

Современный подход к паратиреоидному раку: этиология, патогенез, диагностика, лечение



**В. А. Паламарчук, А. А. Товкай,
В. В. Войтенко, О. В. Мазур, А. П. Нечай**

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак паращитовидных желез (РПЩЖ) — редкое злокачественное заболевание, возникающее спорадически или встречающееся в виде генетического синдрома. У больных с РПЩЖ, как правило, отмечается тяжелое течение гиперпаратиреоза вследствие значительного повышения уровней кальция и паратгормона (ПТГ) в крови.

Кроме того, у большинства пациентов отмечаются умеренные деструктивные изменения костной ткани и почечные осложнения в виде мочекаменной болезни, что значительно затрудняет диагностику РПЩЖ до операции из-за клинических признаков, связанных с доброкачественными опухолями паращитовидных желез, которые также являются причиной первичного гиперпаратиреоза.

К сожалению, на сегодняшний день в медицинском мире нет какого-либо патогномостического патогистологического маркера в диагностике РПЩЖ. Диагноз основывается на наличии локальной инвазии в окружающие ткани или наличии метастазов в регионарные лимфатические коллекторы и отдаленные органы. В связи с незначительной распространенностью заболевания (до 1 % всех случаев первичного гиперпаратиреоза), а также трудностями диагностики в дооперацион-

ном периоде, все это значительно затрудняет изучение данной патологии.

На сегодняшний день в вопросах диагностики и лечения РПЩЖ используется коллективный мировой опыт специалистов, занимающихся этой проблемой, однако многие аспекты заболевания остаются до сих пор неизученными.

Эпидемиология

Распространенность РПЩЖ среди больных первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) не превышает 1 %, однако частота варьирует в зависимости от региона: например, от 1 % пациентов с ПГПТ в США до 5 % и 5,2 % в Японии и Италии соответственно [1, 2]. Как правило, РПЩЖ — это спорадическая болезнь, но в медицинской литературе описаны и семейные случаи. Четкой гендерной предрасположенности в этой патологии нет, она с одинаковой частотой встречается как у мужчин, так и у женщин, в отличие от аденомы паращитовидной железы, которая чаще встречается у женщин с частотой 3—4 : 1.

Средний возраст пациентов составляет 45—50 лет, что на 10 лет меньше среднего возраста пациентов с доброкачественными опухолями паращитовидной железы [3]. РПЩЖ среди детей встречается крайне редко — как в спорадических случа-

Паламарчук Володимир Олександрович, д. мед. н., зав. відділом ендокринної хірургії. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. E-mail: paldoc@i.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9554-4817>;
Товкай Олександр Андрійович, к. мед. н., директор. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; Войтенко Володимир Володимирович, к. мед. н.,
зав. хірургічним відділенням. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. E-mail: vvvoitenko@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4627-9364>; Мазур Олег Васильович, лікар-хірург. 01021, м. Київ,
Кловський узвіз, 13-А. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8540-9192>; Нечай Олександр Павлович, к. мед. н., пров. наук. співр. відділу ендокринної хірургії. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5978-4458>.

ях, так и в случаях семейного гиперпаратиреоза [1]. 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с РПЩЖ составляет 78—85 % и 49—70 % соответственно [4], при этом рецидивирование очень распространено и встречается у более чем 50 % пациентов [5].

Метастазирование в лимфатические узлы встречается очень редко, и, к сожалению, летальный исход наступает не от РПЩЖ (как гистологического субстрата), а от неконтролируемой и некупируемой гиперкальциемии вследствие метастатического поражения внутренних органов [6].

Факторы риска

Этиология РПЩЖ, как и других злокачественных новообразований, вероятно, связана со взаимодействием множества экологических и генетических факторов. Воздействие радиации, особенно в детстве, увеличивает риск доброкачественного заболевания ПЩЖ, а также одновременной неоплазии щитовидной железы и паращитовидных желез, но неясно, является ли такое воздействие этиологическим фактором при РПЩЖ.

Отчеты о случаях заболевания и ретроспективная идентификация нескольких случаев паращитовидной карциномы у пациентов, подвергшихся воздействию радиации, появились в литературе за последние три десятилетия, но из-за нехватки задействованных случаев и применяемых диагностических критериев, четкую причину развития РПЩЖ установить так и не удалось.

Примерно 2 % случаев РПЩЖ наблюдались в семейных формах первичного гиперпаратиреоза [9]. Повышенный риск развития РПЩЖ связан с MEN-1 синдромом, с аутосомно-доминантным семейным изолированным ПППТ и MEN-2A синдромом [10].

Также РПЩЖ был описан в 15 % случаев гиперпаратиреоза-челюстной опухоли (НРТ-ЖТ), редкого аутосомно-доминантного заболевания, которое возникает вследствие мутации *CDC73* гена и вызывает чрезмерную активность паращитовидных желез [7, 8]. Но стоит отметить, что около 10 % носителей генов не имеют клинических проявлений.

Таким образом, РПЩЖ составляет не более 1 % среди паратиреоидной патологии, затрагивает пациентов трудоспособного возраста, без четкой гендерной предрасположенности. Болезнь развивается скрытно, и с ростом опухолевой массы (развитие метастатического процесса) происходит манифестация клинических проявлений заболевания, идентичных первичному гиперпаратиреозу.

Патогенез

Недавнее понимание генетики рака паращитовидной железы в основном связано с клинической и молекулярно-генетической характеристикой НРТ-ЖТ, редкого аутосомно-доминантного семейного ракового синдрома, при котором могут развиваться первичный гиперпаратиреоз из-за доброкачественных или злокачественных опухолей паращитовидной железы, оссифицирующие фиброзные опухоли верхней челюсти и/или нижней челюсти, а также кисты почек или опухоли матки.

