

Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околощитовидных желез

Н.Г. Мокрышева, Ю.А. Крупинова*, С.С. Мирная

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

Обоснование. При выявлении у пациента манифестной формы первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) дифференциальная диагностика между доброкачественным и злокачественным новообразованиями околощитовидных желез (ОЩЖ), которые могут быть причиной заболевания, затруднительна. Дифференциальная диагностика злокачественной и доброкачественной опухоли до операции определяет объем хирургического вмешательства и дальнейшую тактику наблюдения.

Цель. Определить клинические и лабораторно-инструментальные предикторы рака ОЩЖ.

Методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, в которое включено 385 пациентов с ПГПТ (273 с аденомами ОЩЖ, 66 с гиперплазиями и 19 пациентов с раком ОЩЖ), обследованных и прооперированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 2000 по 2014 г. Первичной конечной точкой исследования стало определение уровня ионизированного кальция (Ca^{++}), паратгормона (ПТГ) и объема опухоли ОЩЖ, характерных для злокачественных новообразований ОЩЖ. Уровень Ca^{++} определялся ионоселективным методом, ПТГ – электрохемилюминесцентным методом на анализаторе фирмы Roche Cobas 6000. Объем ОЩЖ рассчитывался по формуле эллипса: $V(\text{см}^3) = (A \times B \times C) \times 0,49$ с помощью ультразвукового исследования аппаратом Valuson E8 фирмы General Electric.

Результаты. В группе пациентов с раком ОЩЖ выявлено повышение уровня Ca^{++} более 1,60 ммоль/л ($p = 0,004$) и ПТГ более 600 пг/мл ($p = 0,03$). Объем опухоли более 6 см³ встречался чаще в группе раков, чем в группе доброкачественных новообразований ОЩЖ ($p = 0,01$).

Заключение. В группу высокого риска наличия карциномы ОЩЖ среди пациентов с ПГПТ входят лица с сочетанием гиперкальциемии более 1,6 ммоль/л (Ca^{++}), повышением ПТГ более 600 пг/мл и размером опухоли более 6 см³.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, рак околощитовидных желез, предикторы рака околощитовидных желез.

Clinical, laboratory and instrumental methods of pre-surgical diagnosis of the parathyroid glands cancer

Natalia G. Mokrysheva, Julia A. Krupinova*, Svetlana S. Mirnaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Background. When defining symptomatic primary hyperparathyroidism (PHPT), differential diagnosis between a benign and malignant neoplasm of parathyroid glands (PG) may be challenging. The diagnosis of carcinoma or a benign tumor determines the extent of the surgical intervention and further observation tactics.

Aims. The purpose of the study is to determine the clinical and laboratory and instrumental predictors of PG cancer.

Materials and methods. A retrospective study included 385 patients with PHPT (273 with adenomas of the PG, 66 with hyperplasia, and 19 patients with cancer of the PG), who had been examined and operated from 2000 to 2014. The primary goal of the study was to define the level of ionized calcium (Ca^{++}), parathyroid hormone (PTH), and the volume of the tumor PG specific for cancer of the PG. The level of parathyroid hormone (PTH) was determined by electrochemoluminescent method on the Roche analyzer Cobas 6000; ionized calcium (Ca^{++}) ion-selective method. The size of the PG was determined by the ellipse formula: $V(\text{cm}^3) = (A \times B \times C) \times 0.49$ by ultrasound investigation using the Valuson E8 device from General Electric.

Results. The group of patients with PG carcinoma showed the increased level of Ca^{++} of more than 1.60 mmol/l ($p = 0.004$) and increased level of PTH of more than 600 pg/ml ($p = 0.03$). The size of tumors of more than 6 cm³ is more typical to malignant neoplasm compared to the adenoma of the PG ($p = 0.01$).

Conclusions. The group of patients with PHPT that are at risk of having PG carcinoma include individuals that have a combination of the following indicators: PTH levels of more than 600 pg/ml, an increase in ionized calcium of more than 1.60 mmol/l, the tumor size of more than 6 cm³.

Key words: primary hyperparathyroidism, parathyroid gland cancer, cancer predictors of parathyroid glands.

