Circulating miRNAs: roles in cancer diagnosis, prognosis and therapy // *Adv Drug Deliv Rev*. 2015. Vol. 81. P. 75–93.
222. Turchinovich A. et al. Characterization of extracellular circulating microRNA // *Nucleic Acids Res*. 2011. Vol. 39, № 16. P. 7223–7233.
223. Rehbein G., Schmidt B., Fleischhacker M. Extracellular microRNAs in bronchoalveolar lavage samples from patients with lung diseases as predictors for lung cancer // *Clin Chim Acta*. 2015. Vol. 450. P. 78–82.

224. Izzotti A. et al. Extracellular MicroRNA in liquid biopsy: applicability in cancer diagnosis and prevention // *Am J Cancer Res.* 2016. Vol. 6, № 7. P. 1461–1493.
225. Chen X. et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases // *Cell Research.* 2008. Vol. 18, № 10. P. 997–1006.
226. Mitchell P.S. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008. Vol. 105, № 30. P. 10513–10518.
227. Bidarra D. et al. Circulating MicroRNAs as Biomarkers for Prostate Cancer Detection and Metastasis Development Prediction // *Front Oncol.* 2019. Vol. 9. P. 900.
228. Zhu X.-L. et al. Plasma microRNAs as potential new biomarkers for early detection of early gastric cancer // *World J Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, № 13. P. 1580–1591.
229. Pardini B. et al. Noncoding RNAs in Extracellular Fluids as Cancer Biomarkers: The New Frontier of Liquid Biopsies // *Cancers (Basel).* 2019. Vol. 11, № 8.
230. Xi X. et al. RNA Biomarkers: Frontier of Precision Medicine for Cancer // *Noncoding RNA.* 2017. Vol. 3, № 1.
231. Olins D.E., Olins A.L. Chromatin history: our view from the bridge // *Nat Rev Mol Cell Biol.* England, 2003. Vol. 4, № 10. P. 809–814.
232. Yankulov K. Book review: Epigenetics (second edition, eds. Allis, Caparros, Jenuwein, Reinberg) // *Front Genet. Frontiers Media S.A.,* 2015. Vol. 6. P. 315.
233. Koschmann C. et al. Mutated Chromatin Regulatory Factors as Tumor Drivers in Cancer // *Cancer Res.* 2017. Vol. 77, № 2. P. 227–233.
234. Jones P.A., Baylin S.B. The epigenomics of cancer // *Cell.* 2007. Vol. 128, № 4. P. 683–692.

235. Starker L.F. et al. The DNA methylome of benign and malignant parathyroid tumors // *Genes Chromosomes Cancer*. 2011. Vol. 50, № 9. P. 735–745.
236. Sulaiman L. et al. Global and gene-specific promoter methylation analysis in primary hyperparathyroidism // *Epigenetics*. 2013. Vol. 8, № 6. P. 646–655.
237. Barazeghi E. et al. 5-Hydroxymethylcytosine discriminates between parathyroid adenoma and carcinoma // *Clin Epigenetics*. 2016. Vol. 8. P. 31.
238. Sanpaolo E. et al. EZH2 and ZFX oncogenes in malignant behaviour of parathyroid neoplasms // *Endocrine*. United States, 2016. Vol. 54, № 1. P. 55–59.
239. Farber L.J. et al. The tumor suppressor parafibromin is required for posttranscriptional processing of histone mRNA // *Mol Carcinog*. United States, 2010. Vol. 49, № 3. P. 215–223.
240. Hahn M.A. et al. The tumor suppressor CDC73 interacts with the ring finger proteins RNF20 and RNF40 and is required for the maintenance of histone 2B monoubiquitination // *Hum Mol Genet*. England, 2012. Vol. 21, № 3. P. 559–568.
241. Asare E.A. et al. Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB) // *Ann. Surg. Oncol*. 2015. Vol. 22, № 12. P. 3990–3995.
242. Rodrigo J.P. et al. Parathyroid cancer: An update // *Cancer Treat Rev*. Netherlands, 2020. Vol. 86. P. 102012.
243. Schulte K.-M., Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer // *Nat Rev Endocrinol*. England, 2012. Vol. 8, № 10. P. 612–622.
244. Erovic B.M. et al. Parathyroid cancer: outcome analysis of 16 patients treated at the Princess Margaret Hospital // *Head Neck*. United States, 2013. Vol. 35, № 1. P. 35–39.
245. Busaidy N.L. et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience // *Head Neck*. United States, 2004. Vol. 26, № 8. P. 716–726.

246. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Мирная С.С. Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околощитовидных желез // Эндокринная хирургия. 2017. № 3. С. 136–145.
247. Smith R.B. et al. Ultrasound for localization in primary hyperparathyroidism // Otolaryngol Head Neck Surg. England, 2013. Vol. 149, № 3. P. 366–371.
248. Nam M., Jeong H.-S., Shin J.H. Differentiation of parathyroid carcinoma and adenoma by preoperative ultrasonography // Acta Radiol. England, 2017. Vol. 58, № 6. P. 670–675.
249. Hara H. et al. Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma // Endocr J. Japan, 2001. Vol. 48, № 2. P. 213–217.
250. Liu R. et al. Ultrasound combined with biochemical parameters can predict parathyroid carcinoma in patients with primary hyperparathyroidism // Endocrine. United States, 2019. Vol. 66, № 3. P. 673–681.
251. DeLellis R.A., Arnold A., Bilezikian J.P. WHO classification of tumours of endocrine organs // Parathyroid carcinoma. Eds. R.V. Lloyd, R.Y. Osamura, G. Kloppel, J. Rosai. 2017. P. 147–158.
252. Ryhänen E.M. et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma // Acta Oncol. England, 2017. Vol. 56, № 7. P. 991–1003.
253. Harari A. et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis // J Clin Endocrinol Metab. United States, 2011. Vol. 96, № 12. P. 3679–3686.
254. Bondenson L. et al. Parathyroid carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. Pathology and Genetics. Tumors of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours // Lyon, France: IARC Press. 2004. P. 124–127.

255. Farnebo F. et al. Evaluation of retinoblastoma and Ki-67 immunostaining as diagnostic markers of benign and malignant parathyroid disease // *World J Surg*. United States, 1999. Vol. 23, № 1. P. 68–74.
256. Lumachi F. et al. PCNA-LII, Ki-67 immunostaining, p53 activity and histopathological variables in predicting the clinical outcome in patients with parathyroid carcinoma // *Anticancer Res*. Greece, 2006. Vol. 26, № 2A. P. 1305–1308.
257. Hosny Mohammed K. et al. Parafibromin, APC, and MIB-1 Are Useful Markers for Distinguishing Parathyroid Carcinomas From Adenomas // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. United States, 2017. Vol. 25, № 10. P. 731–735.
258. Gill A.J. Understanding the genetic basis of parathyroid carcinoma. // *Endocr Pathol*. United States, 2014. Vol. 25, № 1. P. 30–34.
259. Hu Y. et al. Diagnostic performance of parafibromin immunohistochemical staining for sporadic parathyroid carcinoma: a meta-analysis // *Endocrine*. United States, 2016. Vol. 54, № 3. P. 612–619.
260. Fernandez-Ranvier G.G. et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? // *Cancer*. United States, 2007. Vol. 110, № 2. P. 255–264.
261. Karaarslan S. et al. The Role of Parafibromin, Galectin-3, HBME-1, and Ki-67 in the Differential Diagnosis of Parathyroid Tumors // *Oman Med J*. 2015. Vol. 30, № 6. P. 421–427.
262. Kruijff S. et al. Negative parafibromin staining predicts malignant behavior in atypical parathyroid adenomas // *Ann Surg Oncol*. United States, 2014. Vol. 21, № 2. P. 426–433.
263. Erickson L.A., Mete O. Immunohistochemistry in Diagnostic Parathyroid Pathology // *Endocr Pathol*. United States, 2018. Vol. 29, № 2. P. 113–129.
264. Witteveen J.E. et al. Downregulation of CASR expression and global loss of parafibromin staining are strong negative determinants of prognosis