Молекулярный патогенез РПЩЖ остается до сих пор слабо изученным. Причиной этому является то, что неизмененные клетки ПЩЖ имеют сниженный клеточный обмен и это в свою очередь значительно затрудняет изучение генетических и обменных особенностей малигнизированных клеток. Однако исследования, проведенные Fernandez-Ranvier et al. [11], продемонстрировали увеличение скорости обмена веществ и генетических изменений в раковых клетках по сравнению с клетками доброкачественных опухолей ПЩЖ. Они обнаружили высокий показатель пролиферации Ki-67, который характерен исключительно для клеток РПЩЖ, а в биоптатах клеток доброкачественных опухолей ПЩЖ не определялся.

Основную роль в молекулярном патогенезе как спорадического, так и семейного типа РПЩЖ играет зародышевая мутация гена-супрессора *CDC73*, который кодируется геном *HRPT2* и располагается на 1q2,5 хромосоме [12]. Последние исследования показывают, что именно соматические мутации гена *CDC73* присутствуют в 66—100 % случаев спорадического РПЩЖ, в то время как в спорадических доброкачественных аденомах паращитовидной железы наблюдаются в 1 % случаев [14].

CDC73 кодирует белок, который называется парафибромин, функция последнего остается неясной, но, по-видимому, он участвует в регуляции гена экспрессии и ингибирования пролиферации клеток ПЩЖ [13]. В одном из двух исследований сообщалось о мутациях *CDC73* в 10 из 15 случаев спорадических раковых заболеваний ПЩЖ [15].

Биаллельная мутационная инактивация *HRPT2/CDC73* не может быть продемонстрирована во всех случаях РПЩЖ, даже если эти опухоли не обладают экспрессией парафибромина, что делает эпигенетическое «молчание» гена путем гиперметиляции, промотированием или ацетилизацией гистонов потенциально релевантным механизмом, при

котором гиперметилирование часто не наблюдается [16].

Недавние исследования свидетельствуют о том, что дисрегуляция нескольких микро-РНК может способствовать развитию РПЩЖ, несущего мутацию HRPT2/CDC73. Мутационная инактивация HRPT2/CDC73, по-видимому, является специфическим маркером злокачественности опухоли ПЩЖ. Хотя есть сведения о том, что мутация HRPT2/CDC73 или 1q31 L-ОН в аденомах паращитовидной железы также наблюдается.

Исследования профилирования генов [17] и анализ хромосомных дисбалансов в паратиреоидных опухолях также свидетельствуют о том, что молекулярные изменения, приводящие к злокачественности, отличаются от изменений, ведущих к доброкачественной неоплазии паращитовидной железы. Через соматические мутации другие гены, также, по-видимому, участвуют в молекулярном патогенезе РПЩЖ, но их идентичность и избирательность еще предстоит выяснить.

T. M. Shattuck et al. не определили мутации Rb в шести карциномах у четырех пациентов с зарегистрированной аллельной потерей 13q [16]. Несмотря на то, что РПЩЖ не встречается при синдроме множественных эндокринных неоплазий I, C. J. Haven et al. идентифицировали мутации менина (кодируется геном MEN-1) в 3 из 23 спорадических случаев РПЩЖ, предполагая, что менин может быть вовлечен в развитие или прогрессию РПЩЖ [17]. Наиболее выражено при РПЩЖ экспрессируется *suclin-D1*. Однако не исключено, что чрезмерная экспрессия *suclin-D1* при РПЩЖ является не прямым патогенетическим механизмом, а всего лишь отражением избыточной пролиферации клеток, как это происходит при транслокации PRAD-1, наблюдаемой при аденомах ПЩЖ. Кроме того, чрезмерная экспрессия *suclin-D1* может быть результатом потери экспрессии CDC73 и парафибромина соответственно, так как доказано, что парафибрин отрицательно влияет на экспрессию *suclin-D1* [18].

Ген *CCND1*, который кодирует *suclin-D1*, является сверхэкспрессируемым и обнаруживается в более чем 90 % случаев РПЩЖ. Этот онкоген был обнаружен при молекулярно-генетическом исследовании больших паратиреоидных аденом. При этом отмечается перестройка структуры ДНК, в которой участвует ген РТН (хромосома 11) [19]. Другие гены, связанные с потерей гетерозиготности, которые

связаны с раком паращитовидной железы, включают PTEN, MET, TP53 и HRAS.

Ген APC также связан с молекулярным патогенезом РПЩЖ. Потеря его экспрессии посредством гиперметилирования промоторной области была выявлена в пяти из пяти случаев РПЩЖ [20]. Эта мутация была связана с накоплением нефосфорилированного β -катенина, вызывая aberrантную активацию WNT/ β -catenin сигнального пути [21].

Молекулярно-генетический аспект основ патогенеза паратиреоидного рака требует дальнейшего изучения. Внедрение уже изученных методик определения специфических мутаций позволит выявлять новые случаи заболеваний, генетически детерминированные, включая семейные формы.

Клиническая картина

Так как в 90 % случаев РПЩЖ представлен гормонально-активными опухолями, его клиническое течение характеризуется доминированием проявлений гиперкальциемии за счет чрезмерной секреции ПТГ.

По сравнению с доброкачественными опухолями ПЩЖ, течение РПЩЖ имеет более стремительный характер, а симптомы более выражены. Тем не менее у 5 % пациентов РПЩЖ протекает бессимптомно, что по своему характеру очень схоже с аденомой ПЩЖ на начальных этапах развития заболевания. Некоторые особенности клинической картины заболевания позволяют предположить злокачественное происхождение гиперпаратиреоза.

