

ОСНОВНЫЕ ОПУХОЛИ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© А.И. Гарифуллин^{1*}, Р.М. Абсалимова², А.В. Дубинина², А.И. Юфанова³, В.М. Смирнова³, Ю.Т. Ишбулатова², М.В. Шарабарова², Э.А. Хуснутдинова², Д.В. Сафронова², А.А. Габдуллина², А.И. Айбулатов², Д.Р. Ситдикова²

¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Первичный гиперпаратиреоз — это третья по распространенности патология эндокринной системы. Для него характерны повышение уровня паратиреоидного гормона, гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипофосфатемия. Среди симптомов отмечают боль в костях, слабость, полиурию и запоры. В большинстве случаев (85%) первичный гиперпаратиреоз вызван солитарной аденомой околощитовидной железы. Другими причинами являются гиперплазия (5%), множественные аденомы (<5%) и рак (<1%). Однако особое внимание в данной статье уделено двум причинам первичного гиперпаратиреоза: аденоме и раку околощитовидной железы, так как они представляют особый интерес как с молекулярной точки зрения, так и в отношении клинических особенностей данных опухолей. Кроме того, данные опухоли пересекаются по своим симптомам и признакам, и диагноз зачастую устанавливается только после гистологического исследования. В общей сложности нами выявлено 2700 статей, из которых 66 соответствовали критериям включения. 66 включенных исследований были тематическими по опухолевым образованиям околощитовидной железы. Они были проведены в период с 1997 по 2022 гг. Обзор подчеркивает важность дальнейшего исследования молекулярных особенностей данных заболеваний и, возможно, таргетных методов лечения, так как, например, при раке околощитовидной железы даже при резекции R0 высок риск рецидива. Также в статье уделено внимание вопросам новой классификации опухолевых поражений околощитовидной железы 2022 г. Всемирной организации здравоохранения, что также важно для унифицированного изучения данных опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: околощитовидные железы; паратиреоидные заболевания; аденома околощитовидной железы; рак околощитовидной железы.

MAIN PARATHYROID TUMORS

© Airat I. Garifullin^{1*}, Ramilia M. Absaliyeva², Adelya V. Dubinina², Alina I. Yufanova³, Vera M. Smirnova³, Julia T. Ishbulatova², Maria V. Sharabarova², Elina A. Khusnutdinova², Darya S. Safronova², Anastasiya A. Gabdullina², Alexander I. Aibulatov², Diana R. Sitdikova²

¹P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russian Federation

²Bashkir state medical university, Ufa, Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Primary hyperparathyroidism is the third most common disease of the endocrine system. It is characterized by an increase in parathyroid hormone, hypercalcemia, hypercalciuria, hypophosphatemia. Symptoms include polyuria, bone pain, weakness, and constipation. In most cases, primary hyperparathyroidism is caused by solitary parathyroid adenoma — 85%. Other causes include hyperplasia (5%), multiple adenomas (<5%), and cancer (<1%). However, particular attention in this article is paid to two causes of primary hyperparathyroidism: parathyroid adenoma and cancer, as they are of high interest both from a molecular point of view and from the clinical features of these tumors. In addition, these tumors overlap in their symptoms and signs and the diagnosis is often made only after histological examination. In total, we identified 2700 articles, of which 66 met the inclusion criteria. The 66 included studies were topical for tumor lesions of the parathyroid gland. They were held between 1997 and 2022. This review emphasizes the importance of further research of the molecular features of these diseases and, possibly, targeted treatment options, since, for example, in cancer, even with R0 resection, the risk of recurrence is high. The article also focuses on the issues of the new World Health Organization 2022 classification of tumor lesions of the parathyroid gland, which is also important for a unified study of these tumors.

KEYWORDS: parathyroid glands; parathyroid diseases; parathyroid adenoma; parathyroid carcinoma.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — это третье по распространенности эндокринное заболевание, часто осложняющееся поражением костей и почек [1]. ПГПТ чаще встречается у женщин, чем у мужчин, особенно в возрасте ≥ 45 лет; соотношение заболеваемости составляет почти 2:1 [2]. Средняя заболеваемость для ПГПТ среди женщин равна 65,5 случая на 100 000 человек и 24,7 — среди мужчин (США) [2]. В другом исследовании, проводившемся в США, средняя заболеваемость для обоих полов составляла 21,6 на 100 000 человек [3]. Распространенность ПГПТ составляет от 76,3 до 232,7 случая на 100 000 человек среди женщин и от 29,5 до 85,2 — среди мужчин [2]. Данные по распространенности ПГПТ в России крайне ограничены. По результатам анализа данных 1914 пациентов (Российский регистр пациентов с ПГПТ) наблюдалось возрастание распространенности данного заболевания по г. Москве. В 2017 г. она была равна 13 случаям на 100 000 взрослого населения (2016 г. — 5,6 случая, 2010 г. — 4 случая на 100 000 взрослого населения). По Московской области распространенность ПГПТ составила 3,4 случая на 100 000 взрослого населения (2014 г. — 0,25 случая) [4]. Для данной патологии характерны повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипофосфатемия. Среди симптомов отмечают боль в костях, слабость, полиурию и запоры. При этом состоянии наблюдаются повышенный риск патологических переломов костей, образования камней в почках и увеличенная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Более 85% случаев ПГПТ вызвано солитарной аденомой околощитовидной железы (ОЩЖ), за которым следуют гиперплазия (5%), множественные аденомы ($<5\%$) и рак ОЩЖ ($<1\%$) [6].

