

Государственный научный центр Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КИМ Екатерина Игоревна

**ПРЕДИКТОРЫ АГРЕССИВНОГО ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ
ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ**

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Мокрышева Наталья Георгиевна
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Москва – 2024

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1 Раздел 1	7
1.1.1 Первичный гиперпаратиреоз – общая информация	7
1.1.2 Атипические опухоли (ранее атипические аденомы)	7
1.1.3 Эпидемиология злокачественных новообразований околощитовидных желез (ОЩЖ)	9
1.1.4 Этиология и патогенез злокачественных новообразований ОЩЖ	10
1.1.5 Особенности клинического течения рака ОЩЖ.....	14
1.1.6 Морфологическая диагностика рака ОЩЖ	16
1.1.7 Системы стадирования рака ОЩЖ	19
1.1.8 Прогноз пациентов с раком ОЩЖ.....	20
1.1.9 Изучение злокачественных образований ОЩЖ в российской популяции	21
1.1.10 Лечение рака ОЩЖ.....	24
1.2 Раздел 2	29
1.2.1 Противоопухолевый иммунный ответ	29
1.2.2 Иммунное окружение опухоли.....	32
1.2.3 Роль иммунного окружения в патогенезе и распространении рака ОЩЖ.....	34
1.2.4 Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа	36
Заключение	38
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	39
2.1 Дизайн исследования.....	39
2.2 Критерии соответствия.....	40
2.2.1 Определение роли иммуногистохимического (ИГХ) анализа в дифференциальной диагностике атипических опухолей (АО) и карцином ОЩЖ	40
2.2.2 Ассоциации клинических, лабораторно-инструментальных, генетических, морфологических и ИГХ характеристик с рецидивом рака ОЩЖ.....	40
2.2.3 Оценка прогностического потенциала иммунного окружения опухоли ОЩЖ	40
2.3 Методы исследования	41
2.3.1 Клиническое обследование пациентов	41
2.3.2 Лабораторные методы исследования.....	42
2.3.3 Генетическое исследование	42
2.3.4 Инструментальные исследования.....	43
2.3.5 Морфологическое исследование.....	43
2.3.6 Иммуногистохимическое исследование	45
2.3.7 Статистический анализ.....	48
2.4 Этическая экспертиза	49
2.5 Источник финансирования	49
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	50
3.1 Оценка роли ИГХ анализа в дифференциальной диагностике АО и карцином ОЩЖ	50
3.2 Общая характеристика группы карцином ОЩЖ	54
3.2.1 Клиническая характеристика	54
3.2.2 Топические характеристики карцином ОЩЖ.....	57
3.2.3 Хирургическое лечение	58
3.2.4 Морфологическое и ИГХ исследование	59

3.2.5 Генетическое исследование	60
3.2.6 Общая и безрецидивная выживаемость пациентов с раком ОЩЖ, характеристика группы рецидива	67
3.3 Ассоциации клинических, лабораторно-инструментальных, генетических, морфологических и ИГХ характеристик с рецидивом рака ОЩЖ.....	70
3.4 Оценка прогностического потенциала иммуноокружения опухоли ОЩЖ.....	76
3.4.1 Характеристика морфологических паттернов и клеточного состава карцином ОЩЖ	76
3.4.2 Сравнительный анализ иммунофенотипов в группах агрессивного и неагрессивного течения рака ОЩЖ	80
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	86
4.1 Обсуждение роли ИГХ анализа в дифференциальной диагностике АО и карцином ОЩЖ.....	86
4.2 Обсуждение клинических особенностей течения первичного гиперпаратиреоза у пациентов с раком ОЩЖ	88
4.3 Обсуждение ассоциации клинико-лабораторных, инструментальных, морфологических, ИГХ и генетических характеристик с рецидивом рака ОЩЖ.....	93
4.4 Обсуждение оценки прогностического потенциала.....	95
иммуноокружения опухоли ОЩЖ.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103
Приложение А (обязательное). Таблицы.....	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – третье по распространенности эндокринное заболевание, связанное с автономной гиперпродукцией паратгормона (ПТГ) одной или несколькими измененными околощитовидными железами (ОЩЖ). ПГПТ в 80–85% случаев обусловлен солитарной аденомой ОЩЖ, в 10–15% – гиперплазией [1] или множественными аденомами, в 1–5% – карциномой [2].

Частота атипических опухолей (АО) до сих пор точно неизвестна, согласно данным литературы [3], они становятся причиной ПГПТ в 0,5–4,4% случаев. Дифференциальная диагностика опухолей ОЩЖ имеет важное значение в определении дальнейшей тактики ведения и прогноза. Схожие морфологические характеристики АО и карциномы ОЩЖ, не всегда очевидные признаки инвазивного роста, затрудняют дифференциальную диагностику между данными типами опухолей, даже среди опытных специалистов.

Рак ОЩЖ – редкое злокачественное новообразование эндокринной системы, характеризуется тяжелым течением вследствие развития жизнеугрожающей гиперкальциемии [4; 5]. В настоящее время не существует единых подходов послеоперационной стратификации рисков данной когорты пациентов и отсутствуют эффективные методы системного лечения диссеминированной формы [6].

Эффективность цитотоксической химио- и лучевой терапии при лечении рака ОЩЖ, за исключением единичных случаев низкая, а протоколы лечения не разработаны. Определение неблагоприятных прогностических факторов течения заболеваний поможет решить вопрос рациональности расширенного объема первичного оперативного вмешательства и целесообразности применения адъювантных методов лечения.

В последнее время большое внимание уделяется роли иммуоокружения в распространении опухолей различных локализаций не только с точки зрения прогноза, но и оценки терапевтического потенциала блокаторов контрольных точек иммунного ответа. В литературе опубликованы единичные работы по изучению иммуоокружения карцином ОЩЖ. Впервые в отечественной практике будут оценены клеточный состав иммунного инфильтрата и экспрессия лиганда программируемой смерти 1 (PD-L1) в ткани опухоли, проанализировано их влияние на прогноз и течение заболевания, что позволит прогнозировать исходы.

Цель научного исследования

Поиск предикторов агрессивного течения образований околощитовидных желез со злокачественным потенциалом на основании анализа клинико-anamнестических и генетических данных, морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) характеристик опухоли.

Задачи научного исследования

1. Определить частоту и основание для пересмотра диагноза атипичической опухоли в рак околощитовидной железы по результатам иммуногистохимического анализа.
2. Провести анализ клинических, генетических особенностей первичного гиперпаратиреоза, гистологических характеристик опухоли у пациентов с верифицированным диагнозом рака околощитовидных желез.
3. Определить клинические, генетические и гистологические факторы, ассоциированные с рецидивом рака околощитовидных желез.
4. Выявить иммуногистохимические предикторы рецидива рака околощитовидных желез на основании клеточного состава иммуноокружения опухоли.

Научная новизна исследования

Впервые в Российской Федерации оценена роль ИГХ исследования в дифференциальной диагностике атипичических опухолей и карцином ОЩЖ. Впервые проанализирован широкий спектр показателей и определены факторы, ассоциированные с развитием рецидива у пациентов с карциномой ОЩЖ. Впервые в Российской Федерации исследована взаимосвязь клеточного состава иммуноокружения и агрессивного течения рака ОЩЖ.

Теоретическая и практическая значимость

На основании результатов исследования определена частота и основание для пересмотра диагноза атипичической опухоли в карциному околощитовидной железы после ИГХ анализа, обозначен спектр необходимых маркеров, а также выявлены клинические признаки, ИГХ характеристики опухоли, ассоциированные с агрессивным течением рака ОЩЖ. Полученные результаты позволяют выделить группу пациентов с повышенным риском рецидива рака ОЩЖ, и как следствие, выбрать оптимальную тактику ведения и наблюдения.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором выполнен анализ состояния научной проблемы на основании литературных мировых и отечественных данных. Личный вклад автора заключается в разработке цели, задач, дизайна и методологии исследования. Автор лично проводил набор участников в исследование, сбор анамнеза, осуществлял осмотр и клинико-лабораторное обследование, а также консультировал пациентов по результатам динамического наблюдения. Автор лично выполнил весь экспериментальный фрагмент работы, непосредственно проводил ИГХ исследование послеоперационного материала.

Автором выполнены создание базы данных, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации, написан основной текст рукописи, подготовлены научные публикации по теме диссертационной работы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дополнение морфологического исследования иммуногистохимическим при атипических опухолях околощитовидных желез позволяет пересмотреть диагноз в рак в 18,5% случаев, преимущественно за счет выявления сосудистой инвазии.

2. Герминальная мутация в гене *CDC73* выявляется у 12% пациентов с раком околощитовидных желез, а потеря ядерной экспрессии парафибромина в ткани опухоли у 33%. Рецидив заболевания возникает в 24% случаев. 5 и 10-летняя безрецидивная выживаемость при карциноме околощитовидных желез составляет 64% и 43% соответственно.

3. Факторами, влияющими на безрецидивную выживаемость пациентов с раком околощитовидных желез, являются высокий уровень дооперационного общего кальция, стадия pTNM, соотношение CD163+/CD68+ в паренхиме и в строме опухоли.

Внедрение результатов работы и апробация результатов

Материалы работы представлены на отечественных и международных конгрессах: онлайн-конференция по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез «ЭндоКальций 2022» (г. Москва, Россия, 2022 г.); 25th European Congress of Endocrinology (г. Стамбул, Турция, 2023 г.); 26th European Congress of Endocrinology (г. Стокгольм, Швеция, 2024 г.); V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, 2024 г.).

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 16 июля 2024 года (протокол № 8) на расширенной межкафедральной научной конференции ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах, состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Библиография включает 269 источников литературы (12 отечественных и 257 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 35 рисунками.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Раздел 1

1.1.1 Первичный гиперпаратиреоз – общая информация

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, обусловленное избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) в сочетании со стойко повышенным или верхне-нормальным уровнем кальция в сыворотке крови вследствие опухолевой трансформации околощитовидных желез (ОЩЖ) или их гиперплазии. ПГПТ вовлекает в патологический процесс большинство органов и систем, в том числе костную, мочевыделительную, пищеварительную и сердечно-сосудистую. ПГПТ занимает третье по распространенности место среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), общая распространенность колеблется от 0,71% до 1,02% [7]; заболеваемость в разные годы составила от 3,9 до 11,5 случаев на 10 000 человеко-лет [7; 8]. Наиболее часто при ПГПТ выявляется солитарная аденома ОЩЖ – 80–85% случаев, в 10–15% случаев – гиперплазия нескольких/всех ОЩЖ; в 1–5% – рак ОЩЖ [9].

По данным Российского регистра пациентов с ПГПТ кумулятивное количество зарегистрированных больных ПГПТ с 2019 по 2022 гг. составило 6003 случаев [10]. По результатам гистологического исследования (n = 2666) карцинома ОЩЖ верифицирована в 4% случаев (n = 101), атипическая аденома (АА) в 2% (n = 53), аденома в 84% (n = 2227), гиперплазия в 11% (n = 285) [10].

В структуре ПГПТ преобладают спорадические формы – 90–95%, около 5–10% составляют наследственные, и проявляются либо как самостоятельное заболевание, либо в сочетании с другими клиническими проявлениями [11] в составе синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1-го, 2а или 4-го типа, гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ) [12; 13].

Основными осложнениями, которые возникают при симптомной форме ПГПТ, являются костные (остеопороз, низкоэнергетические позвоночные и вне-позвоночные переломы, фиброзно-кистозный остеоит) и висцеральные нарушения (нефрокальциноз/нефролитиаз, снижение фильтрационной функции почек, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)). В последнее время стали выделять «неклассические» проявления заболевания, включая когнитивно-динамические и сердечно-сосудистые нарушения.

1.1.2 Атипические опухоли (ранее атипические аденомы)

АА ОЩЖ представляют собой группу промежуточных форм новообразований с неопределенным злокачественным потенциалом, которые имеют подозрительные характеристики: солидный или трабекулярный тип строения, широкие фиброзные тяжи, высокая митотическая активность (> 5/50 полей зрения при большом увеличении $\times 400$), ядерная атипия, некрозы, сращение

с соседними структурами (без их прорастания) [14]. Термин «АА ОЩЖ» был заменен на «атипическая опухоль (АО) ОЩЖ» в классификации опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г. (5-е издание), а также данный вид опухолей выделен в отдельную нозологическую группу [14].

В отличие от карциномы ОЩЖ, АО не имеет явных признаков локальной инвазии и/или метастазирования. В некоторых случаях первоначальный диагноз АО может быть пересмотрен на карциному из-за возникновения локальных или отдаленных метастазов во время последующего наблюдения [15]. Дифференциальная диагностика между АО и карциномой ОЩЖ может быть серьезной проблемой и для опытного патоломорфолога.

Вопрос о том, могут ли АО ОЩЖ представлять собой раннюю стадию карциномы, которую удаляют до запуска молекулярных механизмов злокачественности, ответственных за инвазивные свойства, еще предстоит решить [3]. В большинстве исследований, частота АА среди пациентов, перенесших операцию по поводу ПГПТ колебалась от 0,5 до 4,4%, в азиатских странах достигала 14% [3]. В отличие от аденом ОЩЖ, при которых женщины болели чаще мужчин в соотношении 3–4:1, при АА ОЩЖ половое соотношение сопоставимо – 1,5:1, а средний возраст при постановке диагноза составляет 44 года [3].

АО ОЩЖ могут быть как спорадическими, так и возникать в составе наследственных синдромов. Исследования, посвященные генетическому профилированию и поиску генов-драйверов при АО ОЩЖ, лимитированы. Мутации в гене *CDC73* и *MEN 1* встречаются редко при АО ОЩЖ [3]. Потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) в различных хромосомных локусах, включая 12 генов-супрессоров опухолей (*CDKN1A*, *CDKN2A*, *TP53*, *CDC7*, *VHL*, *APC*, *PTEN*, *NM23*, *KAI1*, *MEN1*, *RBI* и *NF2*), была выявлена в 25 из 38 (66%) случаев спорадических АА ОЩЖ (9 случаев в *CDKN1A*, 4 в *RBI* и 6 в *CDC73* и *PTEN*), схоже с карциномами ОЩЖ [16]. Также интересно, что LOH *NM23*, *VHL* и *APC* наблюдалась только в карциномах ОЩЖ, но не в АА ОЩЖ [16]. Понимание молекулярного патогенеза опухолей ОЩЖ достигло прогресса за последние два десятилетия, особенно в отношении карцином. Однако в определении молекулярных механизмов, лежащих в основе АА ОЩЖ, существенного прогресса достигнуто не было.