Обоснование

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – одно из самых распространенных эндокринных заболеваний, занимающее третье место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [1]. Распространенность рака околощитовидных желез (ОЩЖ) среди ПГПТ составляет в среднем менее 1% случаев и 0,005% среди всех раков (по источникам базы данных США) [2]. В то же время по результатам других исследований распространенность карцином ОЩЖ значительно выше и достигает 5% случаев ПГПТ [3]. В отличие от аденом, которые чаще встречаются у женщин, рак ОЩЖ выявляется с одинаковой частотой у обоих полов. Возраст на момент установки диагноза составляет в среднем 40 лет, т.е. примерно на 10 лет раньше, чем в группе аденом. Клиническая картина рака ОЩЖ неспецифична и, как правило, обусловлена симптомами гиперкальциемии. Однако злокачественные новообразования ОЩЖ ассоциированы с более тяжелым течением заболевания, высокой инвалидизацией и летальностью вследствие выраженной гиперкальциемии по сравнению с доброкачественными опухолями ОЩЖ [4].

Как правило, карцинома ОЩЖ имеет характерный интраоперационный внешний вид, включающий инвазию в соседние анатомические структуры и плотную консистенцию. Тем не менее окончательный диагноз ставится на основании гистологического исследования. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время для диагностики рака ОЩЖ использует такие два абсолютных морфологических критерия, как инвазивный рост опухоли (в окружающие мягкие ткани, сосуды капсулы или прорастание за пределы капсулы в смежные анатомические структуры, например щитовидную железу) и/или наличие метастазов [5]. Такие характеристики, как спаянность с соседними органами (но не прорастание в них), широ-

кие полосы фиброза, клеточная атипия и неровный контур, не позволяют поставить диагноз карциномы, но признаются в качестве нетипичных особенностей, возникающих чаще в злокачественных, чем в доброкачественных образованиях. Опухоли, которые демонстрируют эти нетипичные свойства и не имеют абсолютных признаков карциномы, могут быть классифицированы как атипичские аденомы ОЩЖ. Согласно последней классификации TNM от 2017 г. атипичская аденома выделена в группу неоплазии неопределенного злокачественного потенциала (рак *in situ*) [6]. Клиническое значение и прогноз, а также объем оперативного лечения и длительность наблюдения для атипичских аденом ОЩЖ не определены, вероятно из-за малой их распространенности, а также отсутствия единого подхода в диагностике [5].

Установка диагноза рака ОЩЖ до операции имеет решающее значение, поскольку должна повлиять на тактику и объем оперативного вмешательства. Наиболее эффективным методом лечения карциномы ОЩЖ является удаление опухоли “единым блоком”, т.е. помимо ОЩЖ необходимо удаление прилежащей доли щитовидной железы, перешейка, клетчатки и лимфатических узлов на стороне поражения. Расширенный объем оперативного вмешательства позволяет значительно сократить частоту развития рецидивов и множественных метастатических поражений, нечувствительных к стандартным схемам химио- и лучевой терапии [7]. Несмотря на значимые успехи в развитии и совершенствовании биохимических, молекулярных и инструментальных методов, в настоящее время не существует специфичных и высокоинформативных критериев предоперационной диагностики, в связи с чем, по данным SEER (1988–2003) США, только 12,5% пациентов с раком ОЩЖ оперируется радикально [1].

Поскольку различить доброкачественную опухоль и рак ОЩЖ на уровне клинических проявлений крайне сложно, врачам на сегодняшний день приходится ориентироваться лишь на сочетание некоторых клинических и лабораторно-инструментальных показателей, которые мы постарались обобщить в данной работе.

Цель

Цель нашего исследования – выявить клинические и лабораторно-инструментальные предикторы рака ОЩЖ.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное ретроспективное исследование. С целью выявления предикторов различных морфологических типов опухолей ОЩЖ проведен анализ клинических и лабораторно-инструментальных показателей. Сбор демографических, клинических и биохимических показателей проводился с учетом специфических проявлений ПГПТ. В анализ были включены 358 женщин и мужчин с ПГПТ.

