

## РАК ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

**И.В. Ким, Н.С. Кузнецов, С.Н. Кузнецов**

*ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва*

И.В. Ким — старший научный сотрудник ФГБУ Эндокринологический научный центр; Н.С. Кузнецов — профессор, доктор мед. наук, заведующий хирургическим отделением ФГБУ Эндокринологический научный центр; С.Н. Кузнецов — врач хирургического отделения ФГБУ Эндокринологический научный центр

### **Parathyroid carcinoma**

***I.V. Kim, N.S. Kusnezov, S.N. Kusnezov***

*Federal Endocrinological Research Center, Moscow*

#### **Введение**

Рак околощитовидных желез (РОЩЖ) — редкое злокачественное заболевание. У больных РОЩЖ, как правило, отмечается тяжелое течение гиперпаратиреоза с высокими показателями кальция и паратгормона (ПТГ) в крови. Кроме того, у большинства пациентов диагностируются выраженные костные и почечные осложнения гиперпаратиреоза, а у некоторых определяются симптомы местного и отдаленного распространения заболевания. На сегодняшний день нет какого-либо патогномоничного гистопатологического маркера в диагностике РОЩЖ. Окончательный диагноз РОЩЖ основывается на наличии локальной инвазии опухоли или наличии метастазов в лимфатические узлы и отдаленные органы. Малое количество наблюдений, а также трудности диагностики тормозят активное изучение данной патологии. На сегодняшний день в вопросах диагностики и лечения РОЩЖ используется коллективный мировой опыт врачей, занимающихся этой проблемой. Однако многие аспекты этого тяжелого заболевания до сих пор остаются не изученными.

#### **Эпидемиология**

Распространенность РОЩЖ среди больных первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) не превышает 1% [1–10]. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:1, тогда как такое соотношение у пациентов с доброкачественными опухолями ОЩЖ в рамках ПГПТ составляет 3 – 4:1 [11]. Не найдено расовых и этнических отличий в распространенности заболевания. Однако в нескольких японских и итальянских исследованиях сообщается о распространенности РОЩЖ среди пациентов с ПГПТ,

превышающей 5% [12–16]. Ориентировочно, распространенность РОЩЖ оценивается как 5,73 на 10 млн человек [17]. Средний возраст пациентов составляет около 48 лет, что почти на 10 лет моложе среднего возраста больных с доброкачественными опухолями ОЩЖ [1, 6, 7, 9, 14, 18, 19]. РОЩЖ крайне редко встречается у детей, как в спорадических случаях, так и в случаях семейного гиперпаратиреоза [20, 21].

#### **Факторы риска**

Факторы риска РОЩЖ в большинстве случаев не известны. Тем не менее описано несколько случаев развития опухоли у пациентов, в анамнезе подвергшихся облучению шеи [22–24]. Имеются сообщения о выявлении карциномы одновременно с аденомой или гиперплазией ОЩЖ [25–32], а также у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) за счет злокачественной трансформации гиперплазированных клеток ОЩЖ на фоне хронической их стимуляции [33–35]. Несмотря на это, в обширных исследованиях А. Shatz и В. Castleman более чем в 70 случаях не найдено доказательств озлокачествления ранее доброкачественных тканей ОЩЖ [7].

РОЩЖ встречается в рамках наследственных заболеваний. Это прежде всего касается семейных форм РОЩЖ и синдрома НРТ-ЖТ с аутосомно-доминантным типом наследования [36–43]. НРТ-ЖТ — синдром, характеризующийся гиперпаратиреозом, развивающимся вследствие множественной гиперплазии ОЩЖ, с высокой предрасположенностью к развитию РОЩЖ и опухолей челюсти. Почти у 15% больных с синдромом НРТ-ЖТ имеется РОЩЖ.

Для корреспонденции: Ким Илья Викторович — 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11.

## Патогенез

Патогенез РОЩЖ, как и доброкачественных новообразований ОЩЖ, в настоящее время полностью не изучен. Первоначальные данные V.L. Cryns и соавт. показали соматическую потерю ДНК в локусе *Rb* у пациентов с РОЩЖ со сниженным иммуногистохимическим окрашиванием белка *Rb* [44–48]. Т.М. Shattuck и соавт. не определили мутации *Rb* в шести случаях рака из четырех с зарегистрированной аллельной потерей *13q* [49]. Аллельная потеря *p53* с патологической экспрессией белка *p53* описана V.L. Cryns и соавт. в небольшом количестве случаев РОЩЖ [10]. Несмотря на то что РОЩЖ не встречается при синдроме множественных эндокринных неоплазий I, С.Л. Haven и соавт. идентифицировали мутации менина в 3 из 23 спорадических случаев РОЩЖ, предполагая, что менин может быть вовлечен в развитие или прогрессию РОЩЖ [50].

