

Атипичическая аденома околощитовидной железы с клинически агрессивным течением первичного гиперпаратиреоза: наблюдение из практики

Н.Г. Мокрышева, А.К. Еремкина, К.Ю. Слащук, А.И. Беспалов*, И.А. Воронкова, П.О. Румянцев, М.В. Дегтярев, Н.С. Кузнецов, Н.В. Латкина

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России, Москва, Россия

Первичный гиперпаратиреоз занимает третье место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы, его частота во взрослой популяции составляет в среднем 1–2%. Наиболее часто при первичном гиперпаратиреозе выявляется солитарная аденома околощитовидной железы (ОЩЖ) – 80–85% случаев, реже гиперплазия и множественное поражение (до 15%), рак ОЩЖ встречается примерно в 1% наблюдений. Среди аденом ОЩЖ отдельно выделяют группу клинически агрессивных аденом, ассоциированных с более тяжелым течением заболевания, выраженной гиперкальциемией и неуточненным злокачественным потенциалом. В настоящее время нет четких критериев, которые помогли бы на дооперационном этапе дифференцировать атипичическую аденому от карциномы и от "классической" аденомы. На сегодняшний день не существует критериев, позволивших бы на дооперационном этапе отличить атипичическую аденому от типичной или рака ОЩЖ. Мы представляем случай 61-летней пациентки с клинически агрессивным течением первичного гиперпаратиреоза и выраженными метаболическими нарушениями структуры костной ткани очагового и диффузно-очагового характера вследствие атипичической аденомы ОЩЖ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, атипичическая аденома околощитовидной железы, фиброзно-кистозный остеоит, рак околощитовидных желез, остеосцинтиграфия, радионуклидная диагностика.

Atypical parathyroid adenoma with clinically aggressive course of hyperparathyroidism: clinical case report

Natalia G. Mokrysheva, Anna K. Eremkina, Konstantin U. Slashchuk, Alexey I. Bepalov*, Iya A. Voronkova, Pavel O. Rummyantsev, Mikhail V. Degtyarev, Nikolay S. Kuznetsov, Nonna V. Latkina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Primary hyperparathyroidism is common clinical endocrine disorder with a prevalence between 1–2%. Solitary parathyroid adenomas account from 80 to 85% of cases of PHPT, hyperplasia and multiple adenomas is up to 15%, parathyroid carcinoma is a very rare cause of PHPT, accounting for about a 1% of cases. Clinically aggressive and atypical adenomas should be separately noted because of severe clinical course and life-threatening hypercalcemia, high morbidity and mortality, unknown malignant potential. No definite criteria are considered to be present to distinguish preoperatively atypical adenoma from parathyroid typical adenoma or carcinoma. The clinical course of the disease remains the only tool that allows to suspect an aggressive tumor on the preoperative stage. We present the clinical case of a 61-year-old female patient with a clinically "aggressive" course of PHPT and severe metabolic disturbances of bone tissue due to the atypical adenoma of the parathyroid gland.

Key words: primary hyperparathyroidism, atypical parathyroid adenoma, cancer of the parathyroid glands, osteitis fibrosa cystica, osteoscintigraphy, radionuclide diagnostics.

Список сокращений

КТ – компьютерная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией

ОЦЖ – околощитовидная железа

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РФП – радиофармацевтический препарат

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

УЗИ – ультразвуковое исследование

^{99m}Tc-MIBI – комплекс технеция и 2-метоксиизобутилизонитрила (технеций-технетрил)

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЦЖ). ПГПТ занимает третье место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы, его частота во взрослой популяции составляет в среднем 1–2%. Первичный гиперпаратиреоз относится к социально значимым проблемам в связи с вовлечением в патологический процесс большинства органов и систем, в том числе костной, мочевыделительной, желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой. Наиболее часто при ПГПТ выявляется солитарная аденома ОЦЖ (80–85%), реже гиперплазия и множественные аденомы ОЦЖ (до 15%), рак – примерно в 1% наблюдений. Отдельно следует отметить группу клинически агрессивных аденом, ассоциированных с более тяжелым течением заболевания.

