

Поиск клинических, генетических, морфологических и иммуногистохимических предикторов рецидива рака околощитовидных желез

Е.И. Ким[✉], А.К. Еремкина, А.Р. Елфимова, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время не существует единых подходов к послеоперационной стратификации рисков у пациентов с раком околощитовидных желез (РОШЖ). Определение неблагоприятных прогностических факторов течения заболевания необходимо для выбора оптимальной лечебной стратегии, в том числе для определения целесообразности применения адъювантных методов и дальнейшего наблюдения за больным.

Цель. Определить предикторы рецидива РОШЖ.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование с включением 85 пациентов с верифицированным РОШЖ, которые разделены на группы ремиссии ($n=61$) и рецидива ($n=19$) после первичного хирургического лечения в 2004–2023 гг. Анализируемые показатели включали демографические, лабораторно-инструментальные данные больных РОШЖ, наличие мутации в гене *CDC73*, морфологические и иммуногистохимические характеристики первичной опухоли.

Результаты. Выявлена статистически значимая ассоциация рецидива с уровнем дооперационного кальция общего ($p<0,001$), стадией pT4 ($p<0,001$) по TNM-классификации (Tumor, Nodus, Metastasis) злокачественных новообразований согласно Американскому объединенному комитету по борьбе с раком 2017 г. Установлена тенденция к различиям у пациентов с рецидивом и без по уровню скорректированного по альбумину кальция ($p=0,002$), наличию нефролитиаза/нефрокальциноза ($p=0,021$), уровню паратиреоидного гормона через 6 мес после первичной операции ($p<0,05$), стадии pT3 по TNM-классификации ($p=0,007$), ядерной экспрессии парафибромина в ткани опухоли ($p<0,05$). Данных о наличии связи рецидива заболевания с полом, возрастом, объемом хирургического лечения, наличием герминальной мутации в гене *CDC73*, экспрессией парафибромина в ткани опухоли и индексом пролиферативной активности Ki-67 не получено. **Заключение.** Определены клинико-лабораторные и морфологические факторы неблагоприятного прогноза, позволяющие выделить группу риска рецидива, что может способствовать активному динамическому наблюдению и своевременному назначению лечения.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, рак околощитовидных желез, безрецидивная выживаемость, диагностика

Для цитирования: Ким Е.И., Еремкина А.К., Елфимова А.Р., Мокрышева Н.Г. Поиск клинических, генетических, морфологических и иммуногистохимических предикторов рецидива рака околощитовидных желез. Терапевтический архив. 2024;96(10):958–967.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202872

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Search for clinical, genetic, morphological and immunohistochemical predictors of parathyroid cancer recurrence

Ekaterina I. Kim[✉], Anna K. Eremkina, Alina R. Elfimova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Background. Currently, there is no consensus on postoperative risk stratification for parathyroid cancer (PC). The risk factors of disease progression are crucial for choosing the optimal treatment strategy, including adjuvant methods and patient's follow-up.

Aim. Identifying predictors of PC recurrence

Materials and methods. We performed a retrospective observational study of 85 patients with verified PC divided into remission ($n=61$) and recurrence ($n=19$) groups after primary surgical treatment for the period 2004–2023. The analyzed parameters included demographic, laboratory and instrumental data of patients with PC, the presence of a mutation in the *CDC73* gene, morphological and immunohistochemical characteristics of the primary tumor.

Results. After adjustments for multiple comparisons, a statistically significant association of recurrence was found for preoperative calcium level ($p<0.001$), pT4 stage ($p<0.001$) according to TNM-classification (Tumor, Nodus, Metastasis) American Joint Committee on Cancer 2017. There was a statistical trend for calcium correction for hypoalbuminemia ($p=0.002$), presence of nephrolithiasis/nephrocalcinosis ($p=0.021$), parathyroid hormone level 6 months after primary surgery ($p<0.05$), pT3 stage TNM ($p=0.007$), nuclear expression of parafibromin in tumor tissue ($p<0.05$). We did not reveal any associations between disease recurrence and sex, age, volume of surgical treatment, germline mutation in the *CDC73*, parafibromin expression and Ki-67 in tumor tissue.

Conclusion. Our study revealed several factors of poor prognosis, allowing to identify a risk group for recurrence, which can contribute to active dynamic monitoring and timely treatment.

Keywords: primary hyperparathyroidism, parathyroid cancer, disease-free survival, diagnostics

For citation: Kim EI, Eremkina AK, Elfimova AR, Mokrysheva NG. Search for clinical, genetic, morphological and immunohistochemical predictors of parathyroid cancer recurrence. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):958–967.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202872

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ким Екатерина Игоревна – врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена. E-mail: kat-alex2007@mail.ru

Еремкина Анна Константиновна – канд. мед. наук, зав. отделением патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена

[✉]Ekaterina I. Kim. E-mail: kat-alex2007@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7879-8495

Anna K. Eremkina. ORCID: 0000-0001-6667-062X

Введение

Рак околощитовидных желез (РОЩЖ) – одно из самых редких злокачественных новообразований, которое выявляется в 0,005% всех случаев, что составляет в среднем <1% случаев первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) [1]. Однако в азиатской популяции частота выше и может достигать 8,1% [2]. РОЩЖ является преимущественно спорадическим заболеванием, реже носит наследственный характер. Несмотря на относительно высокую общую выживаемость (ОВ) пациентов с РОЩЖ вследствие индолентного течения, частота рецидивов опухоли после оперативного лечения (ОЛ) составляет примерно 40–60% [3–5]. По данным европейского регистра RARECARE за 1978–2002 гг. [6] и исследования, проведенного С. Sadler и соавт. (2014 г.) [7], 5-летняя ОВ при РОЩЖ составляет около 80%.

Согласно данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results – Эпиднадзор, эпидемиология и конечные результаты) за 1988–2003 гг. [8], шведского регистра [9] и Национальной базы данных о раке [10] 10-летняя ОВ составляет 49,1–70%. Как правило, тяжесть состояния и смертность связаны не с опухолевой прогрессией, а с выраженной гиперкальциемией.

Исследователи предпринимали попытки идентификации факторов неблагоприятного прогноза (НП), в том числе рецидива РОЩЖ, которые описаны в литературе и включают демографические (мужской пол, возраст >65 лет), клинические (кальций сыворотки >3,7 ммоль/л), генетические (наличие мутации в гене *CDC73*), морфологические (наличие сосудистой инвазии) [11] и иммуногистохимические (ИГХ) характеристики (снижение экспрессии *CASR*, потеря парафибромина) [12]. Существуют противоречивые данные о роли объема первичного хирургического вмешательства [3, 13], а также о влиянии метастазов в лимфатических узлах на смертность [3]. Тем не менее результаты исследований, посвященных изучению факторов НП, противоречивы, включают небольшие выборки пациентов и основаны на ретроспективном анализе.