Для клинической картины РПЩЖ характерна «классическая пентада» симптомов: наличие конкрементов в чашечно-лоханочной системе почек, болезненность костей как при движении, так и в состоянии покоя, гастроинтестинальные расстройства в виде язвенной болезни, гастродуоденита, психические расстройства и ничем не обоснованные усталость и лабильность. У 15 % пациентов с диагнозом РПЩЖ наблюдаются проявления обезвоживания и/или изменения психического состояния, что вызвано повышенным уровнем кальция крови [21].

Скелетные осложнения в виде диффузной остеопении, остеопороза, болей в костях или патологических переломов наблюдаются в 30—91 % случаев [22, 23]. Почечные осложнения, включая нефролитиаз, нефрокальциноз и нарушение функции почек в виде хронической почечной недостаточности наблюдаются в 21—60 % случаев [22, 23]. Охриплость голоса, парезы и параличи голосовых связок, воз-

никающие в результате контакта опухоли ПЦЖ с ветвями возвратного гортанного нерва и ее инвазии, может послужить ключом к диагностике и раннему определению РПЦЖ.

При длительном прогрессировании заболевания могут возникать нейромышечные и нейропсихические проявления. В исследовании, проведенном Vaisaidy et al., симптомы усталости были зарегистрированы в 33 % случаев, артралгии — в 22 % случаев и головные боли — в 26 % случаев [23]. Потеря концентрации внимания, недомогание, полидипсия, полиурия и депрессия, тяжелые и в некоторых случаях рецидивирующие панкреатит и язвенная болезнь также могут присутствовать при стремительном развитии заболевания [14].

Высокая концентрация ПТГ при РПЦЖ приводит к повышению уровня кальция плазмы, что может быть причиной возникновения гиперкальциемического криза, основными проявлениями которого являются тошнота, рвота, анорексия, запор, острый панкреатит, нарушение ритма сердца в виде укорочения интервала QT.

Нефункционирующие опухоли ПЦЖ — очень редкое явление, и на данный момент известно о 32 случаях, которые описаны в медицинской литературе [11, 24]. Также есть данные о 17 случаях неактивных форм РПЦЖ, которые были диагностированы в более поздние сроки, но степень их агрессивности была относительно невысокой [25].

Таким образом, клиническая картина паратиреоидного рака разнообразна, не содержит ни одного патогномостического симптома, протекает под маской самых различных заболеваний. Часто ввиду отсутствия лабораторного синдрома гиперкальциемии пациенты проходят диагностику и лечение у «смежных» специалистов.

Диагностика РПЦЖ

Ни одно лабораторное исследование не диагностирует РПЦЖ, но некоторые их результаты позволяют заподозрить РПЦЖ при обнаружении у пациента ПГПТ. Средние значения общего кальция в сыворотке крови у пациентов с РПЦЖ, согласно данным исследований за последние три десятилетия, составляют 14,6 мг/дл (3,5 ммоль/л), и около 60—65 % пациентов с уровнем кальция более 14,6 мг/дл (> 3,5 ммоль/л).

Во многих случаях функциональных РПЦЖ обнаруживали нормальный уровень кальция в сыворотке, несмотря на повышение ПТГ во время диагнос-

тики [27]. Интактные уровни ПТГ при РПЦЖ в среднем в 5—10 раз превышают верхний предел нормального диапазона, но пороговый уровень злокачественности по ПТГ на сегодняшний день так и не определен. Уровень щелочной фосфатазы обычно повышается, а уровень сывороточного фосфора часто является либо низким, либо нормальным.

Тяжелый первичный гиперпаратиреоз, связанный с доброкачественной опухолью, встречается редко, но с клинической точки зрения его трудно отличить от РПЦЖ. Идентификация новых лабораторных маркеров, которые могут помочь дифференцировать злокачественные первичные гиперпаратиреозы от доброкачественных, является постоянной областью исследований.

Повышенный уровень плазменного человеческого хорионического гонадотропина (HCG) был выявлен при РПЦЖ, но также его можно наблюдать и при доброкачественных опухолях ПЦЖ. Уровень HCG в моче, особенно его гипергликозилированной фракции, был повышен у нескольких пациентов с РПЦЖ, в то время как у пациентов с доброкачественной опухолью ПЦЖ наблюдались его нормальные значения [28].

Недавно идентифицированные N-концевые иммунореактивные виды ПТГ, менее гидрофобные, чем интактный ПТГ, определяемые методом жидкостной хроматографии с обращенной фазой, характерны при некоторых раковых заболеваниях паращитовидной железы.

Предоперационная визуализация часто полезна для определения локализации опухоли, но при оценке первичных опухолей паращитовидной железы нельзя достоверно отличить доброкачественные от злокачественных заболеваний.

Есть данные о том, что ультрасонографические особенности опухолей паращитовидной железы, включая неоднородность, гипоехогенность и неравномерность границ, коррелируют со злокачественными новообразованиями [29], но такие характеристики не всегда присутствуют при РПЦЖ. В исследованиях H. Nara, et al. характерными ультразвуковыми критериями РПЦЖ являлись большой размер опухоли, неоднородная структура, нечеткие границы, в отличие от аденом ПЦЖ, для которых характерны меньшие размеры, гомогенная и гипоехогенная структура с четкими, ровными контурами [29]. Кроме того, в этом исследовании значение индекса DW (индекс соотношения ширины и толщины опухоли) было равным 1 у 94 % пациентов с

РПЩЖ по сравнению с 5 % больных с аденомой ПЩЖ [29]. Таким образом, визуализация крупных опухолей с нечеткими границами, неоднородной структурой, индексом DW больше 1 дает основание заподозрить РПЩЖ.