В большинстве случаев патогенез спорадических форм ПГПТ остается неизвестным. Спорадические формы ПГПТ могут быть связаны с соматическими мутациями *MEN1*, *CDC73*, *CASR* или ингибиторами циклин-зависимых киназ CDKIs. Не более 5% паци-

ентов с ПГПТ, имеющих одиночные образования ОЦЖ, с манифестацией заболевания после 6-й декады жизни, с неотягощенной наследственностью имеют герминативные мутации генов, кодирующих CDKIs (*CDKN1A*, *CDKN2B* или *CDKN2C*). Согласно данным литературы, в крупных исследованиях, посвященных онкогенным мутациям в спорадических случаях ПГПТ, продемонстрирована ведущая роль соматических мутаций гена *MEN1* (около 35%), в 10% определяются соматические мутации в других генах, например *EZH2*, *POT1* и др. [1]. В случае злокачественных образований ОЦЖ наиболее часто определяются мутации в гене *CDC73*, кодирующем белок парафибромин, – приблизительно 50% случаев, в 18% выявлены рекуррентные мутации гена *PRUNE2* [1]. К другим генам-кандидатам, принимающим участие в патогенезе карцином ОЦЖ, относят *APC*, *CDKIs*, *PTEN*, *Rb1* и др. [2].

В настоящее время нет четких критериев, которые помогли бы на дооперационном этапе дифференцировать атипическую аденому от карциномы и от “классической” аденомы. Клиническая картина заболевания остается единственным инструментом, позволяющим на дооперационном этапе заподозрить агрессивную опухоль.

В исследовании С. Bekir (2016) изучались критерии предоперационной дифференциальной диагностики между доброкачественными (“классическими”) аденомами, злокачественными и новообразованиями с неопределенным потенциалом злокачественности (карцинома, атипическая аденома). В результате исследования не найдено зависимости между размерами аденомы и возрастом пациентов. Если доброкачественные аденомы чаще встречаются у женщин, то среди карцином такой зависимости не найдено. Атипические аденомы чаще диагностировались у мужчин. В данном исследовании сделано заключение, что “классический” ПГПТ ассоциирован со значительно более мягким течением заболевания (уровень кальция крови менее 2,74 ммоль/л); гиперкальциемия 3,2 ммоль/л и более чаще характерна для карциномы ОЦЖ [3, 4]. Уровень кальция в крови, как правило, выше в случае карцином ОЦЖ, чем при атипичес-

ких аденомах. Точкой отсечения (cut-off point) для агрессивных форм ПГПТ, по мнению авторов, является уровень общего кальция 3,1 ммоль/л. Уровень ПТГ также значимо выше в группе агрессивных форм ПГПТ, чем при “классическом” течении заболевания, по разным данным, составляет от трех норм и более. Выявлены различия в размерах образований ОЩЖ: согласно данным литературы, диаметр образования более 3 см ассоциирован с наличием риска агрессивной опухоли [5].

Термины “крупные” или “гигантские” аденомы применены для описания случаев опухолей ОЩЖ с весом более 650 мг [6].

После лабораторной верификации ПГПТ возникает необходимость дооперационной топической диагностики и оценки распространенности процесса. Наибольшей информативностью обладает комбинация методов УЗИ и сцинтиграфии, чувствительность которой при совмещении с ОФЭКТ/КТ достигает 92%, а специфичность – 98%.

^{99m}Tc -MIBI является одним из наиболее широко применяемых радиофармацевтических препаратов (РФП) для визуализации патологически измененных ОЩЖ. Препарат представляет собой липофильный катион, который распределяется пропорционально кровотоку, метаболическому потреблению и митохондриальной активности. ^{99m}Tc -MIBI накапливается в щитовидной железе и в ткани ОЩЖ, а затем с разной скоростью выводится – “вымывание” из щитовидной железы происходит быстрее, что позволяет использовать двухфазную сцинтиграфию для обнаружения гиперфункционирующей ткани ОЩЖ [7]. Однако радиологические находки не могут помочь дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования ОЩЖ.

Из дополнительных методов обследования ПЭТ/КТ с ФДГ может быть полезна в дифференциальной диагностике “бурых” опухолей, которые имитируют метастатическое поражение костей. [8]. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином или ^{18}F -холином, высокочувствительный метод локализации аденом ОЩЖ, предоставляет дополнительную информацию при отрицательных результатах рутинных исследований [9].