Цель исследования – определить предикторы рецидива РОЩЖ на основании анализа клинико-anamnestических и генетических данных, морфологических и ИГХ-характеристик опухоли.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование.

Место проведения

На всех этапах работы набор пациентов проводили на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Источники случаев

Осуществляли анализ как электронных историй болезни базы ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и бумажных версий за 2004–2023 гг.

Условия проведения

В исследование включали пациентов с верифицированным РОЩЖ после пересмотра препаратов опытным патоморфологом, который специализируется на патологии эндокринных органов (ЭО). Согласно критериям соответствия все больные разделены на 2 группы.

Критерии включения

А. Группа ремиссии ПГПТ после первичного хирургического удаления РОЩЖ (группа 1).

Пол: мужчины и женщины.

Возраст: 18 лет и старше.

Наличие ремиссии ПГПТ после первичного хирургического удаления РОЩЖ.

Б. Группа рецидива (группа 2).

Пол: мужчины и женщины.

Возраст: 18 лет и старше.

Наличие рецидива ПГПТ после первичного хирургического удаления РОЩЖ.

Критерий исключения для обеих групп – наличие персистенции после операции.

Метод получения выборки – сплошной.

Диагноз РОЩЖ ставили согласно классификации опухолей ЭО Всемирной организации здравоохранения за 2017/2022 г. при наличии достоверных признаков инвазии, в частности сосудистой и/или лимфатической, и/или периневральной, и/или в соседние структуры/органы, а также подтвержденных метастазов.

Диагноз рецидива ПГПТ ставили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [14] при сочетании гиперкальциемии и повышенного уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), а также при сочетании нормокальциемии и повышенного ПТГ в случае исключения вторичного гиперпаратиреоза.

Анализируемые показатели

- Лабораторные данные на момент манифестации ПГПТ. Определяли кальций общий (Са общ.), кальций ионизированный (Са ион.), скорректированный по альбумину кальций (Са скорр.) рассчитывали по формуле: Са общ. сыворотки (мг/дл) - 0,8 × [сывороточный альбумин (г/дл) - 4,0]; фосфор (Р), щелочную фосфатазу (ЩФ), креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ (расчетная СКФ по СКД-ЕРІ), ПТГ (интактный ПТГ - иПТГ), кальций в суточной моче. Послеоперационные и данные динамического наблюдения.
- Ультразвуковые характеристики – объем ОЩЖ $[V (см^3) = (A \times B \times C) \times 0,49]$, наибольший диаметр, мм.
- Наличие осложнений ПГПТ.
- Наличие герминальной мутации в гене *CDC73*.
- Морфологические критерии РОЩЖ согласно классификации опухолей ЭО Всемирной организации здравоохранения за 2017/2022 г., стадия по TNM-классификации (Tumor, Nodus, Metastasis) злокачественных новообразований согласно Американскому объеди-

Информация об авторах / Information about the authors

Елфимова Алина Ринатовна – врач-статистик отд. цифровой трансформации

Alina R. Elfimova. ORCID: 0000-0001-6935-3187

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. персонализированной и трансляционной медицины, дир.

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0002-9717-9742

Таблица 1. Характеристика первичных антител, использованных для ИГХ-исследования**Table 1. Characterisation of primary antibodies used for the IHC study**

Маркер	Клон	Производитель	Разведение	Контроль внутренний	Контроль внешний
ПТГ	MRQ-31	Cell Marque, США	1:100	Ткань ОЩЖ	–
Ki-67	MIB-1	DAKO, Дания	1:100	–	Лимфатический узел
Парафибромин	2H1	Santa Cruz Biotechnology, inc, США	1:50	Эндотелий сосудов и клетки стромы	–

ненному комитету по борьбе с раком 2017 г. (American Joint Committee on Cancer 2017 – AJCC 2017).

6. ИГХ-характеристики – экспрессия ПТГ, парафибромина, индекс пролиферативной активности Ki-67 в ткани первичной опухоли.

Методы исследований

Определение Са общ., Р, ШФ сыворотки крови, суточной кальциурии у пациентов, обследованных в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, проводили на биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США), а иПТГ – на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Данные по используемым анализаторам в других учреждениях отсутствовали.

Диагноз остеопороза ставили по результатам двойной рентгеновской абсорбциометрии (Lunar iDXA, GE Health), а также при наличии низкоэнергетических переломов, по результатам рентгенографии (Axiom R200, Siemens). Наличие нефрокальциноза/нефролитиаза подтверждали присутствием в анамнезе почечных колик, камней в почках и/или результатами ультразвукового исследования (УЗИ) или компьютерной томографии почек. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) диагностировано по результатам эзофагогастродуоденоскопии, фиброзно-кистозный остейт устанавливали при наличии признаков бурых опухолей по данным лучевых методов диагностики, таких как компьютерная томография, рентгенография. УЗИ почек и ОЩЖ проводили на аппаратах Voluson E8 датчиками RAB 6-D, C1-5 (GE Healthcare, США) или Aplio 500 датчиком 6C1 (Toshiba, Япония).

Генетическое исследование осуществляли методом массового параллельного секвенирования на платформе Illumina методом парно-концевого чтения.

Приготовление гистологических препаратов проводили по стандартной методике. ИГХ-исследование осуществляли на срезах ткани толщиной 3 мкм, помещенных на полилизиновые стекла (Leica, Германия) и инкубированных в термостате при температуре 37°C в течение 12 ч. ИГХ-исследование проводили на полностью автоматизированном иммуногистостейнере (Leica Bond III, Германия) с использованием безбиотиновой полимерной системы Bond Polymer Refine Detection System (табл. 1).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили в программном пакете Statistica 13 (TIBCO Software Inc., США, 2017 г.), а также с помощью языка программирования Python 3.11 (Python Software Foundation). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде медианы [Q1; Q3], а описательная статистика качественных показателей – абсолютными и отно-

сительными частотами в виде абс. (%). В связи с тем что данные были неполными, для каждого показателя представлено количество доступных наблюдений (*n*).