Клиническое течение ПГПТ у пациентов с АО ОЩЖ схоже с карциномами, уровень кальциемии, как правило, выше в сравнении с таковым при аденомах ОЩЖ [3; 16]. В исследовании I. Christakis и соавт. [17], включавшем 31 пациента с раком и 23 с АО ОЩЖ, карциномы ОЩЖ характеризовались более высокими уровнями ПТГ ($p = 0,005$) и чаще встречались у мужчин ($p = 0,002$). Мультицентровое исследование, выполненное Gurrado и соавт. [18], куда суммарно было включено 125 пациентов с раком ОЩЖ и 226 с АО, продемонстрировало не только более высокие уровни ПТГ ($734,2 \pm 741,0$ пг/мл против $509,8 \pm 585,0$ пг/мл; $p = 0,003$) в группе злокачественного поражения, но и большие концентрации кальция скорректированного ($3,14 \pm 0,5$

ммоль/л против $3,02 \pm 0,35$ ммоль/л; $p = 0,003$). Стоит заметить, что в сравнительном анализе авторами были использованы средние величины, а не медианы. В то же время в работе Ю. А. Крупиновой и соавт. [19] различий по клинико-лабораторным, инструментальным и морфологическим характеристикам между группами карцином ($n = 50$) и АО ($n = 30$) при попарном сравнении не установлено.

Несмотря на более тяжелое течение ПГПТ у пациентов с АА и карциномами ОЩЖ, по сравнению с таковым при доброкачественных образованиях, прогноз пациентов с АА ОЩЖ, более благоприятный, чем при карциномах. Общая частота рецидивов АА ОЩЖ составляет 3% и выше при наследственных формах (40 vs 2%, $p < 0,0001$) [3]. По данным I. Christakis и соавт. [17] 5-летняя общая выживаемость (ОВ) с момента постановки диагноза карциномы составила 82,64% (95%-й ДИ 59,8–93,2%), безрецидивная выживаемость (БРВ)– 59,63% (95%-й ДИ 36,3–76,8%), а для группы АО – 93,33% (95%-й ДИ 61,26–99,03%) и 90,91% (95%-й ДИ 50,81–98,67%) соответственно.

До сих пор не существует конкретных рекомендаций по наблюдению за пациентами с АА ОЩЖ в послеоперационном периоде. Некоторые авторы, основываясь на собственном опыте, предлагают пристальное наблюдение за всеми пациентами с АО ОЩЖ [20; 21]. Напротив, другие рекомендуют тщательное наблюдение только за пациентами с АО большого размера и/или полной потерей экспрессии парафибромина [22; 23; 24; 25].

Filomena Cetani из Университетской больницы Пизы (Италия) и соавт. рекомендуют ежегодные обследования (биохимические исследования и УЗИ шеи) в течение первых 5 лет после первой операции и каждые 2–3 года в дальнейшем [3].

1.1.3 Эпидемиология злокачественных новообразований околощитовидных желез (ОЩЖ)

Рак ОЩЖ – одно из самых редких злокачественных новообразований (0,005% всех случаев) [26], которое имеет спорадический характер, либо является частью генетического синдрома. В литературе представлено несколько тысяч случаев, первый из которых описан швейцарским хирургом Фрицем де Кервенном в 1904 г. [27]. В подавляющем большинстве наблюдений (96%) [28] тяжелое течение заболевания обусловлено не опухолевой прогрессией, а жизнеугрожающей гиперкальциемией ввиду гормональной активности. Рак ОЩЖ, в среднем, составляет менее 1% случаев ПГПТ [29], однако в азиатской популяции частота выше и может достигать 8,1% [30]. Злокачественное поражение ОЩЖ может встречаться во всех возрастных группах [6], тем не менее, случаи выявления среди детей и подростков являются казуистическими (с оценочной частотой 2–5 случаев на 100 000 населения [31; 32]). Рак ОЩЖ обычно выявляется на 4–5-м десятилетии жизни, не имеет различий по половой принадлежности, в отличие от аденомы ОЩЖ, которая чаще наблюдается десятилетием позже и чаще у женщин (12) [33; 34].

Статистический анализ, проведенный в таких странах, как США, Финляндия, Австралия, указывает на рост заболеваемости за последние десятилетия [24; 35; 36]. Согласно данным Национального института рака США (<https://seer.cancer.gov/>), распространенность заболевания увеличилась с 3,58 на 10 млн человек в 1988–1991 гг. до 5,73 в 2000–2003 гг. [4]. В Финляндии за период с 1955–2000 гг. средняя заболеваемость составляла 1,42 случая на 10 млн человеко-лет, тогда как в период с 2000–2013 гг. – 7,14 случая на 10 млн человеко-лет ($p < 0,001$) [24]. Возможными объяснениями этой тенденции могут быть, как улучшение диагностики и доступности высокотехнологичной медицинской помощи, так и истинный прирост заболеваемости. В Российской Федерации широкомасштабных эпидемиологических исследований не проводилось. По данным Российского регистра пациентов с ППТ с 1990 по 2019 гг. зарегистрировано 74 случая рака ОЦЖ, из которых 52 – за последние девять лет [37].

1.1.4 Этиология и патогенез злокачественных новообразований ОЦЖ

Как правило, рак ОЦЖ является спорадическим, реже носит наследственный характер. Исследования наследственных и спорадических форм карцином ОЦЖ позволили выявить как специфические герминальные, так и соматические генетические изменения, лежащие в основе развития опухоли.

Наследственные формы карциномы ОЦЖ встречаются при синдроме гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ; ОМIM#145001) (в 15% случаев [14], реже при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1 (МЭН 1; ОМIM#131100) [11; 38; 39] и 2А (МЭН 2А; ОМIM#171400) [11; 40] типов, семейном изолированном гиперпаратиреозе (ФНР; ОМIM#617343) [41; 42]. Мутации в гене *RET* (ассоциированные с синдромом МЭН2) являются активирующими, они доминируют на клеточном уровне, и для развития опухоли требуется только одна копия мутировавшего гена. Мутации *MEN1* и *CDC73* (*cell division cycle 73*), ассоциированные с синдромами МЭН1 и НРТ-ЖТ соответственно, наоборот, являются инактивирующими и рецессивными на клеточном уровне. При наследственных синдромах в рамках онкогенеза герминальная мутация сопровождается соматической в ткани опухоли, что и приводит к потере гетерозиготности (ЛОН). Эта генетическая модель неоплазии, включающая две рецессивные мутации в развитии опухолей, известна как гипотеза двух ударов Альфреда Кнудсона [43; 44].

Знания о молекулярном механизме развития спорадического рака ОЦЖ остаются ограниченными, хотя было идентифицировано несколько соответствующих генов и путей, участвующих в онкогенезе. Более 75% спорадических карцином ОЦЖ имеют двуаллельную соматическую инактивацию/потерю гена *CDC73*. При карциномах ОЦЖ были также описаны сверхэкспрессия онкогена циклина D1 (*CCND1*), мутации в генах *PIK3CA*, *CDKN2C*, *MEN1*, *CLIP1*,

NOTCH1 и *MTOR*, роль мутаций в путях *PI3K/AKT/mTOR* и каноническом пути *Wnt* в развитии рака ОЩЖ [35; 45].

В 2000 г. Soili Kytölä и соавт. опубликовали результаты исследования по изучению хромосомных аномалий при карциномах ОЩЖ с помощью сравнительной геномной гибридизации (CGH – comparative genomic hybridization) [46]. Было проанализировано 29 образцов рака ОЩЖ (19 из них имели достоверные признаки инвазивного роста). Хромосомные aberrации были выявлены в 25 из 29 проанализированных опухолей (86%), причем дупликации и потери/делеции обнаруживались с сопоставимой частотой. Более чем в 40% случаев выявлялась утрата участков 1p и 13q, наиболее часто в таких локусах как 1p21–p22 (41%), 13q14–q31 (41%), 9p21–pter (28%), 6q22–q24 (24%) и 4q24 (21%), тогда как дупликации затрагивали 19p (45%), Xc–q13 (28%), 9q33–qter (24%), 1q31–q32 (21%) и 16p (21%). При сравнении профилей CGH карцином с ранее полученными результатами при анализе спорадических аденом ОЩЖ делеции 1p, 4q и 13q, а также дупликации 1q, 9q, 16p, 19p и Xq значительно чаще встречались в карциномах, чем в аденомах [47]. Эти данные позволили выделить несколько локусов-кандидатов, в которых расположены онкогены, потенциально вовлеченные в процесс развития рака ОЩЖ [46].

В 2017 году Panday и соавт. провели полноэкзомное секвенирование у 17 пациентов с раком ОЩЖ с целью выявления соматических и герминальных мутаций. Было продемонстрировано, что 47% (8 из 17) опухолей содержали соматические мутации в опухолевом супрессоре *CDC73*, а у 4 из 8 пациентов также обнаружены герминативные инактивирующие варианты. Амплификация гена *CCND1* выявлена у 29% из 17 пациентов. Впервые описана повторяющаяся замена аминокислоты p.Ile482Met в гене *ADCK1*, кодирующем белок AarF Domain-Containing Kinase 1 (*ADCK1*), у 2 из 17 исследованных случаев (11,8%) [48].

В исследовании Ya Hu и соавт., опубликованном в 2020 г., использовали полногеномное секвенирование (WGS) для анализа образцов ткани рака ОЩЖ от 23 пациентов с целью изучения молекулярных механизмов развития опухоли, в качестве контроля были использованы образцы периферических лейкоцитов (WBC) у 14 пациентов. Во время наблюдения у 12 пациентов развился локальный рецидив, у 8 – метастазы. По результатам исследования опухолевая мутационная нагрузка оказалась выше у пациентов с раком ОЩЖ с мутацией *CDC73*, в сравнении с пациентами с *CDC73* дикого типа (1,64 против 0,69 на миллион, $P = 0,026$). Четыре самых часто мутируемых гена включали *CDC73* (50%), *FLG2* (21,4%), *HLA-A* (21,4%) и *HLA-B*. Количество вариантов соматических мутаций не коррелировало с рецидивом/метастазированием ($p = 0,098$). Количество вариаций генов было намного выше у пациентов с рецидивом ($309,4 \pm 265,3$ против $14,0 \pm 9,4$; $p = 0,006$) и мутациями *CDC73* ($376,7 \pm 266,2$ против $73,3 \pm 150,2$; $p = 0,022$). Таким образом, мутации *CDC73* (включая одну мутацию зародышевой линии) были идентифицированы в 9 из 23 случаев и были связаны с повышенной мутационной нагрузкой и риском рецидива рака

ОЩЖ [49]. Мутированные гены в образцах *CDC73* дикого типа включали пути, связанные с презентацией антигена и аутоиммунными заболеваниями, путь PI3K/AKT/mTOR может иметь немаловажную роль в развитии рака ОЩЖ.

Транскриптомный анализ 11 образцов рака ОЩЖ, выполненный Se-Young Jo и соавт. в 2023 г., демонстрирует усиление экспрессии мишеней E2F, передачу сигналов KRAS и TNF-альфа, а также путей эпителиально-мезенхимального перехода по сравнению с аденомами и нормальной тканью ОЩЖ [50]. При биоинформатическом анализе отмечено, что ген опухоли Вильмса (*WT1*), относящийся к группе генов «хранителей клеточного цикла2 (gatekeepers), является потенциальным биомаркером *CDC73* -ассоциированной карциномы ОЩЖ, что было дополнительно подтверждено с помощью ИГХ.

В последнее время большее внимание уделяется роли эпигенетических факторов, а именно, метилированию ДНК, модификации гистонов и нарушенной регуляции микроРНК [43; 51].

Verdelli и соавторы изучали эпигенетические изменения и пришли к выводу, что изменения микроРНК и aberrантное метилирование ДНК при раке ОЩЖ отличаются от доброкачественных образований [51].

Обобщенные данные генетических и эпигенетических изменений при карциноме ОЩЖ представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Аберрантная экспрессия генов и связанные молекулярные механизмы при карциномах ОЩЖ в сравнении с нормальной тканью ОЩЖ (преобразовано из [43] и [51]).