Бывают случаи, когда визуализировать опухоль паращитовидной железы не представляется возможным в связи с большими размерами долей щитовидной железы, вследствие чего возможно нарушение анатомии окружающих структур. В таком случае более эффективным методом предоперационной диагностики для локализации опухоли ПЩЖ является сцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$.

Сканирование с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ не дает возможность четко провести дифференциальную диагностику между РПЩЖ и аденомой ПЩЖ, однако представляет собой один из самых эффективных методов обнаружения метастазов РПЩЖ как в регионарных лимфатических коллекторах, так и в отдаленных органах-мишенях. В первую очередь, это связано с повышенным метаболизмом измененных раковых клеток паращитовидной железы, которые активно поглощают ^{99m}Tc [30, 31].

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) полезны для визуализации отдаленных метастазов в дооперационной диагностике. В исследованиях P. Clark, et al. среди пациентов с рецидивами РПЩЖ точность сцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ составила 67 % рецидивов по сравнению с 53 % при КТ. Сочетание двух методов позволяет увеличить процент точности результатов до 78 % [32].

Тонкоигольная пункционная биопсия при РПЩЖ не выполняется из-за риска местной имплантации раковых клеток вследствие нарушения целостности капсулы опухоли. Пункционная биопсия может быть использована для подтверждения рецидива заболевания или при метастатическом поражении [33].

Интращитовидное расположение паращитовидной железы бросает вызов клинико-инструментальному обследованию, включительно с необходимостью адекватной оценки сомнительных (подозрительных на рак) результатов пункционной биопсии тиреоидных узлов у пациентов с лабораторным первичным гиперпаратиреозом [47].

Таким образом, диагностика паратиреоидного рака идентична диагностике первичного гиперпаратиреоза и является преимущественно лабораторной: выявляются гиперкальциемия и повышенный уровень ПТГ. Для РПЩЖ, особенно в запущенных

случаях, характерны крайне высокие уровни паратиреоидного гормона и кальция сыворотки крови. Все остальные методы исследования направлены на топическую диагностику.

Хирургическое лечение

Единственный способ радикального лечения РПЩЖ — хирургический. Рекомендуемый объем хирургического вмешательства — удаление «единым блоком» (en block) злокачественной опухоли ПЩЖ, прилежащей доли щитовидной железы и перешейка, скелетизация трахеи, удаление клетчатки на стороне поражения и лимфатических узлов VI группы, а также любой спаянной с опухолью мышцы [35].

Простая паратиреоидэктомия и субтотальная резекция, а также любые манипуляции, приводящие к разрыву опухоли, при подозрении на РПЩЖ не рекомендуются в связи с риском развития паратиреоидоматоза и рецидива заболевания [35]. Удаление по типу «en block» обеспечивает заметные преимущества в прогнозе заболевания. Кроме того, после резекции «en block» ниже частота рецидивов РПЩЖ. Так, у пациентов, которым был поставлен диагноз РПЩЖ до первичной операции и выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции «en block», частота рецидивов составила 33 % [35]. С другой стороны, у пациентов, которым был поставлен диагноз РПЩЖ после выполненной паратиреоидэктомии, частота рецидивов составила больше 50 % [34]. Несмотря на доказательства того, что резекция «en block» является процедурой выбора, только 12,5 % пациентов с РПЩЖ были прооперированы в таком объеме, остальным же 78,6 % была выполнена только паратиреоидэктомия [3, 36]. Незначительный процент выполнения резекции «en block» говорит о недостаточном количестве данных предоперационной диагностики, а также об ошибочных интраоперационных сведениях, которые указывают на подозрение РПЩЖ.

Чтобы правильно идентифицировать пациентов с РПЩЖ и соответственно использовать удаление по типу «en block», диагноз должен основываться на правильном клиническом представлении и раннем распознавании РПЩЖ по макроскопической картине во время хирургической операции. Такими макроскопическими критериями РПЩЖ являются: наличие плотного образования с массивной серой или белой капсулой, большой размер опухоли, сращение опухоли с

окружающими структурами (трахея, пищевод, сонная артерия, возвратный гортанный нерв, мышцы) [6, 9]. Во время ревизии важно не нарушить целостность капсулы опухоли, разрушение которой является основной причиной рецидива заболевания и неблагоприятного исхода.

Ранее были разногласия в отношении ситуации с вовлеченным возвратным гортанным нервом. Учитывая склонность к рецидиву заболевания при нарушении целостности капсулы опухоли, в настоящее время большинство исследователей придерживаются мнения о необходимости резекции вовлеченного в опухолевый процесс возвратного гортанного нерва [37].

Необходимость удаления паратрахеальной клетчатки с лимфатическими узлами на стороне поражения вызывает некоторые споры. В исследованиях E. Holmes, et al. метастазы в лимфатические узлы паратрахеальной клетчатки были обнаружены в 32 % случаев [5].

На сегодняшний день большинство исследователей отдают предпочтение лимфаденэктомии на стороне поражения. Адекватность хирургического лечения РПЩЖ, как и гиперпаратиреоза доброкачественного происхождения, оценивается по интраоперационному уровню паратгормона [38, 39].

Использование быстрого интраоперационного измерения уровня ПТГ (iPTH) было поддержано группой хирургов из США. В среднем уменьшение от исходного уровня ПТГ происходит сразу же после удаления опухоли ПЩЖ более чем на 90—94 % [36]. Соответственно, естественное снижение уровня ПТГ на фоне нормокальциемии происходит через 6 мес после оперативного вмешательства и отсутствия рецидива заболевания на протяжении от 20 до 36 мес спустя, что обосновывает его использование во время таких операций [36].