Единственный радикальный метод лечения при карциномах ОЩЖ – удаление опухоли “единым блоком”, т.е. помимо ОЩЖ показано удаление прилежащей доли щитовидной железы, клетчатки и лимфатических узлов на стороне поражения. Радикальный объем оперативного вмешательства позволяет значительно сократить частоту рецидивов и тем самым снизить смертность [10]. В результате нерадикального хирургического лечения есть высокий риск метастатического поражения, впоследствии нечувствительного к стандартным схемам химио- и лучевой терапии, что неизбежно приводит к инвалидизации и сокращению безрецидивной продолжительности жизни пациентов. Клиническое значение и прогноз, а также объем оперативного лечения и длительность наблюдения для атипических аденом не определены на сегодняшний день. Тем не менее ранняя диагностика и радикальный хирургический подход имеют первостепенное значение для клинически агрессивных опухолей ОЩЖ. Существует предположение, что атипическая аденома представляет собой предраковое состояние [11]. Это требует дальнейшего изучения и подтверждения, что в числе прочего планируется выполнить в представленном исследовании [12].

На этапе морфологического исследования с целью дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным новообразованием ОЩЖ применяют критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2017) [13].

К карциномам ОЩЖ следует относить опухоли с достоверными признаками инвазивного роста, включая прилежащие структуры, такие как щитовидная железа и мягкие ткани, сосуды капсулы и/или сосуды окружающих тканей, и/или периневральные пространства, и/или наличие документированных метастазов. Сосудистая инвазия признается истинной, если сосуд расположен в капсуле или в окружающих мягких тканях. Наличие внутриопухолевой сосудистой инвазии не считается признаком злокачественности. Опухоли ОЩЖ, в которых отсутствуют достоверные признаки инвазивного роста, но есть морфологические изменения,

подозрительные в отношении злокачественности, могут быть классифицированы как атипичные аденомы ОЩЖ. К таким настораживающим критериям относятся: некрозы, широкие фиброзные тяжи, количество митозов, сращение с соседними структурами (но не пенетрация в них), наличие опухолевых комплексов в окружающей аденому капсуле (но без ее полного прорастания), солидный или трабекулярный тип строения, ядерная атипия, четкие ядрышки [14, 15].

Таким образом, наибольшую сложность представляют случаи дифференциальной диагностики между карциномами и атипичными аденомами ОЩЖ, при которых имеется практически идентичная клиническая и лабораторная картина. Мы представляем клинический случай пациентки с агрессивным течением ПГПТ вследствие атипичской аденомы ОЩЖ.

Клинический случай

Пациентка К. 61 года. Из анамнеза известно, что с 2011 г. перенесла множество низкоэнергетических переломов (левая лучевая кость в декабре 2011 г., левая плечевая – в феврале 2012 г., множественные переломы ребер от 2012 г.). В связи с выраженными костными изменениями в 2015 г. проводилось комплексное обследование для исключения миеломной болезни с метастазированием в кости. По результатам стеральной пункции и КТ диагноз не подтвержден, только после большого количества инвазивных процедур диагностирована выраженная гиперкальциемия (кальций общий 3,5 ммоль/л (норма 2,1–2,55 ммоль/л); кальций ионизированный 1,9 ммоль/л (норма 1,03–1,29 ммоль/л)), гипофосфатемия (фосфор 0,49 ммоль/л (норма 0,74–1,52 ммоль/л)), значимое повышение ПТГ – 1450 пг/мл (норма 15–65 пг/мл) от августа 2016 г. По результатам УЗИ шеи, КТ шеи и средостения по месту жительства визуализировать образования в проекции ОЩЖ не удалось. В ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” выполнены КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эзофагогастродуоденоскопия, по результатам которых данных за наличие висцеральных проявлений гиперпаратиреоза (нефролитиаза/нефрокальциноза, эрозивных изменений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта) выявлено не было.

При поступлении предъявляла жалобы на боли в костях в области правого бедра, ребер, левой руки, в области крупных суставов верхних и нижних конечностей, эпизоды перебоев в работе сердца, тахикардии, давящей загрудинной боли, проходящей в покое, периодические судороги нижних конечностей, общую слабость. Из сопутствующих заболеваний у пациентки диагностированы гипертоническая болезнь 3-й ст., 2-й ст., риск 4; постоянная тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (CHA2DS2-VASc 46); транзиторная ишемическая атака от февраля 2012 г.; дефицит витамина D. В наследственном анамнезе сахарный диабет 2 типа у матери, инфаркты миокарда у отца и двух родных братьев.