Ген	Локализация на хромосоме	Функция гена	Уровень экспрессии	Частота выявления в карциномах ОЩЖ
Потеря функционирующих генов				
<i>CDC73</i>	1q31.2	ген, ответственный за развитие синдрома НРТ-JT и рака ОЩЖ. Предполагается, что после биаллельной инактивации этого гена ингибиторный эффект парафибромина на активность циклина D1 теряется, что приводит к неопластической трансформации в ткани ОЩЖ [52]. Парафибромин также играет роль в эмбриональном развитии, регуляции генов, участвующих в росте и выживании клеток [53]	↓	70% [54]
<i>PRUNE2</i>	9q21.2	кодирует белок с несколькими функциями, включая подавление активности члена семейства гомологов Ras A (RHOA), что приводит к снижению образования стрессовых волокон и подавлению онкогенной клеточной трансформации [55]	↓	18% [55]
<i>MEN1</i>	11q12	кодирует белок менин, участвующий в регуляции транскрипции, стабильности генома, клеточном делении и пролиферации	↓	13% [38]
<i>RET</i>	10q11.21	кодирует рецепторную тирозин-протеинкиназу, участвующую в клеточной пролиферации и миграции, дифференцировке после связывания лигандов нейротрофических факторов глиальных клеток, навигации нейронов [43]	↓	НД, описаны единичные случаи [11; 40; 56; 57]
<i>RBI, P53, BRCA2</i>	инактивирующие мутации не были идентифицированы при карциноме ОЩЖ, однако снижение экспрессии может быть связано с канцерогенезом [58; 59; 60]			

Продолжение таблицы 1

Ген	Локализация на хромосоме	Функция гена	Уровень экспрессии	Частота выявления в карциномах ОЩЖ
Гиперметилированные гены				
<i>HIC1</i>	17p13	опухолевый супрессор, участвующий в ингибировании E2F1 посредством взаимодействия с SIRT1.	↓	100%
<i>APC</i>	5q22.2	опухолевый супрессор, ингибитор пути Wnt/β-катенин	↓	33%–100%
<i>RASSF1A</i>	32p1.31	семейство доменов Ras-ассоциации 1	↓	100%
<i>SFRP1</i>	8p11.21	группа белков, связывающих секреторирующий фактор Фри-зельда, ингибиторы пути Wnt/β-катенина.	↓	100%
<i>SFRP2</i>	4q31.3		↓	НД
<i>SFRP4</i>	7p14.1		↓	НД
<i>CDKN2A/p16</i>	9p21.3	ингибиторы циклинзависимой киназы	↓	НД
<i>CDKN2B/p15</i>	9p21.3		↓	НД
<i>WT1</i>	11p13	Онкосупрессор, транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в закладке и дифференцировке почек и гонад, отвечает за развитие опухоли Вильмса 1	↓	НД
Гипометилированные гены				
<i>C19MC</i>	19q13.42	кластер микроРНК	↑	58%
Аберрантно экспрессированные гены ремоделирования хроматина				
<i>HIST1H1C</i>	6p22.2	зависимый от репликации гистон H1.2	↑	100%
<i>HIST1H2AB</i>	6p22.2	зависимый от репликации гистон H2A	↑	нет
<i>HIST1H2BB</i>	6p22.2	зависимый от репликации гистон H2B	↑	нет
<i>EZH2</i>	7q36.1	активатор субъединицы 2-го репрессивного комплекса Zeste	↑	100%
Аберрантная экспрессия микроРНК				
микроРНК-517с	19q13.42	кластер микроРНК C19MC	↑	100%
микроРНК-372-3п	19q13.42	кластер микроРНК-371-373	↑	75%
микроРНК-139-5п	11q		↓	НД
микроРНК-296-5п	20q13.32	импринтированный локус GNAS	↓	НД
микроРНК-503	Xq26.3		↑	НД
микроРНК-222	Xp11.3	кластер микроРНК -221/222	↑	НД
микроРНК-126-5п	9q34.3		↓	НД
миР-266	2q35		↓	НД
<i>Примечание:</i> HIC1 - hypermethylated in human cancers 1; PRUNE2 – prune homolog 2; SIRT1 – sirtuin 1; C19MC – chromosome 19 microRNA cluster; EZH2 – enhancer of zeste homolog 2; НД – недостаточно данных				

В мире инициированы национальные и международные проекты по картированию генома, поддержанные институтом здравоохранения США (NIH) [61], консорциумом эпигенома человека (The NIH Roadmap Epigenomics Mapping Consortium) [62], Атласом генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA) [63], Европейской инициативой по созданию эпигеномных атласов клеток крови (BLUEPRINT) и Международным консорциумом генома рака [51] для изучения генетического ландшафта в нормальных и опухолевых тканях человека. К сожалению, ни одна из баз не содержит анализ канцерогенеза и данные о наиболее частых мутациях при злокачественных образованиях ОЩЖ.

Изучение молекулярно-биологического профиля опухолей может обеспечить более точную диагностику заболевания и, возможно, что более важно, предоставить новые возможности лечения распространенных форм с помощью таргетной терапии. Так, результаты секвенирования нового поколения (NGS) в настоящее время значимо влияют на выбор метода лечения рака ЩЖ, толстой кишки, легких, головного мозга и яичников, а также меланомы и других солидных опухолей [64].

Помимо генетических и эпигенетических факторов, длительное некомпенсированное течение вторичного или третичного гиперпаратиреоза вследствие хронической болезни почек (ХБП) [65; 66], последствия радиационного облучения [39], также могут играть роль в развитии рака ОЩЖ. Предполагается, что увеличение количества активных форм кислорода в метаболически гиперактивных клетках, может впоследствии привести к повреждению ДНК в клетках ОЩЖ [67; 68]. Исследования показывают, что распространенность опухолей ОЩЖ выше среди тех, кто подвергся облучению, особенно в детском возрасте, а также среди пациентов с уже имеющимися новообразованиями ЩЖ [69; 70; 71].

1.1.5 Особенности клинического течения рака ОЩЖ

Карцинома ОЩЖ, как правило, гормонально активная [26], симптомы гиперкальциемии встречаются в большинстве случаев [72] и именно с них начинается диагностический поиск. Бессимптомные карциномы ОЩЖ встречаются гораздо реже и составляют не более 10% (66). Тяжесть гиперкальциемии и связанные с ней проявления неспецифичны и обычно более выражены по сравнению с доброкачественными образованиями ОЩЖ [72]. Наиболее частые проявления гиперкальциемии включают: утомляемость, слабость, обезвоживание, гипотензию, мышечную слабость, потерю массы тела, анорексию, тошноту, рвоту, боль в животе, полиурию и полидипсию, к другим клиническим симптомам относятся неврологические нарушения, такие как депрессия, тревога, спутанность сознания; структурные и функциональные проявления со стороны почек; поражение скелета (включая боли в костях, патологические переломы и бурые опухоли) и ЖКТ (включая диспепсию и острый панкреатит) [72; 73]. Сочетанное поражение почек и костей встречается более чем у 50% пациентов с карциномой ОЩЖ [74]. Среди осложнений ПГПТ при

карциноме ОЩЖ остеопороз, фиброзно-кистозный остеоит, поражение черепа по типу «соль и перец» встречается примерно у 40–90% [74; 75; 76; 77; 78], нефрокальциноз у 15–55%, нефролитиаз – у 55–72%, а почечная недостаточность – у 32–85% пациентов [75; 76; 79], однако большинство исследований были опубликованы более 30 лет назад. В последнее время наблюдается тенденция к сокращению симптомных форм ПГПТ до 20% [78], особенно в странах, где внедрен лабораторный скрининг кальциемии (страны Европы и Северной Америки).

В случае нефункционирующих карцином ОЩЖ, как правило, заболевание диагностируется на поздних стадиях вследствие появления местных проявлений, таких как пальпируемое образование, осиплость голоса и прорастание в соседние структуры: ЩЖ, возвратный гортанный нерв, пищевод и трахею.

Причиной смерти, в основном, является не распространение опухоли, а неподдающаяся коррекции гиперкальциемия кризового течения, приводящая к полиорганной недостаточности.

Несмотря на то, что, как правило, рак ОЩЖ имеет более агрессивное течение ПГПТ, все еще отсутствуют достоверные критерии предоперационной диагностики. На дооперационном этапе установить диагноз возможно лишь при наличии метастазов. Более того, при гистологическом исследовании большой проблемой остается дифференциальная диагностика АО и карцином ОЩЖ ввиду схожих морфологических признаков [17].

Исследователями предпринимались неоднократные попытки идентификации предоперационных критериев диагностики на основании клинических данных, однако чувствительность и специфичность предложенных моделей, а также низкая воспроизводимость результатов не позволяет внедрить их в рутинную практику. Большинство экспертов сходятся на том, что крайне подозрительными в отношении карциномы ОЩЖ остаются тяжелая гиперкальциемия, часто превышающая 3–3,5 ммоль/л, и значимое увеличение уровня ПТГ в 3–10 раз выше верхней границы нормы [51; 80]. Однако доброкачественные образования ОЩЖ могут протекать с выраженной гиперкальциемией и повышением ПТГ, что затрудняет использование данных показателей в качестве абсолютных диагностических критериев. В качестве критерия дифференциальной диагностики Etienne Cavalier и соавт. было предложено исследование соотношения концентраций ПТГ, которые были определены с помощью анализа 2-го и 3-го поколений [81]. ПТГ определялся с помощью анализатора DiaSorin Liaison XL двумя анализами: Liaison N-ТАСТ РТН II и Liaison 1–84 РТН. Первый представляет собой анализ ПТГ 2-го поколения (интактный), который распознает компоненты 1–84 ПТГ и не-ПТГ 1–84 (но не аминок-ПТГ), тогда как второй представляет собой анализ 3-го поколения, который распознает исключительно 1–84 ПТГ и аминок-ПТГ. Медиана соотношения в группе рака ОЩЖ составила 1,16 (1,10–1,38), что было значимо выше в сравнении с контрольными группами ($P < 0,0001$). Инвертированное соотношение ПТГ 3-го/2-го поколения (> 1) наблюдалось у 9 из 11 (81,8%) пациентов с карциномой ОЩЖ. Среди признаков,

которые могут свидетельствовать о карциноме ОЦЖ, можно выделить, такие как инвазия мягких тканей, а также размер опухоли > 3 см [82], дольчатость, неоднородность и гипоехогенность [83], наличие кальцинатов по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

1.1.6 Морфологическая диагностика рака ОЦЖ

Диагноз карциномы ОЦЖ представляет собой серьезный диагностический вызов для широкого круга специалистов, ввиду отсутствия достоверных предоперационных маркеров заболевания диагноз устанавливается на основании результатов морфологического исследования. Впервые Schantz и Castleman в 1973 г. предложили диагностические критерии злокачественных образований ОЦЖ (капсулярная или сосудистая инвазия, широкие фиброзные тяжи, наличие митозов в паренхиматозной ткани) [75]. Интересно, что ни в одном из 67 описанных случаев не было признаков того, что опухоль возникла на фоне аденомы или гиперплазии железы (25). Многие из предложенных признаков (некрозы, широкие фиброзные тяжи, сращение с соседними структурами без инвазии в них, солидный или трабекулярный тип строения, ядерная атипия) могут наблюдаться и при атипических новообразованиях ОЦЖ [54]. К тому же широкие фиброзные тяжи могут быть артефактами после тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) [84], появляться во время подготовки гистологического материала, а также нередко встречаться у пациентов с синдромом МЭН-1 и МЭН-2 [85].

На сегодняшний день диагноз карциномы ОЦЖ устанавливается только при наличии достоверных признаков инвазивного роста в прилежащие структуры (сосудистая и/или лимфатическая, и/или периневральная, и/или в соседние структуры/органы) и/или документированных метастазов в соответствии с критериями, предложенными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), 2017 г. [86]. Согласно пересмотру классификации опухолей эндокринных органов ВОЗ, 2022 г., рак ОЦЖ является нейроэндокринной опухолью, и основными критериями диагностики по-прежнему остаются достоверные признаки инвазии. Стоит отметить, что не всегда при гистологическом исследовании удастся оценить состояние капсулы на всем протяжении, а признаки сосудистой инвазии могут быть не столь очевидны. Для оценки ангиоинвазии оцениваются сосуды расположенные за пределами опухоли, либо в капсуле, при этом должны присутствовать признаки роста опухоли через сосудистую стенку и/или клетки карциномы внутри тромба, что демонстрирует биологическую реакцию на инвазию. Учитывая фенестрированный эндотелий, присутствие неопластических клеток во внутриопухолевом сосуде не свидетельствует об истинной инвазии, в этом случае стоит заподозрить «занос» опухолевых клеток во время подготовки гистологического материала [87]. Присутствие ткани ОЦЖ в окружающих тканях, например, в жировой клетчатке, также недостаточно для подтверждения диагноза карци-

номы ОЩЖ, так как существует вероятность эктопического расположения желез, а также паратироматоза. При возникновении рецидива или персистенции ПГПТ дифференциальную диагностику карциномы ОЩЖ стоит также проводить с паратироматозом – эктопированная ткань ОЩЖ в мягких тканях шеи и средостения, часто в непосредственной близости от нормальной ОЩЖ по причине истинной эктопии (остатки эмбриональной ткани) или обсеменения операционного поля во время хирургического лечения [88]. Что касается такого критерия, как наличие метастазов, то, учитывая вялотекущее течение рака ОЩЖ, метастатическое распространение наблюдается не всегда (в исследовании SEER в лимфатические узлы у 25,2%, отдаленные метастазы у 2,2% всех пациентов [89]).

Дополнительный метод диагностики рака ОЩЖ – ИГХ-исследование. Наиболее надежным критерием диагностики рака ОЩЖ является обнаружение ангиоинвазии, поэтому в спорных случаях для ее идентификации оценивается экспрессия эндотелиальных маркеров. Экспрессия CD61 свидетельствует о смешанных с тромбом/фибрином опухолевых клетках в просвете сосудов, а ERG, CD34 и CD31 позволяют выявить сосудистый эндотелий. Также полезным является окрашивание на ПТГ, что позволяет четко идентифицировать опухолевые клетки. Среди дополнительных онкомаркеров карциномы ОЩЖ можно выделить потерю экспрессии парафибромина, APC, RB, E-кадгерина, p27, Bcl-2a, mdm-2 и 5-hmC, положительную экспрессию PGP9.5, галектина-3, hTERT, p53 наряду с Ki67 (MIB1) (> 5%), повышенная митотическая активность (более 5 митозов на 10 мм³), однако не используются рутинно, только анализ комплекса/комбинации маркеров может быть полезен в отдельных спорных случаях [3; 14; 90], так как их прогностическая ценность остается предметом дискуссий.

Оценка пролиферативной активности нейроэндокринных образований, как правило, основана на митотической активности или процентах Ki-67-положительных клеток в «горячих точках». Имеются противоречивые данные об информативности уровня Ki-67 > 5% в качестве диагностического маркера рака ОЩЖ [91; 92]. Индекс митотической активности определяется путем подсчета в 50 репрезентативных полях зрения площадью 0,2 мм² (т.е. на общей площади 10 мм²), однако в некоторых исследованиях выражается как количество митозов/2 мм². Подсчет индекса митотической активности не только трудоемок, но и является сложной задачей, поскольку фигуры апоптоза могут быть ошибочно приняты за фигуры митоза [93]. С помощью ИГХ-окрашивания фосфогистона (фосфорилирование гистона H3 по серину в 10-м положении, РНН3) можно специфически определить митотическую активность, что облегчает подсчет митозов.

Чаще всего проводят ручной подсчет РНН3-положительных объектов (ядер и митозов) в 50 соседних репрезентативных полях (×400) в областях с наибольшей митотической активностью, однако стандартизированные протоколы оценки митотической активности с помощью РНН3 отсутствуют, в том числе при использовании оцифровки (сканировании) гистологических стекол.