Критерии соответствия

В исследование включены пациенты с верифицированным диагнозом ПГПТ, перенесшие паратиреоидэктомию. Критерием включения в исследование стало наличие у пациента доказанного ПГПТ. Критериями исключения стали вторичный и третичный гиперпаратиреоз, недостаточность клинических данных и отсутствие гистологического заключения. Критериями постановки диагноза ПГПТ служили обнаружение повышенного паратгормона (ПТГ) в сочетании с повышенным или верхне-нормальным уровнем кальция, при условии исключения вторичного и третичного гиперпаратиреоза. Производился анализ следующих биохимических показателей: ионизированный кальций (Ca^{++} , ммоль/л), фосфор (Р, ммоль/л), ПТГ (пг/мл), С-терминальный телопептид (СТх, нг/мл), остеокальцин (ОК, нг/мл) до хирургического лечения ПГПТ. Диапазоны референсных значений для Ca^{++} , Р, ПТГ, СТх, ОК составили 1,03–1,29 ммоль/л, 0,87–

1,45 ммоль/л, 15–65 пг/мл, 0,01–0,69 нг/мл, 11–43 нг/мл соответственно. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала пациенты были разделены на три группы: пациенты с аденомами, гиперплазиями и раками ОЩЖ. Морфологическими критериями установки диагноза карциномы ОЩЖ стали инвазивный рост опухоли в сосуды капсулы, окружающие мягкие ткани, прорастание за пределы капсулы в смежные анатомические структуры, а также наличие метастазов.

Условия проведения

В исследование вошли пациенты, наблюдавшиеся и оперированные в ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии” Минздрава России.

Продолжительность исследования

Набор материала проводился с 2000 по 2012 г. 214 пациентов с ПГПТ были обследованы через 5 лет после хирургического лечения для оценки частоты развития рецидивов.

Описание медицинского вмешательства

С целью удаления опухоли ОЩЖ всем пациентам проводилось хирургическое лечение – паратиреоидэктомия под сбалансированной многокомпонентной анестезией с искусственной вентиляцией легких. Ретроспективно проанализированы истории болезни пациентов.

Основной исход исследования

В рамках исследования оценивали уровень Ca^{++} и ПТГ до хирургического лечения ПГПТ, а также объем опухоли ОЩЖ по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

Дополнительные исходы исследования

В ходе исследования были оценены следующие параметры: средний возраст на момент установки диагноза, индекс массы тела (ИМТ) и среднее значение потери веса на момент установки диагноза, степень снижения минеральной плотности костной ткани

(МПК), наличие мочекаменной болезни, поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Проведено обследование пациентов через 5 лет после хирургического лечения для оценки частоты развития рецидивов.

Анализ в подгруппах

Для оценки возможности использования показателей уровня Ca^{++} , ПТГ в крови, а также объема опухоли ОЩЖ в качестве предоперационных предикторов карциномы ОЩЖ на основании результатов гистологического заключения были сформированы следующие группы:

- группа 1 – пациенты с аденомами ОЩЖ;
- группа 2 – пациенты с гиперплазиями ОЩЖ;
- группа 3 – пациенты с раками ОЩЖ.

Методы регистрации исходов

Уровни ПТГ, СТх и ОК определялись электрохемилюминесцентным методом на анализаторе фирмы Roche Cobas 6000; Ca^{++} – ионоселективным методом; Р – на биохимическом анализаторе Architect 8000 стандартными наборами фирмы Abbott.

Топическая диагностика опухолей ОЩЖ проводилась при помощи УЗИ на аппарате Valuson E8 фирмы General Electric (США) (объем ОЩЖ определяется по формуле эллипса: $V(\text{см}^3) = (A \times B \times C) \times 0,49$), сцинтиграфии с технетрилом (^{99m}Tc), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) области шеи и средостения (для визуализации атипично расположенных объемных образований ОЩЖ на аппаратах Somatom Emotion 16 фирмы Siemens (Германия) и Aquilion One фирмы Toshiba (Япония) (320-срезовая объемно-динамическая МСКТ)).

Количественная оценка состояния костной ткани проводилась в поясничных позвонках (L_1-L_{IV}), проксимальном отделе бедра (шейке бедра (Nesk), всем бедре (Total)) и лучевой кости (ультрадистальном отделе (RUD), средней трети (R33%), всей лучевой кости (RT)) с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на аппарате Prodigy GE Lunar.

МПК оценивалась по T-score или Z-score. По T-score оценивали МПК женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, по Z-score оценивали МПК женщин в пременопаузе и молодых мужчин.

Оценка состояния почек проводилась с использованием УЗИ на аппарате Valuson E8 фирмы General Electric (США).

Для оценки состояния верхних отделов ЖКТ проводилась эзофагогастродуоденоскопия на аппарате Olympus Evis Exera (Япония).