Для выявления статистически значимых независимых переменных для прогнозирования рецидива РОЩЖ использовали логранк-тест. Расчет проводили для групп с числом значений не менее 3. Количественные данные представляли в виде бинарных переменных путем разделения их по медиане или по литературным данным. С целью анализа безрецидивной выживаемости (БРВ) использовали метод Каплана–Мейера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Для множественных сравнений применяли поправку Бонферрони (P_0) путем коррекции критического уровня значимости на количество проверяемых гипотез. Рассчитанные уровни значимости приведены в комментариях к таблицам с результатами.

Результаты

В исследование вошли 85 пациентов с подтвержденным диагнозом РОЩЖ. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 54 года [40; 62], соотношение по полу – 1:3 (25% – мужчины, 75% – женщины). ОВ составила: 5-летняя – 78%, 10-летняя – 68%, тогда как БРВ – 64 и 43% соответственно.

Согласно критериям соответствия все пациенты разделены на 2 группы: с ремиссией ($n=61$) и рецидивом заболевания – РЗ ($n=19$). Описательная статистика каждой группы представлена в табл. 2, 3.

К основным морфологическим критериям, позволившим поставить диагноз РОЩЖ, относились: капсулярная инвазия – в 79% (44/56) и 80% (12/15) случаев, сосудистая инвазия – в 77% (47/61) и 81% (13/16), инвазия в окружающую жировую клетчатку – в 53% (32/60) и 73% (11/15) соответственно. В группе ремиссии ($n=60$) стадия pT1 по TNM-классификации согласно AJCC 2017 устанавливалась в 72% ($n=43$), pT2 – в 25% ($n=15$), pT3 – в 3% ($n=2$), pT4 – в 0% случаев. В группе рецидива ($n=19$) стадия pT1 устанавливалась в 58% ($n=11$), pT2 – в 16% ($n=3$), pT3 – в 11% ($n=2$), pT4 – в 16% ($n=3$) случаев. РОЩЖ сочетался с папиллярным раком щитовидной железы у пациентов с ремиссией РОЩЖ в 8% (5/59) случаев, а у лиц с рецидивом РОЩЖ – в 6% (1/18). ИГХ-характеристика опухолей представлена в табл. 3.

Далее нами проведен логранк-тест для выявления статистически значимых независимых переменных для прогнозирования рецидива РОЩЖ. Среди клинических параметров выявлена статистически значимая ассоциация РЗ только с уровнем Са общ. ($p<0,001$); табл. 4. На уровне статистической тенденции установлена ассоциация рецидива с уровнем Са скорр. ($p=0,002$), наличием нефролитиаза/нефрокальциноза ($p=0,021$), уровнем ПТГ через 6 мес после первичной операции ($p<0,05$). Среди морфологических маркеров (табл. 5) статистическая значимая ассоциация

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ремиссией и рецидивом РОШЖ**Table 2. Clinical characteristics of patients with remission and recurrence of PC**

Признак		Ремиссия		Рецидив	
		n	медиана [Q1; Q3] / абс. (%)	n	медиана [Q1; Q3] / абс. (%)
Пол	Мужской	61	16 (26)	19	4 (21)
	Женский		45 (74)		15 (79)
Возраст на момент постановки диагноза, лет		61	54 [44; 61]	19	54 [33; 60]
<i>Минеральный обмен</i>					
Время наблюдения, мес		61	26 [12; 49]	19	74 [49; 109]
ПТГ, пг/мл (15–65)		57	1034,0 [358,4; 1772,0]	18	1011,5 [740,2; 1641,5]
Са общ., ммоль/л (2,15–2,55)		54	3,09 [2,84; 3,50]	17	3,74 [3,36; 4,10]
Са скорр., ммоль/л (2,15–2,55)		48	3,02 [2,82; 3,46]	14	3,62 [3,36; 4,13]
Са ион., ммоль/л (1,03–1,29)		39	1,54 [1,33; 1,66]	12	1,69 [1,55; 1,81]
P, ммоль/л (0,74–1,5)		44	0,81 [0,68; 1,08]	14	0,71 [0,64; 0,91]
ЩФ, Ед/л (40–150)		35	213 [130; 616]	11	262 [182; 594]
Са в суточной моче, ммоль/сут (2,5–8)		15	9,90 [5,76; 12,82]	4	10,2; 2,08; 13,84; 9,42
<i>Осложнения ППТ</i>					
Снижение СКФ < 60		58	27 (47)	19	9 (47)
Гиперкальциемический криз		60	2 (3)	19	4 (21)
Нефролитиаз/Нефрокальциноз		57	31 (54)	19	15 (79)
Остеопороз на момент постановки диагноза		56	33 (59)	19	17 (89)
Фиброзно-кистозный остеоит		51	15 (29)	16	10 (62)
Язвенное поражение ЖКТ		51	5 (10)	12	4 (33)
<i>Данные топической диагностики (УЗИ)</i>					
Наибольший диаметр образования ОЩЖ, мм		61	34 [25; 42]	15	33 [31; 35]
Объем образования ОЩЖ, см ³		61	6,3 [3,0; 16,1]	15	8,3 [4,3; 11,3]
<i>Объем ОЛ</i>					
Объем хирургического лечения	Селективная ПТЭ	61	28 (46)	19	10 (53)
	En-bloc		28 (46)		9 (47)
	Другое		5 (8)		0 (0)
Лимфодиссекция	Не проводилась	61	52 (85)	19	17 (89)
	Центральная		9 (15)		1 (5,3)
	Боковая		0 (0)		1 (5,3)
<i>Послеоперационные лабораторные показатели</i>					
ПТГ через 15 мин, пг/мл		19	93,00 [42,56; 203,50]	4	130; 210; 140; 107
Дельта ПТГ через 15 мин, %		19	91 [87; 92]	4	85; 92; 92; 90
ПТГ через сутки, пг/мл		43	22,77 [14,48; 72,45]	7	12,28 [10,25; 21,50]
Са общ. через сутки, ммоль/л		47	2,15 [2,00; 2,39]	8	2,37 [2,22; 2,42]
Са ион. через сутки, ммоль/л		42	1,07 [0,99; 1,16]	5	1,25; 1,14; 1,57; 0,68; 1,23

выявлена для стадии pT4 ($p < 0,001$) по TNM-классификации согласно AJCC 2017, а взаимосвязь на уровне статистической тенденции – для наличия инвазии в окружающие органы – pT3 ($p = 0,007$), экспрессии парафибромина в ткани опухоли ($p < 0,05$). Важно отметить, что связи РЗ с полом, возрастом, объемом хирургического лечения, наличием герминальной мутации в гене *CDC73*, экспрессией парафибромина в ткани опухоли и Ki-67 не получено.