Если же уровень интраоперационного ПТГ не снижается, его повышенное количество может быть вторичным, то есть производным остаточной опухоли в области шеи или необнаруженных метастатических очагов. В таком случае в послеоперационном периоде нужно проводить дообследование для выявления пораженных метастазами органов [34].

Послеоперационное ведение пациентов с РПЩЖ должно включать тщательный мониторинг уровня кальция в сыворотке крови. Пациенты, у которых предоперационный сывороточный кальций имеет высокие значения, более склонны к развитию синдрома «голодных костей». Последний возникает

после удаления опухоли ПЩЖ вследствие снижения уровня ПТГ. Это приводит к усиленной абсорбции плазменного кальция остеобластами, что и является причиной гипокальциемии.

Для оценки плотности костной ткани используется денситометрия. Именно позитивная динамика денситометрической картины позволяет уменьшить дозировку перорального кальция и кальцитриола. Контроль уровня кальция и ПТГ нужно проводить каждые 2—3 мес после операции для предотвращения рецидива заболевания.

Консервативное лечение

Как правило, консервативная терапия применяется для лечения гиперкальциемического криза, в неоперабельных случаях и при невозможности адекватного хирургического лечения. Основная направленность консервативного лечения — коррекция гиперкальциемии, являющейся основной причиной смерти больных РПЩЖ.

Препараты, которые используются для снижения уровня кальция в крови — кальцитонин, бисфосфонаты, пролонгированные препараты соматостатина, однако наиболее эффективны среди них кальциймиметики (цинакальцет), механизм действия которых основан на подавлении секреции ПТГ.

Цинакальцет повышает чувствительность кальцийчувствительных рецепторов к внеклеточному кальцию, тем самым снижая уровень сывороточного ПТГ и подавляя почечную канальцевую реабсорбцию кальция. Во время приема цинакальцета уровень сывороточного кальция нормализуется у 70—80 % пациентов с ПППТ [45]. Эффект сохраняется в течение 5 лет, однако при прекращении лечения уровень кальция в сыворотке крови повышается до исходного уровня. Этот препарат не влияет на уровень биохимических маркеров костного обмена [46], а также нет четких подтверждений его литолитической активности в отношении сформировавшихся до этого макро- и микролитов почек.

В проведенном исследовании цинакальцет эффективно снизил уровень кальция крови (более чем на 1 мг/дл) у 18 из 29 пациентов [40].

Комбинированная терапия алендронатом и цинакальцетом ретроспективно оценивалась в течение 12 мес. В результате исследования было выяснено, что оссификация поясничного отдела позвоночника, дистального отдела бедра происходила намного быстрее по сравнению с пациентами, которые принимали только цинакальцет. Кроме того, следует

отметить, что уменьшение содержания кальция в сыворотке крови до нормы было отмечено как в группе комбинированной терапии, так и при приеме только цинакальцета [46].

Лучевая терапия

РПЩЖ не считается радиочувствительной опухолью, и соответственно, использование радикальной или адъювантной лучевой терапии неэффективно [36].

Прежде всего, это говорит о дефиците данных о заболевании и отдаленных результатах. Но некоторые исследователи в своих работах оспаривали убеждения о радионечувствительности РПЩЖ [41]. Согласно данным исследования, проведенного A. G. Wynn et al., лучевую терапию получили 2 пациента с РПЩЖ при наличии сосудистой инвазии в дозе 60—65 Гр. Во время облучения уровень ПТГ снижался с 119 до 75 пг/мл, и с 71 до 41 пг/мл соответственно. Эти исследования показывают, что после проведения радикальной лучевой терапии или при использовании адъювантной терапии частота рецидивирования РПЩЖ гораздо ниже, нежели в группе пациентов, которым облучение не проводилось [41].

Это говорит о том, что в какой-то степени лучевая терапия является вспомогательным методом лечения, но в связи с небольшой выборкой контрольной группы пациентов четких ответов по поводу эффективности использования лучевой терапии при РПЩЖ на сегодняшний день нет.

Химиотерапия

Цитотоксическая химиотерапия — неэффективный метод лечения РПЩЖ. Попытки использования различных комбинаций химиотерапевтических препаратов желаемого успеха не принесли. Но группой исследователей R. M. Bukowski et al. описан клинический случай лечения РПЩЖ с метастатическим поражением и тяжелой гиперкальциемией, резистентной к традиционному лечению. 54-летнему пациенту проводилась комбинированная химиотерапия, состоящая из фторурацила 500 мг/м², циклофосфида 500 мг/м² и дакарбазина 200 мг/м² на протяжении четырех дней (24-часовая инфузия). В результате проведения лучевой терапии наблюдалась положительная динамика течения заболевания в виде стойкого снижения ПТГ и гиперкальциемии на протяжении 5 мес. В свою очередь, последствия проведенной лучевой терапии были незна-

чительными и проявлялись в виде гастроинтестинальных нарушений.

Успех лечения зависит от выявления заболевания на ранних стадиях. Предлагаемые методики хирургического лечения РПЩЖ в большинстве своем направлены на достижение онкологического радикализма по методике «en block». Наш хирургический коллектив Центра занимает позицию радикального оперативного вмешательства по поводу паратиреоидного рака. При отсутствии эффекта от хирургического лечения используются все дополнительные методы.

Прогноз заболевания

Наиболее распространенными локализациями метастазов РПЩЖ являются регионарные лимфатические узлы (от 50 % до 75 % случаев), легкие (от 22 % до 40 % случаев), печень (от 10 % до 28 % случаев) и кости (от 5 % до 28 % случаев) [42]. Самый важный фактор, влияющий на прогноз заболевания и риск рецидивов — это комплексность резекции опухоли по типу «en block».