При обследовании подтвержден диагноз первичного гиперпаратиреоза, сохранялись повышение уровня ПТГ до 1871 пг/мл, выраженная гиперкальциемия (кальций общий 3,59 ммоль/л, кальций ионизированный 1,7 ммоль/л), гипофосфатемия 0,71 ммоль/л. Отмечалось снижение фильтрационной функции почек, скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) до 46 мл/мин/1,73 м², что привело к значительному снижению фосфатурии и кальциурии (фосфор 9,6 ммоль/сут (норма 13–42 ммоль/сут), кальций 0,9 ммоль/сут (норма 2,5–8,0 ммоль/сут)).

С целью топической диагностики выполнено: УЗИ ОЩЖ – визуализировано образование левой нижней ОЩЖ размерами 4,6 × 4,2 × 3,1 см пониженной эхогенности с жидкостными зонами, образование правой нижней ОЩЖ размерами 0,7 × 0,3 × 0,3 см; скintiграфия ОЩЖ с ^{99m}Tc-технетрилом (MIBI) в режиме ОФЭКТ/КТ, определялось образование с четкими контурами, размерами 4,3 × 3,4 × 4,0 см, активно накапливающее РФП позади средней и нижней трети левой доли щитовидной железы, распространяясь книзу от нижнего полюса. Позади нижней трети правой доли – образование размерами 0,8 × 0,4 × 0,6 см, с низкоинтенсивным накоплением РФП (рис. 1, 2). Результаты сканирования с MIBI подтвердили наличие одного образования ОЩЖ с характерным поражением костей.

Для оценки распространенности патологических изменений в костях скелета проведена остеоскintiграфия с ^{99m}Tc-технефором, по данным которой определялись множественные очаги гиперфиксации РФП в проекции костей черепа, плечевых суставов, дистального конца левой ключицы с переходом на акромиальную часть

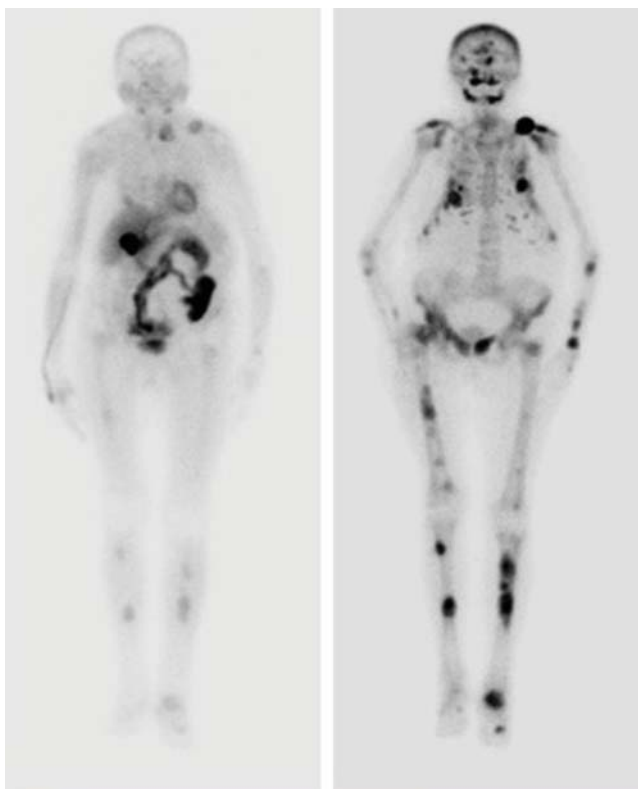


Рис. 1. Результаты лучевой диагностики пациента с атипической аденомой ОЩЖ: слева – сцинтиграфия ОЩЖ с технецием-технетрилом; справа – остеосцинтиграфия в режиме “все тело”.