В отличие от Ki-67, который присутствует в ядрах клеток в фазах G1, S, G2 и M клеточного цикла, РННЗ окрашивает митотические клетки (M-фаза) [94].

Термин «парафибромин дефицитное новообразование ОЩЖ» впервые введен в классификацию опухолей эндокринных органов ВОЗ 2022 г. [14]. Потеря экспрессии парафибромина в присутствии внутреннего положительного контроля может свидетельствовать о мутации в гене *CDC73*, ассоциированной с НРТ-ЖТ, при котором высок риск возникновения рака ОЩЖ [14].

Однако присутствие экспрессии парафибромина не позволяет полностью исключить возможность мутации в гене *CDC73* по причине инактивации в виде точечных мутаций, что может приводить к сохранению экспрессии парафибромина [95], поэтому генетический скрининг на мутацию в гене *CDC73* рекомендуется всем пациентам [14; 90].

В исследовании Sara Storvall было показано, что экспрессия SSTR5 более выражена в карциномах ОЩЖ, кроме того коррелирует с Ki-67, а также с концентрациями кальция и ПТГ. Помимо этого, более выраженная цитоплазматическая экспрессия SSTR 2, SSTR 4 и SSTR 5, а также ядерная SSTR 3, SSTR 4 и SSTR 5 отмечается в карциномах ОЩЖ по сравнению с аденомами и АА ОЩЖ [96].

Таким образом, в рамках диагностического поиска рака ОЩЖ оцениваются не только морфологические, но и иммунофенотипические характеристики, клинические данные. Клинико-морфологические и ИГХ характеристики, используемые в рамках дифференциально-диагностического поиска рака ОЩЖ представлены на Рисунке 1.

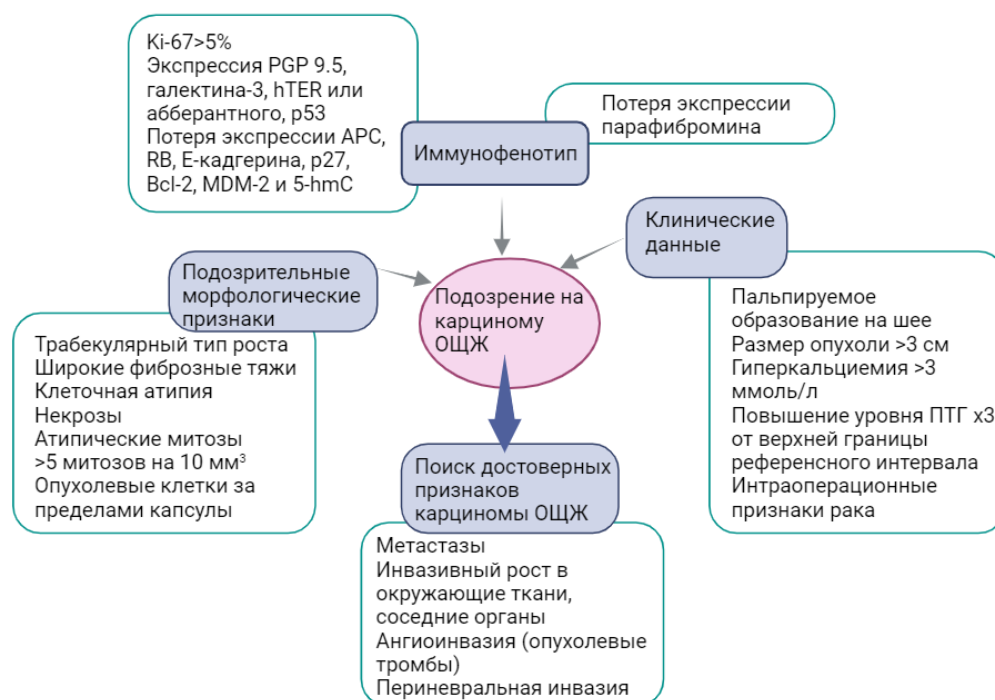


Рисунок 1 – Клинико-морфологические критерии, ИГХ характеристики, используемые в рамках дифференциально-диагностического поиска рака ОЩЖ (адаптировано из [87], создан с помощью Biorender)

1.1.7 Системы стадирования рака ОЩЖ

Ввиду редкости заболевания остаются неразработанными система стадирования Международного союза борьбы против рака (International Union Against Cancer, UICC) и градация (Grade) карцином ОЩЖ по степени злокачественности.

Впервые система стадирования злокачественных опухолей TNM относительно образований ОЩЖ была предложена и опубликована Американским объединенным комитетом по раку (The American Joint Committee on Cancer, AJCC) в 2017 году в 8-м издании [97].

Таблица 2 – TNM классификация злокачественных новообразований ОЩЖ, предложенная AJCC UICC (8-е издание системы TNM злокачественных опухолей, 2017 г.)

Категория	Критерий
Первичная опухоль (T)	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных за наличие первичной опухоли нет
Tis	Атипическая опухоль ОЩЖ (с неопределенным злокачественным потенциалом) *
T1	Локализованная в ОЩЖ, с распространением, ограниченная мягкими тканями
T2	Инвазия в щитовидную железу
T3	Непосредственная инвазия в возвратный гортанный нерв, пищевод, трахею, скелетные мышцы, прилежащие лимфатические узлы или тимус
T4	Инвазия в крупные кровеносные сосуды или позвоночник
<i>Примечание</i> – * – определяются как опухоли, подозрительные в отношении злокачественного потенциала с гистологической или клинической точки зрения, но не имеющие достоверных признаков инвазивного роста, метастазирования	
Регионарные лимфатические узлы (N)	
Nx	Регионарные узлы не могут быть оценены
N0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
N1a	Метастазы в лимфоузлы VI уровня (пре-, паратрахеальные, предгортанные/дельфийские) или верхние/передние медиастинальные лимфоузлы (VII уровень)
N1b	Метастазы односторонние, двусторонние или контралатеральные шейные (уровни I, II, III, IV или V) или заглоточные лимфоузлы
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Отсутствие отдаленных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов

Тем не менее комиссия считает, что система разработана преждевременно, поскольку опубликованная литература содержит в основном небольшие ретроспективные исследования и гетерогенна, что затрудняет идентификацию прогностических факторов. Определение стадии «Т»

для рака ОЩЖ основано на распространении процесса за пределы капсулы железы и инвазии окружающих структур независимо от размера, что касается «N» – не учитывается размер затронутых лимфоузлов, «M» – наличие или отсутствие отдаленных метастазов, аналогично другим опухолям головы и шеи. Для ее совершенствования в дальнейшем авторы предлагают унифицировать подход к сбору данных с последующим обобщением и анализом для создания официальной системы стадирования.

Более того, классификация TNM имеет ограниченную прогностическую значимость в отношении клинического течения и ответа на терапию. AJCC также предлагали разделять карциномы на Low grade (LG) и High grade (HG) по выраженности ядерной атипии, где LG – морморфные ядра, схожие морфологически с аденомами ОЩЖ, HG – ядерный полиморфизм, однако данный подход не нашел широкого клинического применения.

1.1.8 Прогноз пациентов с раком ОЩЖ

Несмотря на относительно высокую выживаемость пациентов с раком ОЩЖ вследствие индолентного течения, частота рецидивов опухоли после оперативного лечения составляет примерно 40–60% [6; 98; 99]. Рак ОЩЖ – это опухоль, которая распространяется как локорегионарно (инвазия собственной капсулы и прилежащих тканей, а также лимфатических сосудов с формированием метастазов в регионарные лимфоузлы), так и системно за счет инвазии кровеносных сосудов [28]. Частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке ОЩЖ в различных сериях наблюдений составляет от 6% до 32% [34; 100], при первичном обращении у 15–30% пациентов [26; 98; 101]. По данным регистра SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, Национальный Институт Рака США), метастатическое поражение регионарных лимфоузлов встречается в 7–8 раз чаще у пациентов с опухолями более 3 см в диаметре, нежели у пациентов с опухолями меньшего размера [100]. При развитии метастатического поражения в 60% случаев вовлекаются регионарные лимфатические узлы, в 30–40% развиваются отдаленные метастазы в легкие, печень, кости, реже плевру, перикард, поджелудочную железу и головной мозг [97; 102]. По данным европейского регистра RARECARE за 1978–2002 гг. [103] и исследования, проведенного С. Sadler и соавт. [33], 5-летняя ОВ при раке ОЩЖ составляет около 80%. 10-летняя ОВ по данным SEER за 1988–2003 гг. [4], шведского регистра [104] и Национальной базы данных о раке (NCDB) [26] – 49–70%. В случае уже имеющихся метастазов 5-летняя выживаемость снижается до 50%.

Исследования, посвящённые изучению факторов неблагоприятного прогноза, включают в себя небольшие выборки пациентов, а также основаны на ретроспективном анализе вследствие орфанности заболевания. Факторы неблагоприятного прогноза, описанные в литературе, включают демографические (мужской пол, возраст > 65 лет), клинические (кальций сыворотки более

3,7 ммоль/л), генетические и морфологические (наличие сосудистой инвазии) характеристики [105]. В одном из исследований Witteveen J. E. и соавт. оценивали прогностическую ценность экспрессии кальций-чувствительного рецептора (CASR) и парафибромина, а также мутаций *HRPT2/CDC73* на основании данных о БРВ 23 пациентов с установленным диагнозом карциномы ОЩЖ. Снижение экспрессии CASR, глобальная потеря экспрессии парафибромина и мутация *HRPT2/CDC73* были обнаружены у 7 (30%), 13 (59%) и 4 (17%) пациентов, соответственно, а также связаны с 16-, 4- и 7-кратным увеличением риска развития местных или отдаленных метастазов [106].

Существуют противоречивые данные о роли объема первичного хирургического вмешательства [6; 30; 107], а также влиянии метастазов в лимфатические узлы на смертность [6]. По результатам ретроспективного международного многоцентрового исследования NEKAR, включившего 83 пациента с диагностированным раком ОЩЖ с 1986 года по 2018 год, в ходе однофакторного анализа проведение расширенного хирургического вмешательства было ассоциировано со сниженной частотой рецидива ($p = 0,04$), в то время как при многофакторном анализе положительными прогностическими факторами в отношении БРВ оказались низкий Т-статус (ОШ = 2,65; 95%-й ДИ 1,02–6,88; $p = 0,045$), стадия N0 при первоначальном диагнозе (ОШ = 6,32; 95%-й ДИ 1,33–30,01; $p = 0,02$), Ki-67 < 10% (ОШ = 14,07; 95%-й ДИ 2,09–94,9; $p = 0,007$) и послеоперационная биохимическая ремиссия (ОШ = 0,023; 95%-й ДИ 0,001–0,52; $p = 0,018$) [108]. В другом же исследовании, в которое было включено 555 пациентов (522 – локальная резекция, 33 – расширенное хирургическое вмешательство) из Национальной базы данных по раку (NCDB), расширенное хирургическое вмешательство не продемонстрировало положительного влияния на ОВ. Доля пациентов, получавших лучевую терапию, существенно не отличалась между двумя группами ($p = 0,063$). Расширенное хирургическое лечение, положительный и неизвестный статус поражения лимфатических узлов не имели значимой связи с ОВ [109].

Также в нескольких исследованиях было показано, размер опухоли более 3 см связан с худшей выживаемостью при раке, в том числе пальпируемое образование на шее. Группа китайских ученых обнаружила, что инвазия ЩЖ (стадии T1 и T2) не ухудшает прогноз у пациентов без поражения лимфатических узлов или отдаленных метастазов, а размер опухоли более 4 см связан с худшей выживаемостью, независимо от вовлечения ЩЖ в опухолевый процесс [110].

1.1.9 Изучение злокачественных образований ОЩЖ в российской популяции

Изучение злокачественных новообразований ОЩЖ в российской популяции началось относительно недавно. Впервые описательная характеристика данной когорты пациентов была представлена Лукьяновым С. В. и соавт. в 2013 г. [111]. В исследование вошло 67 пациентов в возрасте от 27 до 76 лет с опухолями ОЩЖ (группа 1 – 60 пациентов с аденомой, группа 2 – 7

пациентов с раком ОЩЖ), проходивших лечение 1998–2012 гг. в хирургическом отделении РостГМУ. Длительность заболевания в общей группе у 11 больных составила меньше 1 года, 1–5 лет – у 32 больных, 5–10 лет – у 11 больных, более 10 лет – у 6 пациентов. В группе 2 клинические проявления гиперпаратиреоза отмечены у 3 из 7 больных, у остальных 4 пациентов жалобы были связаны лишь с наличием новообразования области ЩЖ (в 3 случаях отмечены признаки компрессии органов шеи). Длительность заболевания (с момента обнаружения узлового образования или выявления гиперпаратиреоза) варьировала от 6 месяцев до 22 лет. Результаты пункционной биопсии, выполненной 6 пациентам из группы 2, были следующими: в 3 наблюдениях – цитологическая картина опухоли из фолликулярного эпителия, у 3 пациентов не исключалась злокачественная опухоль из фолликулярного эпителия, но ни в одном случае не заподозрена принадлежность опухоли к ОЩЖ. Лимфаденэктомия выполнялась в ходе 5 операций, однако метастазы РОЩЖ в лимфатические узлы выявлены только у 3 пациентов. Рецидив заболевания возник у 2 пациентов, через 1 и 1,5 года.

Предоперационной диагностикой рака ОЩЖ занималась группа исследователей из ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России под руководством Мокрышевой Н. Г. Впервые в 2017 году опубликованы данные оригинального исследования (одномоментное, ретроспективное) [112], в которое было включено 385 пациентов с ПППТ, прооперированных с 2000 по 2014 гг., разделенных на 3 группы в зависимости от результатов гистологического исследования (273 с аденомами ОЩЖ, 66 с гиперплазиями и 19 пациентов с раком ОЩЖ). Проводился сравнительный анализ биохимических показателей (Ca^{++} , фосфор, ПТГ, С-терминальный телопептид, остеокальцин), оценивался объем опухоли ОЩЖ по данным УЗИ, а также наличие осложнений ПППТ до хирургического лечения. Группа карцином и аденом ОЩЖ различалась по уровню Ca^{++} ($p = 0,004$), ПТГ ($p = 0,04$). Объем опухоли более 10 см^3 в 5 раз чаще встречался при раках ОЩЖ в сравнении с доброкачественными опухолями ОЩЖ ($p = 0,01$), тем не менее среди объемных образований менее 1 см^3 рак ОЩЖ был обнаружен в 3,6% случаев (5/137). Значимых различий в половых, возрастных, гормонально-биохимических показателях, характеризующих ПППТ, выявлено не было ($p > 0,05$).