Для верификации аденом, гиперплазий и карцином ОЩЖ проводилось гистологическое исследование удаленного материала после хирургического лечения ПГПТ.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, выписка из протокола №4 от 20.02.2009.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Все необходимые расчеты проводились при помощи пакета программы Statistica 7,0. Данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и в виде медианы значений 25-го и 75-го процентилей ($Me [Q25; Q75]$). Сравнение групп по количественным признакам проводилось с помощью параметрических (t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых групп) и непараметрических (Манна-Уитни) критериев. Для сравнения групп по качественным признакам применялись критерий χ^2 , точный критерий Фишера. Для оценки зависимостей использовался расчет ранговой корреляции Спирмена (r), проводился однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05, если в тексте не оговорено иное.

Результаты

Объекты (участники) исследования

По результатам анализа послеоперационного материала 358 пациентов с ПГПТ у 76% (273/358) выявлены аденомы ОЩЖ, у 19% (66/258) – гиперплазии и у 5% (19/358) – рак ОЩЖ. Среди пациентов с раком ОЩЖ соотношение мужчин и женщин получилось значительно меньше (1:2,5), чем в группе аденом (1:4) и гиперплазий (1:10).

Основные результаты исследования

Основные результаты сравнительной характеристики доброкачественных и злокачественных образований ОЩЖ представлены в виде средних значений и интерквартильного размаха (таблица).

При сравнении показателей Ca^{++} до хирургического лечения ПГПТ у пациентов с карциномами и аденомами, а также пациентов с карциномами и гиперплазиями ОЩЖ получена статистически значимая разница ($p = 0,004$ и $p = 0,002$ соответственно).

При сравнении показателей ПТГ в группе карцином и аденом, карцином и гиперплазий ОЩЖ также получена статистически значимая разница ($p = 0,04$ и $p = 0,03$ соответственно). Такая же разница была выявлена при анализе уровня фосфора в группе гиперплазий и карцином ($p = 0,01$).

Размер опухоли более 10 см^3 в 5 раз чаще встречался при раках ОЩЖ, более

6 см^3 – в 3 раза чаще в злокачественных новообразованиях по сравнению с доброкачественными опухолями ОЩЖ ($p = 0,01$). Размеры объемного образования ОЩЖ при его малигнизации значимо превосходят размеры в других группах ($p = 0,005$). Тем не менее среди объемных образований менее 1 см^3 в 3,6% случаев был обнаружен рак ОЩЖ (5/137).

Значимых различий в половых, возрастных, гормонально-биохимических показателях, характеризующих ПГПТ, которое развивается в результате доброкачественной гиперплазии или аденомы ОЩЖ, выявлено не было ($p > 0,05$).

Дополнительные результаты исследования

Средний возраст на момент установки диагноза рака ОЩЖ составил 46 ± 16 лет; средний возраст предполагаемой манифестации заболевания – 43 ± 13 лет; что меньше, чем при аденомах (51 ± 14 и 48 ± 14 лет соответственно) и гиперплазиях (52 ± 13 и 42 ± 13 лет соответственно) ($p = 0,1$).

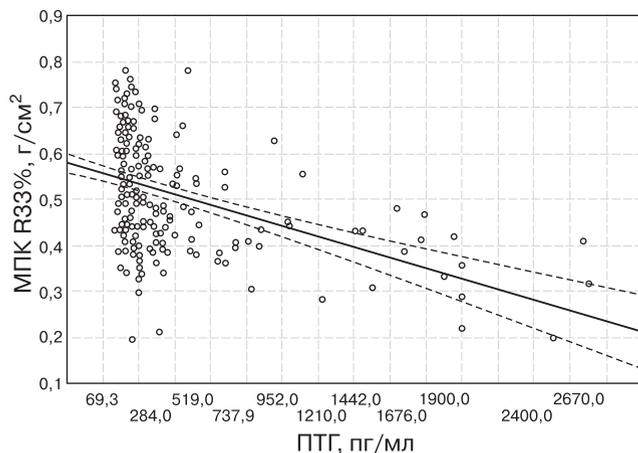
Средний ИМТ на момент выявления рака ОЩЖ составил $24 \pm 4 \text{ кг/м}^2$, что достоверно ниже ИМТ пациентов с доброкачественными новообразованиями – $26 \pm 5 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,05$). Средняя потеря веса на момент установки диагноза ПГПТ у пациентов с раком ОЩЖ составила $18 \pm 7 \text{ кг}$.