Наиболее выражено при РОЩЖ экспрессируется *cyclin D1*. В исследованиях М.А. Vasef и соавт. при раке избыточная экспрессия *cyclin D1* наблюдалась в 91% (в 10 случаях из 11) по сравнению с 39% при аденомах ОЩЖ (в 11 из 28 случаев) и 61% при гиперплазиях ОЩЖ (в 11 случаях из 18) [51].

Однако не исключено, что чрезмерная экспрессия *cyclin D1* при РОЩЖ является не прямым патогенетическим механизмом, а всего лишь отражением избыточной пролиферации клеток, как это было описано при транслокации *PRAD 1*, наблюдаемой при аденомах ОЩЖ. Кроме того, чрезмерная экспрессия *cyclin D1* может быть результатом потери экспрессии *parafibromin*, так как доказано, что *parafibromin* отрицательно влияет на экспрессию *cyclin D1* [52].

*Parafibromin* (*CDC73*) — опухолевый супрессор, закодированный геном *HRPT2* на хромосоме *1q2,5*, играет центральную роль в развитии семейного РОЩЖ, спорадического несемейного РОЩЖ и в случаях синдрома НРТ-ЖТ [49, 53, 54]. Инактивация герминативных мутаций в гене *HRPT2* способствует развитию синдрома НРТ-ЖТ и спорадического РОЩЖ [54, 55]. Т.М. Shattuck и соавт. идентифицировали мутации в гене *HRPT2* в 10 из 15 случаев спорадического РОЩЖ [55]. Однако механизм, посредством которого потеря парафибромина приводит к развитию РОЩЖ, до конца не изучен.

Микрочиповый анализ опухолей транскрипции является ведущей технологией, которая способна оценить уровень экспрессии одновременно нескольких тысяч генов в одном образце. Он использовался для исследований молекулярных и генетических механизмов развития ПГПТ и ВГПТ [56, 57]. L. Forsberg и соавт. с помощью микрочипового анализа сравнивали экспрессию генов в аденомах и нормальных ОЩЖ [58]. Однако очень огра-

ниченное количество исследований, использующих микрочиповый анализ, проведено для изучения экспрессии генов при РОЩЖ. Первый крупный микрочиповый анализ экспрессии генов 53 опухолей ОЩЖ (включая два случая РОЩЖ), проведенный С.Л. Haven и соавт., идентифицировал три потенциальных гена при РОЩЖ: *histone 1 family 2*, *amyloid в precursor protein* (APP) и *E-cadherin* [59]. Наиболее полное исследование было проведено Abdelgadir Fdam M. и соавт. в 2009 г. В этом исследовании осуществлялось сравнение специфичных генов ОЩЖ у больных раком и лиц с нормальной ОЩЖ. Результаты исследования подтвердили повышенную экспрессию APP и *E-cadherin* (*CDH1*), а также выявили специфичную для РОЩЖ экспрессию *KCNJ16* и *UCHL1* [60]. В ходе исследования установлены интересные факты: ген РТН чрезвычайно выражен в образцах РОЩЖ, однако уровень его экспрессии был ниже, чем в нормальной ОЩЖ. Ген кальцийчувствительного рецептора (*CARS*) в образцах РОЩЖ показал высокую экспрессию, а ген рецептора витамина D (*VDR*) — низкую. Уровень экспрессии *cyclin D1* оказался низким в образцах как нормальной ОЩЖ, так и РОЩЖ. Важной находкой оказалось обнаружение генов с низкой экспрессией при РОЩЖ по сравнению с аденомами ОЩЖ. Гены *chromogranin A* (*CHGA*), *GCM2*, *OGN* и *ESRRG* повышенно экспрессируются при спорадических аденомах, в отличие от РОЩЖ, что в будущем может иметь важное дифференциально-диагностическое значение [60].

## Клинические особенности

В большинстве случаев РОЩЖ возникает в нормально расположенных ОЩЖ. Крайне редко отмечено развитие РОЩЖ в эктопически расположенных железах [61]. Обычно РОЩЖ возникает в единственной железе, однако имеются сообщения и о множественном поражении [62]. Клиническое течение РОЩЖ не всегда предсказуемо [63, 64]. РОЩЖ может распространяться локально и/или метастазировать отдаленно со специфической склонностью к легким и щитовидной железе. Реже метастазами поражаются печень, кости, надпочечники и поджелудочная железа [63, 65]. Летальность при данном заболевании обычно обусловлена электролитными нарушениями вследствие высокого уровня кальция крови, а не местного распространения или отдаленного поражения.