В том же году в диссертационной работе Е. О. Мамедовой [113] (науч. руководитель Н. Г. Мокрышева), посвященной молекулярно-генетическим и клиническим особенностям ПППТ у пациентов молодого возраста описано 6 случаев рака ОЩЖ (морфологически верифицированного). Для дифференциальной диагностики между АА и карциномой в спорных случаях проводилось дополнительное ИГХ окрашивание на предмет сосудистой инвазии (с антителами к CD31). Три нонсенс-мутации гена *CDC73*, а также одна крупная делеция с 1-го по 17-й экзон с вовлечением фланкирующих участков с 5' и 3' сторон, затрагивающих гены *TROVE2*, *GLRX2*, *B3ALT2*, *LINK0103* (заподозренных при анализе глубины прочтения при проведении NGS) по результатам

мультиплексной лигазозависимой амплификации (MLPA) были выявлены у пациентов с раком ОЩЖ. У 5/6 пациентов (рак ОЩЖ $n = 4$, гиперплазия $n = 1$, АА $n = 1$) с выявленными мутациями в *CDC73* отмечалось агрессивное течение ПГПТ, в одном случае (1/6) была выявлена мягкая форма ПГПТ. Что интересно, в работе Мамедовой Е. О. у пациентов с нонсенс-мутациями и крупными делециями в гене *CDC73* гистологически был верифицирован либо рак ОЩЖ, либо атипичное новообразование ОЩЖ

В работе Северской Н. В. и соавт., опубликованной в 2020 г. [114], был проведен ретроспективный анализ историй болезни 15 пациентов с раком ОЩЖ, проходивших лечение в Медицинском радиологическом научном центре им. А. Ф. Цыба с 2001 по 2019 гг. Медиана максимального размера опухоли по данным УЗИ составила 35 мм (20–45 мм), концентрации ПТГ сыворотки крови – 735 пг/мл (136–2400 пг/мл), кальция общ. – 3,22 ммоль/л (2,72–3,92 ммоль/л), фосфора – 0,64 ммоль/л (0,33–1,06 ммоль/л). Тяжелая костная форма с фиброзно-кистозным остеитом, поражением верхней и нижней челюстей, трубчатых костей, ребер, костей таза, позвонков встречалась у 6 из 15 (40%) пациентов, мочекаменная болезнь (МКБ) в анамнезе у 9 (90%) из 10 пациентов. Метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены у 1 пациента, отдаленные метастазы – у 2 (13%): (1) в дужке позвонка Th6, проведена ламинэктомия позвонка Th6 с транспедикулярной фиксацией позвонков Th5–Th7 с достижением ремиссии заболевания; (2) в легких и лимфатических узлах средостения, пациентке проводилась таргетная терапия сорафенибом, из-за плохой переносимости (развития ладонно-подошвенного синдрома) доза была снижена до 400 мг/сут, пациентка скончалась от прогрессирования заболевания через 12 месяцев после постановки диагноза. Из 13 пациентов с нормализацией ПТГ после операции у 1 (7,7%) возник местный рецидив через 4 года.

Основными недостатками этих работ были небольшие размеры выборок, наличие, в основном, описательной статистики, а также ретроспективный дизайн.

Наиболее обширная группа пациентов была проанализирована в диссертационной работе Крупиновой Ю. А. под руководством Мокрышевой Н. Г. [19]. Исследование проводилось на базе отделения патологии ОЩЖ и нарушений минерального обмена ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, включались как электронные, так и бумажные истории болезни. Также в работе проводился анализ базы данных Всероссийского регистра ПГПТ, по данным которого на 15 января 2020 г. имелись сведения о 3062 пациентах из 12 регионов России. У 74 из 1466 пациентов по данным медицинской документации диагностирована карцинома ОЩЖ. В соответствии с критериями включения и невключения сравнительный анализ клинико-морфологических характеристик образований был проведен в трех группах: 50 пациентов с раком ОЩЖ, 30 с атипичными аденомами и 162 с аденомой ОЩЖ. Анализируемые показатели включали:

возраст на момент постановки диагноза, пол, лабораторные показатели до хирургического лечения ПГПТ (Са ионизированный, альбумин-скорректированный кальций, ПТГ, щелочная фосфатаза (ЩФ), креатинин с расчетом СКФ по EPI), частоту осложнений ПГПТ (нефролитиаз/нефрокальциноз, ХБП, остеопороз, низкоэнергетические переломы, гиперкальциемический криз в анамнезе), а также инструментальные параметры (наибольший размер, опухоли, объем, локализация, экзогенность, структура, контур, наличие кальцинатов). При попарном сравнении уровень Ca^{2+} ($p < 0,0011$) и ЩФ ($p < 0,0011$) в группе АА и карцином статистически значимо выше, чем в группе аденом, различий между группами карцином и АА не выявлено ($p = 1,000$), поэтому для дальнейшего анализа АА и карциномы были объединены в одну группу. С учетом поправки Бонферрони $P_0 = 0,002$ статистически значимые различия ($p < 0,0011$) выявлены по концентрации Ca^{2+} , ПТГ, альбумин-скорректированному кальцию, ЩФ, наибольшему диаметру, объему образования, в частотах изменения контура и структуры образований, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² и низкоэнергетических переломах в анамнезе. Для предоперационной дифференциальной диагностики образований ОЩЖ с помощью ROC-анализа были проанализированы и определены отрезные точки для независимых переменных. На основании клинических данных разработано 2 последовательные математические модели CatBoost: 1-я – для дифференциальной диагностики между аденомами и объединенной группы АА и карцином ОЩЖ; 2-я – для дифференциации АА от карцином, которая включала пол, возраст на момент постановки диагноза ПГПТ, и ПТГ, Са ион.; альбумин-скорр. кальций, ЩФ, фосфор, объем новообразования и диаметр по УЗИ, наличие ХБП или нефролитиаза, остеопороза или низкоэнергетических переломов [37]. Разработанный калькулятор позволяет исключить рак ОЩЖ с вероятностью верного заключения (прогностическая ценность отрицательного результата [ПЦОР] 100%; ДИ 99–100%), установить диагноз карциномы ОЩЖ с чувствительностью 86% и специфичностью 70%.

1.1.10 Лечение рака ОЩЖ

А. Хирургическое лечение

Хирургическое удаление опухолевых очагов является основным методом лечения как локализованных, так и метастатических форм рака ОЩЖ, при этом наибольшие шансы на излечение в обоих случаях дает полное иссечение опухоли в пределах здоровых тканей (резекция R0). «Золотым стандартом» первичного хирургического лечения является резекция опухоли единым блоком с ипсилатеральной долей ЩЖ и прилегающими пораженными тканями. Если по результатам гистологического исследования объем первичной операции был недостаточным (к примеру, резекция R1), своевременно проведенное расширенное хирургическое вмешательство спо-

собою значительно снизить частоту рецидивов [30]. Если рак ОЩЖ не был заподозрен до операции, но во время операции были обнаружены признаки злокачественности, то хирург интраоперационно принимает решение об удалении опухоли единым блоком без повреждения капсулы. Несмотря на сравнительно высокую частоту вовлечения регионарных лимфоузлов, в настоящее время не существует единого мнения в отношении необходимости их профилактической диссекции, поскольку преимущества данного вмешательства перед удалением первичного очага *en bloc* в контексте онкологической радикальности и улучшения выживаемости к настоящему моменту не продемонстрированы [115].

В половине случаев, после первоначального хирургического лечения, рак ОЩЖ рецидивирует локально или метастазирует в отдаленные органы [116]. Единые подходы к хирургическому лечению метастатических форм рака ОЩЖ отсутствуют, описаны лишь единичные случаи успешного удаления отдаленных метастазов в комплексе с симптоматической терапией гиперкальциемии с положительным эффектом. Однако, данный вид лечения не всегда позволяет устранить все вторичные очаги по причине труднодоступности и тяжелого состояния пациентов для проведения обширного хирургического лечения. В случае локальных рецидивов, последующие операции затруднены из-за рубцевания и фиброза от предыдущих операций и/или дистанционной лучевой терапии. Хотя хирургическое лечение вторичных очагов остается эффективным компонентом комплексного лечения рака ОЩЖ [117].

Б. Лучевая терапия

Рак ОЩЖ считается радиорезистентным, однако накоплен небольшой опыт успешного применения лучевой терапии как в адъювантном режиме после оперативных вмешательств при местно-инвазивном раке ОЩЖ, так и в качестве метода лечения диссеминированных неоперабельных форм. Тем не менее, результаты исследований были неоднозначными и основаны на небольшой выборке пациентов [98; 118; 119].

В исследовании, проведенном в больнице принцессы Маргарет в Торонто, Voban M. Erovic и коллеги сообщают [120] о том, что у 11 пациентов (из 16), которым проводилось не только первичное хирургическое лечение, но и адъювантная лучевая терапия, 5- и 10-летние показатели выживаемости (зависящие непосредственно от заболевания) составили 100% и 80%, БРВ 69% и 43% соответственно. У 7 пациентов из 11 развился рецидив заболевания. Несмотря на маленькую выборку, данное исследование включает одну из самых больших серий случаев рака ОЩЖ с применением адъювантной лучевой терапии. В ряде случаев лучевая терапия может способствовать лучшему контролю над гиперкальциемией, тем не менее, низкая чувствительность к ней при данном заболевании не позволяет использовать этот метод широко. Поскольку опыт применения недостаточен, роль лучевой терапии в паллиативной терапии остается неясной. Американская ассоциация эндокринных

хирургов (AAES) [121] рекомендует использовать дистанционную лучевую терапию для паллиативного лечения, поскольку хирургическое вмешательство в облученном поле может быть затруднено. Таким образом, лучевая терапия может рассматриваться при рефрактерном заболевании у пациентов, которые не являются кандидатами на повторную операцию.

В. Химиотерапия

Попытки применения химиотерапии, в большинстве случаев, не увенчались успехом. Такие схемы, как азотистый иприт, винкристин, циклофосфамид и актиномицин D, адриамицин, циклофосфамид и 5-фторурацил, адриамицин оказались неэффективными [122]. Положительный эффект наблюдался при применении дакарбазина в монотерапии [123] или в комбинации с 5-фторурацилом (5-FU) и циклофосфамидом [124], а также комбинации метотрексата, доксорубицина, циклофосфамида и ломустина у 69-летней пациентки с нефункционирующей метастатической карциномой ОЩЖ, в результате чего удалось добиться 18-месячной ремиссии с регрессом образования в средостении и уменьшением плеврального выпота [125]. Эффективность цитотоксической химиотерапии не доказана, отсутствуют стандартизированные протоколы лечения. Описаны лишь единичные случаи успешного применения, датированные прошлым веком.

Г. Таргетная терапия

В исследовании Merve Kutahyalioğlu и соавт. [126] 11 пациентам с распространенными формами рака ОЩЖ проводилось NGS для оценки опухолеспецифических генетических изменений. Наибольшее количество мутации было выявлено в путях PI3K (*PIK3CA*, *TSC1* и *ATM*) (4/11 пациентов) и *TP53* (3/11). В публикации описываются два клинических примера, иллюстрирующих, как мутационные профили могут быть применены при назначении системной терапии.

У пациентки 47 лет с рецидивом рака ОЩЖ и метастазами в печень выявлены мутации в генах *TP53* и *TSC1*, а также *BCL2L1*, *DCC*, *EP300*, *EPHB4*, *GUCY1A2*, *KDM6A*, *MAGI1*, *POT1*, *RNASEL*. Ввиду наличия *TSC1* мутации (регулятор пути PI3K/mTOR), а также имеющихся данных о том, что сигнальный белок VEGF экспрессируется в опухолях ОЩЖ и является потенциальной мишенью для таргетной терапии, был назначен вандетаниб (антиангиогенный препарат) и эверолимус (ингибитор пролиферативного сигнала mTOR). Через 2,5 месяца состояние пациентки стабилизировалось, уровень кальция снизился (с 3,4 до 2,5 ммоль/л). Второй случай – у мужчины 57 лет с НРТ-ЖТ и наличием зародышевой мутации в гене *CDC73* (*R76X*) и патогенной соматической мутации в *CDC73* (*Y55C*). Данный случай подтверждает гипотезу двух мутаций в онкогенезе [127]. Также обнаружена дополнительная соматическая мутация в гене *KDM5C*. Учитывая доказательства того, что пациенты с почечно-клеточным раком и мутациями *KDM5C* имеют положительный ответ на сунитиниб (ингибитор всех рецепторов VEGF и PDGF) [128],

для терапии рассматривался антиангиогенный препарат. Пациенту был назначен сорафениб (целевой профиль сходный с сунитинибом). Первоначально уровень кальция и ПТГ хорошо контролировался, через 3 месяца развилась гипокальциемия, в связи с чем лечение цинакальцетом было прекращено, сохранялась нормокальциемия, несмотря на наличие вторичных очагов в шейных лимфатических узлах и легких. Однако, после 3 лет терапии сорафенибом уровни кальция и ПТГ снова начали повышаться с прогрессированием опухолевого процесса в легких. Применение сорафениба было прекращено, и был назначен второй, более мощный антиангиогенный ингибитор – ленватиниб, который пациент принимал в течение 20 месяцев. На этом фоне удалось добиться стабилизации состояния, поддерживать кальций на уровне 2,2–2,5 ммоль/л без применения кальцимитетиков.