Помимо различных опухолей, выделяют и наследственные типы гиперпаратиреоза, которые обусловлены мутациями специфических генов: множественная эндокринная неоплазия 1 типа (MEN 1; синдром Вермера) и семейный изолированный гиперпаратиреоз, обусловленные изменениями в гене *MEN1*; MEN 2A, связанный с мутациями в гене *RET* (rearranged during transfection protooncogene); MEN 4, обусловленный изменениями в гене *CDKN1B* (ингибитор циклин-зависимой киназы 1B); семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, разные типы которой могут быть связаны с изменениями генов кальцийчувствительного рецептора (*CASR*), *GNA11* (G Protein Subunit Alpha 11), *AP2S1* (Adaptor Related Protein Complex 2 Subunit Sigma 1); синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти, вызванный мутациями гена *CDC73* (cell division cycle protein 73 homolog, ранее обозначавшийся как *HRPT2*) [7].

Также выделяют вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) и третичный (ТГПТ). В большинстве случаев гиперплазия ОЩЖ является следствием ВГПТ, вызванного хронической болезнью почек (ХБП), синдромом мальабсорбции или недостаточным уровнем инсоляции в течение длительного времени. ПГПТ проявляется гиперфосфатемией, гипокальциемией и повышением уровня ПТГ в сыворотке крови [8]. Гиперплазия ОЩЖ, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания костей являются наиболее частыми осложнениями [9].

У значительной части пациентов с ХБП и ВГПТ сохраняется повышенный уровень ПТГ даже после трансплантации почки. ОЩЖ продолжает автономно выделять ПТГ после трансплантации почки, несмотря на нормализацию ионного состава крови. Это состояние гиперпаратиреоза известно как ТГПТ, который также может развиваться у пациентов с длительной историей гемодиализа [10]. Без надлежащего ведения и лечения ТГПТ может привести к отторжению почечного аллотрансплантата и снижению выживаемости пациентов [11].

Однако особое внимание в данной статье будет уделено ПГПТ и конкретно двум причинам данного состояния: аденоме и раку ОЩЖ как представляющим особый интерес как с молекулярной точки зрения, так и с таковой клинических особенностей данных опухолей. Данные опухоли также пересекаются по своим клиническим особенностям, и диагноз зачастую устанавливается только после гистологического исследования.

Целью настоящего обзора явилось предоставление обновленной информации о состоянии вопроса опухолевых поражений ОЩЖ. Для поиска опубликованных исследований использовались следующие базы данных: Pubmed, Web of Science, EBSCOhost и Scopus. Поиск производился во временном интервале с даты создания соответствующей базы данных до сентября 2022 г. Использовались поисковые термины: "primary hyperparathyroidism", "parathyroid adenoma", "parathyroid carcinoma", "molecular signatures of primary hyperparathyroidism", "parathyroid tumors", включая соответствующие синонимы и связанные с ними термины для каждого слова. Исследование признавалось подходящим в случае если оно было оригинальным, исследовало закономерности опухолей ОЩЖ и было на английском языке. Кроме того, нами были проанализированы списки литературы включенных исследований с целью выявления других подходящих статей.

ОСОБЕННОСТИ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ОЩЖ ВОЗ 2022 Г.

В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г. (5-е издание Классификации ВОЗ эндокринных опухолей) выделяют три основных типа опухолей ОЩЖ: аденома, атипичная опухоль (для которой характерен сомнительный злокачественный потенциал, она соотносится с атипичными аденомами в предыдущих редакциях), рак. Эти новообразования чаще всего связаны с ПГПТ [12, 13]. Также не стоит забывать и про гиперплазию ОЩЖ.

Однако традиционно термин «гиперплазия ОЩЖ» применялся к состоянию, когда совместно с ПГПТ наблюдалось поражение нескольких ОЩЖ. Этот термин больше не применяется по отношению к данному состоянию, так как пораженные железы обычно состоят из множественных гетерогенных «клональных» популяций. В свете этих результатов и последствий для лечения пациентов в классификации ВОЗ 2022 г. вводится понятие «мультигландулярного поражения ОЩЖ, ассоциированного с ПГПТ», которое обусловлено изменениями зародышевых линий. С этой точки зрения патологоанатомы, определяя характерные морфологические и иммуногистохимические признаки поражения ОЩЖ, могут

внести дополнительный вклад в определение генетической природы заболевания, связанного с изменениями в *MEN1*, *CDKN1B*, *MAX* и *CDC73*. В данной классификации ВОЗ термин «гиперплазия ОЩЖ» используется преимущественно в отношении вторичной гиперплазии, которая чаще всего обусловлена ХБП.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ОЩЖ С. HAVEN И СОАВТ.

На уровне экспрессии генов опухолевые поражения ОЩЖ делятся на три основных типа:

1. гиперпластический тип (в основном гиперпластические поражения ОЩЖ);
2. тип, обусловленный мутациями *CDC73* (включает наследственную аденому ОЩЖ, рак ОЩЖ с мутациями гена *CDC73*);
3. тип, связанный с изменениями в гене *MEN1* (включает как спорадические, так и MEN-ассоциированные аденомы) [14].

Согласно данной классификации, опухоли ОЩЖ с мутациями гена *CDC73* следуют сигнальным путям, отличным от опухолей ОЩЖ с мутациями *MEN1*. Скорее всего, помимо изменений в *CDC73* дополнительные молекулярные изменения влияют на злокачественное поведение опухолей ОЩЖ, учитывая сходные профили экспрессии аденомы ОЩЖ с мутацией *CDC73* и рака. Исследования показали, что аденомы с мутациями *CDC73* могут иметь различную цитогенетическую пролиферацию по сравнению с карциномами с той же мутацией, что делает вероятным участие дополнительных факторов [15].