## Клиническая картина

Клиническое течение РОЩЖ характеризуется доминированием проявлений гиперкальциемии за счет чрезмерной секреции ПТГ гормонально-ак-

**Таблица.** Дифференциальная диагностика ПГПТ доброкачественной и злокачественной этиологии

| Показатель                               | РОЩЖ             | Аденома ОЩЖ/ гиперплазия ОЩЖ     |
|------------------------------------------|------------------|----------------------------------|
| Женщины : мужчины                        | 1 : 1            | 3,5 : 1                          |
| Средний возраст, годы                    | 48               | 55                               |
| Бессимптомное течение, %                 | <5%              | >80%                             |
| Уровень кальция плазмы, моль/л (мг/дл)   | >3,5 (>14)       | ≤0,3 (≤1), выше верхнего предела |
| Паратгормон                              | Резкое повышение | Умеренное повышение              |
| Пальпируемая опухоль                     | Часто            | Редко                            |
| Поражения почек, % <sup>1</sup>          | 32–80            | 4–18                             |
| Поражение костей скелета, % <sup>2</sup> | 34–91            | <5                               |
| Сочетание поражения костей и почек       | Часто            | Редко                            |

<sup>1</sup>Нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение функции при другой патологии почек.

<sup>2</sup>Фиброзный остеит, субпериостальная резорбция, распространенная остеопения при рентгенографии.

тивной опухолью. По сравнению с гиперпаратиреозом доброкачественной этиологии начало заболевания довольно резкое, течение более тяжелое, а симптомы более выражены. Это крайне важно, так как отсутствие патогномичных симптомов рака (за исключением явного местного распространения и отдаленных метастазов) в большинстве случаев ставит его в один ряд в дифференциальном диагнозе ПТГ-зависимой гиперкальциемии [1–10, 12, 16, 66, 67].

Некоторые особенности клинической картины заболевания позволяют предположить злокачественное происхождение гиперпаратиреоза. Так, не выявлено какой-либо ассоциации РОЩЖ с полом. Соотношение мужчин и женщин при РОЩЖ 1:1, тогда как при ПГПТ доброкачественной этиологии то же соотношение составляет 1:3–4 соответственно. Большинство исследователей отмечают, что средний возраст пациентов с РОЩЖ находится на пятом десятилетии, что на 10 лет моложе, чем у больных с гиперпаратиреозом доброкачественного происхождения. По данным клиники Мейо и Национальной базы данных США, средний возраст пациентов с РОЩЖ составил около 45 лет [9, 67].

Пальпируемая опухоль шеи выявляется у 30–76% пациентов с РОЩЖ. Клинически более важно отсутствие пальпируемого образования при доброкачественном поражении [68]. Паралич возвратного гортанного нерва у пациента с гиперкальциемией при отсутствии в анамнезе оперативного вмешательства на шее дает веские основания заподозрить РОЩЖ.

РОЩЖ характеризуется крайне высоким уровнем ПТГ, в 3–10 раз выше верхнего предела референсных значений. В дифференциальной диагностике для ПГПТ доброкачественного происхождения чрезвычайно высокие уровни ПТГ не характерны, обычно двукратного превышения нормального уровня концентрации ПТГ не происходит.

Высокая концентрация ПТГ при РОЩЖ обеспечивает соответственно высокий уровень кальция плазмы, обуславливающий тяжелое течение гиперкальциемии с характерными проявлениями — тошнотой, рвотой, анорексией, полиурией, полидипсией, выраженной слабостью, потерей массы тела, психическими нарушениями. Уровень кальция плазмы у большинства больных составляет более 3,5 ммоль/л (>14 мг/дл), в отличие от ПГПТ доброкачественной этиологии, при котором уровень кальция плазмы редко превышает 2,8 ммоль/л (11,5 мг/дл) [1–10, 12, 16, 66, 67]. Именно у этой категории больных (РОЩЖ) наиболее часто отмечается развитие гиперпаратиреотического криза, неэффективное и запоздалое лечение которого является причиной смерти большинства пациентов.

Классические органы-мишени при гиперпаратиреозе — почки и кости скелета — с большей частотой и серьезностью поражаются при РОЩЖ. В исследовании А. Wynne и соавт. распространенность нефрокальциноза и нефролитиаза при РОЩЖ составила 56%, а почечной недостаточности — 84% [9]. Боль в костях, патологические переломы, а также выраженные радиологические критерии костных поражений, таких как фиброзный остеит, поднадкостничная резорбция кости и др., встречаются при РОЩЖ в 44–91% случаев, в отличие от гиперпаратиреоза доброкачественного происхождения, при котором частота выраженных костных нарушений не превышает 5% [69, 70]. Кроме того, у пациентов с РОЩЖ чаще встречаются и тяжелее протекают другие висцеральные проявления гиперпаратиреоза — рецидивирующий панкреатит, пептические язвы, анемия.

Клинические особенности РОЩЖ в дифференциальной диагностике с гиперпаратиреозом доброкачественной этиологии представлены в таблице. Следует отметить, что тяжелое течение гиперпаратиреоза

реоза наблюдается и у пациентов с доброкачественной патологией ОЩЖ. В этом случае проводить дифференциальную диагностику еще труднее, однако наличие эти данных должно вызывать серьезное подозрение на рак.