- in parathyroid carcinoma // *Mod Pathol*. United States, 2011. Vol. 24, № 5. P. 688–697.
265. Juhlin C.C. et al. Absence of nucleolar parafibromin immunoreactivity in subsets of parathyroid malignant tumours // *Virchows Arch*. Germany, 2011. Vol. 459, № 1. P. 47–53.
 266. Duan K., Mete Ö. Parathyroid Carcinoma: Diagnosis and Clinical Implications // *Turk Patoloji Derg*. Turkey, 2015. Vol. 31 Suppl 1. P. 80–97.
 267. Fernandez-Ranvier G.G. et al. Defining a molecular phenotype for benign and malignant parathyroid tumors // *Cancer*. United States, 2009. Vol. 115, № 2. P. 334–344.
 268. Sungu N. et al. Role of calcium-sensing receptor, Galectin-3, Cyclin D1, and Ki-67 immunohistochemistry to favor in the diagnosis of parathyroid carcinoma // *Indian J Pathol Microbiol*. India, 2018. Vol. 61, № 1. P. 22–26.
 269. Schantz A., Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases // *Cancer*. United States, 1973. Vol. 31, № 3. P. 600–605.
 270. LiVolsi V.A., Montone K.T., Baloch Z.N. Parathyroid: The Pathology of Hyperparathyroidism. // *Surg Pathol Clin*. United States, 2014. Vol. 7, № 4. P. 515–531.
 271. Elgoweini M., Chetty R. Hyalinizing parathyroid adenoma and hyperplasia: report of 3 cases of an unusual histologic variant // *Ann Diagn Pathol*. United States, 2011. Vol. 15, № 5. P. 329–332.
 272. Alwaheeb S. et al. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of the parathyroid // *J Clin Pathol*. 2006. Vol. 59, № 10. P. 1094–1096.
 273. DeLellis R.A. Parathyroid tumors and related disorders // *Mod Pathol*. United States, 2011. Vol. 24 Suppl 2. P. S78-93.

274. Воронкова И.А. Клинико-морфологическая характеристика рака околощитовидной железы / И.А. Воронкова, Н.Г. Мокрышева, И.А. Казанцева, Л.Е. Гуревич // Архив патологии. 2018. Т. 4, № 80. С. 65–72.
275. Shaha A.R., Shah J.P. Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge // Cancer. United States, 1999. Vol. 86, № 3. P. 378–380.
276. Landry C., Wang T., Asare E. Parathyroid. In AJCC Cancer Staging Manual. Springer. doi: 10.1007/978-3-319-40618-3_75. 2017. P. 903-910.
277. Machado N.N., Wilhelm S.M. Parathyroid Cancer: A Review // Cancers (Basel). 2019. Vol. 11, № 11.
278. Di Meo G. et al. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasm type 1 syndrome: case report and systematic literature review // Clin Exp Med. 2018. Vol. 18, № 4. P. 585–593.
279. Brown S. et al. Parathyroid carcinoma: increasing incidence and changing presentation // ANZ J Surg. 2011. Vol. 81, № 7–8. P. 528–532.
280. Kebebew E. Parathyroid carcinoma // Curr. Treat. Options in Oncol. 2001. Vol. 2, № 4. P. 347–354.
281. Lo W.M. et al. Tumor Size and Presence of Metastatic Disease at Diagnosis are Associated with Disease-Specific Survival in Parathyroid Carcinoma // Ann. Surg. Oncol. 2018. Vol. 25, № 9. P. 2535–2540.
282. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, № 2. P. 485–493.
283. Talat N., Schulte K.-M. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer // Ann Surg Oncol. 2010. Vol. 17, № 8. P. 156–2174.
284. Silva-Figueroa A.M. et al. Prognostic Scoring System to Risk Stratify Parathyroid Carcinoma // J Am Coll Surg. United States, 2017.
285. Hsu K.-T. et al. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? // Surgery. 2014. Vol. 156, № 6. P. 1336–1341; discussion 1341.