Для параметров, продемонстрировавших статистически значимую ассоциацию, а также связь на уровне статисти-

ческой тенденции с РЗ построены графики функции БРВ с помощью метода Каплана–Мейера. При анализе доли рецидивов у пациентов в зависимости от уровней Са общ. (рис. 1) и Са скорр. (рис. 2) продемонстрировано, что рецидивы регистрируются только у больных с высокими уровнями кальция. При этом отмечается низкая 10-летняя БРВ – 21% (рецидив – у 17 пациентов) и 29% (рецидив – у 14 человек) у больных с уровнями выше медианы для Са общ. $\geq 3,3$ ммоль/л и Са скорр. $\geq 3,22$ ммоль/л соответственно. У больных с наличием (15/44, 33%) и отсутствием

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ремиссией и рецидивом РОШЖ (Окончание)**Table 2. Clinical characteristics of patients with remission and recurrence of PC (End)**

Признак	Ремиссия		Рецидив	
	n	медиана [Q1; Q3] / абс. (%)	n	медиана [Q1; Q3] / абс. (%)
<i>Лабораторные данные динамического наблюдения</i>				
ПТГ через 6 мес, пг/мл	22	48,85 [33,00; 104,47]	6	166,00 [64,25; 363,00]
Са общ. через 6 мес, ммоль/л	20	2,29 [2,21; 2,44]	5	2,41; 3,55; 3,17; 2,72; 2,29
Са ион. через 6 мес, ммоль/л	11	1,10 [1,05; 1,23]	3	1,13; 1,6; 1,27
Са скорр. через 6 мес, ммоль/л	15	2,20 [2,16; 2,29]	1	3,09
ПТГ через 12 мес, пг/мл	23	48,96 [35,02; 71,50]	3	51; 65; 2170
Са общ. через 12 мес, ммоль/л	24	2,34 [2,22; 2,44]	3	1,97; 2,27; 4,0
Са ион. через 12 мес, ммоль/л	17	1,11 [1,07; 1,20]	2	0,94; 1,1
Са скорр. через 12 мес, ммоль/л	16	2,23 [2,21; 2,30]	0	–
<i>Результаты генетического исследования</i>				
Наличие герминальной мутации в гене <i>CDC73</i>	32	2 (6)	13	4 (31)

Таблица 3. ИГХ-характеристика пациентов с ремиссией и рецидивом РОШЖ**Table 3. IHC characteristics of patients with remission and relapse of the parathyroid cancer**

Признак	Ремиссия		Рецидив	
	n	медиана [Q1; Q3] / абс. (%)	n	медиана [Q1; Q3] / абс. (%)
Ki-67, %	48	5 [2; 8]	15	8 [5; 15]
Парафибромин	31	Есть	20 (65)	4 (36)
		Утрата	8 (26)	7 (64)
		Очаговая	3 (10)	0 (0)
Экспрессия ПТГ	46	Слабая	3 (7)	1 (7)
		Умеренная	16 (35)	7 (50)
		Выраженная	27 (59)	6 (43)

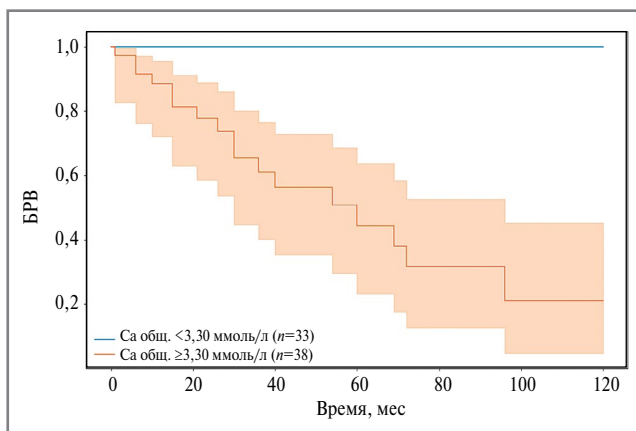
**Рис. 1. БРВ пациентов с РОШЖ в зависимости от уровня Са общ.**

Fig. 1. Recurrence-free survival (RFS) of patients with PC according to total calcium level.

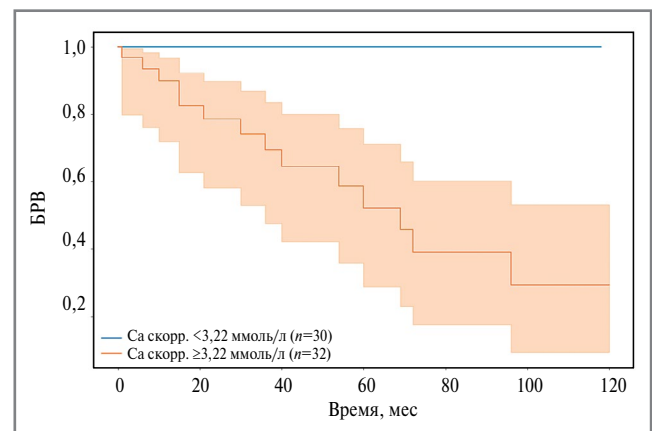
**Рис. 2. БРВ пациентов с РОШЖ в зависимости от уровня Са скорр.**

Fig. 2. RFS of patients with PC according to Ca corr. level.

(4/30, 13%) нефролитиаза/нефрокальциноза отмечено выраженное расхождение функций БРВ, начиная с 3 лет наблюдения после паратиреоидэктомии (ПТЭ); **рис. 3.** Через 2 года после ПТЭ наблюдается увеличение частоты рецидивов у

пациентов с потерей ядерной экспрессии парафибромина в ткани опухоли (**рис. 4**). Увеличение частоты рецидивов через полгода после операции при наличии инвазии в окружающие органы продемонстрировано на **рис. 5.** Рецидивы у обследо-

Таблица 4. Анализ связи клинических характеристик с развитием рецидива РОЩЖ**Table 4. Analysis of clinical characteristics associated with the recurrence of PC**