АДЕНОМА ОЩЖ

Как уже указывалось выше, аденомы ОЩЖ ответственны приблизительно за 85% случаев ПГПТ [6]. Аденома встречается во всех возрастных группах с пиком заболеваемости от 40 до 59 лет и соотношением женщин и мужчин 2:1 [16]. Аденома, как правило, чаще локализуется в нижних железах, хотя результаты исследований могут быть противоречивыми [17]. Кроме того, эти доброкачественные новообразования могут возникать в любой эктопической или добавочной ОЩЖ. Описаны случаи с расположением позади пищевода, в тимусе, рудиментарном аортопульмональном окне, средостении и щитовидной железе [17]. Масса аденомы колеблется от 300 мг до нескольких граммов, а размеры варьируются от нескольких миллиметров до 10 см [18]. Макроскопически аденома выглядит как хорошо очерченный, гладкий, красно-коричневый узелок, иногда он инкапсулирован. Более крупные поражения часто замещают здоровую ткань ОЩЖ и могут иметь участки кровоизлияний и кистозной дегенерации [19].

Наиболее эффективным методом лечения аденомы ОЩЖ является минимально инвазивная видеоассистированная паратиреоидэктомия, которая обеспечивает благоприятный прогноз для большинства пациентов, однако доступна не во всех учреждениях. Также возможно выполнение открытой селективной паратиреоидэктомии, паратиреоидэктомии с односторонней или двусторонней ревизией шеи [20].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДЕНОМЫ ОЩЖ

Аденома ОЩЖ — доброкачественная моноклональная опухоль, обычно поражающая одну ОЩЖ [21]. Показано, что соматические инактивирующие мутации гена-супрессора опухолей *MEN1* являются одним из основных генетических изменений при ненаследственных аденомах ОЩЖ и встречаются примерно в 20–40% случаев [22]. Потеря гетерозиготности в локусе 11q13 была обнаружена примерно в 40% спорадических аденом [23]. Высокая частота мутации/инактивации *MEN1* в спорадических аденомах также была подтверждена двумя полноэкзомными исследованиями. Также было показано наличие соматических мутаций *MEN1* примерно в 35% проанализированных аденом в сочетании с потерей гетерозиготности в локусе 11q13 [24]. С.С. Juhlin и соавт. с помощью полноэкзомного секвенирования обнаружили мутации сдвига рамки считывания гена *MEN1* в 50% проанализированных случаев аденом [25]. Было обнаружено, что ген *MEN1* также мутировал в 35% из дополнительных 185 образцов аденом, проанализированных с помощью секвенирования, нацеленного на ген *MEN1*.

Сверхэкспрессия белка циклина D1 часто наблюдается при спорадических опухолях ОЩЖ (в 20–40% аденом и около 90% карцином) [26]. Циклин D1 является белком, положительно регулирующим фазовый переход между G1- и S-фазами в клеточном цикле посредством активации циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6). Точные механизмы, ответственные за сверхэкспрессию циклина D1 при онкогенезе опухолей ОЩЖ, до сих пор в значительной степени неясны, возможно, они связаны с изменениями числа копий или хромосомными перестройками и измененной регуляцией экспрессии генов, а не с мутациями самого гена *CCND1* (ген циклина D1). Геномное профилирование спорадических раков ОЩЖ показало амплификацию области генома, содержащей ген *CCND1*, в 29% проанализированных случаев, из них 80% являются взаимоисключающими для мутации *CDC73* [27]. Исследование на мышинной модели показало, что усиленная пролиферация клеток ОЩЖ была ранним ответом на сверхэкспрессию циклина D1 и временно предшествовала дисрегуляции оси кальций-ПТГ [28].

Помимо *MEN1* и *CCND1*, в развитии аденомы ОЩЖ участвуют и другие гены, в том числе гены, кодирующие ингибиторы циклинзависимых киназ, а также *CTNNB1* (Catenin Beta 1), *EZH2* (Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit), *ZFX* (Zinc Finger Protein X-Linked), *GCM2* (Glial Cells Missing Transcription Factor 2) и *CASR* [29]. Более того, исследования секвенирования всего экзона образцов аденомы ОЩЖ выявили мутации в *POT1* (Protection Of Telomeres 1) и *RAP1B* (Ras-related protein Rap-1b) [25].

РАК ОЩЖ

Рак ОЩЖ является одним из самых редких и агрессивных злокачественных новообразований эндокринной системы. Он составляет только 0,005% всех злокачественных новообразований [30]. Рак ОЩЖ чаще всего развивается в возрасте от 40 до 50 лет и одинаково часто встречается как у женщин, так и мужчин, в отличие от аденомы, которая в основном наблюдается в возрасте

от 50 до 60 лет с преобладанием у женщин [31]. Хотя большинство случаев являются функционально активными, менее 10% карцином ОЩЖ считаются неактивными [32].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ОЩЖ

Симптомы рака ОЩЖ зачастую совпадают с таковыми аденомы, поэтому во многих случаях диагноз рака ставится только после операции по результатам гистологического исследования.