286. Schulte K.-M. et al. Classification of parathyroid cancer // *Ann Surg Oncol.* United States, 2012. Vol. 19, № 8. P. 2620–2628.
287. Villar-del-Moral J. et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study // *Surgery.* 2014. Vol. 156, № 5. P. 1132–1144.
288. Asare E.A. et al. Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB) // *Ann Surg Oncol.* United States, 2015. Vol. 22, № 12. P. 3990–3995.
289. Schaapveld M. et al. Incidence and prognosis of parathyroid gland carcinoma: a population-based study in The Netherlands estimating the preoperative diagnosis // *Am J Surg.* United States, 2011. Vol. 202, № 5. P. 590–597.
290. Cetani F. et al. CDC73 mutational status and loss of parafibromin in the outcome of parathyroid cancer // *Endocr Connect.* 2013. Vol. 2, № 4. P. 186–195.
291. Дедов И.И. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская и др. // *Проблемы эндокринологии.* 2016. Т. 62, № 4. С. 40–77.
292. Trombetti A. et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism of the Swiss Primary Hyperparathyroidism Cohort: a focus on neuro-behavioral and cognitive symptoms // *J Endocrinol Invest.* 2016. Vol. 39, № 5. P. 567–576.
293. Bilezikian J.P. et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 99, № 10. P. 3561–3569.

294. Jens Bollerslev et al. Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders: Consensus Statement from the first European Society of Endocrinology Workshop (PARAT) // *European Journal of Endocrinology*. 2019. Vol. 181, № 3. P. P1–P19.
295. Mestdagh P. et al. A novel and universal method for microRNA RT-qPCR data normalization // *Genome Biol*. 2009. Vol. 10, № 6. P. R64.
296. Rodgers S.E., Perrier N.D. Parathyroid carcinoma // *Current Opinion in Oncology*. 2006. Vol. 18, № 1. P. 16–22.
297. Hundahl S.A. et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society // *Cancer*. 1999. Vol. 86, № 3. P. 538–544.
298. Lee P.K. et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States // *Cancer*. 2007. Vol. 109, № 9. P. 1736–1741.
299. National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000279950.2], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000279950.2> (accessed April 11, 2021).
300. Raue F., Haag C., Frank-Raue K. [Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. A hereditary form of primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinoma] // *Dtsch Med Wochenschr. Germany*, 2007. Vol. 132, № 27. P. 1459–1462.
301. Serrano-Gonzalez M. et al. A germline mutation of HRPT2/CDC73 (70 G>T) in an adolescent female with parathyroid carcinoma: first case report and a review of the literature // *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016. Vol. 29, № 9. P. 1005–1012.
302. Rozhinskaya L. et al. Diagnosis and treatment challenges of parathyroid carcinoma in a 27-year-old woman with multiple lung metastases // *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017. Vol. 2017.

303. Wang L. et al. Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature // *Cancer Biol Ther*. 2015. Vol. 16, № 11. P. 1569–1576.
304. Ong G.S.Y. et al. The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab*. United States, 2012. Vol. 97, № 9. P. 3138–3145.
305. DeLellis R.A. Parathyroid tumors and related disorders // *Mod Pathol*. 2011. Vol. 24 Suppl 2. P. S78-93.
306. DeLellis R.A. et al. Parathyroid adenoma. In: Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J., editors. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. Lyon: IARC. 2017. P. 153–158.
307. Katz L. et al. Robotic-assisted transaxillary parathyroidectomy of an atypical adenoma // *Minim Invasive Ther Allied Technol*. England, 2012. Vol. 21, № 3. P. 201–205.
308. Silva-Figueroa A. et al. Characterizing parathyroid carcinomas and atypical neoplasms based on the expression of programmed death-ligand 1 expression and the presence of tumor-infiltrating lymphocytes and macrophages // *Surgery*. United States, 2018. Vol. 164, № 5. P. 960–964.
309. Erratum: Squash cytodiagnosis of synchronous papillary serous carcinoma of ovary and endometrium with demonstration of serous tubal intraepithelial carcinoma as a precursor lesion // *Indian J Pathol Microbiol*. India, 2017. Vol. 60, № 2. P. 278.
310. Haglund F. et al. Diffuse parathyroid hormone expression in parathyroid tumors argues against important functional tumor subclones // *Eur J Endocrinol*. 2016. Vol. 174, № 5. P. 583–590.
311. Воронкова И.А. Нейроэндокринные маркеры в опухолях околощитовидных желез / И.А. Воронкова, А.К. Еремкина, Ю.А. Крупинова, Л.Е. Гуревич, Н.Г. Мокрышева // *Архив патологии*. 2020. Т. 6, № 82. С. 70–78.