Признак	Количество наблюдений	Рецидивы в группе с отсутствием фактора		Рецидивы в группе с наличием фактора		p, логранк-тест	
		n	абс. (%)	n	абс. (%)		
Мужской пол	61 ц. + 19 не ц.	60	15(25)	20	4 (20)	0,753	
Возраст на момент постановки диагноза ≥ 54 года	61 ц. + 19 не ц.	39	9 (23)	41	10 (24)	0,479	
<i>Минеральный обмен</i>							
ПТГ ≥ 1034 пг/мл	57 ц. + 18 не ц.	37	9 (24)	38	9 (24)	0,526	
Са общ. $\geq 3,30$ ммоль/л	54 ц. + 17 не ц.	33	0 (0)	38	17 (45)	<0,001	
Са скорр. $\geq 3,22$ ммоль/л (2,15–2,55)	48 ц. + 14 не ц.	30	0 (0)	32	14 (44)	0,002	
Са ион. $\geq 1,56$ ммоль/л	39 ц. + 12 не ц.	25	4 (16)	26	8 (31)	0,226	
P $\geq 0,80$ ммоль/л	44 ц. + 14 не ц.	29	9 (31)	29	5 (17)	0,119	
ЩФ ≥ 236 Ед/л	35 ц. + 11 не ц.	23	3 (13)	23	8 (35)	0,246	
Са в суточной моче $\geq 9,90$ ммоль/сут	15 ц. + 4 не ц.	9	2 (22)	10	2 (20)	0,935	
<i>Осложнения ППТ</i>							
Снижение СКФ < 60	58 ц. + 19 не ц.	41	10 (24)	36	9 (25)	0,637	
Гиперкальциемический криз	60 ц. + 19 не ц.	73	15 (21)	6	4 (67)	0,296	
Нефролитиаз/Нефрокальциноз	57 ц. + 19 не ц.	30	4 (13)	46	15 (33)	0,021	
Остеопороз на момент постановки диагноза	56 ц. + 19 не ц.	25	2 (8)	50	17 (34)	0,118	
Фиброзно-кистозный остеоит	51 ц. + 16 не ц.	42	6 (14)	25	10 (40)	0,058	
Язвенное поражение ЖКТ	51 ц. + 12 не ц.	54	8 (15)	9	4 (44)	0,413	
<i>Данные топической диагностики по УЗИ</i>							
Наибольший диаметр образования ОЩЖ ≥ 33 мм	61 ц. + 15 не ц.	35	7 (20)	41	8 (20)	0,908	
Объем образования ОЩЖ $\geq 6,7$ см ³	61 ц. + 15 не ц.	38	6 (16)	38	9 (24)	0,139	
<i>Объем ОЛ</i>							
Объем хирургического лечения	Селективная ПТЭ	61 ц. + 19 не ц.	42	9 (21)	38	10 (26)	0,604
	En-блос	61 ц. + 19 не ц.	43	10 (23)	37	9 (24)	0,864
	Другое	61 ц. + 19 не ц.	75	19 (25)	5	0 (0)	0,367
Лимфодиссекция	Не проводилась	61 ц. + 19 не ц.	11	2 (18)	69	17 (25)	0,882
	Центральная	61 ц. + 19 не ц.	70	18 (26)	10	1 (10)	0,395
	Боковая	61 ц. + 19 не ц. *	79	18 (23)	1	1 (100)	–

ванных со стадиями pT3, pT4 наблюдаются в первые 2 года, а со стадией pT2 – в первые 6 лет, в то время как 10-летняя БРВ у пациентов со стадией pT1 составила 52%. У пациентов с уровнем иПТГ $\geq 56,95$ пг/мл через 6 мес наблюдается расхождение функций БРВ уже сразу после операции (рис. 6).

Обсуждение

В общей выборке пациентов медиана возраста на момент постановки диагноза составила 54 года [40; 62], что соотносится с данными мировой литературы [8], женский пол преобладал над мужским (1:3), хотя согласно результатам большинства исследований РОЩЖ выявляется с одинаковой частотой у лиц обоих полов [7, 8].

ОВ составила: 5-летняя – 78%, 10-летняя – 68%, что согласуется с данными других исследований, в которых диапазон варьирует в пределах 60–93% и 49,1–77 %, соответственно [10, 15, 16], а БРВ – 64 и 43% соответственно. Рецидив РОЩЖ возник в 23,8% случаев, что не противоре-

чит опубликованным ранее в литературе данным, где 5-летняя БРВ составляла 36–71%, а 10-летняя – 32–43% [17, 18]. Тем не менее описаны случаи возникновения рецидива вплоть до 15–20 лет после первичного хирургического вмешательства [19], поэтому многие специалисты рекомендуют пожизненное динамическое наблюдение.

A. Silva-Figueroa и соавт. (2017 г.) выдвинули в качестве факторов НП такие показатели, как возраст (> 65 лет), уровень кальция ($> 3,7$ ммоль/л) и сосудистую инвазию, на основании чего предложили систему стратификации риска пациентов [11]. В исследовании русской популяции Ю.А. Крупиновой и соавт. [20], включившем 17 больных с рецидивом РОЩЖ и 33 пациента с ремиссией, проводили анализ демографических, лабораторных, клинических и морфологических характеристик, по результатам которого статистических значимых ассоциаций с рецидивом не выявлено, однако отмечена статистическая тенденция к различиям по предоперационному уровню иПТГ ($p=0,023$).

Таблица 4. Анализ связи клинических характеристик с развитием рецидива РОШЖ (Окончание)**Table 4. Analysis of clinical characteristics associated with the recurrence of PC (End)**

Признак	Количество наблюдений	Рецидивы в группе с отсутствием фактора		Рецидивы в группе с наличием фактора		p, логранк-тест
		n	абс. (%)	n	абс. (%)	
<i>Лабораторные данные динамического наблюдения</i>						
ПТГ через 15 мин ≥ 105 пг/мл	19 ц. + 4 не ц.	11	0 (0)	12	4 (33)	0,140
Дельта ПТГ через 15 мин $\geq 91\%$	19 ц. + 4 не ц.	11	2 (18)	12	2 (17)	0,902
ПТГ через сутки $\geq 20,30$ пг/мл	43 ц. + 7 не ц.	25	5 (20)	25	2 (8)	0,239
Са общ. через сутки $\geq 2,19$ ммоль/л	47 ц. + 8 не ц.	27	2 (7)	28	6 (21)	0,123
Са ион. через сутки $\geq 1,09$ ммоль/л	42 ц. + 5 не ц.	23	1 (4)	24	4 (17)	0,128
ПТГ через 6 мес $\geq 56,95$ пг/мл	22 ц. + 6 не ц.	14	1 (7)	14	5 (36)	0,023
Са общ. через 6 мес $\geq 2,32$ ммоль/л	20 ц. + 5 не ц.	12	1 (8)	13	4 (31)	0,458
Са ион. через 6 мес $\geq 1,13$ ммоль/л	11 ц. + 3 не ц.	6	0 (0)	8	3 (38)	0,221
Са-скорр. на альбумин через 6 мес $\geq 2,21$ ммоль/л	15 ц. + 1 не ц.	8	0 (0)	8	1 (12)	0,317
ПТГ через 12 мес ≥ 52 пг/мл	23 ц. + 3 не ц.	13	1 (8)	13	2 (15)	0,369
Са общ. через 12 мес $\geq 2,33$ ммоль/л	24 ц. + 3 не ц.	13	2 (15)	14	1 (7)	0,528
Са ион. через 12 мес $\geq 1,10$ ммоль/л	17 ц. + 2 не ц.	9	1 (11)	10	1 (10)	0,937
Са-скорр. на альбумин через 12 мес $\geq 2,23$ ммоль/л	16 ц. + 0 не ц.	8	0 (0)	8	0 (0)	-
<i>Результаты генетического исследования</i>						
Наличие герминальной мутации в гене <i>CDC73</i>	32 ц. + 13 не ц.	39	9 (23)	6	4 (67)	0,075