У пациентов, которым выполнена операция при РПЩЖ в объеме «en block», выживаемость составляет 90 % на протяжении 5 лет и 67 % на протяжении 10 лет [43]. Также к очень важным прогностическим факторам стоит отнести наличие отдаленных метастазов во время предоперационной диагностики, наличие нефункционирующих опухолей, сосудистой инвазии в области возвратного нерва, повышенная митотическая активность по данным гистохимических исследований [44]. По данным исследования, в котором приняли участие 286 пациентов с РПЩЖ, 5- и 10-летняя выживаемость после операции по типу «en block» составила 55,5 % и 49 % соответственно в период между 1985 и 1995 годами [45].

Согласно новым данным, с 1985 по 2006 год включительно, в исследовании, в котором приняли участие 733 пациента с РПЩЖ, данные показатели составили 82,3 % и 66 % соответственно [5]. Согласно отчетам базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology, End Results), количество пациентов с 10-летней выживаемостью в период с 2000 по 2012 год составило 65,4 % [5].

ВЫВОДЫ

Делая выводы из всего вышесказанного, можно смело говорить о довольно успешных отдаленных результатах лечения РПЩЖ, но при условии, если оперативное вмешательство было выполнено по

методике «en bloc» и с тщательным ведением послеоперационного периода, включая диспансерное наблюдение.

Етичне одобрение

Гонорар: не задекларирован.

Конфликт интересов: авторы заявляют, что касемо публикации данной статьи не существует конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования: название темы и научный интерес проблемы — В. А. Паламарчук, В. В. Войтенко, А. П. Нечай, А. А. Товкай; сбор и обработка материалов — О. В. Мазур, В. В. Войтенко, А. П. Нечай; написание текста — В. А. Паламарчук, В. В. Войтенко, А. П. Нечай, А. А. Товкай, О. В. Мазур; редактирование — А. А. Товкай

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3679-3686. doi: 10.1210/jc.2011-1571.
- Lumachi F, Basso SMM, Basso U. Parathyroid Cancer: Etiology, Clinical Presentation and Treatment. *Anticancer Research.* 2006;26:4803-4808. PMID:17214344.
- Marcocci C et al. Review: Parathyroid carcinoma. *J Bone Mineral Res.* 2008; 23(12):1869-1880. doi: 10.1359/jbmr.081018.
- Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, Evasovich M, Tuttle TM. Trends in the incidence and treatment of parathyroid carcinoma in the United States. *Cancer.* 2007 May 1; 109(9):1736-1741. doi: 10.1002/cncr.22599.
- Sadler C, Gow KW, Beierle EA et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: a population-level analysis. *Surgery.* 2014 Dec;156(6):1622-1629; discussion 1629-1630. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.069.
- Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol.* 2010 Dec;37(6):580-590. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.013.
- Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A et al. HRPT2 encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet.* 2002 Dec; 32(4):676-680. doi: 10.1038/ng1048.
- Jackson MA, Rich TA, Hu MI, Perrier ND, Waguespack SG. CDC73-Related Disorders. *GeneReviews* [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3789/> Access date: January 15, 2015.
- Harrison LB, Sessions RB, Hong WK. *Head and Neck Cancer: A multidisciplinary Approach.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2009:960.
- Dionisi S, et al. Concurrent parathyroid adenomas and carcinoma in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: presentation as hypercalcemic crisis. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(8):866-869. doi:10.4065/77.8.866.
- Fernandez-Ranvier GG et al. Defining a molecular phenotype for benign and malignant parathyroid tumors. *Cancer.* 2009;115(2):334-344. doi: 10.1002/cncr.24037.
- Raghavan D, Blanke CD, Johnson DH, Moots PL, Reaman GH, Rose PG, Sekeres MA. Parathyroid Carcinoma. *Textbook of Uncommon Cancer.* 4-th ed. John Wiley and Sons: 2012. 1016 p.
- 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.* 2004;89(11):5583-5591. doi: 10.1210/jc.2004-0294.
- Fang SH, Lal G, Parathyroid cancer. *Endocr Pract.* 2011; 17 Suppl 1:36-43. doi: 10.4158/EP10310.RA.
- Shattuck TM et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1722-1729. doi: 10.1056/NEJMoa031237.
- Shattuck TM, Kim TS, Costa J et al. Mutational analyses of RB and BRCA2 as candidate tumour suppressor genes in parathyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Aug;59(2):180-189. PMID: 12864795.
- Haven CJ, van Puijenbroek M, Tan MH et al. Identification of MEN1 and HRPT2 somatic mutations in paraffin embedded (sporadic) parathyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Sep;67(3):370-376. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02894.x.
- Woodard GE, Lin L, Zhang JH et al. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. *Oncogene.* 2005 Feb 10;24(7):1272-1276. doi: 10.1038/sj.onc.1208274.
- Hunt JL et al. Allelic loss in parathyroid neoplasia can help characterize malignancy. *Am J Surg Pathol.* 2005; 9(8):1049-55. PMID: 16006799.
- Svedlund J et al. Aberrant WNT/beta-catenin signaling in parathyroid carcinoma. *Mol Cancer.* 2010 Nov 15;9: 294. doi: 10.1186/1476-4598-9-294.
- Schoetsanis G et al. Parathyroid carcinoma: clinical presentation and management. *Am J Otolaryngol.* 2009; 30(4):277-280. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.05.006.
- Iacobone MF, Lumachi F, Favia G. Up-to-date on parathyroid carcinoma: analysis of an experience of 19 cases. *J Surg Oncol.* 2004;88(4):223-228. doi: 10.1002/jso.20152.
- Busaidy NL et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience.

