

Рак паращитовидной железы: опыт лечения 15 больных и обзор литературы

Н.В. Северская¹, А.А. Ильин¹, И.В. Чеботарева¹, Н.В. Желонкина¹, В.В. Полькин¹, П.А. Исаев¹,
Д.Н. Дербугов¹, С.О. Подвизников²

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Наталья Викторовна Северская severskn@mrrc.obninsk.ru

Введение. Рак паращитовидной железы встречается крайне редко и диагностируется обычно после хирургического удаления опухоли, поэтому на данный момент клинические рекомендации по лечению его метастатических форм не разработаны.

Цель исследования — проанализировать собственный опыт клинического обследования и лечения больных раком паращитовидной железы (РПЩЖ) и сопоставить результаты с данными научной литературы.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ сведений о 15 больных РПЩЖ, проходивших лечение с 2001 по 2019 г. Проанализированы результаты лабораторных исследований, объем операции, исходы лечения, частота метастазирования и рецидивов, зарегистрированных в течение периода послеоперационного наблюдения (медиана 19 мес (от 3 мес до 11,6 года)).

Результаты. Медиана размера опухоли составила 35 мм (20–45 мм). Метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены у 1 (6,7 %), отдаленные метастазы — у 2 (13 %). Медиана уровня дооперационного паратиреоидного гормона (ПТГ) — 735 пг/мл, кальция 3,22 ммоль/л. Тяжелая костная форма гиперпаратиреоза с фиброзно-кистозным остеоитом имела место у 6 (40 %) пациентов. Хирургическое лечение в объеме паратиреоидэктомии выполнено в 10 (67 %) случаях, расширенная резекция — в 5 (33 %). После операции уровень ПТГ и кальция нормализовался у 13 (87 %) больных, оставался высоким — у 2 пациентов с отдаленными метастазами. Пациент с метастазом в дужке позвонка Th₆ был успешно оперирован, что привело к нормализации уровня ПТГ и кальция, за 1,5 года рецидивов у него не зарегистрировано. Пациентка с метастазами в легких и печени получала после операции сорафениб, на фоне которого снизился уровень кальция; в результате прогрессирования заболевания наступил летальный исход через 12 мес после операции. У 1 пациента с нормальным послеоперационным уровнем ПТГ возник местный рецидив через 4 года. Пациент повторно оперирован; в течение 1 года после операции рецидивов не наблюдается. У остальных больных признаки рецидива или прогрессирования отсутствуют.

Заключение. На момент диагностики РПЩЖ регионарные метастазы имелись у 6,7 % пациентов, отдаленные метастазы — у 13 %. Нормализация уровня ПТГ и кальция после операции свидетельствует о хорошем прогнозе, однако не исключает вероятность рецидива, что требует длительного динамического наблюдения. Повторные операции при местном рецидиве и единичных отдаленных метастазах позволяют добиться стойкой ремиссии. При распространенном метастатическом РПЩЖ терапия сорафенибом позволила контролировать гиперкальциемию в течение короткого времени, однако эта противоопухолевая эффективность требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак паращитовидной железы, гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон, гиперкальциемия, клинический случай

Для цитирования: Северская Н.В., Ильин А.А., Чеботарева И.В. и др. Рак паращитовидной железы: опыт лечения 15 больных и обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):19–26.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-19-26



Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review

N. V. Severskaya¹, A. A. Ilyin¹, I. V. Chebotareva¹, N. V. Zhelonkina¹, V. V. Polkin¹, P. A. Isaev¹, D. N. Dербугov¹, S. O. Podvyznikov²

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Background. Parathyroid cancer (PC) is extremely rare, usually diagnosed after surgery, there are no clinical recommendations for the treatment of metastatic PC.

The study objective is to present the results of a clinical examination and treatment of patients with PC.

Materials and methods. Retrospective analysis of 15 PC patients treated from 2001 to 2019. The results of laboratory tests, the surgical approach, the results of treatment, the rate of metastasis and relapse within 19 months (3 months – 11.6 years) after surgery are presented.

Results. Tumor size is 35 mm (20–45 mm). Lymph node metastases – 1 (6.7 %), distant metastases – 2 (13 %). The median initial parathyroid hormone (PTH) is 735 pg/mL, calcium 3.22 mmol/L. Severe hyperparathyroidism with osteitis fibrosa cystica – in 6 (40 %). The surgical approach was parathyroidectomy in 10 (67 %), en bloc resection in 5 (33 %). Normalization of PTH and calcium after surgery – 13 (87 %). In two patients with distant metastases, the PTH and calcium remained high. A patient with Th6 vertebral metastasis was successfully operated on, with normalization of PTH and calcium, and 1.5 years was without relapse. A patient with lung and liver metastases received sorafenib after surgery, with decrease in calcium level. She died of progression 12 months after operation. Among patients with normalization of postoperative PTH, one had local relapse after 4 years. The patient was re-operated and 1 year after the second operation without relapse. The remaining patients are without relapse/progression.