Рак ОЩЖ проявляется симптомами гиперпаратиреоза. К ним относятся такие неврологические проявления, как усталость, депрессия и тревога; почечные проявления в виде нефролитиаза и нарушения функции почек; костные проявления, такие как боли в костях, патологические переломы и бурные опухоли; симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как метеоризм, запоры, панкреатит. По сравнению с пациентами с аденомой ОЩЖ у пациентов при раке наблюдаются более выраженные симптомы, большие размеры опухоли, поражение костей и почек, выраженная гиперкальциемия и гораздо более высокие концентрации ПТГ в сыворотке крови (в 5–10 раз выше нормы) [33]. Кроме того, поражение почек и скелета чаще встречается при раке ОЩЖ, и их сочетание может наблюдаться в дебюте заболевания, что нехарактерно для аденомы. Как уже сказано, нефункциональный рак ОЩЖ встречается гораздо реже, распространенность составляет всего 10% [32]. Из-за отсутствия вышеперечисленных симптомов эти опухоли обычно проявляются поздно и на поздних стадиях местными симптомами. Может ощущаться непосредственно само образование. Это также охриплость голоса и сращение с соседними структурами. Вовлекаются чаще всего следующие структуры (в порядке убывания): щитовидная железа (89%), подподъязычные мышцы (71%), ипсилатеральный возвратный гортанный нерв (26%), пищевод (18%) и трахея (17%) [34, 35]. Вовлечение лимфатических узлов может происходить в 6–19% случаев, а метастазирование развивается примерно в 30% случаев [36]. Наличие регионарных и отдаленных метастазов является патогномоничным признаком рака. Обычной локализацией отдаленных метастазов являются легкие, кости, головной мозг, кожа, печень, средостение, надпочечники и поджелудочная железа [37].

Хотя большинство случаев являются спорадическими, также сообщалось о связи рака ОЩЖ с уже названными выше генетическими синдромами, при которых наблюдаются и другие клинические проявления: синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (в этом случае наблюдаются фиброзно-костные поражения нижней и верхней челюсти), MEN-1 (опухоли гипофиза и поджелудочной железы), MEN-2 (медуллярная карцинома щитовидной железы, феохромоцитома, марфаноидный фенотип, болезнь Гиршпрунга и узелковый амилоидоз кожи) и семейный изолированный гиперпаратиреоз [38].

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАКА ОЩЖ

Данное заболевание демонстрирует большую гетерогенность как по клиническим, так и по молекулярным признакам. Гистологический диагноз основывается на четко определенных критериях. Рак ОЩЖ определя-

ется как новообразование ОЩЖ, в котором отмечается один из следующих признаков: 1) сосудистая инвазия, 2) лимфатическая инвазия, 3) периневральная (или интраневральная) инвазия, 4) местная инвазия: злокачественная инвазия в соседние анатомические структуры или 5) гистологически/цитологически подтвержденные метастазы [12]. Однако в некоторых случаях диагноз остается неопределенным, если нет признаков грубой локальной инвазии или вторичного распространения. Отсутствие этих последних результатов при наличии некоторых атипичных гистологических признаков (например, сплошной рост, фиброзные тяжи и клеточная атипия) согласуется с диагнозом атипичных аденом [39]. Рецидив заболевания и/или отдаленные метастазы могут возникать у 72% пациентов с раком ОЩЖ, включая пациентов, у которых первоначальная гистология была сомнительной [40]. Наиболее распространенными местами метастазирования являются легкие, но могут быть поражены и другие органы, такие как кости, печень, почки, надпочечники и поджелудочная железа [36]. Пациенты с отдаленными метастазами имеют рецидивирующую прогрессирующую гиперкальциемию наряду с высоким уровнем ПТГ в сыворотке и в итоге погибают от эффектов гиперкальциемии, а не от опухолевого процесса [41].

К стандартным широкодоступным иммуногистохимическим маркерам, используемым в диагностике аденомы и рака ОЩЖ, относятся кератины, хромогранин-А, синаптофизин, TTF-1 (фактор транскрипции щитовидной железы-1), паратиреоидный гормон и тиреоглобулин. В дифференцировке аденомы и рака ОЩЖ используются Ki-67 (выше при раке, как правило, >5) и парафибромин (не обнаруживается при раке) [19].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ОЩЖ

Прежде всего следует отметить, что большинство случаев рака ОЩЖ возникают *de novo*, а не развиваются из существовавшей ранее типичной доброкачественной аденомы [42]. Такая модель развития отличается от того, что можно увидеть во многих тканях, где клинически и гистологически наблюдаются очевидные стадии онкогенеза, прогрессирующие от нормальных до гиперпластических/диспластических и клинически очевидных доброкачественных стадий неоплазии за счет постепенного накопления генетических аномалий, прежде чем они станут злокачественными [43]. Если бы такая модель прогрессирования была применима к раку ОЩЖ, то первичные, клональные, драйверные мутации, обычно имеющиеся в аденомах ОЩЖ, были бы в равной или большей степени представлены и в карциноме ОЩЖ. Наиболее распространенные генетические изменения в доброкачественных опухолях ОЩЖ, потеря 11q и/или мутация *MEN1*, встречаются примерно в 35% аденом ОЩЖ [42, 44]. Согласно упомянутой модели прогрессирования, потеря 11q и/или мутация *MEN1* были бы обнаружены по крайней мере в 35% карцином; однако эти изменения гораздо реже наблюдаются при раке ОЩЖ [42, 45].

Точно установлено, что мутации в гене *CDC73* являются наиболее распространенными молекулярными изменениями при раке ОЩЖ. *CDC73* кодирует белок-супрессор опухоли парафибромин. Данный протеин подавляет экспрессию циклина D1 и cMyc и необходим для

функционирования сигнального пути Wnt/ β catenin. Также он играет важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе и поддержании стабильности структуры хромосом [46]. Инактивирующие мутации *CDC73* обнаруживаются в значительной части карцином ОЩЖ, но очень редко встречаются в аденомах ОЩЖ, вместе с тем они определяют степень агрессивности опухоли [47, 48]. Высокий уровень корреляции между мутациями *CDC73* и потерей экспрессии парафибромина распространен при раке ОЩЖ, но частичное нарушение экспрессии белка также было зарегистрировано при доброкачественных и атипичных поражениях ОЩЖ [49–51].