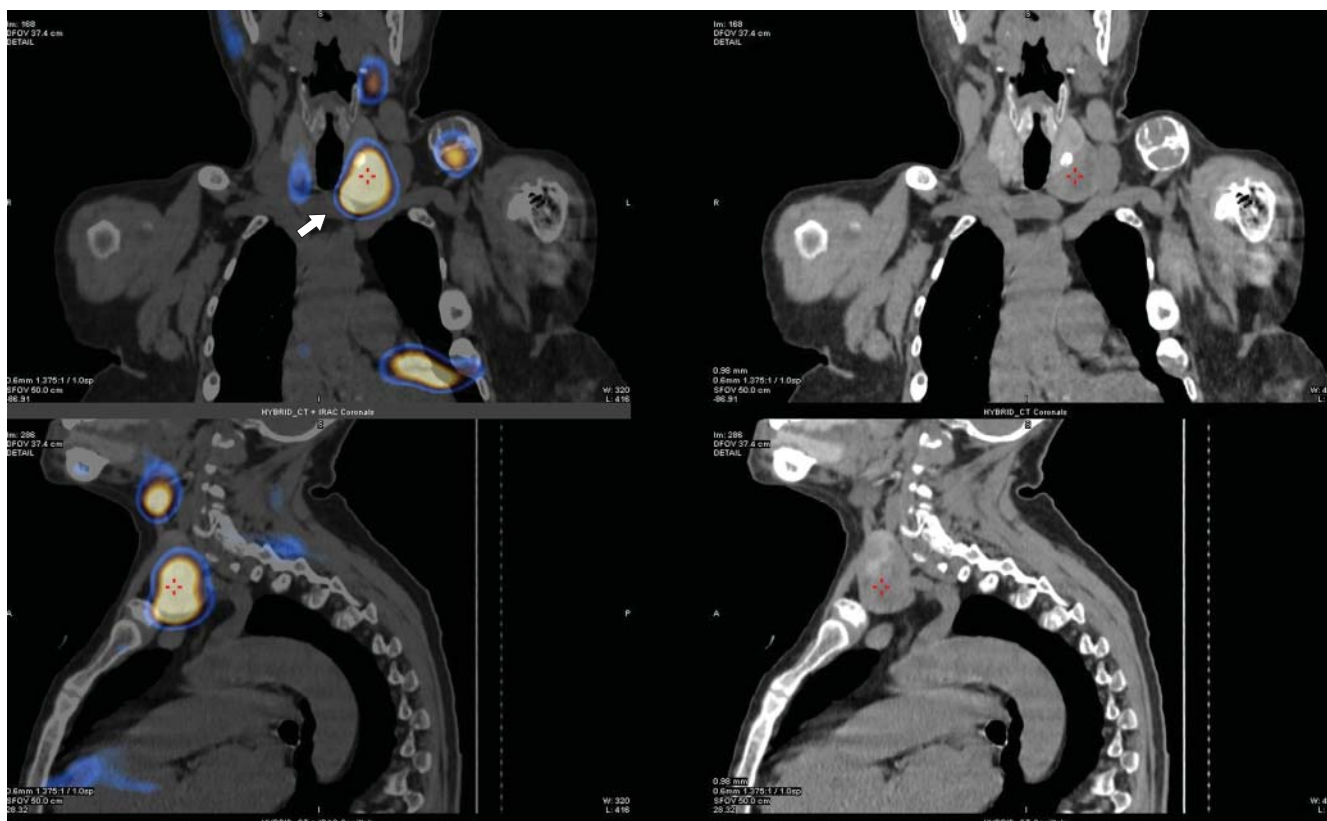


Рис. 2. Результаты ОФЭКТ/КТ у пациента с атипической аденомой ОЩЖ.

лопатки, всех ребер, костях предплечья с обеих сторон, шейном, ниже-грудном и поясничном отделах позвоночника, бедренных, большеберцовых костях, левом голеностопном суставе, костях таза. Также определялись множественные очаговые изменения структуры костной ткани (деформация контуров, истончение кортикальных пластин) в костях свода черепа, в обеих ключицах, лопатках, правой плечевой кости, ребрах. Наиболее выражены структурные изменения костной ткани в дистальной части левой ключицы с переходом на акромион лопатки (отмечается “вздутие” кости с крупноячеистой внутренней структурой и мягкотканым компонентом). Очаги в костях частично накапливали РФП. Принимая во внимание результаты КТ (множественные “бурые” опухоли в костях), накопление РФП в костях расценено как проявление фиброзно-кистозного остеита. Наличие выраженных метаболических изменений костной ткани также нашло свое отражение в повышении маркеров костной резорбции (С-концевой телопептид коллагена 1 типа 2,76 нг/мл (норма 0,01–0,69 нг/мл), остеокальцин 300 нг/мл (норма 11–41 нг/мл), щелочная фосфатаза 461 Ед/л (норма 50–150 Ед/л)).