Conclusion. At the time of diagnosis, lymph node metastases are in 6.7 %, distant metastases – 13 %. Normalization of PTH and calcium after surgery suggests a good prognosis, but does not exclude the recurrence in the future, which requires long-term follow-up. Repeated surgery for local recurrence or solitary distant metastases can provide stable remission. Sorafenib in metastatic PC has managed to control hypercalcemia in the short term, however, antitumor efficacy requires further study.

Key words: parathyroid cancer, hyperparathyroidism, parathyroid hormone, hypercalcemia, case report

For citation: Severskaya N.V., Ilyin A.A., Chebotareva I.V. et al. Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(3):19–26. (In Russ.).

Введение

Рак паращитовидной железы (РПЩЖ) встречается крайне редко: на его долю приходится не более 0,005 % всех случаев злокачественных опухолей и менее 1 % всех случаев спорадического первичного гиперпаратиреоза [1]. В Японии его частота несколько выше – около 5 % [2]. Распространенность среди мужчин и женщин одинакова. Заболевание дебютирует в возрасте 40–50 лет, хотя описан случай у 8-летнего ребенка [2].

Обычно РПЩЖ возникает спорадически, но встречаются и семейные случаи заболевания. При наследственном гиперпаратиреозе, ассоциированном с развитием опухолей челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome), РПЩЖ может встречаться с частотой 15 %. Описаны единичные случаи РПЩЖ при синдроме множественных эндокринных неоплазий типов 1 и 2А, а также при изолированном семейном гиперпаратиреозе [3, 4].

Наиболее частая причина РПЩЖ – мутация в гене *CDC73* (ранее назывался геном гиперпаратиреоза 2-го типа, *HRPT2*). Более чем у 75 % пациентов с наследственным РПЩЖ и у 20–40 % пациентов с предположительным диагнозом спорадического РПЩЖ обнаруживают герминальную мутацию в гене *CDC73*. При спорадическом РПЩЖ соматическая мутация *CDC73* выявляется у 40–100 % больных [5, 6]. Мутация в гене *CDC73* приводит к нарушению синтеза парафибрина, что подтверждается отсутствием реакции с антителами к парафибрину при иммуногистохимическом исследовании [4].

Рак паращитовидной железы характеризуется медленным прогрессирующим течением, и при отсутствии метастазов дифференцировать РПЩЖ от аденомы на дооперационном этапе практически невозможно. Основными клиническими проявлениями РПЩЖ, так же как и аденомы паращитовидной железы (ПЩЖ),

являются повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), гиперкальциемия, гипофосфатемия, нефролитиаз, остеопороз и в тяжелых случаях фиброзно-кистозный остеоит [1]. Крайне редко встречается так называемый нефункционирующий РПЩЖ, при котором уровень сывороточного ПТГ и кальция не превышает норму [7, 8].

Радикальным методом лечения РПЩЖ является хирургический. У 50 % пациентов развивается рецидив в течение 2–5 лет после операции. У 25 % возникают отдаленные метастазы [9], для лечения которых не разработано клинических рекомендаций. Цитотоксическая химиотерапия неэффективна при РПЩЖ [9, 10]. Сообщалось о единичных случаях успешного применения сорафениба, трансартериальной эмболизации и радиочастотной абляции при метастатическом РПЩЖ [11–14].

Цель данного исследования – проанализировать собственный опыт клинического обследования и лечения больных РПЩЖ и сопоставить результаты с данными научной литературы.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни 15 пациентов (9 женщин, 6 мужчин) с морфологически подтвержденным РПЩЖ, проходивших обследование и лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба с 2001 по 2019 г. Возраст пациентов на момент хирургического лечения РПЩЖ составил 51 год (24–71 год). Пациенты с атипичной опухолью ПЩЖ неопределенной степени злокачественности (pTis) не включены в данную серию.