- rience. *Head Neck*. 2004;26(8):716-726. doi: 10.1002/hed.20049.
24. Wang L et al. Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(11):1569-1576. doi: 10.1080/15384047.2015.1070989.
 25. Fernandez-Ranvier GG et al. Nonfunctioning parathyroid carcinoma: case report and review of literature. *Endocr Pract*. 2007;13(7):750-757. doi: 10.4158/EP.13.7.750.
 26. Hahn MA, Howell V, Gill A, Clarkson A, Weaire-Buchanan G, Robinson B et al. CDC73/HRPT2 CpG island hypermethylation and mutation of 5'-untranslated sequence are uncommon mechanisms of silencing parafibromin in parathyroid tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Feb 18;17(1):273-282. doi: 10.1677/ERC-09-0291.
 27. Messerer CL, Bugis SP, Baliski C, Wiseman SM. Normocalcemic parathyroid carcinoma: an unusual clinical presentation. *World J Surg Oncol*. 2006;4:10. doi: 10.1186/1477-7819-4-10.
 28. Rubin MR, Bilezikian JP, Birken S, Silverberg SJ. Human chorionic gonadotropin measurements in parathyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:469-474. doi: 10.1530/EJE-08-0169.
 29. Hara H, Igarashi A, Yano Y, Yashiro T, Ueno E, Aiyoshi Y et al. Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. *Endocr J*. 2001;48:213-217. PMID: 11456270.
 30. Shih RY, Fackler S, Maturo S, True MW, Brennan J, Wells D. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 with a classic germline mutation. *Endocr Pract*. 2009;15:567-572. doi: 10.4158/EP09045.CRR1.
 31. Cetani F, Ambrogini E, Viacava P, Pardi E, Fanelli G, Naccarato AG et al. Should parafibromin staining replace HRTP2 gene analysis as an additional tool for histologic diagnosis of parathyroid carcinoma? *Eur J Endocrinol*. 2007;156:547-554. doi: 10.1530/EJE-06-0720.
 32. Clark P, Wooldridge T, Kleinpeter K et al. Providing optimal preoperative localization for recurrent parathyroid carcinoma: A combined parathyroid scintigraphy and computed tomography approach. *Clin Nucl Med*. 2004 Nov;29(11):681-684. PMID: 15483477.
 33. Agarwal G, Dhingra S, Mishra SK et al. Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track. *Langenbecks Arch Surg*. 2006 Nov;391(6):623-626. doi: 10.1007/s00423-006-0095-8.
 34. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010; 22(6): 498-507. doi: 10.1016/j.clon.2010.04.007.
 35. Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*, 2001;2(4):347-354. PMID: 12057115.
 36. Adam MA, Untch BR, Olson JA Jr. Parathyroid carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics. *Oncologist*. 2010;15(1):61-72. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0185.
 37. Clayman GL, Gonzalez HE, El Naggar A et al. Parathyroid carcinoma: Evaluation and interdisciplinary management. *Cancer*. 2004 Mar 1;100(5):900-905. doi: 10.1002/cncr.20089.
 38. Irvin GL 3rd, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: Surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate and predict outcome. *World J Surg*. 2004 Dec; 28(12):1287-1292. doi: 10.1007/s00268-004-7708-6.
 39. Solórzano CC, Carneiro-Pla DM, Lew JI, Rodgers SE, Montano R, Irvin GL 3rd. Intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Nov;14(11):3216-3222. doi: 10.1245/s10434-007-9590-6.
 40. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Oct;92(10):3803-3808. doi: 10.1210/jc.2007-2585.
 41. Munson ND et al. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer*. 2003 Dec 1; 98(11):2378-84. doi: 10.1002/cncr.11819.
 42. Kleinpeter KP, et al. Is parathyroid carcinoma indeed a lethal disease? *Ann Surg Oncol*. 2005;12(3):260-266. doi: 10.1245/ASO.2005.03.036.
 43. Erovic BM et al. Parathyroid cancer: outcome analysis of 16 patients treated at the Princess Margaret Hospital. *Head Neck*. 2013;35(1):35-39. doi: 10.1002/hed.22908.
 44. Asare EA et al. Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3990-3995. doi: 10.1245/s10434-015-4672-3.
 45. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, Shoback D. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4860-4867. doi: 10.1210/jc.2009-1472.
 46. Faggiano A, Di SC, Ramundo V, Severino R, Vuolo L, Coppola A, Panico F, Savastano S, Lombardi G, Colao A, Gasperi M. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2011;39:283-287. doi: 10.1007/s12020-011-9459-0.
 47. Паламарчук ВО, Войтенко ВВ, Уріна МО. Клінічний

випадок бессимптомного первичного гиперпаратиреозу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018;(2):58-60. doi.org/10.24026/1818-1384.2(62).2018.135515.

РЕЗЮМЕ

Современный подход к паратиреоидному раку: этиология, патогенез, диагностика, лечение

**В. А. Паламарчук, А. А. Товкай,
В. В. Войтенко, О. В. Мазур, А. П. Нечай**

Рак паращитовидной железы — редчайшее злокачественное заболевание (составляет до 1 % всех случаев первичного гиперпаратиреоза), которое возникает спорадически или встречается в виде генетического синдрома. Клиническая картина паратиреоидного рака напоминает тяжелое течение первичного гиперпаратиреоза вследствие значительного повышения уровня кальция и паратгормона и становится причиной смерти, поскольку вызывает многочисленные осложнения со стороны различных органов и систем, в частности неконтролируемую гиперкальциемию. К сожалению, на сегодняшний день в медицинском мире нет какого-либо патогномостического патогистологического маркера в диагностике РПЩЖ. Диагноз основывается на наличии локальной инвазии в окружающие ткани или наличии метастазов в регионарные лимфатические коллекторы и отдаленные органы. В связи с незначительностью заболевания (до 1 % всех случаев первичного гиперпаратиреоза), а также сложностью диагностики в дооперационном периоде, все это значительно затрудняет изучение данной патологии.