Еще один случай успешного применения сорафениба (Raf-киназа, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , KIT, FLT-3 и RET) в дозе 400 мг 2 раза в сутки в лечении диссеминированной формы рака ОЦЖ (метастазы в легкие), осложненной фиброзно-кистозным остеитом, у молодой пациентки описан Рожинской Л.Я. и коллегами [129]. По результатам генетического тестирования выявлена нонсенс-мутация в *CDC73* с.496C>T (p.Q166X). На фоне проводимой терапии отмечен объективный положительный эффект – уменьшение метастазов в легких по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), в костях наблюдалось уменьшение кистозного компонента. Длительность лечения составила 8 месяцев.

В отличие от классической химиотерапии, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа не воздействуют на раковые клетки, а усиливают активность CD8⁺ Т-клеток в микроокружении опухоли для запуска опухолеспецифических Т-клеток в лимфоидных органах и эффективного противоопухолевого иммунитета. Ингибиторы контрольных точек использовались у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, почечно-клеточным раком, меланомой, плоскоклеточным раком головы и шеи, уротелиальным раком и лимфомой Ходжкина [130].

Возможности применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа обсуждены в параграфе 1.2.4.

Д. Симптоматическое лечение

Поскольку тяжелое течение рака ОЦЖ обусловлено гормональной активностью, что может привести к жизнеугрожающей гиперкальциемии, существует потребность в симптоматическом лечении. Для лечения острой гиперкальциемии применяются внутривенная гидратация, петлевые диуретики (фуросемид), кальцитонин, глюкокортикоиды, в редких случаях митрамицин, гемодиализ. Гемодиализ также является вариантом лечения для пациентов с тяжелой гиперкальциемией и сни-

женной фильтрационной функцией почек или сердечной недостаточностью, когда гидратация не показана [131]. Кроме того, для контроля гиперкальциемии применяются кальцимитетики и антирезорбтивные препараты – бисфосфонаты и деносумаб.

Кратковременного снижения уровня кальция можно добиться внутривенным введением бисфосфонатов, пероральные формы в связи с низкой биодоступностью для этих целей обычно не назначаются. Имеется опыт применения памидроната (60–90 мг/2 ч) или золедроната (4 мг внутривенно/15–30 мин) [35; 132]. Бисфосфонаты адсорбируются на поверхности кости за счет высокого сродства к гидроксипатиту и препятствуют ее резорбции, тем самым ингибируя высвобождение кальция [132]. Однако терапия бисфосфонатами имеет некоторые ограничения и побочные эффекты: гриппоподобная реакция, которая может усугублять обезвоживание, боли в костях во время и после инфузии, риск остеонекроза челюсти и снижения рСКФ [133].

Кальцимитетики – эффективное решение для коррекции гиперкальциемии при раке ОЩЖ за счет снижения продукции ПТГ. Начальная доза составляет 30 мг два раза в сутки, титрация через 2–4-недельные интервалы в зависимости от переносимости и клинического эффекта, при необходимости доза может быть увеличена до 360 мг в сутки [134]. Пациенты нередко отмечают побочные диспепсические реакции. Они дозозависимы и могут стать причиной отказа от дальнейшей терапии [6; 135].

Деносумаб применяется при гиперкальциемии, рефрактерной к кальцимитетикам и в/в бисфосфонатам, так как обладает наиболее выраженным гипокальциемическим эффектом, более предпочтителен у пациентов с ХБП ввиду отсутствия нефротоксичности [136]. Деносумаб продемонстрировал лучшую эффективность по сравнению с золедроновой кислотой среди пациентов с костными метастазами, в этом случае могут потребоваться более высокие дозы и кратность введения, как правило, 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней [136; 137; 138]. Деносумаб может привести к гипокальциемии, особенно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ < 30 мл/мин/1,73м²), существует риск остеонекроза челюсти, хотя данное осложнение встречается реже, чем при парентеральных бисфосфонатах [139].

Е. Другие методы лечения

Данный раздел включает другие описанные в литературе методы лечения рака ОЩЖ, применяемые в том числе в рамках паллиативной помощи.

Многие нейроэндокринные опухоли чувствительны к терапии аналогами соматостатина, поэтому были попытки применения препарата в лечении рака ОЩЖ. Аналог соматостатина длительного действия, октреотид, как сообщается Н. Коуано и соавт., ингибирует секрецию ПТГ у пациентов с метастазами карциномы ОЩЖ в кости. Описан единичный успешный опыт применения октреотида у 62-летней женщины с карциномой ОЩЖ. Октреотид снижал уровень ПТГ,

тогда как бисфосфонаты, кальцитонин и инфузионная терапия снижали лишь уровень кальция, но не влияли на ПТГ [140]. Другие же исследования на более обширных выборках, датированные прошлым веком, не продемонстрировали эффективности аналогов соматостатина в лечении ПГПТ [141; 142]. Успешные случаи применения радиочастотной абляции (РЧА) при метастатическом поражении органов описаны в Японии [143; 144] и Индии [145]. R. DasGupta и соавт. рассказали о клиническом случае 48-летнего пациента с метастатическим поражением легких и костного скелета (черепа, позвонков, лопаток, таза). Из-за множественного поражения организма принято решение применить РЧА на область легких. В течение 72 ч после абляции скорректированный уровень кальция сыворотки снизился до 2,37 ммоль/л (исходно – 3,19), ПТГ – до 400 пг/мл (исходно – 1500), фосфор повысился до 0,87 ммоль/л (исходно – 0,55). Пациент оставался стабилен в течение 3 мес. наблюдения. Комбинация РЧА и транскатетерной артериальной эмболизации (ТАЭ) использовалась для лечения множественных метастатических поражений печени у 71-летнего пациента. Учитывая внутривисцеральное расположение очагов и распространенность процесса, паллиативный характер операции, предпочтение было отдано РЧА, на этом фоне сывороточный кальций снизился с 12,7 до 10,3 мг/дл, а ПТГ – с 266 до 115 пг/мл. Так как резидуальное поражение печени локализовалось преимущественно в правой доле, выполнена ТАЭ правой печеночной артерии. Спустя 1 мес после процедуры уровень кальция снизился до 8,7 мг/дл, а симптомы гиперкальциемии исчезли (симптоматическая терапия бисфосфонатами и цинакальцетом продолжалась, однако дозы были снижены) [146].

В Бразилии у 50-летнего мужчины с рецидивирующим раком ОЩЖ [147] в качестве паллиативной терапии применили введение этанола чрескожно под УЗ-контролем, что привело к уменьшению размера опухоли, а также снижению уровня ПТГ в выворотке крови с 2990 до 2230 пг/мл после первой инъекции, и до 1104 пг/мл после второй, кальций снизился с 19,8 до 16,1 мг/дл и до 14,5 мг/дл соответственно. Несмотря на временный успех, пациент скончался через 2 мес. от тяжелой гиперкальциемии вследствие распространенности метастатического процесса.

1.2 Раздел 2

1.2.1 Противоопухолевый иммунный ответ

В противоопухолевом иммунном ответе принимают участие как врожденные, так и адаптивные механизмы. Основные эффекторные клетки иммунной системы представлены на Рисунке 2. Т-клетки являются ключевыми участниками адаптивной иммунной системы, обычно идентифицируются по экспрессии CD3⁺ и обнаруживают антиген через рецепторы Т-клеток (TCR), которые распознают пептиды, представленные главным комплексом гистосовместимости (МНС), получившим название – человеческий лейкоцитарный антиген (human leukocyte antigen, или HLA).

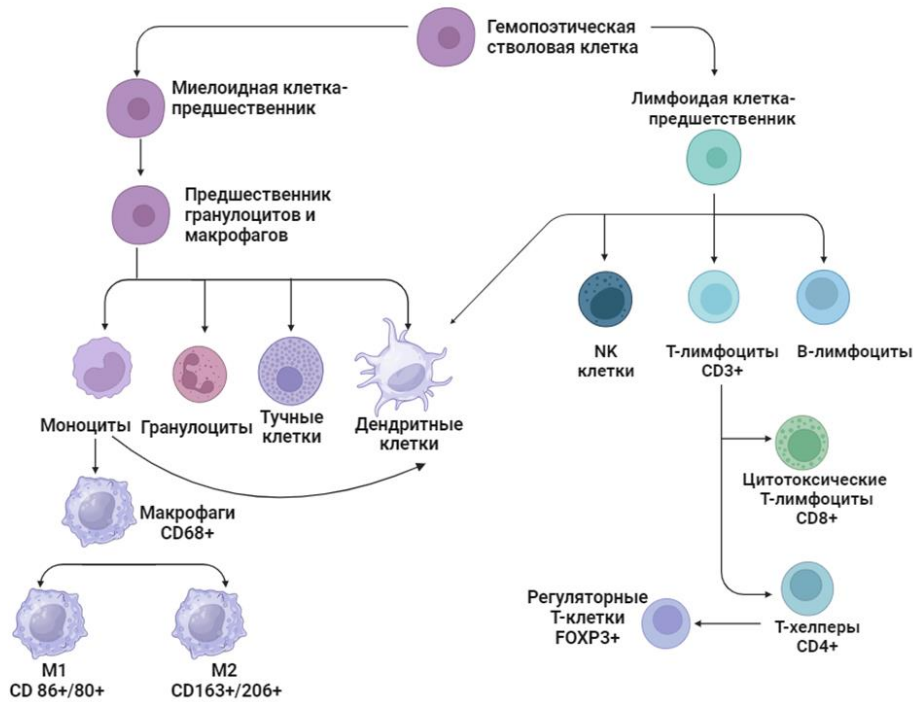


Рисунок 2 – Клетки иммунной системы, участвующие в противоопухолевом иммунном ответе (создан с помощью Biogender). NK-клетки – естественные киллеры, M1 – провоспалительные макрофаги (фенотип 1), M2 – противовоспалительные макрофаги (фенотип 2)

Процесс презентации опухолевого антигена начинается с распознавания «иммуногена» антигенпрезентирующими клетками (АПК) (макрофаги, дендритные клетки (ДК) и В-клетки). ДК, которые являются частью врожденной иммунной системы, запускают адаптивный иммунитет посредством презентации антигена для активации наивных Т-клеток и секреции цитокинов [148] с помощью Toll-подобного рецептора 4-го типа или посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, либо внутриклеточных рецепторов (например, белки домена олигомеризации нуклеотидов) при микропиноцитозе. Далее иммуноген разлагается на небольшие пептидные фрагменты и подвергается дальнейшему процессингу. Пептидные фрагменты, образующиеся в фаголизосоме, связываются там с молекулами HLA II, и комплекс HLA II-пептид затем мигрирует через цитоплазму к поверхности клетки (при цитозольном процессинге антигена пептидные фрагменты связываются с HLA I [149]). Нагруженные антигеном АПК проходят через лимфатические сосуды к местным периферическим лимфоидным органам (например, дренирующие лимфатические узлы или лимфоидная ткань кишечника) и презентуют опухолевые пептиды на молекулах HLA I и II Т-клеткам памяти и наивным Т-клеткам. Генерации опухолеспецифичных ответов Т-клеток способствует доставка костимулирующих сигналов, молекул межклеточной адгезии, например, посредством взаимодействий CD80-CD28, CD86-CD28, CD70-CD27 и CD40-CD40-лигандов (CD40L), костимуляция усиливается ИЛ-12 и интерферонами I типа (ИФ- I), продуцируемыми ДК. В совокупности эти взаимодействия способствуют образованию и расширению активированных популяций опухолеспецифичных CD4 + и CD8 + Т-клеток. Основную роль

в протипоопухолевом ответе играют Т-хелперы (CD 4+, TH) 1 типа, которые активируют макрофаги для уничтожения интернализированных ими патогенов, секретируют цитокины, активирующие цитотоксические Т-клетки, побуждают В-клетки изменить тип молекулы иммуноглобулина (Ig) G («переключение класса»), что способствует привлечению лейкоцитов к месту воспалительного процесса [150]. Цитотоксические Т-клетки (CD 8+) распознают клетки-мишени с экспрессией опухолеспецифических антигенов и высвобождают литические гранулы, содержащие перфорин, гранзимы и сериновые протеазы, что приводит к деградации ДНК клетки-мишени, запуская апоптоз клетки. CD4+ и CD8+ убивают опухолевые клетки также за счет цитотоксичности и продукции эффекторных цитокинов, таких как IFN γ и фактор некроза опухоли (TNF). В свою очередь, лизированные опухолевые клетки высвобождают опухолевые антигены, которые могут снова захватываться, процессироваться и презентоваться АПК, индуцируя поликлональные Т-клеточные ответы [151].

Макрофаги (CD68+, CD11c-) классифицируются как провоспалительные (M1-подобные) или противовоспалительные (M2-подобные). M1-подобные макрофаги идентифицируются по экспрессии CD80+, CD86+ или iNOS и способствуют противоопухолевому иммунному ответу путем фагоцитоза злокачественных клеток и продукции лигандов, активирующих Т-клетки. И наоборот, M2-подобные макрофаги идентифицируются по экспрессии CD163+ или CD206+ и могут способствовать росту опухоли за счет секреции иммуносупрессивных цитокинов, таких как IL-10, и путем стимулирования ответа Th2. M2 также могут экспрессировать иммуносупрессивный фермент аргиназу, которая истощает аргинин из микроокружения опухоли, что приводит к снижению пролиферации и функции Т-клеток [152; 153].

Естественные киллеры (NK, CD56+ и CD16+, CD3-) - первичный тип клеток врожденного иммунитета, распознают опухолевые клетки путем обнаружения сниженного уровня HLA класса I и/или лигандов на опухолевых клетках и уничтожают их [154].