Проанализированы клинические и лабораторные данные, в том числе размер и локализация опухоли, степень инвазии в сосуды и окружающие ткани, стадия pTNM (по классификации Американского объединенного

комитета по раковым заболеваниям (American Joint Committee on Cancer) 8-го пересмотра), концентрация ПТГ, кальция, фосфора до лечения и в разные сроки после него, а также объем операции и результаты. Нормальные значения уровня ПТГ — 15–65 пг/мл, кальция — 2,15–2,60 ммоль/л, фосфора — 0,85–1,45 ммоль/л. Длительность наблюдения после операции — от 3 мес до 11,6 года (медиана 19 мес). Отсутствие рецидива констатировали при нормальном уровне кальция и ПТГ по данным последнего обследования. Групповые значения показателей представлены в виде медианы и диапазона (min–max).

Результаты

Максимальный размер опухоли по данным ультразвукового исследования составил 35 мм (20–45 мм). У 10 пациентов имелось поражение правой ПЩЖ, у 5 — левой ПЩЖ.

Медиана концентрации ПТГ до операции — 735 пг/мл (136–2400 пг/мл), кальция — 3,22 ммоль/л (2,72–3,92 ммоль/л), фосфора — 0,64 ммоль/л (0,33–1,06 ммоль/л). В истории болезни 3 пациентов данные о дооперационном уровне ПТГ отсутствовали, у 2 из них диагноз опухоли ПЩЖ установлен только после операции.

У 6 (40 %) пациентов имелась тяжелая костная форма гиперпаратиреоза с фиброзно-кистозным остеитом с поражением верхней и нижней челюстей, трубчатых костей, ребер, костей таза, позвонков. Из них 3 пациента ранее оперированы по поводу «остеобластокластомы» верхней и нижней челюстей, ребер, бедренной кости, надколенника. У 1 пациента по месту жительства проведена химиолучевая терапия по поводу «опухоли ребра». Медиана уровня ПТГ у больных с костной формой была статистически значимо выше, чем у пациентов без поражения костей (1543 vs 462 пг/мл, $p = 0,006$). У 9 (90 %) из 10 пациентов в анамнезе была мочекаменная болезнь, по поводу чего у 1 пациентки проведена нефрэктомия (38 лет назад).

У большинства пациентов (у 10 (67 %) из 15) выполнена паратиреоидэктомия, у остальных — паратиреоидэктомия с гемитиреоидэктомией (у 2 (13 %) из 15) или с тиреоидэктомией (у 3 (20 %) из 15). У 3 больных также проведена лимфодиссекция на VI уровне, у 1 — ипсилатеральная лимфодиссекция на II–VI уровнях (см. таблицу).

По данным послеоперационного гистологического исследования инвазия опухоли в сосуды выявлена в 10 случаях, в жировую клетчатку — в 6, в щитовидную железу — в 2. Метастазы в регионарных лимфатических узлах обнаружены у 1 пациента, отдаленные метастазы — у 2 (13 %), из них у 1 до операции и у 1 после нее.

Уровень ПТГ и кальция нормализовался после операции у 13 (87 %) больных, а у 2 остался высоким. У 1 из них (№ 2 в таблице) после паратиреоидэктомии уровень ПТГ составил 474 пг/мл, кальция — 3,12 ммоль/л. При

спиральной компьютерной томографии (СКТ) грудной клетки и брюшной полости, а также при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (^{99m}Tc -MIBI) метастазы не выявлены. Через 3 мес после введения золедроновой кислоты в дозе 5 мг уровень ПТГ составил 434 пг/мл, кальция — 2,99 ммоль/л. При позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с ^{18}F -фторхолином обнаружен солитарный метастаз диаметром 2,5 см в дужке позвонка Th₆. Проведена ламинэктомия позвонка Th₆ с транспедикулярной фиксацией позвонков Th₅–Th₇. При гистологическом исследовании подтверждено наличие метастаза РПЩЖ в позвонке. Сразу после операции уровень ПТГ и кальция нормализовался. Пациент наблюдается 1,5 года без рецидива (уровень ПТГ — 63 пг/мл, кальция — 2,35 ммоль/л). У другой пациентки с высоким уровнем ПТГ и кальция после операции (№ 9 в таблице) метастазы в легких и лимфатических узлах средостения выявлены при СКТ до операции. После операции в объеме тиреоидэктомии, паратиреоидэктомии и лимфодиссекции уровень ПТГ составлял 1134 пг/мл, кальция — 3,15 ммоль/л. При ПЭТ-КТ с ^{18}F -фторхолином подтверждено наличие отдаленных метастазов в легких и печени. Пациентка получала после операции золедроновую кислоту в дозе 4 мг дважды с интервалом 2 мес. Через 3 мес после операции уровень ПТГ составил 1568 пг/мл, кальция — 3,8 ммоль/л. Назначен сорафениб в дозе 800 мг/сут. Через 1 мес уровень ПТГ — 2005 пг/мл, общий уровень кальция — 1,45 ммоль/л. Назначены препараты кальция. Из-за плохой переносимости (развития ладонно-подошвенного синдрома) доза сорафениба была снижена до 400 мг/сут. Далее пациентка не наблюдалась в клинике. Умерла от прогрессирования заболевания через 12 мес после постановки диагноза и через 9 мес приема сорафениба.