В лекции представлен литературный обзор на эту тему: анализируются патогенетические, в частности молекулярно-генетические аспекты и их роль в возникновении РПЩЖ, рассматриваются современные возможности диагностического скрининга, варианты лечебной тактики с использованием радикальных и дополнительных методов. Сейчас в вопросах диагностики и лечения РПЩЖ используется коллективный мировой опыт специалистов, занимающихся этой проблемой, хотя многие аспекты заболевания до сих пор остаются неизученными.

Вопрос хирургического лечения, в частности выбор объема операции, остается дискуссионным, а именно: выполнять диссекции с лимфаденэктомией или расширять объем операции вмешательством на щитовидной железе? Единственный спо-

соб радикального лечения РПЩЖ – хирургический. Большинство авторов из литературного обзора и коллектив нашего Центра поддерживают рекомендуемый объем хирургического вмешательства — удаление «единым блоком» (en block) злокачественной опухоли ПЩЖ, прилегающей доли щитовидной железы и перешейка, скелетизация трахеи, удаление клетчатки на стороне поражения и лимфатических узлов VI группы, а также любой спаянной с опухолью мышцы.

Ключевые слова: рак паращитовидной железы, гиперкальциемия, паратгормон, кальций, онкология.

РЕЗЮМЕ

Сучасний підхід до паратиреоїдного раку: етіологія, патогенез, діагностика, лікування

**В. О. Паламарчук, О. А. Товкай,
В. В. Войтенко, О. В. Мазур, О. П. Нечай**

Рак прищитоподібної залози — рідкісне злоякісне захворювання (становить до 1 % всіх випадків первичного гіперпаратиреозу), що виникає спорадично або зустрічається у вигляді генетичного синдрому. Клінічна картина паратиреоїдного раку нагадує тяжкий перебіг первичного гіперпаратиреозу внаслідок значного підвищення рівнів кальцію та паратгормону і стає причиною смерті, оскільки викликає численні ускладнення з боку різних органів і систем, зокрема неконтрольовану гіперкальціємію. На жаль, на сьогоднішній день в медичному світі немає будь-якого патогномостичного патогістологічного маркера в діагностиці РПЩЖ. Діагноз ґрунтується на наявності локальної інвазії в навколишні тканини або наявності метастазів у регіонарні лімфатичні колектори та віддалені органи. У зв'язку з незначною присутністю захворювання (до 1 % всіх випадків первичного гіперпаратиреозу), а також труднощами діагностики в доопераційному періоді, усе це значно ускладнює вивчення даної патології. У лекції представлено літературний огляд на дану тему: аналізуються патогенетичні, зокрема молекулярно-генетичні аспекти та їх роль у виникненні РПЩЖ, розглянуто сучасні можливості діагностичного скринінгу, варіанти лікувальної тактики з використанням радикальних та додаткових методів. Наразі в питаннях діагностики та лікування РПЩЖ використовується колективний світовий досвід спеціалістів, які займаються цією проблемою, хоча багато аспектів захворювання досі залишаються невивченими. Питання хірургічного лікування, зок-

рема вибір об'єму операції, залишається дискусійним, а саме: виконувати дисекцію з лімфаденектомією чи розширювати об'єм операції втручанням на щитоподібній залозі? Єдиний спосіб радикального лікування РПЩЗ — хірургічний. Більшість авторів з літературного огляду та колектив нашого Центру підтримують рекомендований об'єм хірургічного втручання — видалення «єдиним блоком» (enblock) зляккісної пухлини ПЩЗ, прилеглої частки щитоподібної залози і перешийка, скелетизація трахеї, видалення клітковини на боці ураження і лімфатичних вузлів VI групи, а також будь-якого спаяного з пухлиною м'яза.

Ключові слова: рак прищитоподібної залози, гіперкальціємія, паратгормон, кальцій, онкологія.

SUMMARY

A current approach to parathyroid cancer: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment

V. O. Palamarchuk, O. A. Tovkai,

V. V. Voitenko, O. V. Mazur, O. P. Nechay

Parathyroid cancer (PTC) — is a rare malignancy (up to 1% of all cases of primary hyperparathyroidism), which occurs sporadically or in the form of genetic syndrome. The average age of patients is 45—50 years old, which is 10 years younger than the average age of patients with benign parathyroid tumors. PTC among children is extremely rare, both in sporadic

cases and in cases of familial hyperparathyroidism. Clinical manifestation of PTC is similar to severe course of primary hyperparathyroidism due to significantly increased calcium and parathyroid hormone levels, and leads to death caused by multiply complications and organ's deterioration, particularly uncontrolled hypercalcemia. In the lecture the literature analysis on issue is performed, pathogenesis data, particularly molecular and genetic aspects of PTC development, current approaches to diagnostic screening of disease, and treatment strategies involving radical and adjuvant methods are discussed. To date, the world's best practice expertise is used in diagnosis and treatment of PTC, however many of the disease features have not been studied. A discussion arises regarding the choice of extent in surgical treatment, namely the question is to perform dissection with lymphadenectomy, or to expand intervention with thyroid resection. The only radical method in PTC treatment is surgery. The majority of the authors from literature review as well as our Center team indorse recommended extent of intervention known as full block resection ('en block') which include the resection of parathyroid tumor, adjacent thyroid lobe and isthmus with skeletonization of trachea, fat tissue on the side of lesion, VI group lymphatic nodes and whatever adherent muscle.

Key words: parathyroid cancer, hypercalcemia, parathyroid hormone, calcium, oncology.

Дата надходження до редакції 09.01.2019 р.