Все пациенты с карциномой ОЩЖ имели снижение МПК. В 80% случаев рака наблюдался остеопороз, в 20% – остеопения, что

Основные показатели заболевания пациентов с различной морфологической картиной объемных образований ОЩЖ

Параметр	Аденомы	Гиперплазия	Рак	p
n (%)	273 (76%)	66 (19%)	19 (5%)	–
ПТГ, пг/мл	262 [155; 590]	243 [150; 462]	590 [252; 1650]	$p_2 = 0,04$ $p_3 = 0,03$
Ca^{++} , ммоль/л	$1,47 \pm 0,28$	$1,40 \pm 0,24$	$1,60 \pm 0,20$	$p_2 = 0,004$ $p_3 = 0,002$
P, ммоль/мл	$0,81 \pm 0,25$	$0,87 \pm 0,26$	$0,72 \pm 0,17$	$p_1 = 0,04$ $p_3 = 0,01$
Диаметр опухоли ОЩЖ, см	$2,4 \pm 1,0$	$2,2 \pm 1,2$	$3,2 \pm 1,8$	$p_{1,2} = 0,04$ $p_3 = 0,01$
Объем ОЩЖ, см^3	1,4 [0,5; 3,4]	0,95 [0,5; 2]	3,2 [1,1; 10,5]	$p_1 = 0,04$ $p_{2,3} = 0,01$

Примечание: p_1 – а–г; p_2 – а–р; p_3 – г–р.



Корреляция между уровнем паратгормона и минеральной плотностью костной ткани в дистальной трети лучевой кости ($n = 358$).

значительно чаще, чем в группе аденом, где частота остеопороза не превышала 64%, остеопении – 27%, а ряд пациентов даже не имели начальных костных потерь (9%). На графике представлена обратная зависимость состояния костной ткани от уровня ПТГ ($r = -0,42$, $p < 0,001$) (рисунок).

При анализе зависимости между уровнем ПТГ и показателями костного метаболизма были выявлены прямые корреляционные связи средней силы между ПТГ и маркером костной резорбции (СТх) ($r = 0,38$; $p = 0,01$) и значительно большая связь с уровнем маркера костного формирования (ОК) ($r = 0,68$; $p = 0,006$). В четком соответствии с этой связью у пациентов с раком ОЩЖ почти всегда наблюдаются выраженные нарушения показателей костного метаболизма.

Поражение почек в группе рака ОЩЖ выявлялось в 2 раза чаще, чем в группе контроля – нефролитиаз наблюдался в 90% случаев.

Язвенное поражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ наблюдалось в 30% случаев, что значимо не отличается от группы доброкачественных образований.

Таким образом, в результате исследования почти в 90% случаев рака ОЩЖ наблюдался широкий спектр тяжелых клинических костных и висцеральных нарушений. При этом достоверно чаще в группе карцином ОЩЖ развиваются тяжелые нарушения и наиболее яркие клинические проявления,

чем при аденомах и гиперплазиях (88% vs 52% vs 37% соответственно, $p_1 = 0,04$, $p_2 = 0,03$). В группе рака ОЩЖ ни у одного из пациентов не наблюдалось асимптомной формы, в то время как в группе аденом она встречалась в 5% случаев.

В результате обследования пациентов с ПГПТ в анамнезе ($n = 214$) через 5 лет после радикального хирургического лечения рецидив выявлен у 10 пациентов, что составило 5% от всей группы. Частота развития рецидива ПГПТ в группе аденом ОЩЖ составила 3% (5/164), в группе гиперплазий – 7,5% (3/40), в группе карцином – 20% (2/10). У одной пациентки с раком ОЩЖ ремиссии ПГПТ достичь не удалось, и в течение трех месяцев после операции она скончалась ввиду множественного метастатического поражения.

Нежелательные явления

Регистрация нежелательных явлений не проводилась.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

По результатам нашего исследования можно говорить о том, что на дооперационном этапе в группу высокого риска наличия рака ОЩЖ входят пациенты с уровнем Ca^{++} более 1,60 ммоль/л, уровнем ПТГ более 600 пг/мл, объемом опухоли ОЩЖ более 6 см³.