Из 13 пациентов с нормализацией ПТГ после операции у 1 (7,7 %) (№ 14) возник местный рецидив через 4 года. Пациент был повторно оперирован. При гистологическом исследовании диагностирован РПЩЖ с инвазией в щитовидную железу, жировую клетчатку, мышцы. Послеоперационный уровень ПТГ составил 53 пг/мл, кальция — 2,23 ммоль/л. Через 1 год после повторной операции признаки рецидива отсутствовали.

У остальных 12 пациентов после операции признаков рецидива или прогрессирование в течение периода наблюдения не выявлено.

Обсуждение

Рак ПЩЖ встречается крайне редко, характеризуется длительным бессимптомным течением и выявляется, как правило, после удаления опухоли ПЩЖ. Из-за редкости этого заболевания (выявляется менее чем в 1 % случаев гиперпаратиреоза) у большинства пациентов до операции при отсутствии метастазов

Характеристика больных раком паращитовидной железы
Characteristics of patients with parathyroid cancer

№	Пол Sex	Возраст, лет Age, years	Размер опухоли, мм Tumor size, mm	Уровень паратиреоидного гормона, пг/мл Parathyroid hormone level, pg/mL	Уровень кальция, ммоль/л Calcium level, mmol/L	Уровень неорганического фосфора, ммоль/л Inorganic phosphorus level, mmol/L	Объем операции The score of surgery	pTNM	Длительность наблюдения, мес Duration of follow-up, months	Рецидив/прогрессирование Relapse/progression
1	Жен. Fem.	68	26	247	3,05	0,68	ПТЭ PTE	T2N0M0	4	Нет No
2	Муж. Male	69	35	— 474*	2,92 3,12*	— 0,60*	ПТЭ PTE Ламинэктомия Th ₆ Laminectomy Th ₆	T1N0M1	19	Нет No
3	Жен. Fem.	50	20	—	—	—	ПТЭ + ТЭ + ЛД PTE + TE + LND	T1N0M0	3	Нет No
4	Муж. Male	53	45	1803	3,23	0,61	ПТЭ + ГТЭ PTE + HTE	T1N0M0	36	Нет No
5	Муж. Male	43	40	1543	3,88	0,71	ПТЭ PTE	T1N0M0	12	Нет No
6	Жен. Fem.	50	40	—	3,23	0,62	ПТЭ PTE	T1N0M0	59	Нет No
7	Жен. Fem.	56	24	136	2,72	0,98	ПТЭ PTE	T1N0M0	11	Нет No
8	Муж. Male	50	40	2400	3,43	0,62	ПТЭ PTE	T1N0M0	56	Нет No
9	Жен. Fem.	71	45	1498	3,92	1,06	ПТЭ + ТЭ + ЛД PTE + TE + LND	T2N1bM1	12	Прогрессирование (умер) Progression (dead)
10	Муж. Male	30	27	1256	3,45	0,63	ПТЭ PTE	T1N0M0	8	Нет No
11	Жен. Fem.	58	20	650	3,12	0,63	ПТЭ PTE	T1N0M0	25	Нет No
12	Жен. Fem.	60	40	737	3,21	0,74	ПТЭ + ТЭ + ЛД PTE + TE + LND	T1N0M0	3	Нет No
13	Жен. Fem.	51	42	671	3,02	0,64	ПТЭ PTE	T1N0M0	142	Нет No
14	Муж. Male	46	30	732 655*	3,02 3,03*	0,33 0,60*	ПТЭ PTE ГТЭ + ЛД HTE + LND	T1N0M0	48 12	Рецидив Relapse Нет No
15	Жен. Fem.	24	30	273	2,74	0,88	ГТЭ + ПТЭ + ЛД HTE + PTE + LND	T1N0M0	131	Нет No

*Концентрация перед повторной операцией.

Примечание. ГТЭ — гемитиреоидэктомия; ЛД — лимфодиссекция; ПТЭ — паратиреоидэктомия; ТЭ — тиреоидэктомия.