312. Nakamura Y. et al. Nonfunctional parathyroid carcinoma // *Int J Clin Oncol. Japan*, 2010. Vol. 15, № 5. P. 500–503.
313. Grodski S. et al. Nonfunctioning parathyroid cancer presenting as a cervical mass // *Thyroid. United States*, 2008. Vol. 18, № 4. P. 473–474.
314. Abbona G.C. et al. Proliferative activity in parathyroid tumors as detected by Ki-67 immunostaining // *Hum Pathol. United States*, 1995. Vol. 26, № 2. P. 135–138.
315. Árvai K. et al. Molecular profiling of parathyroid hyperplasia, adenoma and carcinoma // *Pathol Oncol Res. Netherlands*, 2012. Vol. 18, № 3. P. 607–614.
316. Lloyd R.V. et al. Immunohistochemical Analysis of the Cell Cycle-Associated Antigens Ki-67 and Retinoblastoma Protein in Parathyroid Carcinomas and Adenomas // *Endocr Pathol. United States*, 1995. Vol. 6, № 4. P. 279–287.
317. Wang O. et al. Novel HRPT2/CDC73 gene mutations and loss of expression of parafibromin in Chinese patients with clinically sporadic parathyroid carcinomas // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, № 9. P. e45567.
318. Omi Y. et al. Parathyroid carcinoma in a 13-year-old girl with a long-term survival // *Surgical Case Reports*. 2020. Vol. 6, № 1. P. 145.
319. Czimmerer Z. et al. The IL-4/STAT6 signaling axis establishes a conserved microRNA signature in human and mouse macrophages regulating cell survival via miR-342-3p // *Genome Med*. 2016. Vol. 8, № 1. P. 63.
320. Wang L. et al. Obesity-Associated MiR-342-3p Promotes Adipogenesis of Mesenchymal Stem Cells by Suppressing CtBP2 and Releasing C/EBP α from CtBP2 Binding // *Cell Physiol Biochem. Germany*, 2015. Vol. 35, № 6. P. 2285–2298.
321. Huang M. et al. miR-342-3p elevates osteogenic differentiation of umbilical cord mesenchymal stem cells via inhibiting Sufu in vitro // *Biochem Biophys Res Commun*. 2017. Vol. 491, № 3. P. 571–577.

322. Xue X. et al. miR-342-3p suppresses cell proliferation and migration by targeting AGR2 in non-small cell lung cancer // *Cancer Lett.* 2018. Vol. 412. P. 170–178.
323. Grady W.M. et al. Epigenetic silencing of the intronic microRNA hsa-miR-342 and its host gene EVL in colorectal cancer // *Oncogene.* 2008. Vol. 27, № 27. P. 3880–3888.
324. Li X. et al. MicroRNA-185 and 342 inhibit tumorigenicity and induce apoptosis through blockade of the SREBP metabolic pathway in prostate cancer cells // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 8. P. e70987.
325. Li X.-R. et al. miR-342-3p suppresses proliferation, migration and invasion by targeting FOXM1 in human cervical cancer // *FEBS Lett.* 2014. Vol. 588, № 17. P. 3298–3307.
326. Tai M.C. et al. miR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer // *Carcinogenesis.* 2015. Vol. 36, № 12. P. 1464–1473.
327. Xie X. et al. miR-342-3p targets RAP2B to suppress proliferation and invasion of non-small cell lung cancer cells // *Tumour Biol.* 2015. Vol. 36, № 7. P. 5031–5038.
328. Zhao L., Zhang Y. miR-342-3p affects hepatocellular carcinoma cell proliferation via regulating // *Biochem Biophys Res Commun.* 2015. Vol. 457, № 3. P. 370–377.
329. Crippa E. et al. miR-342 regulates BRCA1 expression through modulation of ID4 in breast cancer // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 1. P. e87039.
330. Gao Y. et al. Down-regulation of miR-342-3p in hepatocellular carcinoma tissues and its prognostic significance // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017. Vol. 21, № 9. P. 2098–2102.