Регуляторные Т-клетки (Treg, Foxp3+) участвуют в Treg-опосредованной супрессии в различных тканях, включая рак путем продукции иммуносупрессивных цитокинов и молекул, включая CTLA-4 (цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами), ИЛ-2, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста (ТФР)-бета, ИЛ-35, глюкокортикоид-индуцированный TNF, ген активации лимфоцитов 3 (LAG3), цАМФ [155], CD25+ (α -цепь рецептора ИЛ-2), CD122+ (β -цепь рецептора ИЛ-2) подавляющие функции АПК, а также способствующие прямому уничтожению покоящихся Т-клеток или АПК путем секреции гранзимов [156]. FOXP3 связывают и ослабляют AML1 и NFAT, два фактора транскрипции, необходимые для продукции ИЛ-2, тем самым подавляя продукцию ИЛ-2 [157; 158], который участвует в поддержании аутоотолерантности. Treg конститутивно экспрессируют CTLA-4, который подавляет экспрессию CD80/CD86 АПК, тем самым лишая костимулирую-

щего сигнала эффекторных CD4⁺ Т-клеток, в том числе к дальнейшей дифференцировке в определенные субпопуляции [159], в результате чего Т-клетки с высоким сродством к представленному антигену погибают в результате апоптоза, клетки со средней аффинностью становятся анергическими, а клетки с низким сродством остаются в состоянии покоя.

1.2.2 Иммунокружение опухоли

Микроокружение опухоли (tumor microenvironment, TME) – динамическая гетерогенная структура, регулирующая опухолевую прогрессию, включающая такие клетки, как эндотелиальные, опухоль-ассоциированные фибробласты, иммунные, в том числе опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILS), мезенхимальные стволовые, кровеносные сосуды, и белки, продуцируемые всеми клетками, присутствующими в опухоли [160]. Взаимодействия между стромой хозяина и опухолевыми клетками играют решающую роль в росте и прогрессировании опухоли. Как описано Dvorak [161], генерация опухолевой стромы имеет много общего с нормальным заживлением ран, включая неоангиогенез, инфильтрацию фибробластами и иммунными клетками, обширное ремоделирование внеклеточного матрикса. Ассоциированные с опухолью стромальные клетки возникают из разных клеточных источников: фибробластов [162], перицитов [163], мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга [163], адипоцитов [163; 164], макрофагов [165] и иммунных клеток [166]. Опухоль-ассоциированные фибробласты являются важными компонентами микроокружения опухоли, особенно в богатых стромой опухолях, и действуют как промотор ангиогенеза и метастазирования опухоли, как благодаря их способности модифицировать экстрацеллюлярный матрикс, так продуцировать цитокины и факторы роста, которые модулируют активность других стромальных и раковых клеток [167]. Известно, что иммунные клетки могут быть источником провоспалительных факторов, поддерживая состояние хронического воспаления и усиливая рост и прогрессию опухоли, и, напротив, реализовать различные сценарии противоопухолевой иммунной защиты (продукция антител, контактный клеточный и комплемент-зависимый цитолиз и др.), приводящие к ограничению распространения клеток, т. е. способны оказывать как про-, так и противоопухолевое действие.

Одним из механизмов иммунорезистентности при онкологических заболеваниях является увеличенная экспрессия Т-клеточного корцептора Programmed Death-1 (PD-1) и его лигандов (B7-H1/PD-L1) опухолевыми клетками, которые способствуют иммуносупрессивному TME [168]. Роль PD-1 заключается в ингибировании цитотоксических Т-лимфоцитов, что приводит к развитию иммунной толерантности, предотвращая аутоиммунные реакции. Известно о 2 лигандах, связывающихся с PD-1: PD-L1 и PD-L2, которые экспрессируются преимущественно на АПК, однако PD-L2 имеет ограниченную экспрессию (активированные макрофаги и ДК). Связывание PD-L1 с PD-1, который активируется в солидных опухолях, подавляет передачу сигнала

TCR и ингибирует продукцию цитокинов и цитолитическую активность инфильтрирующих опухоль CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток.

Микросателлитная нестабильность (MSI), которая связана с нарушением функций генов *MSH2*, *MLH1*, *PMS2* и *MSH6*, отвечающих за репарацию неспаренных нуклеотидов ДНК, играет немаловажную роль в опухолевой прогрессии [169].

В настоящее время известно, что MSI – это независимый прогностический фактор, определяющий степень злокачественности рака толстой кишки. MSI ведет к большей мутационной нагрузке, что провоцирует увеличение инфильтрации опухоли цитотоксическими лимфоцитами за счет появления неоэпитопов и как следствие неоантигенов опухоли [169]. В этом случае уходить от иммунной детекции позволяет экспрессия PD-L1 опухолью, эти свойства и делают PD-L1 потенциально многообещающей мишенью для иммунотерапии рака [170].

Наиболее распространенной системой классификации степени распространения злокачественных новообразований является классификация AJCC/UICC, основанная на предположении, что прогрессирование заболевания является автономным процессом опухолевых клеток. Основное внимание в этой классификации уделяется исключительно распространённости опухолевого процесса на момент хирургического вмешательства и не учитывается фактор иммунного ответа. В последнее время преобладает концепция прогрессирования опухоли как результат баланса между инвазивным опухолевым процессом и защитной системой, основным компонентом которой является клеточный иммунный ответ. В этой связи ведутся исследования по изучению микроокружения опухолей и разработке иммунологических шкал для прогнозирования исходов. В исследованиях было показано, что выраженная инфильтрация CD8⁺ Т-клетками, как правило, связана с благоприятным прогнозом [171; 172; 173; 174], в то время как присутствие M2-макрофагов считается неблагоприятным прогностическим маркером [165; 175; 176].

На сегодняшний день достаточно хорошо изучен состав иммунного инфильтрата при колоректальном раке. Для количественной оценки иммунного инфильтрата *in situ* была разработана методология под названием «Immunoscore», в основе которой лежит оценка популяций лимфоцитов (CD3/CD45RO, CD3/CD8 или CD8/CD45RO), как в ядре опухоли (CT), так и в ее инвазивном крае (IM). В исследованиях было показано, что данная система является прогностическим фактором, превосходящим классификацию AJCC/UICC TNM при многофакторном анализе в случае локализованной опухоли без распространения на лимфатические узлы или без отдаленных метастазов [171; 177; 178].

В Многоцентровом исследовании Международного общества иммунотерапии рака, включившего 765 пациентов с раком толстой кишки III стадии, оценивалась «иммуношкала» (плотность CD3⁺ и CD8⁺ в опухоли и инвазивном крае) для прогнозирования выживаемости и ответа на химиотерапию [179].

Первичной конечной точкой выбрано время до рецидива, вторичными – ОВ, БРВ, прогноз при стабильном микросателлитном статусе и прогностическая ценность эффективности химиотерапии. Были рассчитаны средние значения четырех перцентилей (два маркера, две области) с последующим преобразованием в иммунологическую шкалу [172].

Для пациентов с достаточным количеством доступного материала в образцах ($n = 476$) геномная ДНК была извлечена из парной опухоли и нормальной ткани толстой кишки из фиксированных формалином и залитых парафином предметных стекол, после чего оценивалась MSI. Мутации были протестированы на пациентах с доступным материалом (*BRAF*, *APC*, *TP53*, $n = 109$; *KRAS*, $n = 119$ пациентов). Пациенты с высоким «иммунным баллом» имели самый низкий риск рецидива в обеих когортах. 3-летняя БРВ составила 56,9% (95%-й ДИ 50,3–64,4%), 65,9% (60,8–71,4%) и 76,4% (69,3–84,3%) у пациентов с низкими, промежуточными и высокими баллами, соответственно.

В многофакторном анализе Кокса, стратифицированном по участвующим центрам, связь Immunoscore с эффектом от химиотерапии в отношении времени рецидива не зависела от пола, стадии T, стадии N и MSI (ОР [высокий vs низкий], 0,41; 95%-й ДИ 0,25–0,67; $p = 0,0003$). Значимая связь высокого балла с пролонгированным временем до рецидива на фоне химиотерапии также была обнаружена среди пациентов с MSS (ОР [высокий vs низкий], 0,36; 95%-й ДИ 0,21–0,62; $p = 0,0003$).

Иммуноокружение опухоли представляет интерес не только с точки зрения прогнозирования течения онкологических заболеваний, но и возможных мишеней для таргетной терапии.

1.2.3 Роль иммуноокружения в патогенезе и распространении рака ОЦЖ

В последнее время накопились данные об особенностях и составе микроокружения опухолей ОЦЖ, включающий гетерогенные клетки: эндотелиальные клетки, миофибробласты, лимфоциты и макрофаги, а также мезенхимальные клетки (Таблица 3).

Неоплазии ОЦЖ помимо паренхиматозного, имеют и стромальный компонент, особенно в АО и карциномах, а также отличаются сверхэкспрессией проангиогенных молекул, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) и ангиопоэтины, что приводит к повышенному ангиогенезу.

Известно, что клетки опухоли ОЦЖ активно взаимодействуют со стромальными, тогда как механизмы взаимодействия с иммунными клетками только начинают изучаться.

Сведения об иммуноокружении карциномы ОЦЖ основаны на ограниченном количестве работ, и необходимы дальнейшие исследования для изучения иммунного ландшафта и понимания механизмов клеточного взаимодействия.

Таблица 3 – Клетки, обнаруженные в микроокружении опухолей ОЩЖ, связанные с ними поверхностные маркеры (адаптировано из [180])

Маркер	Клетки	Особенности	Ссылки
Ангиогенные клетки			
CD31	Эндотелиальные клетки	Больше в аденомах	[181; 182]
CD34	Локализованы в костном мозге, эндотелиальные клетки-предшественники		[181; 182; 183; 184]
CD45+	Клетки костного мозга	Больше в аденомах в сравнении с нормальной тканью ОЩЖ	[181]
Лимфоангиогенные клетки			
LYVE-1	Лимфатические сосуды	Нет отличий между гистологическими типами (аденомы, первичные гиперплазии и нормальная ткань ОЩЖ)	[183]
Иммунные клетки			
CD4+	Лимфоциты	–	[185]
CD8+	Лимфоциты	Преобладают в аденомах и гиперплазиях	[186; 187]
CD8/CD3	Опухоль-инфильтрирующие лейкоциты	В различной степени снижены в карциномах и атипических опухолях	[185; 186]
CD68+	Макрофаги	Преобладают в карциномах в сравнении с атипическими опухолями	[185]
PD-L1	Опухолевые эндокринные клетки	Снижено в большинстве карцином и аденом	[185; 188]
Миофибробласты			
a-SMA	Клетки костного мозга/активированные фибробласты	Поддерживают неоангиогенез в аденомах ОЩЖ	[189]
Мезенхимальные стволовые клетки			
CD73, CD166, CD29, CD49a, CD49b, CD49d, CD44, CD105, MHC I	Resident cells	Идентифицированы в аденомах Определяют активность теломеразы Экспрессируют ген <i>Sall4</i> Обладают потенциалом остеогенной, хондрогенной и адипогенной дифференцировки	[190]

В исследовании, проведенном Angelica Silva-Figueroa и соавт., оценивалась экспрессия PD-L1 (% клеток с положительным мембранным окрашиванием), CD3+, CD8+, CD68+ (количество позитивных клеток на 1 мм²) в 17 карциномах и 13 атипических опухолях ОЩЖ [185]. В группе карцином ОЩЖ локорегионарные рецидивы или отдаленные метастазы наблюдались в 44% случаев (8/18) после первой паратиреоидэктомии (ПТЭ) (медиана наблюдения составила 37 месяцев, от 7 до 239 месяцев), в группе атипических новообразований ОЩЖ рецидивы не отмечались (медиана наблюдения 8 месяцев, от 6 до 55 месяцев). При сравнении клинических характеристик в группе карцином наблюдались более высокие уровни сывороточного кальция ($p = 0,0046$) и ПТГ ($p = 0,0019$). Основываясь на степени экспрессии PD-L1 и наличии TILS ученые выделили 4 иммунофенотипа: I – адаптивная иммунная резистентность (TIL+/PD-L1+); II – иммунологическое

игнорирование (TIL⁻/PD-L1⁻); III – внутренняя индукция (TIL⁻/ PD-L1⁺); IV – иммунная толерантность (TIL⁺ / PD-L1⁻). Преобладающее большинство карцином ОЩЖ были отнесены ко II (n = 7) и IV (n = 7) иммунофенотипам. В группах не было отмечено различий в PD-L1, в группе атипических новообразований отмечена меньшая плотность CD3⁺ опухолевых клеток (P = 0,04), высокая экспрессия CD68⁺ в группе карцином ОЩЖ ассоциирована с рецидивом. Авторы предположили, что при иммунофенотипе I, когда опухоль адаптировалась к иммунному ответу усиленной экспрессией PD-L1, блокада PD-L1 с помощью таргетных препаратов может способствовать реактивации иммунной системы, а при иммунофенотипе III ответ опухоли на терапию анти-PD-L1 требует привлечения внутриопухолевых лимфоцитов, что может быть достигнуто с помощью комбинации с лучевой терапией и вторичной воспалительной реакции.

Группа ученых из Китая под руководством Y. Ни также исследовали иммуноокружение рака ОЩЖ [191]. Всего было исследовано 55 образцов опухолей от 51 пациента с раком ОЩЖ, из них 28 образцов из первичных очагов, 19 из местно-рецидивных и 8 из метастатических очагов. Средний период наблюдения составил 78,6 месяцев (от 4 до 267 месяцев). В результате, индекс Ki-67 коррелировал со степенью инфильтрации опухоли CD3⁺ (p = 0,022) и CD8⁺ клетками (p = 0,021), концентрацией кальция в сыворотке (p = 0,022). В анализ выживаемости с помощью метода Каплан-Майера было включено 27 пациентов, было показано, что факторами риска рецидива/метастазирования являлись низкая плотность CD3⁺ (p = 0,017), CD8⁺ (p = 0,019) и CD45⁺ (p = 0,047), высокая плотность CD163⁺ клеток (p = 0,003) и Ki-67 (P=0,004). В ходе многофакторного регрессионного анализа Кокса CD163⁺ (ОР 16,19; 95%-й ДИ 1,99–131,66); p = 0,009) и плотность клеток CD8⁺ (ОР 0,13; 95%-й ДИ 0,02–0,76), p = 0,024) были независимо связаны с рецидивом рака ОЩЖ или метастазами.

1.2.4 Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

PD-1/PD-L1: PD-1/CD279 экспрессируется на активированных Т-клетках, которые связываются с PD-L1 или PD-L2 на опухолевых клетках, что приводит к инактивации и гибели Т-клеток. Оценка экспрессии PD-L1 с помощью ИГХ, одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), применяется в качестве прогностического маркера ответа на терапию при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ), уротелиальной карциноме, раке шейки матки и тройном негативном раке молочной железы.