*Concentration before repeated operation.

Note. HTE — hemithyroidectomy; LND — lymph node dissection; PTE — parathyroidectomy; TE — thyroidectomy.

опухоль расценивается как аденома ПЩЖ. Считается, что риск выявления РПЩЖ возрастает по мере увеличения размера опухоли (>3 см) и уровня кальция (>3 ммоль/л, ионизированного кальция >1,77 ммоль/л) [15, 16]. В нашем исследовании медиана размера опухоли составила 3,5 см (2,0–4,5 см), медиана уровня сывороточного кальция – 3,22 ммоль/л. Однако у 1/3 больных РПЩЖ размер опухоли не превышал 3 см, а у 21 % уровень кальция был ниже 3,0 ммоль/л.

Высокий уровень ПТГ (735 пг/мл), кальция (3,22 ммоль/л), низкий уровень фосфора (0,64 ммоль/л), а также высокая частота нефролитиаза и фиброзно-костного остеита указывают лишь на выраженность гиперпаратиреоза. Считается, что для РПЩЖ характерен более выраженный гиперпаратиреоз. Однако стоит заметить, что из всех больных с тяжелой костной формой гиперпаратиреоза, высоким уровнем кальция и ПТГ, ранее оперированных в нашем центре ($n = 18$), РПЩЖ диагностирован лишь у 6, у остальных опухоль расценена как аденома ПЩЖ (данные не представлены). С другой стороны, необходимо помнить о так называемом нефункционирующем РПЩЖ, характеризующемся нормальным уровнем ПТГ и кальция. Диагноз подтверждают при иммуногистохимическом исследовании, при положительной реакции с антителами к ПТГ и хромогранину А [7, 8, 17]. В нашем исследовании таких больных не было.

Единственный клинический признак РПЩЖ – наличие метастазов. Частота метастазирования на момент диагностики РПЩЖ невелика: в 1–6 % случаев выявляют метастазы в регионарных лимфатических узлах, в 2–4 % – отдаленные метастазы [9]. В нашей группе на дооперационном этапе только у 1 пациентки выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах и легких. У 1 больного был обнаружен метастаз в позвонке Th₆ в ближайшем послеоперационном периоде.

Единственным радикальным методом лечения РПЩЖ является операция. Оптимальный объем операции – расширенная, так называемая *en bloc* резекция пораженной ПЩЖ с прилежащей клетчаткой и ипсилатеральная гемитиреоидэктомия. Однако ввиду того, что диагноз РПЩЖ чаще всего ставят только после операции, у большинства пациентов проводят только паратиреоидэктомию. По данным Р.К. Lee и соавт., резекция *en bloc* выполняется лишь у 12,5 % больных РПЩЖ, а у остальных 78,5 % проводится паратиреоидэктомия [18]. Частота рецидивов после паратиреоидэктомии в 6 раз выше, чем после резекции *en bloc* [9]. Успех хирургического лечения зависит от сохранения целостности капсулы и отсутствия клеток опухоли в краях резекции [9].

В нашем исследовании также у большинства пациентов (67 %) проведена паратиреоидэктомия, у остальных – расширенные операции. Единственный местный рецидив развился у больного после паратиреоид-

эктомии, которая, вероятно, оказалась нерадикальной. У пациентов, перенесших расширенные операции, местных рецидивов не было.

Эффективность операции оценивается по снижению уровня кальция и ПТГ. В нашей группе уровень кальция и ПТГ снизился до нормальных значений у 87 % больных и оставался высоким только у 2 больных с отдаленными метастазами.

Рак ПЩЖ метастазирует в легкие (40 %), печень (10 %), кости, редко – в головной мозг, плевру, перикард и поджелудочную железу [19–21]. Метастазы в костях иногда трудно отличить от фиброзно-кистозного остеита вследствие гиперпаратиреоза. ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc-MIBI не позволяют дифференцировать эти два состояния, так как эти радиофармпрепараты накапливаются и в метастатических очагах, и в очагах фиброзно-кистозного остеита [22, 23]. Подозрение на метастаз должно возникнуть при повышении уровня кальция и ПТГ в крови. При фиброзно-кистозном остеите в раннем послеоперационном периоде развивается синдром «голодных костей» – гипокальциемия и компенсаторное повышение ПТГ. В дальнейшем уровень кальция и ПТГ нормализуется, но костные изменения сохраняются долгие годы [24].