Учитывая выраженную гиперкальциемию, нарушения ритма сердца по типу постоянной формы мерцательной аритмии, высокий риск гиперкальциемического криза, а также наличие тяжелой костной патологии с высоким риском низкотравматичных переломов, с целью коррекции гиперкальциемии и в качестве антиостео-

поротической терапии введен деносумаб (60 мг п/к) с положительным эффектом в виде снижения уровня кальция общего до 3,05 ммоль/л, ионизированного – до 1,47 ммоль/л. Отмечено снижение фильтрационной функции почек, от проведения инфузионной терапии было принято решение воздержаться.

Принимая во внимание повышение ПТГ более чем в 3 раза, тяжелую гиперкальциемию (более 3 ммоль/л), размер образования более 3 см, образование ОЩЖ было расценено как подозрительное в отношении рака ОЩЖ. Пациентка консультирована в отделе хирургии ФГБУ “НМИЦ эндокринологии”. В связи с тем что на этапе предоперационной диагностики невозможно было провести дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными изменениями ОЩЖ, конечный объем оперативного вмешательства было решено определить интраоперационно.

23.11.2016 проведено удаление образования левой верхней ОЩЖ. В процессе операции при ревизии обнаружено и удалено образование размерами 5,0 × 6,0 см за нижним полюсом левой доли щитовидной железы. Предоперационный уровень ПТГ – 5000 пг/мл, через 10 мин после удаления образования – 611,6 пг/мл, что свидетельствует о радикальности выполненной операции. На следующие сутки после операции уровень ПТГ – 20,95 пг/мл, уровень общего кальция – 2,45 ммоль/л, ионизированного кальция – 1,35 ммоль/л. Учитывая выраженное сни-

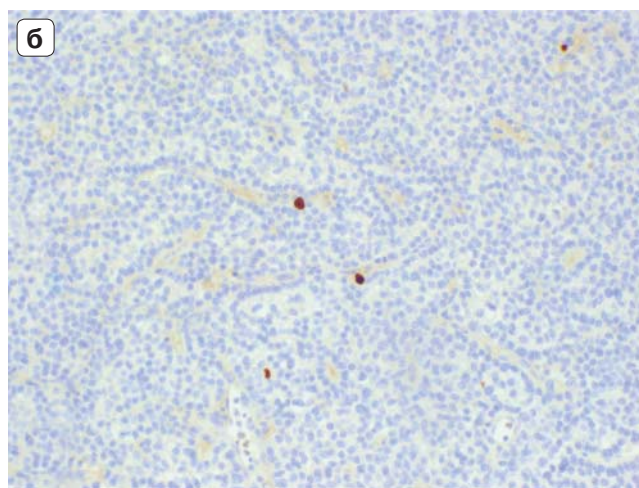
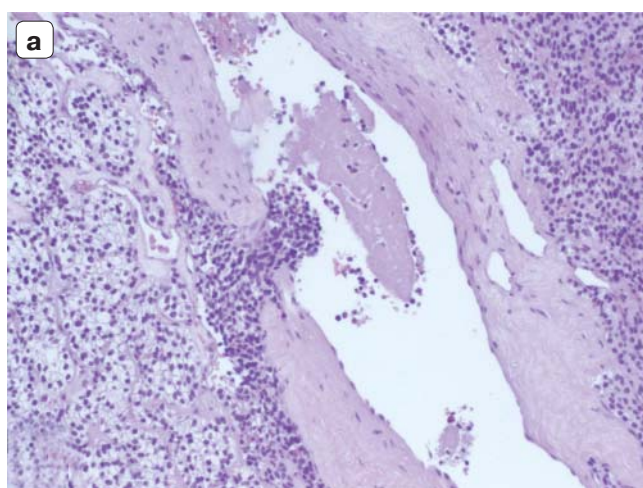


Рис. 3. Новообразование ОЩЖ неопределенного потенциала злокачественности (атипическая аденома). а – грибовидная инвазия в сосуд, расположенный в центре новообразования (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$); б – индекс пролиферации Ki-67 менее 2% (увеличение $\times 100$).