Обсуждение основного результата исследования

В этом исследовании мы планировали определить любые предоперационные биохимические и ультразвуковые признаки, которые могли бы помочь в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ОЩЖ.

По результатам нашего исследования, манифестация рака ОЩЖ наблюдается в среднем на 10 лет раньше, чем при аденомах, что совпадает с результатами зарубежных коллег [3]. Соотношение мужчин и женщин в группе рака ОЩЖ практически одинаковое в отличие от группы с доброкачествен-

ными образованиями, где преобладают женщины, что также соотносится с зарубежными данными [5].

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена, как правило, значительно более выражены при злокачественном поражении ОЩЖ. Как по нашим данным, так и по данным зарубежных источников, выраженная гиперкальциемия достоверно чаще наблюдается в группе карцином ОЩЖ, чем в группе доброкачественных новообразований. В результате исследования для пациентов с раком ОЩЖ характерна гиперкальциемия более 1,60 ммоль/л, однако зарубежные коллеги оценивали уровень общего кальция, точкой cut-off для которого стал уровень более 3,0 ммоль/л [8]. По различным источникам, для рака ОЩЖ характерно повышение ПТГ более чем в три нормы. В нашем исследовании для пациентов с раком ОЩЖ характерно повышение ПТГ более 600 пг/мл.

Клиническая картина на фоне рака ОЩЖ характеризуется более яркими проявлениями, а костно-висцеральные поражения встречаются чаще, чем в группе аденом и гиперплазий (88% vs 52% vs 37% соответственно, $p = 0,04$, $p = 0,03$). В группе рака ОЩЖ ни у кого из пациентов не наблюдалось асимптомной формы, в то время как в группе аденом она встречалась в 5% случаев. У всех пациентов с раком ОЩЖ наблюдалось значимое снижение МПК, преимущественно в лучевой кости.

Одним из наиболее важных ориентиров, позволяющих заподозрить злокачественное поражение ОЩЖ, является большой размер опухоли. По различным источникам, размер опухоли коррелирует с вероятностью злокачественности ОЩЖ. Зарубежные авторы предполагают, что при сочетании опухоли более 3 см в диаметре и гиперкальциемии более 3,0 ммоль/л необходимо исключать карциному ОЩЖ [8, 9]. Объемные образования ОЩЖ часто имеют веретенообразное строение со значительным преобладанием одного из размеров над другим, в связи с чем мы считаем, что оценка размера должна проводиться по объему, а не диаметру. В нашем исследовании объем опухоли более 6 см³ в 3 раза повышает риск злокачественного новообразования по сравнению

с возможностью выявления аденомы ОЩЖ ($p = 0,01$). В литературе представлены наблюдения, что такие показатели как неоднородность, гипоехогенность образования, неравномерность контуров и выраженная кальцификация коррелируют со злокачественностью, но эти характеристики также не специфичны, в то время как отсутствие подозрительной васкуляризации, наличие толстой капсулы и гетерогенность больше соответствует доброкачественным опухолям [5].

Таким образом, основными клинико-диагностическими маркерами злокачественной трансформации ОЩЖ, по нашим данным, являются выраженная гиперкальциемия ($p_2 = 0,004$, $p_3 = 0,002$) и большой объем опухоли (более 6 см³). Однако решение провести более радикальное хирургическое лечение, основанное только на клинических признаках, в отсутствие доказательств метастазов остается спорным.

В результате динамического наблюдения в течение 5 лет после хирургического лечения ПГПТ выявлено, что наибольшая частота рецидивирования наблюдалась среди пациентов с раком ОЩЖ (в 20% случаев), что совпадает с результатами зарубежных коллег.

С целью более ранней предоперационной дифференциальной диагностики и выявления злокачественного образования ОЩЖ в последние годы проводится активный поиск новых предикторов и маркеров. Рассматриваются возможности метода оценки коэффициента различных генераций ПТГ. Предполагается, что значение отношения >1 может помочь предсказать злокачественное новообразование ОЩЖ. Несмотря на то, что этот метод в настоящее время широко не распространен, он обладает высокой чувствительностью (~75–82%) и специфичностью (~97–98%) [10]. Исследование в этом направлении нам представляется перспективным.