Гены-супрессоры опухолей, включая ген *Rb* (ретинобластомы) и *BRCA2* (Breast Cancer Gene 2, ген рака молочной железы), также были изучены. Мутации, подтверждающие их прямую роль, не были обнаружены, однако снижение их экспрессии может быть связано с канцерогенезом вторично [52]. Другие описанные генетические нарушения включают эпигенетические изменения, а именно метилирование ДНК, модификацию гистонов и нарушение регуляции микроРНК [53]. Также при раке ОЩЖ часто наблюдаются хромосомные нарушения. В 40% случаев имеются делеции 1p и 13q. Также наблюдаются дупликации участков 19p, Xc-q13, 9q33-qter, 1q31-q32 и 16p [54]. Исследование также показало, что делеция 11q13, наиболее распространенная при аденоме, отсутствует при раке.

Помимо гена *CDC73* осуществлялся поиск и других генов, мутации которых являются определяющими для развития рака ОЩЖ, однако в настоящее время молекулярный профиль данной опухоли не определен [55]. В исследовании J. Zhao и соавт. мутации генов *CD24* (гликопротеин CD24), *HMOX1* (heme oxygenase 1), *VCAM1* (vascular cell adhesion molecule 1) и *KCNAB3* (potassium voltage-gated channel subfamily a member 3) являлись маркерами рака ОЩЖ [56].

Полногеномный анализ образцов рака ОЩЖ показал, что наиболее часто измененными генами были *CDC73* (38%), *TP53* (38%) и *MEN1* (31%). Другими генами являлись *PTEN* (Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) — 25%, *NF1* (нейрофибромин 1) — 12,5%, *KDR* (kinase insert domain receptor) — 12,5%, *PIK3CA* (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) — 12,5% и *TSC2* (комплекс туберозного склероза 2) — 12,5%.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ОЩЖ

Для достижения оптимальных результатов при лечении рака ОЩЖ необходимо привлекать мультидисциплинарную бригаду, так как данная опухоль является крайне редкой [57]. Хирургия является основным методом лечения новообразований ОЩЖ; однако степень резекции более радикальна при раке по сравнению с аденомой.

Зачастую дифференциальная диагностика двух этих заболеваний вызывает трудности. Поэтому хирург должен оперировать с особой внимательностью для того, чтобы вовремя выявить признаки злокачественного новообразования во время операции и выполнить адекватный объем резекции. Рак обычно представляет собой более крупное белесоватое образование неправильной формы с фиброзной капсулой, которая может сростать-

ся с окружающей фиброзно-жировой тканью или долей щитовидной железы или инфильтрировать их [58, 59]. Наличие метастатических узлов также является патогномичным признаком злокачественности.

Нет единого мнения относительно объема оперативного вмешательства при раке ОЩЖ. В одном из исследований сообщалось об исходах 95 случаев рака. 42 пациентам была проведена резекция опухоли, а 40 пациентам — резекция опухоли с частичной или тотальной тиреоидэктомией. Результаты исследования показали, что пациенты с обширным хирургическим вмешательством имели более длительные общую выживаемость (ОВ) и безрецидивную выживаемость после поправки на другие факторы [60]. По данным базы данных NCDB (National Cancer Data Base), результаты выживаемости были лучше у пациентов, перенесших резекцию в пределах здоровых тканей, по сравнению с пациентами, перенесшими резекцию несколькими отдельными фрагментами [61]. В другом исследовании подчеркивалось, что наличие отдаленных метастазов и размер первичной опухоли определяют выживаемость [62]. S. Young и соавт. в своем исследовании также проанализировали влияние объема хирургического вмешательства на выживаемость 136 пациентов. 60 пациентам была выполнена только паратиреоидэктомия, 58 — en-bloc резекция (удаление опухоли в пределах здоровых тканей) и 18 — паратиреоидэктомия с последующей отсроченной резекцией щитовидной железы. По результатам исследования ОВ не зависела от объема операции [63]. В другом исследовании была проанализирована выживаемость в 37 случаях рака ОЩЖ. Было установлено, что объем хирургической резекции не был связан с уровнем выживаемости. Повторные операции были связаны с высокой частотой осложнений [35]. Было подтверждено также то, что первая операция, выполненная в специализированном центре, увеличивает выживаемость и снижает частоту осложнений, что подтверждает важность лечения таких пациентов в центрах, имеющих опыт хирургического лечения рака ОЩЖ.

Таким образом, первоначальная резекция должна быть en-bloc с целью полного удаления опухоли и достижения R0. Следует проявлять осторожность, чтобы не разорвать капсулу опухоли и избежать диссеминации опухолевыми клетками операционного поля. В случае инфильтрации окружающих структур, таких как подъязычные мышцы, следует удалять их [64].

Сообщается, что частота метастазирования в другие органы составляет от 3 до 19% случаев [64]. Профилактическая лимфодиссекция регионарных узлов не оправдана из-за низкой частоты регионарных метастазов. Ее следует проводить только при наличии клинико-инструментальных (УЗИ) или интраоперационных признаков метастазирования.