жение ПТГ, для профилактики гипокальциемии и синдрома “голодных” костей назначены препараты кальция и витамина D (кальций 1000 мг 5 раз в сутки, АльфаД3 1 мкг 2 раза в сутки). На фоне данной терапии на 5-е сутки уровень общего кальция – 2,24 ммоль/л, ионизированного – 1,22 ммоль/л.

По данным морфологического исследования, макроскопически – опухолевидное образование желтовато-бурого цвета размерами 6,0 × 5,0 × 2,0 см. Микроскопически верифицировано новообразование ОЩЖ преимущественно солидно-трабекулярного строения из главных клеток. Обнаружено 2 митоза на 50 репрезентативных полях зрения. В одном из препаратов в центре опухолевого узла отмечена грибовидная инвазия в просвет сосуда (рис. 3). При проведении иммуногистохимического исследования в ткани новообразования выявлена диффузная экспрессия ПТГ. Индекс пролиферации Ki-67 вариабелен, максимально 3%. По совокупности гистологического строения, иммунофенотипу клеток и клиническим данным новообразование ОЩЖ расценено как неопределенного злокачественного потенциала – атипическая аденома.

Обсуждение

Таким образом, данный клинический случай представляет интерес ввиду клинически агрессивного течения ПГПТ, а также ряда морфологических характеристик новообразования ОЩЖ, позволяющих охарактеризовать его как атипическую аденому, или опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности. Пациентку следует отнести к группе высокого риска развития рецидива, что подразумевает более активную тактику наблюдения с регулярным контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена (ПТГ, кальция в крови), выполнением различных визуализирующих методов исследования по показаниям.

В данном случае на дооперационном этапе из-за высокого уровня ПТГ (в десятки раз превышающего верхнюю границу нормы), выраженной гиперкальциемии, а также большого размера новообразования (4,6 × 4,2 × 3,1 см по данным УЗИ) мы предположили агрессивную природу новообразования, что было подтверждено результатами морфологического исследования.

В опухоли была обнаружена сосудистая инвазия, но пораженный сосуд располагался в центре опухолевого узла, а согласно рекомендациям ВОЗ (2017) только инвазия в сосуды капсулы или в сосуды окружающих тканей позволяет установить диагноз карциномы. Небольшое количество митозов и невысокий индекс пролиферации Ki-67 свидетельствуют больше в пользу доброкачественности процесса. Однако клинические данные и морфологические критерии относят этот случай в разряд опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности.

Остается открытым вопрос о легитимности диагноза атипической аденомы. Однако в 8-м издании TNM (2017) впервые было включено стадирование карцином ОЩЖ, а новообразования с неопределенным потенциалом злокачественности предложено рассматривать как карциномы *in situ*.

Заключение

Атипические аденомы ОЩЖ – редкая форма ПГПТ, представляющая наибольшие сложности в определении потенциала злокачественности, объема хирургического лечения и режима динамического наблюдения пациента. Несмотря на то что у этих опухолей могут наблюдаться некоторые морфологические особенности карцином ОЩЖ (фиброзные тяжи, митотическая активность, трабекулярный рост), для них не характерны «классические» признаки злокачественного роста – инвазия за пределы капсулы образования или наличие метастазов. Конкретные клинические и прогностические фенотипы в контексте атипических аденом ОЩЖ остаются неизвестными. Долгосрочное наблюдение является наиболее оптимальной тактикой для раннего выявления рецидива заболевания.

Дополнительная информация

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

Согласие пациента. Медицинские данные опубликованы с письменного согласия пациента.

Список литературы (References)

1. Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, et al. Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E1995-2005. doi: 10.1210/jc.2012-2303.
2. Yu W, McPherson JR, Stevenson M, et al. Whole-exome sequencing studies of parathyroid carcinomas reveal novel PRUNE2 mutations, distinctive mutational spectra related to APOBEC-catalyzed DNA mutagenesis and mutational enrichment in kinases associated with cell migration and invasion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):E360-364. doi: 10.1210/jc.2014-3238.
3. 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: 10.1590/2359-39970000002244.
4. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician.* 2003;67(9):1959-1966.
5. Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, et al. Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):1869-1880. doi: 10.1359/jbmr.081018.
6. Almquist M, Bergenfelz A, Martensson H, et al. Changing biochemical presentation of primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(7):925-928. doi: 10.1007/s00423-010-0675-5.
7. Bergson EJ, Szytner LA, Dubner S, et al. Sestamibi scans and intraoperative parathyroid hormone measurement in the treatment of primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(1):87-91. doi: 10.1001/archotol.130.1.87.
8. Airaghi L, Pisano G, Pulixi E, et al. Unusual presentation in a case of primary hyperparathyroidism. *J Res Med Sci.* 2011;16(8):1078-1081.
9. Caldarella C, Treglia G, Isgro MA, Giordano A. Diagnostic performance of positron emission tomography using (1)(1) C-methionine in patients with suspected parathyroid adenoma: a meta-analysis. *Endocrine.* 2013;43(1):78-83. doi: 10.1007/s12020-012-9746-4.
10. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(6):498-507. doi: 10.1016/j.clon.2010.04.007.
11. Tan MH, Morrison C, Wang P, et al. Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(19):6629-6637. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0493.
12. Haven CJ, van Puijenbroek M, Karperien M, et al. Differential expression of the calcium sensing receptor and combined loss of chromosomes 1q and 11q in parathyroid carcinoma. *J Pathol.* 2004;202(1):86-94. doi: 10.1002/path.1489.
13. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C (ed.). TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30438-2.
14. Bondeson L, Grimelius L, Delellis RA. *World Health Organisation Classification of tumours, pathology and genetics: tumour of endocrine organs.* Lyon: IARC Press; 2004.
15. 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.
16. Mackenzie-Feder J, Sirrs S, Anderson D, et al. Primary hyperparathyroidism: an overview. *Int J Endocrinol.* 2011; 2011:251410. doi: 10.1155/2011/251410.
17. Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Jensen K, et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? *Cancer.* 2007;110(2):255-264. doi: 10.1002/cncr.22790.
18. LiVolsi VA, Montone KT, Baloch ZN. Parathyroid: the pathology of hyperparathyroidism. *Surg Pathol Clin.* 2014;7(4): 515-531. doi: 10.1016/j.path.2014.08.004.
19. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer.* 2014;120(23):3602-3616. doi: 10.1002/cncr.28891.

Информация об авторах (Authors info)

***Беспалов Алексей Игоревич**, клинический ординатор [Alexey I. Bespalov, MD]; адрес: 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; SPIN-код: 9466-2528; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1584-5690>; e-mail: finger1ess@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н. [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD]; SPIN-код: 5624-3875; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; SPIN-код: 8848-2660; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Слащук Константин Юрьевич [Konstantin U. Slashchuk, MD]; SPIN-код: 3079-8033; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; e-mail: slashuk911@gmail.com

Воронкова Ия Александровна, к.м.н. [Iya A. Voronkova, MD, PhD]; SPIN-код: 9685-1371; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6687-3240>; e-mail: iya-v@yandex.ru

Румянцев Павел Олегович, д.м.н. [Pavel O. Romyantsev, MD, PhD]; SPIN-код: 7085-7976; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; e-mail: pavelrum@gmail.com

Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD]; SPIN-код: 7725-7831;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; e-mail: germed@mail.ru

Кузнецов Николай Сергеевич, д.м.н. [Nikolay S. Kuznetsov, MD, PhD]; SPIN-код: 8412-1098;
e-mail: kuznetsov-enc@yandex.ru

Латкина Нонна Вадимовна, к.м.н. [Nonna V. Latkina, MD, PhD]; SPIN-код: 3463-5920; |
e-mail: latkina_enc@mail.ru

Как цитировать

Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Слащук К.Ю., Беспалов А.И., Воронкова И.А., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Кузнецов Н.С., Латкина Н.В. Атипическая аденома околощитовидной железы с клинически агрессивным течением первичного гиперпаратиреоза: наблюдение из практики. // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т.12. – №1. – С. 55-63. doi: 10.14341/serg9587

To cite this article

Mokrysheva NG, Eremkina AK, Slashchuk KU, Bepalov AI, Voronkova IA, Rumyantsev PO, Degtyarev MV, Kuznetsov NS, Latkina NV. Atypical parathyroid adenoma with clinically aggressive course of hyperparathyroidism: clinical case report. *Endocrine Surgery*. 2018;12(1):55-63. doi: 10.14341/serg9587

Рукопись получена: 24.02.2018.

Рукопись одобрена: 20.04.2018.

Received: 24.02.2018.

Accepted: 20.04.2018.