### Инструментальная диагностика

Ультразвуковое исследование ОЩЖ позволяет локализовать РОЩЖ, а также может помочь в дифференциальной диагностике РОЩЖ и аденомы ОЩЖ. В исследованиях Н. Нага и соавт. характерными ультразвуковыми критериями РОЩЖ являлись большой размер опухоли, неоднородная структура, нечеткие границы, в отличие от аденом ОЩЖ, для которых характерны меньшие размеры, гомогенная и гипозоногенная структура с четкими, ровными контурами [71]. Кроме того, в этом исследовании значение индекса DW (индекс соотношения ширины и толщины опухоли) было равным 1 у 94% пациентов с РОЩЖ по сравнению с 5% больных с аденомой ОЩЖ [71]. Эти особенности ультразвуковой картины — дополнительный фактор в дифференциальной диагностике РОЩЖ.

Сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI — необходимый метод дооперационной диагностики для локализации опухоли ОЩЖ [72]. Сканирование с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI не позволяет провести дифференциальную диагностику между РОЩЖ и аденомой, но представляет собой эффективный метод для поиска метастазов РОЩЖ [73, 74].

Компьютерная томография (КТ) — метод дооперационной диагностики РОЩЖ и поиска метастазов. В исследованиях Р. Clark и соавт. среди пациентов с рецидивами РОЩЖ точность сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI составила 67% рецидивов по сравнению с 53% при КТ. Сочетание двух методов позволяет увеличить процент точности результатов до 78 [75].

Тонкоигольная пункционная биопсия при РОЩЖ может привести к разрушению капсулы опухоли и увеличивает возможность ее местной имплантации [76, 77]. Пункционная биопсия является обоснованной только для подтверждения рецидива заболевания.

### Хирургическое лечение

Единственный способ радикального лечения РОЩЖ — хирургический. Рекомендуемый объем хирургического пособия — удаление “единым блоком” злокачественной опухоли ОЩЖ, прилежащей доли щитовидной железы и перешейка, клетчатки и лимфатических узлов VI зоны на стороне поражения, а также любой спаянной с опухолью мышцы [6]. Простая паратиреоидэктомия и субтотальная резекция, а также любые манипуляции, приводя-

щие к разрыву опухоли, при подозрении на РОЩЖ не рекомендуются в связи с развитием паратиреоматоза и рецидивом заболевания [7]. Удаление “единым блоком” дает заметные преимущества в прогнозе заболевания. В исследованиях J.B. Коеа и J.H. Shaw среди пациентов, оперированных “единым блоком”, выживаемость составила 89% при среднем наблюдении 69 мес по сравнению с 53% при среднем наблюдении 62 мес у пациентов с паратиреоидэктомией [78]. Кроме того, резекция “единым блоком” приводит к более низкой частоте рецидивов РОЩЖ. В исследованиях Т. Obara и Y. Fujimoto у 70% пациентов с РОЩЖ, оперированных “единым блоком”, более 1 года отсутствовали рецидивы основного заболевания [13, 14]. С.К. Shortell и соавт. получили результаты, доказывающие превосходство агрессивного хирургического лечения над простой паратиреоидэктомией при РОЩЖ. Из 8 пациентов, оперированных “единым блоком”, рецидив возник у одного, тогда как у всех трех пациентов, перенесших простую паратиреоидэктомию, возник рецидив рака [79].

Однако, несмотря на убедительные доводы, по настоящее время большинство пациентов с РОЩЖ подвергаются именно простой паратиреоидэктомии. Так, по данным SEER (1988–2003) США, только 12,5% пациентов с РОЩЖ оперированы радикально, а 77,5% произведена простая паратиреоидэктомия [17].

Чтобы правильно идентифицировать пациентов с РОЩЖ и соответственно использовать удаление “единым блоком”, диагноз должен основываться на правильном клиническом представлении и раннем распознавании рака по макроскопической картине во время хирургической операции. Такими макроскопическими критериями РОЩЖ являются наличие плотного образования с массивной серой или белой капсулой, большой размер опухоли, сращение опухоли с окружающими структурами (трахея, пищевод, сонная артерия, возвратный гортанный нерв, мышцы) [7, 13]. Во время ревизии важно не нарушить целостность капсулы опухоли, разрушение которой является основной причиной рецидива заболевания и неблагоприятного исхода.

Ранее были разногласия в отношении ситуации с вовлеченным возвратным гортанным нервом. Учитывая склонность к рецидиву заболевания при нарушении целостности капсулы опухоли, в настоящее время большинство исследователей придерживаются мнения о необходимости резекции вовлеченного в опухолевый процесс возвратного гортанного нерва [11, 69, 80, 81].