Примечание. Здесь и далее в табл. 5: поправка Бонферрони $P_0=0,05/50=0,001$; ц. – полные, не ц. – не полные.

Таблица 5. Анализ связи морфологических и ИГХ-характеристик пациентов с рецидивом РОШЖ**Table 5. Analysis of association between morphological and IHC characteristics of patients with PC recurrence**

Признак	Количество наблюдений	Рецидивы в группе с отсутствием фактора		Рецидивы в группе с наличием фактора		p, логранк-тест	
		n	абс. (%)	n	абс. (%)		
<i>Морфологические признаки</i>							
Капсульная инвазия	56 ц. + 15 не ц.	15	3 (20)	56	12 (21)	0,783	
Сосудистая инвазия	61 ц. + 16 не ц.	17	3 (18)	60	13 (22)	0,639	
Инвазия в окружающую жировую клетчатку	60 ц. + 15 не ц.	32	4 (12)	43	11 (26)	0,629	
Стадия TNM согласно AJCC 2017	T1	60 ц. + 19 не ц.	25	8 (32)	54	11 (20)	0,048
	T2	60 ц. + 19 не ц.	54	11 (20)	18	3 (17)	0,720
	T3	60 ц. + 19 не ц.	72	14 (19)	4	2 (50)	0,007
	T4	60 ц. + 19 не ц.	76	16 (21)	3	3 (100)	<0,001
Сочетание с папиллярным раком щитовидной железы	59 ц. + 18 не ц.	71	17 (24)	6	1 (17)	0,614	
<i>ИГХ-характеристика</i>							
Ki-67 $\geq 5\%$	48 ц. + 15 не ц.	28	4 (14)	35	11 (31)	0,463	
Парафибромин	Есть	31 ц. + 11 не ц.	18	7 (39)	24	4 (17)	0,013
	Утрата	31 ц. + 11 не ц.	27	4 (15)	15	7 (47)	0,012
	Очаговая	31 ц. + 11 не ц.	39	11 (28)	3	0 (0)	0,866
Экспрессия ПТГ	Слабая	46 ц. + 14 не ц.	56	13 (23)	4	1 (25)	0,527
	Умеренная	46 ц. + 14 не ц.	4	1 (25)	23	7 (30)	0,976
	Выраженная	46 ц. + 14 не ц.	27	8 (30)	33	6 (18)	0,086

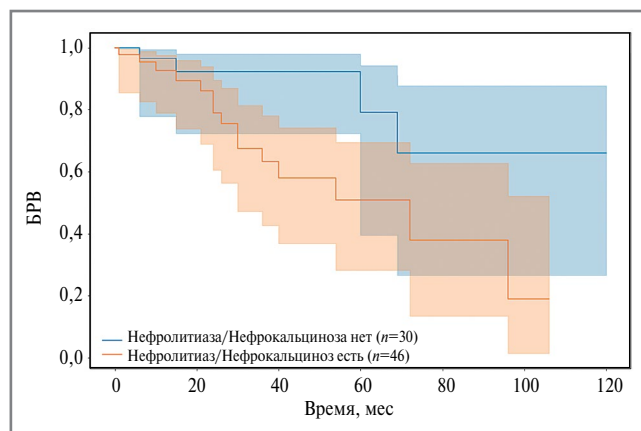


Рис. 3. БРВ пациентов с РОШЖ в зависимости от наличия нефролитиаза/нефрокальциноза.

Fig. 3. RFS of patients with PC according to the presence of nephrolithiasis/nephrocalcinosis.

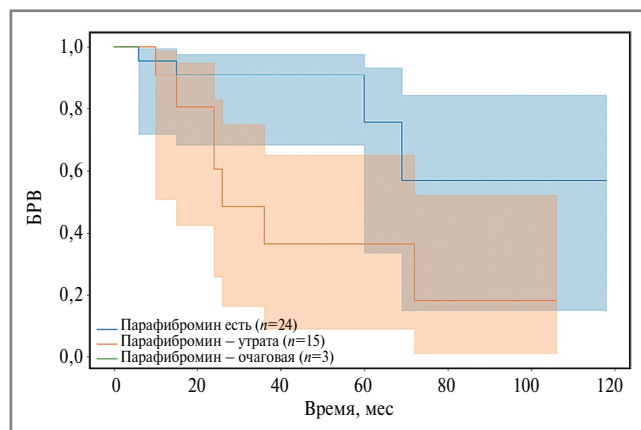


Рис. 4. БРВ пациентов с РОШЖ в зависимости от экспрессии парафибромина в опухоли.

Fig. 4. RFS of patients with PC according to the expression of parafibromin in the tumor.

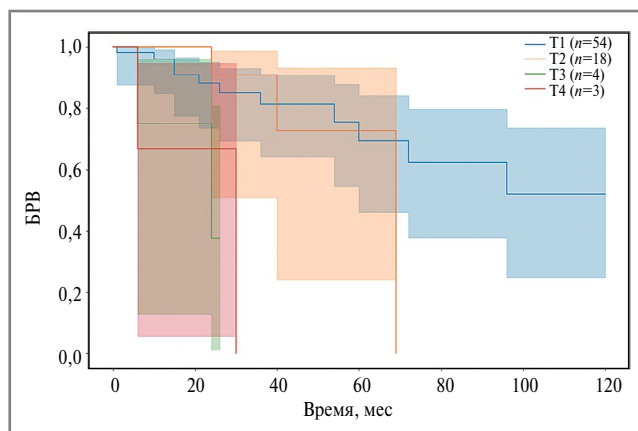


Рис. 5. БРВ пациентов с РОШЖ в зависимости от стадии pTNM согласно AJCC 2017.