При подозрении на метастазы, возникшем на основании лабораторных данных, и невозможности визуализировать их при ультразвуковом исследовании, СКТ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc-MIBI, рекомендовано проведение ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фторхолином или ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой [21].

В нашей серии случаев местный рецидив был выявлен при ультразвуковом исследовании шеи. У пациента с метастазом в позвонке Th₆ только ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фторхолином позволила определить локализацию очага, а предшествующие СКТ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc-MIBI оказались неинформативными. У 2-й больной метастазы выявлены при СКТ, подтверждены при ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фторхолином.

При развитии рецидива или единичных отдаленных метастазов оптимально хирургическое лечение. Повторные операции по поводу рецидива на 30 % улучшают выживаемость [9]. Максимально возможное удаление остаточной опухоли на шее, регионарных и отдаленных метастазов в легких и печени обеспечивает лучший контроль гиперкальциемии, которая рассматривается как независимый фактор, влияющий на выживаемость [2, 9, 10].

При невозможности хирургического лечения могут применяться методы локального воздействия, в том числе радиочастотная абляция метастатических очагов в легких и печени, а также трансартериальная эмболизация [11–13]. Сообщалось об успешной склеротерапии местных рецидивов 96 % этанолом [25], однако высокая частота повреждения этанолом возвратного гортанного нерва не позволяет широко использовать данную

методику при очагах на шее [26]. Описан случай нормализации уровня ПТГ после вертебропластики метастаза в позвонке L₄, эффект сохранялся в течение 9 мес наблюдения [27]. Дистанционная лучевая терапия не рассматривается как эффективный метод лечения, так как РПЩЖ считается радиорезистентной опухолью [10]. Тем не менее в ряде работ продемонстрировано снижение частоты местного рецидива и повышение общей выживаемости в небольшой группе больных, получивших лучевую терапию [9, 28]. Системная цитотоксическая химиотерапия, включающая различные комбинации циклофосамида, 5-фторурацила, дакарбазина, метотрексата и доксорубина, также оказалась неэффективной у больных РПЩЖ [9, 10]. Имеются единичные сообщения об эффективности мультики-назного ингибитора сорафениба при лечении метастатического РПЩЖ [14]. Сообщается о применении темозоламида у 1 больного РПЩЖ [29].

При ведении пациентов с рецидивным/метастатическим РПЩЖ важно контролировать уровень кальция, так как гиперкальциемия сама по себе снижает выживаемость. При хронической гиперкальциемии традиционно используют золедроновую кислоту или деносумаб. В последние годы все более активно используют кальцимитетик цинакальцет [10], который снижает и уровень кальция, и уровень ПТГ, а также обладает антипролиферативной активностью [29].

В нашей группе пациентов у 1 было выполнено иссечение рецидивной опухоли на шее, что привело к нормализации уровня кальция и ПТГ. У пациента с солитарным метастазом в позвонке Th₆ также проведено хирургическое лечение, которое обеспечило стойкую ремиссию в течение 1,5 года наблюдения. Пациентке с множественным метастатическим поражением легких и печени была предложена терапия сорафенибом. Примечательно, что через 1 мес приема сорафениба развилась гипокальциемия, однако уровень ПТГ не снизился. Пациентка умерла от прогрессирования заболевания через 1 год после операции и через 9 мес приема сорафениба.

Ввиду медленного прогрессирования РПЩЖ и высокой частоты рецидивов пациенты должны наблюдаться в течение длительного времени при регулярном контроле уровня кальция и ПТГ. У половины больных развивается рецидив в течение 2–5 лет после операции, но описаны случаи рецидивов и через 20 лет после операции. У 25 % пациентов возникают отдаленные метастазы [9]. Имеются также сообщения о развитии отдаленных метастазов после удаления «аденомы» ПЩЖ [27, 29]. Возможно, оценка продукции парафибромина

при иммуногистохимическом исследовании позволила бы выделить из всех пациентов с «аденомами» именно тех, кому требуется длительное наблюдение. Отметим, что при герминальной мутации *CDC73* могут возникать метакронные опухоли других ПЩЖ [10], и это необходимо учитывать при дифференциальной диагностике локального рецидива.

Уровень 5- и 10-летней выживаемости больных РПЩЖ составляет 77–100 и 49–91 % соответственно [10]. На прогноз влияет объем операции и наличие регионарных и отдаленных метастазов [15]. Частота рецидивов после паратиреоидэктомии в 1,5–2,0 раза выше, чем после обширных резекций. Агрессивная хирургическая тактика в случае рецидива повышает выживаемость. Причиной смерти становятся обычно осложнения гиперкальциемии (аритмия, почечная недостаточность, панкреатит) [2].