Диагноз рака ОЩЖ может стать гистологической неожиданностью, и дальнейшее лечение в этом случае становится сложным. В таких случаях решение о наблюдении или повторной операции принимается на основании определенных показателей, таких как уровень кальция в сыворотке крови и уровень ПТГ. Пациент с нормокальциемией и уровнем ПТГ в пределах нормы, у которого диагноз был поставлен на основании гистологических признаков инвазии и без других факторов риска, может находиться под наблюдением с периодическим

ультразвуковым исследованием мягких тканей шеи и определением ПТГ [65].

Напротив, симптоматические пациенты с гиперкальциемией, повышенным уровнем ПТГ в сыворотке и гистологической картиной, показывающей обширную сосудистую/капсулярную инвазию, должны проходить тщательное обследование с помощью соответствующей визуализации, чтобы локализовать заболевание, дабы в дальнейшем провести повторную операцию и полностью удалить местно-регионарное заболевание вместе с пораженными структурами [65].

Послеоперационная рефрактерная и длительная гипокальциемия (более 4 дней) является достаточно частым явлением у пациентов с раком ОЩЖ [66]. Послеоперационная коррекция гиперпаратиреоза (то есть восстановление уровня ПТГ) вызывает быструю минерализацию костей, что ведет к перераспределению кальция из крови в кости, приводя к гипокальциемии. Это явление известно как синдром «голодных костей». Чем сильнее поражение костей до операции, тем тяжелее гипокальциемия после операции. Таким образом, у таких пациентов необходимо тщательно контролировать уровень кальция крови, также требуется назначение препаратов витамина D и кальция. Потребность в кальции снижается по мере того, как функцию берут на себя оставшиеся ОЩЖ, а кости реминерализуются [67].

ПРОГНОЗ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ОЩЖ

Рак ОЩЖ имеет прогрессирующее течение, при котором опухоль прорастает в окружающие структуры, происходит поражение местных лимфатических узлов, а также гематогенное распространение в легкие, печень и скелет. Наиболее важным фактором прогноза является объем первоначальной хирургической резекции, зависящий от дооперационной оценки. Показатели выживаемости после полного иссечения при первоначальной операции составляют до 90% через 5 лет и 67% через 10 лет [68]. Плохими прогностическими факторами являются метастазы в лимфатические узлы при первичном обращении, отдаленные метастазы и функциональная неактивность опухоли [34]. В одном из исследований было предположено, что мужчины моложе 45 лет с высоким уровнем кальция ($>3,25$ ммоль/л) имеют более агрессивное течение заболевания [57].

Рецидивы отмечаются в 25–100% случаев и, как правило, в течение 2–4 лет после хирургического лечения [69]. После возникновения рецидива шансы на излечение становятся маловероятными, и повторные хирургические вмешательства, как правило, направлены на уменьшение опухолевой массы для симптоматического контроля,

а консервативная терапия направлена на контроль гиперкальциемии в случае нерезектабельности. Это подчеркивает важность изучения молекулярных особенностей данной опухоли и поиска новых лекарств для лечения данной патологии (возможно, таргетных препаратов) [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор подчеркивает необходимость дальнейшего изучения ПГПТ и опухолей ОЩЖ. ПГПТ имеет достаточно высокую распространенность среди населения. Рак ОЩЖ и аденома ОЩЖ, которые являются одними из основных причин ПГПТ, в значительной степени пересекаются по своим клиническим характеристикам, что создает определенные трудности в установлении диагноза. Хирургическое лечение остается единственным основным методом лечения опухолей ОЩЖ, к тому же при раке ОЩЖ наблюдается высокий риск рецидивирования (25–100%). Однако молекулярные характеристики, в особенности молекулярный профиль данных опухолей, еще не установлены, поэтому необходимо дальнейшее изучение данного вопроса для поиска новых терапевтических возможностей. Новая классификация ВОЗ 2022 г. опухолевых поражений ОЩЖ также вносит определенные коррективы в вопросы изучения данных патологий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Гарифуллин А.И. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов; Абсаямова Р.М. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Дубинина А.В. — анализ данных, написание статьи; Юфанова А.И. — интерпретация результатов, написание статьи; Смирнова В.М. — получение и анализ данных, редактирование статьи; Ишбулатова Ю.Т. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Шарабарова М.В. — анализ данных, редактирование статьи; Хуснутдинова Э.А. — получение данных, редактирование статьи; Сафронова Д.В. — получение данных, редактирование статьи; Габдуллина А.А. — получение данных, редактирование статьи; Айбулатов А.И. — получение данных, редактирование статьи; Ситдикова Д.Р. — получение данных, редактирование статьи.

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Turkish J Surg.* 2016;32(1):58-66. doi: <https://doi.org/10.5152/UCD.2015.3032>
2. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122-1129. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>
3. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):171-177. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.050910>
4. Мокрышева Н.С., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы Эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NS, Mirnaya SS, Dobrega EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(5):300-310. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>

5. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):3993-4004. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225>
6. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2011;365(25):2389-2397. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcpr110663>
7. Blau JE, Simonds WF. Familial hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(1):58-66. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.623667>
8. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis and latest treatment. *Ther Apher Dial.* 2019;23(4):309-318. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12772>
9. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, et al. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3):321-330. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.02.439>
10. Tai TS, Hsu YH, Chang JM, Chen CC. Recurrent tertiary hyperparathyroidism due to supernumerary parathyroid glands in a patient receiving long-term hemodialysis: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):16. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0346-7>
11. Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, et al. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2017;104(7):804-813. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.10554>
12. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO classification of parathyroid tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):64-89. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09709-1>
13. World Health Organisation. *WHO classification of tumours; endocrine tumours. 5th ed.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2022.
14. Haven CJ, Howell VM, Eilers PHC, et al. gene expression of parathyroid tumors. *Cancer Res.* 2004;64(20):7405-7411. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2063>
15. Sulaiman L, Haglund F, Hashemi J, et al. Genome-wide and locus specific alterations in CDC73/HRPT2-mutated parathyroid tumors. *PLoS One.* 2012;7(9):e46325. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046325>
16. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):593-607. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.004>
17. Guilmette J, Sadow PM. Parathyroid Pathology. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):1007-1019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.006>
18. Leong DCW, Lo J, Nguyen H, Ryan S. Can we predict expected adenoma weight preoperatively with reference to the correlation of preoperative biochemical tests with parathyroid adenoma weight? *Asian J Surg.* 2020;43(7):759-764. doi: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.10.004>
19. Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in diagnostic parathyroid pathology. *Endocr Pathol.* 2018;29(2):113-129. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9527-6>
20. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>
21. Romano R, Ellis LS, Yu N, et al. Mutational Analysis of ZFY in Sporadic Parathyroid Adenomas. *J Endocr Soc.* 2017;1(4):313-316. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00031>
22. Alvelos MI, Vinagre J, Fonseca E, et al. MEN1 intragenic deletions may represent the most prevalent somatic event in sporadic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(2):119-128. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0327>
23. Hendy GN, Cole DE. Genetic defects associated with familial and sporadic hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2013;41(1):149-165. doi: <https://doi.org/10.1159/000345675>
24. Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, et al. Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E1995-E2005. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2303>
25. Juhlin CC, Erickson LA. Genomics and epigenomics in parathyroid neoplasia: from bench to surgical pathology practice. *Endocr Pathol.* 2021;32(1):17-34. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09656-9>
26. Alvelos MI, Mendes M, Soares P. Molecular alterations in sporadic primary hyperparathyroidism. *Genet Res Int.* 2011;2011(2):1-7. doi: <https://doi.org/10.4061/2011/275802>
27. Pandya C, Uzilov A V, Bellizzi J, et al. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas. *JCI Insight.* 2017;2(6):e92061. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92061>
28. Mallya SM, Gallagher JJ, Wild YK, et al. Abnormal parathyroid cell proliferation precedes biochemical abnormalities in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *Mol Endocrinol.* 2005;19(10):2603-2609. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2005-0116>
29. Brewer K, Costa-Guda J, Arnold A. Molecular genetic insights into sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(2):R53-R72. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0304>
30. Ullah A, Khan J, Waheed A, et al. Parathyroid carcinoma: Incidence, survival analysis, and management: A study from the SEER database and insights into future therapeutic perspectives. *Cancers (Basel).* 2022;14(6):1426. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14061426>
31. Machado NN, Wilhelm SM. Parathyroid cancer: A review. *Cancers (Basel).* 2019;11(11):1676. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11111676>
32. Wang L, Han D, Chen W, et al. Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(11):1569-1576. doi: <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1070989>
33. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13(1):11-23. doi: <https://doi.org/10.1007/s11864-011-0171-3>
34. Koea JB, Shaw JH. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol.* 1999;8(3):155-165. doi: [https://doi.org/10.1016/s0960-7404\(99\)00037-7](https://doi.org/10.1016/s0960-7404(99)00037-7)
35. Williams MD, DeLellis RA, Erickson LA, et al. Pathology data set for reporting parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasm: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol.* 2021;110(11):73-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.008>
36. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3679-3686. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1571>
37. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(6):595-606. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0447-3>
38. Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(3):491-502. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.01.003>
39. Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(7):R441-R464. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0135>
40. 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):186-195. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-13-0046>
41. Asare EA, Silva-Figueroa A, Hess KR, et al. Risk of distant metastasis in parathyroid carcinoma and its effect on survival: A retrospective review from a high-volume center. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(11):3593-3599. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07451-3>
42. Costa-Guda J, Imanishi Y, Palanisamy N, et al. Allelic imbalance in sporadic parathyroid carcinoma and evidence for its de novo origins. *Endocrine.* 2013;44(2):489-495. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9903-4>
43. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013;339(6127):1546-1558. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1235122>
44. Pardi E, Marcocci C, Borsari S, et al. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations occur rarely in sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2800-2810. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4029>
45. Kang H, Pettinga D, Schubert AD, et al. Genomic profiling of parathyroid carcinoma reveals genomic alterations suggesting benefit from therapy. *Oncologist.* 2019;24(6):791-797. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0334>
46. Sun W, Kuang XL, Liu YP, et al. Crystal structure of the N-terminal domain of human CDC73 and its implications for the hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome. *Sci Rep.* 2017;7(1):15638. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15715-9>
47. Li Y, Zhang J, Adikaram PR, et al. Genotype of CDC73 germline mutation determines risk of parathyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(9):483-494. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0149>
48. Krebs LJ, Shattuck TM, Arnold A. HRPT2 mutational analysis of typical sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5015-5017. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0717>

49. Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol.* 2017;56(7):991-1003. doi: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1306103>
50. Karaarslan S, Yurum FN, Kumburaci BS, et al. The role of parafibromin, Galectin-3, HBME-1, and Ki-67 in the differential diagnosis of parathyroid tumors. *Oman Med J.* 2015;30(6):421-427. doi: <https://doi.org/10.5001/omj.2015.84>
51. Truran PP, Johnson SJ, Bliss RD, et al. Parafibromin, galectin-3, PGP9.5, Ki67, and cyclin D1: using an immunohistochemical panel to aid in the diagnosis of parathyroid cancer. *World J Surg.* 2014;38(11):2845-2854. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2700-2>
52. 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;59(2):180-189. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01814.x>
53. Cardoso L, Stevenson M, Thakker RV. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat.* 2017;38(12):1621-1648. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23337>
54. Kytölä S, Farnebo F, Obara T, et al. Patterns of chromosomal imbalances in parathyroid carcinomas. *Am J Pathol.* 2000;157(2):579-586. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64568-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64568-3)
55. 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: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0185>
56. Zhao J, Hu Y, Liao Q, et al. Gene identification of potential malignant parathyroid tumors phenotype in Chinese population. *Endocr J.* 2014;61(6):597-605. doi: <https://doi.org/10.1507/endocr.ej14-0023>
57. Fingeret AL. Contemporary evaluation and management of parathyroid carcinoma. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(1):17-21. doi: <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00540>
58. Sali AP, Motghare P, Bal M, et al. Parathyroid carcinoma: A single-institution experience with an emphasis on histopathological features. *Head Neck Pathol.* 2021;15(2):544-554. doi: <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01244-x>
59. Sawhney S, Vaish R, Jain S, et al. Parathyroid carcinoma: a review. *Indian J Surg Oncol.* 2022;13(1):133-142. doi: <https://doi.org/10.1007/s13193-021-01343-3>
60. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg.* 1992;16(4):724-731. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02067369>
61. 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):538-544. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990801\)86:3<538::aid-cncr25>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3<538::aid-cncr25>3.0.co;2-k)
62. 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):2535-2540. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6559-6>
63. Young S, Wu JX, Li N, et al. More extensive surgery may not improve survival over parathyroidectomy alone in parathyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(9):2898-2904. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5256-6>
64. McClenaghan F, Qureshi YA. Parathyroid cancer. *Gland Surg.* 2015;4(4):329-338. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2015.05.09>
65. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):485-493. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7207>
66. Kim KM, Park JB, Bae KS, Kang SJ. Hungry bone syndrome after parathyroidectomy of a minimally invasive parathyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc.* 2011;81(5):344-349. doi: <https://doi.org/10.4174/jkss.2011.81.5.344>
67. Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26(4):250-255. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000327>
68. Klempeter KP, Lovato JF, Clark PB, et al. Is parathyroid carcinoma indeed a lethal disease? *Ann Surg Oncol.* 2005;12(3):260-266. doi: <https://doi.org/10.1245/ASO.2005.03.036>
69. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol.* 2010;37(6):580-590. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.10.013>
70. Cui M, Hu Y, Bi Y, et al. Preliminary exploration of potential molecular therapeutic targets in recurrent and metastatic parathyroid carcinomas. *Int J Cancer.* 2019;144(3):525-532. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.31948>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гарифуллин Айрат Ильдарович [Airat I. Garifullin];** адрес: Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. [address: 3 Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7616-3899>; SPIN: 3023-1743; e-mail: sagidullin12@bk.ru

Абсалимова Рамиля Миннулловна [Ramilia M. Absaliyeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-6333>; SPIN: 9324-2745; e-mail: ramilia.absaliyeva@yahoo.com

Дубинина Аделя Владимировна [Adelya V. Dubinina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7993-4591>; SPIN: 4013-1953; e-mail: ade.vladimirovna@yandex.ru

Юфанова Алина Игоревна [Alina I. Yufanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3580-1612>; SPIN: 3693-8712; e-mail: yufanova.lina@yandex.ru

Смирнова Вера Максимовна [Vera M. Smirnova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0118-5812>; SPIN: 5251-1424; e-mail: verasmirnova365@yandex.ru

Ишбулатова Юлия Талгатовна [Julia T. Ishbulatova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1306-7282>; SPIN: 7421-1241; e-mail: ishbulatova99@mail.ru

Шарабарова Мария Владиславовна [Maria V. Sharabarova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-7016>; SPIN: 5613-1251; e-mail: msharabarova@inbox.ru

Хуснутдинова Элина Альбертовна [Elina A. Khusnutdinova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8564-2026>; SPIN: 9327-2113; e-mail: elina.str@bk.ru

Сафронова Дарья Викторовна [Darya S. Safronova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9567-6086>; SPIN: 2599-9741; e-mail: saf_dasha@mail.ru,

Габдуллина Анастасия Андреевна [Anastasiya A. Gabdullina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0367-1697>; SPIN: 9029-1312; e-mail: anastasya.nastya-karpova@yandex.ru

Айбулатов Александр Игоревич [Alexander I. Aibulatov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8893-9271>; SPIN: 3339-7754; e-mail: alexanderaibulatov@yandex.ru

Ситдикова Диана Рифатовна [Diana R. Sitdikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2420-2884>; SPIN: 4233-1225; e-mail: diana.sitdikova2013@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 07.11.2022. Рукопись одобрена: 05.12.2022. Received: 07.11.2022. Accepted: 05.12.2022.

ЦИТИРОВАТЬ:

Гарифуллин А.И., Абсалимова Р.М., Дубинина А.В., Юфанова А.И., Смирнова В.М., Ишбулатова Ю.Т., Шарабарова М.В., Хуснутдинова Э.А., Сафронова Д.В., Габдуллина А.А., Айбулатов А.И., Ситдикова Д.Р. Основные опухоли околощитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2022. — Т. 16. — № 1. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12756>

TO CITE THIS ARTICLE:

Garifullin AI, Absaliyeva RM, Dubinina AV, Yufanova AI, Smirnova VM, Ishbulatova JT, Sharabarova MV, Khusnutdinova EA, Safronova VM, Gabdullina AA, Aibulatov AI, Sitdikova DR. Main parathyroid tumors. *Endocrine surgery*. 2022;16(1):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12756>