Определенный интерес представляет метод диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ, англ. DW-MRI или DWI), который помимо определения локализации опухоли оценивает степень диффузии по принципу броуновского движения. Впервые ДВ-МРТ была использована в 1990 г. для ранней диагностики ише-

мического инсульта (Moseley ME), и в дальнейшем метод стал испытываться для диагностики других заболеваний [11]. Так, например, в злокачественных опухолях плотность клеток выше, а внеклеточное пространство ниже, что снижает или ограничивает диффузию в большей степени, чем при доброкачественных новообразованиях. Оценка и сравнение коэффициента диффузии в различных опухолях ОЩЖ представляются нам интересными.

Одним из перспективных инструментальных методов представляется гибридный метод ПЭТ/КТ с различными радиофармпрепаратами. Большая разрешающая способность изображения дает возможность выявлять региональные и отдаленные метастазы исходно, исключать рецидивы и оценивать эффект проведенного лечения. Захват радиофармпрепарата опухолевыми клетками позволяет определить локализацию мелких образований, метастазов, диагностировать рецидив заболевания [12].

Однако наиболее перспективными методами диагностики рака ОЩЖ представляются генетические и эпигенетические предикторы. В настоящее время ключевая роль в развитии карциномы ОЩЖ отводится мутации в гене *HRPT2/CDC73* [13]. Выявление потери гетерозиготности в локусе 1q31.2 в опухолях ОЩЖ у пациентов с герминальными мутациями в гене *HRPT2/CDC73* указывает на биаллельную инактивацию гена в опухоли и соответствует предположительной функции парафибромина как супрессора опухолевого роста. К настоящему времени известно более 110 мутаций (из них 2/3 – герминальные; 1/3 – соматические) в гене *HRPT2/CDC73*. Мутации могут передаваться по наследству или возникать *de novo*. Герминальные мутации в гене *HRPT2/CDC73* могут приводить к развитию синдрома гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти (НРТ-ЈТ), наследуемому по аутосомно-доминантному типу [14, 15]. При этом в 10–15% случаев при синдроме НРТ-ЈТ возникает рак ОЩЖ, что значительно превосходит его частоту среди пациентов со спорадическим ПГПТ. В одном из наших исследований у трех из четырех пациенток с раком ОЩЖ были

выявлены нонсенс-мутации (в экзоне 3 – с.271C>Т (р. R91X), в экзоне 6 – с.496C>Т (р. Q166X), в экзоне 7 – с.685A>Т (р. R229X)) в гене *HRPT2/CDC73* [16].

Определенный интерес представляет новый класс некодирующих молекул – микроРНК, участвующих в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Экспериментальные данные демонстрируют, что микроРНК вступают как в качестве онкогенов, так и опухолевых супрессоров [17]. R. Rahbari и соавт. проанализировали экспрессию различных типов микроРНК, выделенных из свежемороженых образцов ткани при раках, аденомах и гиперплазиях ОЩЖ. Согласно полученным данным, наблюдается значимое повышение экспрессии микроРНК – 26b, микроРНК30b и микроРНК – 126 в раковых клетках [18]. Особенно перспективным представляется анализ плазмы на целой панели микроРНК для выявления новых микроРНК, патогномичных для рака ОЩЖ, однако на данный момент он является малодоступным и дорогостоящим.

Ограничения исследования

В нашем исследовании выявленные различия в результатах среднего возраста предполагаемой манифестации заболевания не достигают уровня статистической значимости, возможно в результате малочисленности группы карцином ($p = 0,1$). Однако обнаруженная разница в показателях не должна быть трактована лишь как случайная находка.

Заключение

При сочетании у пациента гиперкальциемии более 1,60 ммоль/л (Ca^{++}), ПТГ более 600 пг/мл и объема образования более 6 см³ необходимо рассматривать опухоль ОЩЖ как подозрительную в отношении злокачественного новообразования.

Первостепенная задача клинициста – своевременно заподозрить карциному ОЩЖ и определить дальнейшую тактику ведения и лечения пациента. Надеемся, что более точные предикторы карциномы ОЩЖ будут доступны нам уже в ближайшем будущем.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии” Минздрава России.

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

Участие авторов: Мокрышева Н.Г. – курировала лечебный процесс всех пациентов, вошедших в исследование, проводила анализ полученных результатов, а также участвовала в написании и редактировании статьи; Крупинова Ю.А. – проводила анализ результатов, а также участвовала в написании и редактировании статьи; Мирная С.С. – участвовала в написании и редактировании статьи.