Необходимость удаления паратрахеальной клетчатки с лимфатическими узлами на стороне пораже-

ния спорна. В исследованиях E. Holmes и соавт. метастазы в лимфатические узлы паратрахеальной клетчатки найдены в 32% случаев [6], другие исследователи приводят крайне низкий процент поражения лимфатических узлов (не более 3), возражая против лимфодиссекции VI зоны на стороне поражения [67, 82]. На сегодняшний день большинство исследователей отдают предпочтение лимфаденэктомии на стороне поражения. Адекватность хирургического лечения во время операции при РОЩЖ, как и в случаях хирургического лечения гиперпаратиреоза доброкачественного происхождения, оценивается по уровню интраоперационного паратгормона [83–85].

### Патологическая анатомия

Гистопатологический диагноз РОЩЖ основывается на обнаружении микроскопического инфильтративного роста опухоли и/или метастазов. Однако в большой серии исследований РОЩЖ только у 45% пациентов выявлены эти два критерия, что требует более чувствительных, но точных диагностических критериев [82]. Принятые диагностические критерии, предложенные A. Schantz и B. Castleman, сохраняются до настоящего времени [7]. Этими критериями являются наличие волокнистых трабекул, митотических чисел, а также инвазия капсулы и кровеносных сосудов. В настоящее время активно внедряются иммуногистохимические методы ядерного окрашивания для белка *HRPT2*, мутации гена которого в 70% случаев встречаются в спорадическом РОЩЖ [86, 87].

### Консервативное лечение

Как правило, консервативная терапия применяется для лечения гиперкальциемического криза, в неоперабельных случаях и при невозможности адекватного хирургического лечения. Основная направленность консервативного лечения — снижение гиперкальциемии, являющейся основной причиной смерти больных РОЩЖ. Препараты, используемые для снижения уровня кальция в крови — кальцитонин, бисфосфонаты, пролонгированные препараты соматостатина, однако наиболее эффективны кальциймиметики (цинакальцет), механизм действия которых основан на подавлении секреции ПТГ. В проведенном исследовании цинакальцет эффективно снизил уровень кальция (более чем на 1 мг/дл) крови у 18 из 29 пациентов [88]. Другим эффективным кальциймиметиком является R-568, у пациента с резистентной гиперкальциемией применение препарата привело к симптоматическому выздоровлению [89].

### Лучевая терапия

РОЩЖ — радионечувствительная опухоль. У большинства наблюдавшихся пациентов лучевая терапия не привела к замедлению роста опухоли или снижению ее гормональной активности. Однако имеется несколько сообщений об успешном использовании лучевой терапии в качестве адъювантного лечения после хирургической операции.

### Химиотерапия

Цитотоксическая химиотерапия — неэффективный метод лечения РОЩЖ. Попытки использования различных комбинаций химиотерапевтических препаратов желаемого успеха не принесли.

### Прогноз заболевания

Частота рецидива заболевания даже после обширных хирургических резекций составляет 30–50% [7, 82]. Среднее время между хирургическим лечением и первым рецидивом — 3 года [11]. Рецидив в течение 2 лет указывает на неблагоприятный прогноз [7]. Пятилетняя выживаемость составляет 45–85%. Десятилетняя выживаемость, согласно некоторым исследованиям, находится в диапазоне 50–70% [67]. Динамическое наблюдение рекомендуется всем больным пожизненно, так как известны случаи рецидива заболевания через 15 лет после хирургического лечения. Более тщательное обследование требуется пациентам в первые два года после хирургического лечения из-за наибольшего риска местного рецидива заболевания или метастазирования в этот период.

### Список литературы

1. *Shane E., Bilezikian J.* Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients // *Endocr. Rev.* 1982. N3. P. 218–226.
2. *Shane E., Bilezikian J.* Parathyroid carcinoma. In: *Williams C.J., Green M.R., Raghaven D., eds. Textbook of uncommon cancer.* New York, Wiley & Sons, 1987. P. 763–771.
3. *Cohn K., Silverman M., Corrado J., Sedgewick C.* Parathyroid carcinoma: The Lahey Clinic experience // *Surgery.* 1985. V. 98. P. 1095–1110.
4. *Hakaim A.G., Esselstyn C.B., Jr.* Parathyroid carcinoma: 50-year experience at The Cleveland Clinic Foundation. *Cleve Clin. J. Med.* V. 60. 1993. P. 331–335.
5. *Sandelin K., Thompson N.W., Bondeson L.* Metastatic parathyroid carcinoma: dilemmas in management // *Surgery.* 1991. V. 110. P. 978–986.
6. *Holmes E., Morton D., Ketcham A.* Parathyroid carcinoma: a collective review // *Ann. Surg.* 1969. V. 169. P. 631–640.
7. *Schantz A., Castleman B.* Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases // *Cancer.* 1973. V. 31. P. 600–605.
8. *Wang C., Gaz R.* Natural history of parathyroid carcinoma: diagnosis, treatment, and results // *Am. J. Surg.* 1985. V. 149. P. 522–527.