Ограничения данной работы

Проведен ретроспективный анализ данных, поэтому в некоторых случаях отсутствует информация о дооперационном уровне ПТГ и показаниях к выбору вида операции. Нет данных об уровне продукции парафибромина. Длительность наблюдения после операции почти у половины пациентов не превышала 1 года, что не позволяет оценить частоту поздних рецидивов. Эффективность лечения сорафенибом не представляется возможным оценить в полной мере, так как пациентка наблюдалась только 5 мес после операции, и о ее дальнейшей судьбе, включая причину смерти, информация получена от родственников.

Заключение

Вероятность выявления РПЩЖ повышается по мере увеличения размера опухоли и повышения уровня кальция. Оптимальным методом лечения представляется расширенная резекция единым блоком, которая снижает частоту рецидивов. При наличии отдаленных метастазов также предпочтительно хирургическое лечение. При невозможности резекции стоит рассмотреть возможность локальной деструкции или эмболизации. Системная терапия сорафенибом может рассматриваться в качестве экспериментального метода лечения, однако требует дальнейшего изучения. Важным компонентом лечения неоперабельного РПЩЖ является коррекция гиперкальциемии. Больные РПЩЖ, даже при нормализации уровня кальция и ПТГ после операции, требуют длительного наблюдения, регулярного контроля уровня кальция и ПТГ, так как возможны рецидивы спустя многие годы после лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Cetani F, Pardi E., Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2016;39(6):595–606. DOI: 10.1007/s40618-016-0447-3.
- Givi B., Shah J.P. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):498–507. DOI: 10.1016/j.clon.2010.04.007.
- Cinque L., Sparaneo A., Salcuni A.S. et al. *MEN1* gene mutation with parathyroid carcinoma: first report of a familial case. *Endocr Connect* 2017;6(8):886–91. DOI: 10.1530/ec-17-0207.
- Cardoso L., Stevenson M., Thakker R.V. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat* 2017;38(12):1621–48. DOI: 10.1002/humu.23337.
- Howell V.M., Haven C.J., Kahnoski K. et al. *HRPT2* mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet* 2003;40(9):657–63. DOI: 10.1136/jmg.40.9.657.
- Guarnieri V., Battista C., Muscarella L.A. et al. *CDC73* mutations and parafibromin immunohistochemistry in parathyroid tumors: clinical correlations in a single-centre patient cohort. *Cell Oncol (Dordr)* 2012;35(6):411–22. DOI: 10.1007/s13402-012-0100-x.
- Wilkins B.J., Lewis J.S. Jr. Non-functional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery. *Head Neck Pathol* 2009;3(2):140–9. DOI: 10.1007/s12105-009-0115-4.
- Cetani F., Frustaci G., Torregrossa L. et al. A nonfunctioning parathyroid carcinoma misdiagnosed as a follicular thyroid nodule. *World J Surg Oncol* 2015;13:270. DOI: 10.1186/s12957-015-0672-9.
- Ferraro V., Sgaramella L.I., Di Meo G. et al. Current concepts in parathyroid carcinoma: a single centre experience. *BMC Endocr Disord* 2019;19(Suppl 1):46. DOI: 10.1186/s12902-019-0368-1.
- Cetani F, Pardi E., Marcocci C. Parathyroid carcinoma. *Front Horm Res* 2019;51:63–76. DOI: 10.1159/000491039.
- Artinyan A., Guzman E., Maghami E. et al. Metastatic parathyroid carcinoma to the liver treated with radiofrequency ablation and transcatheter arterial embolization. *J Clin Oncol* 2008;26(24):4039–41. DOI: 10.1200/jco.2007.15.9038.
- Tochio M., Takaki H., Yamakado K. et al. A case report of 20 lung radiofrequency ablation sessions for 50 lung metastases from parathyroid carcinoma causing hyperparathyroidism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(3):657–9. DOI: 10.1007/s00270-009-9730-4.
- DasGupta R., Shetty S., Keshava S.N. et al. Metastatic parathyroid carcinoma treated with radiofrequency ablation: a novel therapeutic modality. *Australas Med J* 2014;7(9):372–5. DOI: 10.4066/amj.2014.2084.
- 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;2017:16-0113. DOI: 10.1530/edm-16-0113.
- Talat N., Schulte K.M. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(8):2156–74. DOI: 10.1245/s10434-010-1003-6.
- Ryhanen E.M., Leijon H., Metso S. et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol* 2017;56(7):991–1003. DOI: 10.1080/0284186x.2017.1306103.
- Baloch Z.W., Livolsi V.A. Parathyroids morphology and pathology. In: *Parathyroids: basic and clinical concepts*. Ed. by J.P. Bilezikian, R. Marcus, M.A. Levine et al. 3rd edn. Academic Press, 2015. Pp. 23–36. DOI: 10.1016/b978-0-12-397166-1.00001-1.
- Lee P.K., Jarosek S.L., Virnig B.A. et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007;109(9):1736–41. DOI: 10.1002/cncr.22599.
- Favia G., Lumachi F., Polistina F., D'Amico D.F. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. *World J Surg* 1998;22(12):1225–30. DOI: 10.1007/s002689900549.
- Shane E. Clinical review 122: parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):485–93. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7207.
- Deandreis D., Terroir M., Al Ghuzlan A. et al. ¹⁸Fluorocholine PET/CT in parathyroid carcinoma: a new tool for disease staging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(12):1941–2. DOI: 10.1007/s00259-015-3130-6.
- Andersen K.F., Albrecht-Beste E. Brown tumors due to primary hyperparathyroidism in a patient with parathyroid carcinoma mimicking skeletal metastases on (18)F-FDG PET/CT. *Diagnostics(Basel)* 2015;5(3):290–3. DOI: 10.3390/diagnostics5030290.
- Tsushima Y., Sun S., Via M.A. Brown tumors secondary to parathyroid carcinoma masquerading as skeletal metastases on 18F-FDG PET/CT: a case report. *AACE Clin Case Rep* 2019;5(4):e230–2. DOI: 10.4158/accr-2018-0633.
- Agarwal G., Mishra S.K., Kar D.K. et al. Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery* 2002;132(6):1075–83. DOI: 10.1067/msy.2002.128484.
- Montenegro F.L., Chammas M.C., Juliano A.G. et al. Ethanol injection under ultrasound guidance to palliate unresectable parathyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(4):707–11. DOI: 10.1590/s0004-27302008000400019.
- Mauz P.S., Stiegler M., Holderried M., Brosch S. Complications of ultrasound guided percutaneous ethanol injection therapy of the thyroid and parathyroid glands. *Ultraschall Med* 2005;26(2):142–5. DOI: 10.1055/s-2005-857867.
- Qiu Z.L., Wu C.G., Zhu R.S. et al. Unusual case of solitary functioning bone metastasis from a “parathyroid adenoma”: imagiologic diagnosis and treatment with percutaneous vertebroplasty – case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3555–61. DOI: 10.1210/jc.2013-2014.
- Munson N.D., Foote R.L., Northcutt R.C. et al. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 2003;98(11):2378–84. DOI: 10.1002/cncr.11819.
- Storvall S., Ryhanen E., Bensch F.V. et al. Recurrent metastasized parathyroid carcinoma-long-term remission after combined treatments with surgery, radiotherapy, cinacalcet, zoledronic acid, and temozolomide. *JBM Plus* 2019;3(4):e10114. DOI: 10.1002/jbm4.10114.