Список литературы (References)

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – №6. – С. 40–77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40-77. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201662640-77.
2. 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):1736-1741. doi: 10.1002/cncr.22599.
3. Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(2):169-177. doi: 10.1016/j.ando.2015.03.003.
4. Duan K, Mete O. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31 Suppl 1:80-97. doi: 10.5146/tjpath.2015.01316.
5. Cakir B, Polat SB, Kilic M, et al. Evaluation of preoperative ultrasonographic and biochemical features of patients with aggressive parathyroid disease: is there a reliable predictive marker? *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(6):537-544. doi: 10.1590/2359-3997000000224.
6. Juan R, Ronald AB, Maria LC, et al. *Tumors of the Thyroid and Parathyroid Glands (AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4)*. Washington: American Registry of Pathology; 2015.
7. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol*. 2010;37(6):580-590. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.013.
8. Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(10):612-622. doi: 10.1038/nrendo.2012.102.
9. O'Neal P, Mowschenson P, Connolly J, Hasselgren PO. Large parathyroid tumors have an increased risk of atypia and carcinoma. *Am J Surg*. 2011;202(2):146-150. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.06.003.
10. Cavalier E, Betea D, Schleck ML, et al. The third/second generation PTH assay ratio as a marker for parathyroid carcinoma: evaluation using an automated platform. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):E453-457. doi: 10.1210/jc.2013-3730.
11. White NS, McDonald C, Farid N, et al. Diffusion-weighted imaging in cancer: physical foundations and applications of restriction spectrum imaging. *Cancer Res*. 2014;74(17):4638-4652. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3534.
12. Evangelista L, Sorgato N, Torresan F, et al. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: Review of literature and illustrative case series. *World J Clin Oncol*. 2011;2(10):348-354. doi: 10.5306/wjco.v2.i10.348.
13. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, et al. Somatic and germline mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1722-1729. doi: 10.1056/NEJMoa031237.
14. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet*. 2002;32(4):676-680. doi: 10.1038/ng1048.
15. Rozhinskaya L, Pigarova E, Sabanova E, et al. Diagnosis and treatment challenges of parathyroid carcinoma in a 27-year-old woman with multiple lung metastases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017. doi: 10.1530/EDM-16-0113.
16. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., и др. Мутации в гене cdc73 у молодых пациенток с первичным гиперпаратиреозом (описание двух клинических случаев). // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – №10. – С. 57–62. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Pigarova EA, et al. CDC73 mutations in young patients with primary hyperparathyroidism: A description of two clinical cases. *Ter Arkh*. 2016;88(10):57–62. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh201688657-62.
17. Stahlhut C, Slack FJ. MicroRNAs and the cancer phenotype: profiling, signatures and clinical implications. *Genome Med*. 2013;5(12):111. doi: 10.1186/gm516.
18. Rahbari R, Holloway AK, He M, et al. Identification of differentially expressed microRNA in parathyroid tumors. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):1158-1165. doi: 10.1245/s10434-010-1359-7.

Информация об авторах (Authors info)

***Крупина Юлиа Александровна**, научный сотрудник центра патологии околощитовидных желез [**Julia A. Krupinova**, MD]; адрес: Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; телефон: 8-495-00-63; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7963-5022>; eLibrary SPIN: 6279-8247; e-mail: j.krupinova@gmail.com.

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая центром патологии околощитовидных желез [**Natalia G. Mokrysheva**, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru.

Мирная Светлана Сергеевна, научный сотрудник центра патологии околощитовидных желез [**Svetlana S. Mirnaya**, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1341-0397>; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com.

Как цитировать

Мокрышева Н.Г., Крупина Ю.А., Мирная С.С. Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околощитовидных желез. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №3. – С. 136–145. doi: 10.14341/serg20173136-145

To cite this article

Mokrysheva NG, Krupinova JA, Mirnaya SS. Clinical, laboratory and instrumental methods of pre-surgical diagnosis of the parathyroid glands cancer. *Endocrine Surgery*. 2017;11(3):136-145. doi: 10.14341/serg20173136-145

Рукопись получена: 10.11.2017. **Одобрена:** 21.11.2017. **Опубликована online:** 01.12.2017.

Received: 10.11.2017. **Accepted:** 21.11.2017. **Published online:** 01.12.2017.