9. Wynne A., Heerden Jv, Carney J., Fitzpatrick L. Parathyroid carcinoma: clinical and pathological features in 43 patients. *Medicine*. 1992. V. 71. P. 197–205.
10. Cryns V.L., Rubio M.P., Thor A.D. et al. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. V. 78. P. 1320–1324.
11. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 86. P. 485–493.
12. Obara T., Okamoto T., Ito Y. et al. Surgical and medical management of patients with pulmonary metastasis from parathyroid carcinoma // *Surgery*. 1993. V. 114. P. 1040–1048.
13. Fujimoto Y., Obara T. How to recognize and treat parathyroid carcinoma // *Surg. Clin. North Am.* 1987. V. 67. P. 343–357.
14. Obara T., Fujimoto Y. 1991 Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review // *Wld. J. Surg.* V. 15. P. 738–744.
15. Obara T., Okamoto T., Kanbe M., Iihara M. Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathologic features and rational treatment // *Semin. Surg. Oncol.* 1997. V. 13. P. 134–141.
16. Favia G., Lumachi F., Polistina F., D'Amico D.F. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management // *Wld. J. Surg.* 1998. V. 22. P. 1225–1230.
17. 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. V. 109. P. 1736–1741.
18. Busaidy N.L., Jimenez C., Habra M.A. et al. Parathyroid carcinoma: A 22-year experience. *Head Neck*. 2004. V. 26. P. 716–726.
19. Kleinpeter K.P., Lovato J.F., Clark P.B. et al. Is parathyroid carcinoma indeed a lethal disease? // *Ann. Surg. Oncol.* 2005. N12. P. 260–266.
20. Hamill J., Maoate K., Beasley S.W. et al. Familial parathyroid carcinoma in a child // *J. Paediatr. Child. Health*. 2002. V. 38. P. 314–317.
21. Righi A., Dimosthenous K., Mize J. Mediastinal parathyroid carcinoma with tumor implants in a child: A unique occurrence // *Int. J. Surg. Pathol.* 2008. V. 16. P. 458–460.
22. Mashburn M.A., Chonkich G.D., Chase D.R., Petti Jr. G.H. Parathyroid carcinoma: two new cases-diagnosis, therapy, and treatment // *Laryngoscope*. 1987. V. 97. P. 215–218.
23. Christmas T.J., Chapple C.R., Noble J.G. et al. Hyperparathyroidism after neck irradiation // *Br. J. Surg.* 1988. V. 75. P. 873–874.
24. Ireland J., Fleming S., Levison D. et al. Parathyroid carcinoma associated with chronic renal failure and previous radiotherapy to the neck // *J. Clin. Pathol.* 1985. V. 38. P. 1114–1118.
25. Berland Y., Olmer M., Lebreuil G., Grisoli J. Parathyroid carcinoma, adenoma and hyperplasia in a case of chronic renal insufficiency on dialysis. // *Clin. Nephrol.* 1982. V. 18. P. 154–158.
26. Haghighi P., Astarita R., Wepsic T., Wolf P. Concurrent primary parathyroid hyperplasia and parathyroid carcinoma // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1983. V. 107. P. 349–350.
27. Desch C., Arsensis G., May A., Amatruda J. Parathyroid hyperplasia and carcinoma within one gland // *Am. J. Med.* 1984. V. 77. P. 131–134.
28. Murayama T., Kawabe K., Tagami M. A case of parathyroid carcinoma concurred with hyperperplasia: an electron microscopic study // *J. Urol.* 1977. V. 118. P. 126–127.
29. Guazzi A., Gabrielli M., Guadagni G. Cytologic features of a functioning parathyroid carcinoma: a case report // *Acta Cytol.* 1982. V. 26. P. 709–713.
30. Parham G., Orr J. Hyperparathyroidism secondary to parathyroid carcinoma in pregnancy: a case report // *J. Reprod. Med.* 1987. V. 32. P. 123–125.
31. Aldinger K.A., Hickey R.C., Ibanez M.L., Samaan N.A. Parathyroid carcinoma: a clinical study of seven cases of functioning and two cases of nonfunctioning parathyroid cancer // *Cancer*. 1982. V. 49. P. 388–397.
32. Kramer W. Association of parathyroid hyperplasia with neoplasia // *Am. J. Clin. Pathol.* 1970. V. 53. P. 275–283.
33. Boyle N.H., Ogg C.S., Hartley R.B., Owen W.J. Parathyroid carcinoma secondary to prolonged hyperplasia in chronic renal failure and in coeliac disease // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1999. V. 25. P. 100–103.
34. Miki H., Sumitomo M., Inoue H. et al. Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis // *Surgery*. 1996. V. 120. P. 897–901.
35. Tominaga Y., Numano M., Uchida K. et al. Lung metastasis from parathyroid carcinoma causing recurrent renal hyperparathyroidism in a hemodialysis patient: Report of a case // *Surg. Today*. 1995. V. 25. P. 984–986.
36. Frayha R.A., Nassar V.H., Dagher F., Salti I.S. Familial parathyroid carcinoma // *Leban. Med. J.* 1972. V. 25. P. 299–309.
37. Dinnen J., Greenwood R., Jone J. et al. Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism // *J. Clin. Pathol.* 1977. V. 30. P. 966–975.
38. Mallette L., Bilezikian J., Ketcham A., Aurbach G. Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism // *Am. J. Med.* 1974. V. 57. P. 642–648.
39. Leborgne J., LeNeel J., Brizelin F., Malvy P. Cancer familial des parathyroïdes // *J. Chir.* 1975. V. 109. P. 315–326.
40. Streeten E.A., Weinstein L.S., Norton J.A. et al. Studies in a kindred with parathyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. V. 75. P. 362–366.
41. Kakinuma A., Morimoto I., Nakano Y. et al. Familial primary hyperparathyroidism complicated with Wilms' tumor. *Intern Med.* 1994. V. 33. P. 123–126.
42. Wassif W.S., Moniz C.F., Friedman E. et al. Familial isolated hyperparathyroidism: a distinct genetic entity with an increased risk of parathyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. V. 77. P. 1485–1489.
43. Szabo J., Heath B., Hill V.M. et al. Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-q31 // *Am. J. Hum. Genet.* 1995. V. 56. P. 944–950.
44. Cryns V.L., Thor A., Xu H.J. et al. Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 330. P. 757–761.
45. Dotzenrath C., Teh B.T., Farnebo F. et al. Allelic loss of the retinoblastoma tumor suppressor gene: A marker for aggressive parathyroid tumors? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. V. 81. P. 3194–3196.
46. Pearce S.H., Trump D., Wooding C. et al. Loss of heterozygosity studies at the retinoblastoma and breast cancer susceptibility (BRCA2) loci in pituitary, parathyroid, pancreatic and carcinoid tumours // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1996. V. 45. P. 195–200.