331. Qin Y. et al. Serum miR-342-3p is a novel diagnostic and prognostic biomarker for non-small cell lung cancer // *Int J Clin Exp Pathol*. 2018. Vol. 11, № 5. P. 2742–2748.
332. Wang C. et al. MiR-342-3p inhibits cell migration and invasion through suppressing forkhead box protein Q1 in ovarian carcinoma // *Anticancer Drugs*. 2019. Vol. 30, № 9. P. 917–924.
333. Zhang W. et al. Long noncoding RNA FTX is upregulated in gliomas and promotes proliferation and invasion of glioma cells by negatively regulating miR-342-3p // *Lab Invest*. 2017. Vol. 97, № 4. P. 447–457.
334. Cui Z., Zhao Y. microRNA-342-3p targets FOXQ1 to suppress the aggressive phenotype of nasopharyngeal carcinoma cells // *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19, № 1. P. 104.
335. Song X. et al. MicroRNA-342-3p functions as a tumor suppressor by targeting LIM and SH3 protein 1 in oral squamous cell carcinoma // *Oncol Lett*. 2019. Vol. 17, № 1. P. 688–696.
336. Romero-Cordoba S.L. et al. Loss of function of miR-342-3p results in MCT1 over-expression and contributes to oncogenic metabolic reprogramming in triple negative breast cancer // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, № 1. P. 12252.
337. Zhang S. et al. MicroRNA-342-3p Inhibits the Proliferation, Migration, and Invasion of Osteosarcoma Cells by Targeting Astrocyte-Elevated Gene-1 (AEG-1) // *Oncol Res*. 2017. Vol. 25, № 9. P. 1505–1515.
338. Wang S.-H. et al. Long non-coding RNA H19 regulates FOXM1 expression by competitively binding endogenous miR-342-3p in gallbladder cancer // *J Exp Clin Cancer Res*. 2016. Vol. 35, № 1. P. 160.
339. Fayyad-Kazan H. et al. Circulating miR-150 and miR-342 in plasma are novel potential biomarkers for acute myeloid leukemia // *J Transl Med*. 2013. Vol. 11. P. 31.

340. Cheng D. et al. LncRNA SNHG7 promotes pancreatic cancer proliferation through ID4 by sponging miR-342-3p // *Cell Biosci.* 2019. Vol. 9. P. 28.
341. Pichler M., Calin G.A. MicroRNAs in cancer: from developmental genes in worms to their clinical application in patients // *Br J Cancer.* 2015. Vol. 113, № 4. P. 569–573.
342. Wang W.-T. et al. Noncoding RNAs in cancer therapy resistance and targeted drug development // *J Hematol Oncol.* 2019. Vol. 12, № 1. P. 55.
343. Bayraktar R., Bertilaccio M.T.S., Calin G.A. The Interaction Between Two Worlds: MicroRNAs and Toll-Like Receptors // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1053.
344. Cortez M.A. et al. Role of miRNAs in immune responses and immunotherapy in cancer // *Genes Chromosomes Cancer.* 2019. Vol. 58, № 4. P. 244–253.
345. Kebebew E. et al. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma // *Arch Surg. United States,* 2001. Vol. 136, № 8. P. 878–885.
346. Hundahl S.A. et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society // *Cancer. United States,* 1999. Vol. 86, № 3. P. 538–544.
347. Salcuni A.S. et al. Parathyroid carcinoma // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Netherlands,* 2018. Vol. 32, № 6. P. 877–889.
348. Куликов С.М., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Анализ выживаемости или событийный анализ: типовые ошибки ретроспективного метода. *Клиническая онкогематология.* 2010. Т. 3, № 2. С. 176–183.

349. Williams M.D. et al. Pathology Data Set for Reporting Parathyroid Carcinoma & Atypical Parathyroid Neoplasm: Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) // Hum Pathol. 2020.