Fig. 5. RFS of patients with PC according to the pTNM stage (AJCC 2017).

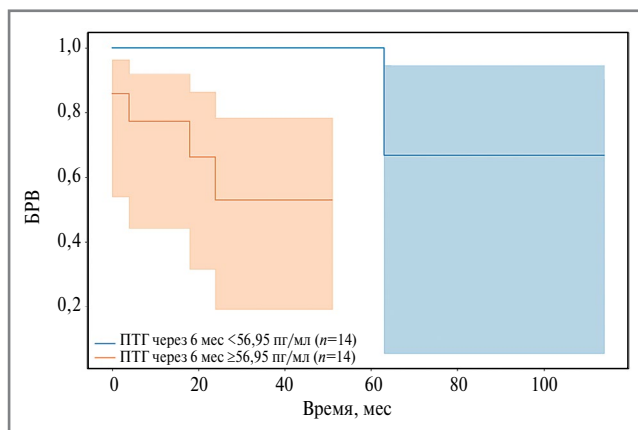


Рис. 6. БРВ пациентов с РОШЖ в зависимости от уровня ПТГ через 6 мес после первичной операции.

Fig. 6. RFS of patients with PC according to PTH level 6 months post-primary surgery.

Что же касается изучения связи размера опухоли с прогнозом, то получены противоречивые результаты: по данным реестра SEER 1973–2014 гг. размер опухоли >3 см был связан с худшей ОВ при РОШЖ согласно результатам одномерного и многомерного анализа ($p=0,011$) [21]. Согласно Национальной базе данных по раку в 1985–2006 гг. [22] размер опухоли >4 см ассоциировали со снижением ОВ ($p=0,0002$), в то время как при анализе за 1985–1995 гг. размер не влиял на прогноз [10]. По результатам проведенного нами сравнительного анализа групп ремиссии ($n=61$) и рецидива ($n=19$) с помощью логранк-теста выявлена связь рецидива РОШЖ с уровнем Са общ. до хирургического лечения ($p<0,001$), стадией pT4 ($p<0,001$) по TNM-классификации согласно AJCC 2017, что согласуется с данными других исследователей [11, 23]. Среди перечисленных характеристик только уровень Са общ. был ассоциирован с БРВ ($p<0,001$): отмечены низкие показатели 10-летней ОВ – 21 и 29% среди пациентов с Са общ. $\geq 3,3$ ммоль/л и Са скорр. $\geq 3,22$ ммоль/л соответственно. Вероятно, это можно объяснить тем, что именно выраженная гиперкальциемия наиболее негативно влияет на органы-мишени и, как следствие, ассоциирована с развитием жизнеугрожаю-

щих состояний. Мы не получили данных по взаимосвязи РЗ с максимальным диаметром первичной опухоли согласно топическим методам обследования.

В некоторых исследованиях сообщалось об улучшении исходов при расширенных оперативных вмешательствах (резекция en bloc) [24–26], в то время как в других не показаны различия [22, 27, 28], что соотносится с нашими результатами, т.к. мы также не обнаружили значимой связи между объемом оперативного вмешательства, риском рецидива, а также БРВ.

В исследовании F. Cetani и соавт. (2013 г.), в которое вошли 35 пациентов, проводили анализ связи наличия мутации в гене *CDC73*, экспрессии парафибромина с рецидивом и/или метастазированием РОШЖ. Показано, что наличие мутации в гене *CDC73* (92,3%; $p=0,049$) и потеря экспрессии парафибромина (94,1%; $p=0,0017$) отрицательно влияли на прогноз [29]. Y. Hu и соавт. (2019 г.) также отметили, что утрата экспрессии парафибромина коррелирует с более высоким риском рецидива и метастазирования [30]. В нашей работе экспрессия парафибромина по результатам ИГХ-исследования ($p=0,012$) имела связь с риском рецидива только на уровне статистической тенден-

ции, а высокий Ki-67 (>5%) не влиял на рецидив и риски метастазирования, что расходится с результатами M. Iihara и соавт. (n=29) [24]. Не исключено, что различные результаты могут быть связаны с объемом выборок пациентов, субъективным выбором очагов с наибольшей пролиферацией («горячих точек») и ручным подсчетом позитивных клеток.

Что же касается послеоперационных лабораторных данных, то ассоциацией с рецидивом на уровне статистической тенденции обладал лишь уровень ПТГ через 6 мес ($p < 0,05$). В исследовании F. Magnabosco и соавт. (2023 г.) медианы уровня ПТГ через 6 и 24 мес были выше в группе с рецидивирующим/персистирующим течением заболевания, однако разница также не являлась статистически значимой ($p = 0,08$) [31].

Расхождения в результатах исследований по поиску факторов НП РОЩЖ могут быть обусловлены рядом ограничений, что применимо и к нашему исследованию. К ним можно отнести ретроспективный характер сбора данных, пропущенные данные по ряду параметров, частичное выполнение обследования в других учреждениях с различным лабораторно-инструментальным оснащением, ограниченное время наблюдения за пациентами, разные временные промежутки между динамическими визитами больных. Ввиду орфанности заболевания, число пациентов с РОЩЖ как правило ограничено, что не позволяет в полной мере экстраполировать полученные результаты на общую популяцию.

К преимуществам приведенного исследования можно отнести стандартизированный подход к диагностике ремиссии, рецидива и персистенции ППТ, пересмотр гистологических материалов опытными патоморфологами специализированного учреждения.

Заключение

В исследовании проанализирован широкий спектр показателей в отношении НП заболевания. В результате анализа установлено, что более высокий уровень Са общ. (>3,3 ммоль/л), стадия pT4 по TNM-классификации согласно AJCC 2017 ассоциированы с рецидивом РОЩЖ. Определение факторов НП течения заболевания необходимо для выбора оптимальной лечебной стратегии, в том числе

для определения целесообразности применения адъювантных методов и дальнейшего наблюдения за пациентом.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках гранта Научного центра мирового уровня (соглашение №075-15-2022-310).