Вклад авторов

Н.В. Северская: курирование пациентов, концепция исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных и написание текста;

А.А. Ильин: обследование пациентов, сбор и обработка данных;

И.В. Чеботарева: сбор и обработка данных, лабораторная диагностика;

Н.В. Желонкина: сбор данных, выполнение ультразвукового исследования;

В.В. Польшин, П.А. Исаев, Д.Н. Дербугов: сбор данных, проведение операций;

С.О. Подвязников: научное редактирование.

Authors' contributions

N.V. Severskaya: observation of patients, developing the study design, reviewing of publications on the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

A.A. Ilyin: patient examination, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

I.V. Chebotareva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, laboratory diagnostics;

N.V. Zhelonkina: obtaining data for analysis, ultrasound examination;

V.V. Polkin, P.A. Isaev, D.N. Derbugov: obtaining data for analysis, surgical treatment;

S.O. Podvaznikov: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>

А.А. Ильин / A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>

И.В. Чеботарева / I.V. Chebotareva: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5641>

Н.В. Желонкина / N.V. Zhelonkina: <https://orcid.org/0000-0003-4514-4123>

В.В. Польшин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>

П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>

Д.Н. Дербугов / D.N. Derbugov: <https://orcid.org/0000-0002-4275-4842>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 12.07.2020. **Принята к публикации:** 22.09.2020.

Article submitted: 12.07.2020. **Accepted for publication:** 22.09.2020.