47. Subramaniam P., Wilkinson S., Shepherd J.J. Inactivation of retinoblastoma gene in malignant parathyroid growths: A candidate genetic trigger? *Aust. N. Z. J. Surg.* 1995. V. 65. P. 714–716.
48. Farnebo F., Auer G., Farnebo L.O. et al. Evaluation of retinoblastoma and Ki-67 immunostaining as diagnostic markers of benign and malignant parathyroid disease // *Wld. J. Surg.* 1999. V. 23. P. 68–74.
49. Shattuck T.M., Kim T.S., Costa J. et al. Mutational analyses of RB and BRCA2 as candidate tumour suppressor genes in parathyroid carcinoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2003. V. 59. P. 180–189.
50. Haven C.J., van Puijenbroek M., Tan M.H. et al. Identification of MEN1 and HRPT2 somatic mutations in paraffin-embedded (sporadic) parathyroid carcinomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2007. V. 67. P. 370–376.
51. Vasef M.A., Brynes R.K., Sturm M. et al. Expression of cyclin D1 in parathyroid carcinomas, adenomas, and hyperplasias: A paraffin immunohistochemical study // *Mod. Pathol.* 1999. N12. P. 412–416.
52. Woodard G.E., Lin L., Zhang J.H. et al. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. *Oncogene*. 2005. V. 24. P. 1272–1276.
53. Howell V.M., Haven C.J., Kahnoski K. et al. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours // *J. Med. Genet.* 2003. V. 40. P. 657–663.
54. Carpten J.D., Robbins C.M., Villablanca A. et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat. Genet.* 2002. V. 32. P. 676–680.
55. Shattuck T.M., Välimäki S., Obara T. et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 349. P. 1722–1729.
56. Nakajima K., Umino K., Azuma Y. et al. Stimulating parathyroid cell proliferation and PTH release with phosphate in organ cultures obtained from patients with primary and secondary hyperparathyroidism for a prolonged period // *J. Bone Miner Metab.* 2009. V. 27. P. 224–233.
57. Velázquez-Fernández D., Laurell C., Saqui-Salces M. et al. Differential RNA expression profile by cDNA microarray in sporadic primary hyperparathyroidism (pHPT): Primary parathyroid hyperplasia versus adenoma // *Wld. J. Surg.* 2006. V. 30. P. 705–713.
58. Forsberg L., Björck E., Hashemi J. et al. Distinction in gene expression profiles demonstrated in parathyroid adenomas by high-density oligoarray technology // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. V. 152. P. 459–470.
59. Haven C.J., Howell V.M., Eilers P.H. et al. Gene expression of parathyroid tumors: Molecular subclassification and identification of the potential malignant phenotype // *Cancer. Res.* 2004. V. 64. P. 7405–7411.
60. Abdelgadir Adam M., Untch B.R., Olson J.A. Jr. Parathyroid carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics // *Oncologist*. 2010. V. 15(1). P. 61–72.
61. Kelly M.D., Sheridan B.F., Farnsworth A.E. et al. Parathyroid carcinoma in a mediastinal sixth parathyroid gland // *Aust N. Z. J. Surg.* 1994. V. 64. P. 446–449.
62. Kameyama K., Takami H. Double parathyroid carcinoma // *Endocr. J.* 2003. V. 50. P. 477–479.
63. Wang C.A., Gaz R.D. Natural history of parathyroid carcinoma. Diagnosis, treatment, and results // *Am. J. Surg.* 1985. V. 149. P. 522–527.
64. Sandelin K., Tullgren O., Farnebo L.O. Clinical course of metastatic parathyroid cancer // *Wld. J. Surg.* 1994. V. 18. P. 594–598.
65. Sandelin K., Thompson N.W., Bondeson L. Metastatic parathyroid carcinoma: Dilemmas in management // *Surgery*. 1991. V. 110. P. 978–986.
66. Cordeiro A.C., Montenegro F.L., Kulcsar M.A. et al. Parathyroid carcinoma // *Am. J. Surg.* 1998. V. 175. P. 52–55.
67. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985–1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1999. V. 86. P. 538–544.
68. Levin K., Galante M., Clark O. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia // *Surgery*. 1999. V. 101. P. 647–660.
69. Silverberg S.J., Shane E., de la Cruz L. et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism // *J. Bone. Miner. Res.* 1989. N4. P. 283–291.
70. Silverberg S., Shane E., Jacobs T. et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism // *Am. J. Med.* 1990. V. 89. P. 327–334.
71. Hara H., Igarashi A., Yano Y. et al. Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma // *Endocr. J.* 2001. V. 48. P. 213–217.
72. Singhal T., Jacobs M., Mantil J.C. Tc-99m pertechnetate/sestamibi subtraction scan in a case of parathyroid carcinoma // *Clin. Nucl. Med.* 2008. V. 33. P. 196–197.
73. Aigner R.M., Fueger G.F., Lax S. A case of parathyroid carcinoma visualized on Tc-99m-sestamibi scintigraphy. *Nuklearmedizin*. 1997. V. 36. P. 256–258.
74. Al-Sobhi S., Ashari L.H., Ingemansson S. Detection of metastatic parathyroid carcinoma with Tc-99m sestamibi imaging // *Clin. Nucl. Med.* 1999. V. 24. P. 21–23.
75. Clark P., Wooldridge T., Kleinpeter K. et al. Providing optimal pre-operative localization for recurrent parathyroid carcinoma: A combined parathyroid scintigraphy and computed tomography approach // *Clin. Nucl. Med.* 2004. V. 29. P. 681–684.
76. Agarwal G., Dhingra S., Mishra S.K. et al. Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track. *Langenbecks Arch. Surg.* 2006. V. 391. P. 623–626.
77. Spinelli C., Bonadio A.G., Berti P. et al. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology. *J. Endocrinol. Invest.* 2000. V. 23. P. 255–257.
78. Koea J.B., Shaw J.H. Parathyroid cancer: Biology and management. *Surg. Oncol.* 1999. N8. P. 155–165.
79. Shortell C.K., Andrus C.H., Phillips C.E. Jr. et al. Carcinoma of the parathyroid gland: A 30-year experience. *Surgery*. 1991. V. 110. P. 704–708.
80. Clayman G.L., Gonzalez H.E., El-Naggar A. et al. Parathyroid carcinoma: Evaluation and interdisciplinary management // *Cancer*. 2004. V. 100. P. 900–905.
81. Vetto J.T., Brennan M.F., Woodruff J. et al. Parathyroid carcinoma: Diagnosis and clinical history // *Surgery*. 1993. V. 114. P. 882–892.
82. Sandelin K., Auer G., Bondeson L. et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: A review of 95 cases // *Wld. J. Surg.* 1992. V. 16. P. 724–731.