Funding source. The study was conducted within the framework of a grant from the World-Class Scientific Center (agreement №075-15-2022-310).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (протокол №26 от 22.12.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Center (protocol №26 dated 22.12.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БРВ – безрецидивная выживаемость
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИГХ-исследование – иммуногистохимическое исследование
ИГХ-характеристика – иммуногистохимическая характеристика
иПТГ – интактный паратиреоидный гормон
НП – неблагоприятный прогноз
ОВ – общая выживаемость
ОЛ – оперативное лечение
ОЩЖ – околощитовидные железы
ППТ – первичный гиперпаратиреоз
ПТГ – паратиреоидный гормон
ПТЭ – паратиреоидэктомия
РЗ – рецидив заболевания

РОЩЖ – рак околощитовидных желез
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭО – эндокринные органы
AJCC 2017 (American Joint Committee on Cancer 2017 г.) – Американский объединенный комитет по борьбе с раком 2017 г.
Са ион. – кальций ионизированный
Са общ. – кальций общий
Са скорр. – скорректированный по альбумину кальций
Ki-67 – индекс пролиферативной активности
P – фосфор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8):2156-74. DOI:10.1245/s10434-010-1003-6
2. Xue S, Chen H, Lv C, et al. Preoperative diagnosis and prognosis in 40 Parathyroid Carcinoma Patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(1):29-36. DOI:10.1111/cen.13055
3. Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, et al. Parathyroid cancer: An update. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102012. DOI:10.1016/j.ctrv.2020.102012
4. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck.* 2004;26(8):716-26. DOI:10.1002/hed.20049

5. Iacobone M, Lumachi F, Favia G. Up-to-date on parathyroid carcinoma: analysis of an experience of 19 cases. *J Surg Oncol*. 2004;88(4):223-8. DOI:10.1002/jso.20152
6. Van der Zwan JM, Mallone S, van Dijk B, et al. Carcinoma of endocrine organs: results of the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2012;48(13):1923-31. DOI:10.1016/j.ejca.2012.01.029
7. Sadler C, Gow KW, Beierle EA, et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery*. 2014;156(6):1622-9. DOI:10.1016/j.surg.2014.08.069
8. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*. 2007;109(9):1736-41. DOI:10.1002/cncr.22599
9. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg*. 1992;16(4):724-31. DOI:10.1007/BF02067369
10. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. 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;86(3):538-44. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3:0.co;2-k
11. Silva-Figueroa AM, Hess KR, Williams MD, et al. Prognostic Scoring System to Risk Stratify Parathyroid Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2017;S1072-7515(17)30179-5. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.01.060
12. Witteveen JE, Hamdy NA, Dekkers OM, et al. Downregulation of CASR expression and global loss of parafibromin staining are strong negative determinants of prognosis in parathyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24(5):688-97. DOI:10.1038/modpathol.2010.236
13. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-58. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60507-9
14. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(4):94-124 [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12801
15. Kleinpeter KP, Lovato JF, Clark PB, et al. Is parathyroid carcinoma indeed a lethal disease? *Ann Surg Oncol*. 2005;12(3):260-6. DOI:10.1245/ASO.2005.03.036
16. Hsu KT, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery*. 2014;156(6):1336-41; discussion 1341. DOI:10.1016/j.surg.2014.08.005
17. Schaapveld M, Jorna FH, Aben KK, et al. Incidence and prognosis of parathyroid gland carcinoma: a population-based study in The Netherlands estimating the preoperative diagnosis. *Am J Surg*. 2011;202(5):590-7. DOI:10.1016/j.amjsurg.2010.09.025
18. Roser P, Leca BM, Coelho C, et al. Diagnosis and management of parathyroid carcinoma: a state-of-the-art review. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(4). DOI:10.1530/ERC-22-0287
19. Liu Y, Li J, Liu H, et al. Spontaneous Remission After a Hypercalcemic Crisis Caused by an Intracystic Hemorrhage of Bilateral Parathyroid Adenomas: A Case Report and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:766234. DOI:10.3389/fendo.2021.766234
20. Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., Айнетдинова А.Р., и др. Многоцентровое ретроспективное исследование клинко-лабораторных предикторов и морфологических характеристик рака околощитовидной железы. *Вестник РАМН*. 2021;76(1):111-24 [Krupinova JA, Voronkova IA, Ajnetdinova AR, et al. A retrospective study of the clinical and laboratory predictors and morphological characteristics of the parathyroid carcinoma. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):111-24 (in Russian)]. DOI: 10.15690/vramn1458
21. Lo WM, Good ML, Nilubol N, et al. Tumor Size and Presence of Metastatic Disease at Diagnosis are Associated with Disease-Specific Survival in Parathyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(9):2535-40. DOI:10.1245/s10434-018-6559-6
22. Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, 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):3990-5. DOI:10.1245/s10434-015-4672-3
23. Lenschow C, Schrägle S, Kircher S, et al. Clinical Presentation, Treatment and Outcome of Parathyroid Carcinoma: Results of the NEKAR Retrospective International Multicenter Study. *SSRN Electronic Journal*. 2020. DOI:10.2139/ssrn.3541131
24. Iihara M, Okamoto T, Suzuki R, et al. Functional parathyroid carcinoma: Long-term treatment outcome and risk factor analysis. *Surgery*. 2007;142(6):936-43. DOI:10.1016/j.surg.2007.09.014
25. Erovic BM, Goldstein DP, Kim D, et al. Parathyroid cancer: outcome analysis of 16 patients treated at the Princess Margaret Hospital. *Head Neck*. 2013;35(1):35-9. DOI:10.1002/hed.22908
26. Lenschow C, Schrägle S, Kircher S, et al. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Parathyroid Carcinoma: Results of the NEKAR Retrospective International Multicenter Study. *Ann Surg*. 2022;275(2):e479-87. DOI:10.1097/SLA.0000000000004144
27. Li Y, Simonds WF. Endocrine neoplasms in familial syndromes of hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(6):R229-47. DOI:10.1530/ERC-16-0059
28. Leonard-Murali S, Ivanics T, Kwon DS, et al. Local resection versus radical surgery for parathyroid carcinoma: A National Cancer Database analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(11):2768-73. DOI:10.1016/j.ejso.2021.06.026
29. Cetani F, Banti C, Pardi E, et al. CDC73 mutational status and loss of parafibromin in the outcome of parathyroid cancer. *Endocr Connect*. 2013;2(4):186-95. DOI:10.1530/EC-13-0046
30. Hu Y, Bi Y, Cui M, et al. The Influence of Surgical Extent and Parafibromin Staining on the Outcome of Parathyroid Carcinoma: 20-Year Experience from a Single Institute. *Endocr Pract*. 2019;25(7):634-41. DOI:10.4158/EP-2018-0538
31. Magnabosco FF, Brescia MDG, Nascimento Júnior CP, et al. Time to Recurrence as a Prognostic Factor in Parathyroid Carcinoma. *J Endocr Soc*. 2023;7(7):bvad067. DOI:10.1210/endo/bvad067

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2024



OMNIDOCTOR.RU