83. Irvin GL 3rd, Solorzano C.C., Carneiro D.M. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: Surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome // *Wld. J. Surg.* 2004. V. 28. P. 1287–1292.
84. Clary B.M., Garner S.C., Leight G.S. Jr. Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1997;122:1034–1038; discussion 1038–1039.
85. Solórzano C.C., Carneiro-Pla D.M., Lew J.I. et al. Intra-operative parathyroid hormone monitoring in patients with parathyroid cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. V. 14. P. 3216–3222.
86. Howell V.M., Gill A., Clarkson A. et al. Accuracy of combined protein gene product 9.5 and parafibromin markers for immunohistochemical diagnosis of parathyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94. P. 434–441.
87. Gill A.J., Clarkson A., Gimm O. et al. Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasias // *Am. J. Surg. Pathol.* 2006. V. 30. P. 1140–1149.
88. Silverberg S.J., Rubin M.R., Faiman C. et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 92. P. 3803–3808.
89. Collins M.T., Skarulis M.C., Bilezikian J.P. et al. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. V. 83. P. 1083–1088.
90. Yip L., Seethala R.R., Nikiforova M.N. et al. Loss of heterozygosity of selected tumor suppressor genes in parathyroid carcinoma // *Surgery.* 2008. V. 144. P. 949–955.