В исследовании I фазы ниволумаба у пациентов с солидными опухолями на поздних стадиях частота ответа на терапию у пациентов с PD-L1-положительными опухолями ($\geq 5\%$ опухолевых клеток), в целом выше, чем при PD-L1-негативных опухолях [192].

Последующие исследования дали противоречивые результаты относительно роли экспрессии PD-L1, как маркера ответа на лечение и клинических исходов, так как положительный ответ

на лечение при PD-L1-негативных опухолях [193]. Вероятно, это можно объяснить гетерогенностью используемых методик (антитела, различные протоколы реакции, пороговые значения). Кроме того, было показано, при меланоме и НМРЛ [194], характерная для них высокая степень мутационной нагрузки ассоциирована с положительным ответом на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [195; 196; 197]. Некоторые ученые связывают ответ на лечение с микробиомом человека [198; 199; 200], однако множество вопросов в этой области остаются открытыми [201].

FDA одобрены такие препараты этой категории как ниволумаб (анти-PD1), пембролизумаб (анти-PD1), атезолизумаб (анти-PD-L1), авелумаб (анти-PD-L1), дурвалумаб (анти-PD-L1) и ипилимумаб (анти-CTLA4). Наибольшее распространение в лечении злокачественных образований получил пембролизумаб [168], в том числе и рака ОЩЖ.

Один из таких случаев применения данного препарата описан Daniel Park, Rany Airi, Michael Sherman: 65 летнему пациенту с метастатическим раком ОЩЖ провели WHS ДНК, транскриптома РНК, в результате чего обнаружены мутации генов репарации ДНК – *MSH2* и *MSH6*. Учитывая выявленные мутации, пациенту проведено 5 курсов лечения пембролизумабом в течение 4 месяцев, отмечен положительный эффект в виде уменьшения метастатического поражения в легких более чем на 60% по данным КТ. Уже после 1 курса лечения уровень кальция сыворотки снизился с 2,8 до 2,57 ммоль/л, а ПТГ со 150 до 64 пг/мл в дальнейшем, из-за развития осложнений, таких как тяжелый колит и диарея, препарат был отменен [202].

Christina Lenschow и соавт. также представили клинический случай применения пембролизумаба у пациентки с рецидивом рака ОЩЖ и отдаленными метастазами в лимфатические узлы ворот печени [203]. Что интересно, при ИГХ метастаза не обнаружено положительной экспрессии PD-L1, а генетическое исследование не выявило MSI и мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSHG* и *PMS2*. Учитывая потребность в высоких дозах цинакальцета (150 мг) для контроля уровня кальция, принято решение об инициации экспериментальной терапии пембролизумабом, пациент был включен в проспективное наблюдательное исследование NCT/DKTK MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research). Лечение было начато в 2017 г., после 4 циклов терапии уровень ПТГ снизился с 1906 пг/мл до 613 пг/мл. В дальнейшем выявлялись новые очаги метастатического поражения лимфатических узлов брюшной полости, диафрагмы, которые были также резецированы. До 2020 г. у пациента сохранялась биохимическая ремиссия (сывороточный кальций 2,4 ммоль/л, ПТГ 42,7 пг/мл) без какой-либо терапии.

Другие потенциальные мишени терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа включают CTLA-4, Т-клеточный иммуноглобулин и белок 3, содержащий домен муцина (TIM-3) [204; 205], ген 3 активации лимфоцитов (LAG-3) [206], белки сиглеки [207], однако опыт применения иммунотерапии в отношении данных мишеней в отношении рака ОЩЖ ограничен.

Заключение

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что дифференциальная диагностика образований ОЩЖ, в частности, АО и карцином ОЩЖ, остается сложной задачей. В данном вопросе возникает множество технических сложностей (оценка состояния капсулы опухоли на всем протяжении, отсутствие четких признаков сосудистой инвазии), что в ряде случаев требует проведения дополнительного ИГХ-исследования. Опухоли ОЩЖ со злокачественным потенциалом являются гетерогенной группой заболеваний с различным клиническим течением и прогнозом, демографическими характеристиками, патоморфологическими, генетическими особенностями. Прогноз пациентов АО более благоприятный в сравнении с карциномой ОЩЖ. Поэтому, дифференциальная диагностика имеет решающее значение для планирования адекватной тактики наблюдения и лечения. Этиология рака и атипических опухолей ОЩЖ до конца не изучена, вероятно, включает взаимодействие множества генетических и эпигенетических факторов, факторов внешней среды.

Рак ОЩЖ, как правило, имеет индолентное течение, а тяжесть обусловлена не столько опухолевой прогрессией, сколько гормональной активностью и риском жизнеугрожающей гиперкальциемии. Многие вопросы лечения и прогнозирования остаются до настоящего времени нерешенными.

Основной проблемой остается поздняя диагностика ввиду отсутствия специфических симптомов, достоверных предоперационных лабораторных и инструментальных предикторов, специфических гистопатологических и радиологических маркеров заболевания. Диагноз карциномы ОЩЖ устанавливается только по результатам морфологического исследования при наличии истинных признаков инвазивного роста и/или метастазов.

Основной метод лечения карциномы ОЩЖ – резекция первичного очага единым блоком, но единого консенсуса по объему первичного оперативного вмешательства и его влиянию на прогноз пациентов не достигнуто. Что касается диссеминированных форм, то лечение может включать хирургическое вмешательство, лучевую и химиотерапию, однако данные виды лечения имеют лимитированную эффективность, а симптоматическое лечение не всегда позволяет контролировать гиперкальциемию. Поэтому, существует потребность в поиске предикторов агрессивного течения для выделения групп риска рецидива, альтернативных эффективных методов лечения,

На сегодняшний день перспективным представляется изучение микроокружения карциномы ОЩЖ. Данное направление может открыть новые возможности не только в понимании механизмов адаптации опухолевых клеток и выявлении мишеней для таргетных препаратов, но и оценке дальнейшего прогноза пациентов с карциномой ОЩЖ в отношении вероятности распространения опухолевого процесса.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

В соответствии с поставленными целью и задачами научная работа была разделена на 2 этапа. Дизайн исследования представлен на Рисунке 3.

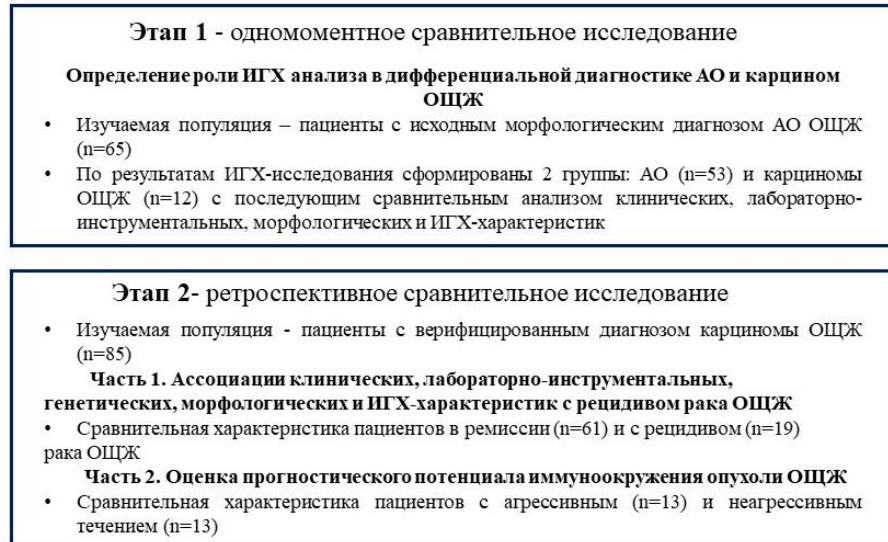


Рисунок 3 – Дизайн исследования

Место проведения. На всех этапах работы набор пациентов производился на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, директор – член-корреспондент РАН Н. Г. Мокрышева, в отделении патологии ОЩЖ и нарушений минерального обмена (зав. отделением – к. м. н. А. К. Еремкина) отдела терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии. Оперативное лечение проводилось в отделе хирургии (зав. отделом – д. м. н. Н. С. Кузнецов).

Генетические исследования проводились в лаборатории общей, молекулярной и популяционной генетики (зав. лабораторией – к. б. н. С. В. Попов), патоморфологическое и ИГХ-исследования опухолей ОЩЖ в отделе фундаментальной патоморфологии (руководитель отдела – к. м. н. Л. С. Урусова) НИИ персонализированной медицины ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Источники случаев. Проводился анализ как электронных историй болезни базы ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и бумажных версий с 2004–2024 гг.

Иллюстрации были созданы при помощи онлайн-ресурса BioRender.

2.2 Критерии соответствия

2.2.1 Определение роли иммуногистохимического (ИГХ) анализа в дифференциальной диагностике атипических опухолей (АО) и карцином ОЩЖ

Критерии включения:

- пол: мужчины и женщины;
- возраст: 18 лет и старше;
- гистологический диагноз «АО ОЩЖ» согласно критериям, ВОЗ эндокринных опухолей 2017 г./2022 г. по данным морфологического исследования;
- доступность гистологического материала удовлетворительного качества для последующего ИГХ-исследования.

Критерии исключения не применялись.

Способ формирования выборки: сплошной.

По результатам ИГХ-исследования из созданной выборки пациентов были сформированы 2 группы: АО и карциномы ОЩЖ (диагноз устанавливался в соответствии с морфологическими и ИГХ-критериями диагностики, описанными в п. 2.3.5) с последующим сравнительным анализом.

2.2.2. Ассоциации клинических, лабораторно-инструментальных, генетических, морфологических и ИГХ характеристик с рецидивом рака ОЩЖ

Критерии включения:

- пол: мужчины и женщины;
- возраст: 18 лет и старше;
- гистологический диагноз «карцинома ОЩЖ» согласно критериям, ВОЗ эндокринных опухолей 2017 г./2022 г. по данным морфологического исследования;
- доступность гистологического материала для пересмотра патоморфологом;

Критерии исключения не применялись.

Способ формирования выборки – сплошной.

По результатам исхода первичного хирургического лечения были сформированы 2 группы для последующего сравнительного анализа: ремиссии ПППТ после первичного хирургического удаления карциномы ОЩЖ (группа 1) и рецидива (группа 2); пациенты с персистенцией не включались в анализ.

2.2.3 Оценка прогностического потенциала иммуоокружения опухоли ОЩЖ

Для данного этапа работы группы формировались из общей целевой популяции пациентов с верифицированным раком ОЩЖ 2 части исследования исходя из критериев соответствия.

Критерии включения:

Б. Агрессивное течение рака ОЩЖ (группа 1):

- пол: мужчины и женщины;
- возраст: 18 лет и старше;
- агрессивное течение рака ОЩЖ – рецидив или персистенция ПГПТ после первичного хирургического лечения (по причине инвазивного роста опухоли в прилежащие органы или наличия метастазов);
- доступность гистологического материала после первичной операции по поводу карциномы ОЩЖ удовлетворительного качества для последующего ИГХ-исследования.

Способ формирования выборки – сплошной.

А. Неагрессивное течение рака ОЩЖ (группа 2):

- пол: мужчины и женщины;
- возраст: 18 лет и старше.
- ремиссия ПГПТ после первичного хирургического лечения не менее 2 лет;
- доступность гистологического материала после первичной операции по поводу карциномы ОЩЖ удовлетворительного качества для последующего ИГХ-исследования.

Способ формирования выборки – ручной подбор пар к наблюдениям группы 1 по следующим критериям: пол (однозначное соответствие), возраст (максимальное различие для м – 20 лет, ж – 8 лет), объем хирургического вмешательства (однозначное соответствие).

Критерии исключения не применялись.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клиническое обследование пациентов

У всех пациентов с карциномами и АО ОЩЖ оценивались варианты и возраст манифестации заболевания, длительность наблюдения, осложнения, статус в послеоперационном периоде, время до развития рецидива ПГПТ (при наличии), а также проводилась оценка данных лабораторно-инструментального, морфологического и ИГХ, генетического исследований, сопоставление результатов с клиническими данными.

Диагноз персистенция заболевания, так же, как и рецидив ПГПТ, устанавливались в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [9] при сочетании гиперкальциемии, повышенного уровня иПТГ, а также при сочетании нормокальциемии и повышенного иПТГ в случае исключения вторичного гиперпаратиреоза. Метастазы рака ОЩЖ верифицировались морфологически, по результатам смыва ПТГ с пункционной иглы или при визуализации очагов с помощью лучевых методов диагностики в случае отсутствия возможности проведения биопсии.

2.3.2 Лабораторные методы исследования

Забор крови проводился из кубитальной вены натошак. Анализируемые лабораторные показатели включали кальций общий (Са общ.), кальций ионизированный (Са ион.), кальций скорректированный по альбумину (Са скорр.), фосфор (Р), щелочную фосфатазу (ЩФ), креатинин, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (рСКФ по СКД-ЕРІ); паратгормон (иПТГ), остеокальцин и С-концевой телопептид коллагена I типа (СТХ) сыворотки крови; кальций в суточной моче. Определение Са общ., Р, ЩФ сыворотки крови, суточной кальциурии проводилось на биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США); иПТГ, остеокальцина и СТХ на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Уровень Са скорр. рассчитывали по следующей формуле: общий кальций сыворотки (мг/дл) – 0,8 × (сывороточный альбумин (г/дл) – 4,0).

2.3.3 Генетическое исследование

Всего результаты генетического исследования были доступны у 49/85 (56%) пациентов с карциномой ОЩЖ.

На момент начала исследования результаты генетического исследования были доступны у 35 взрослых пациентов с раком ОЩЖ: ранее, секвенирование панели «Гиперпаратиреоз 11 генов – *CDC73*, *MEN1*, *CASR*, *GCM2*, *RET*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2D*» было проведено 32 пациентам в рамках исследования Крупиновой Ю.А., у 3 пациентов мутации в гене *CDC73* были выявлены в работе Мамедовой Е.О. (исследовалась панель «Гиперпаратиреоз 9 генов – *MEN1*, *CASR*, *CDC73*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2D*») [208]. Выравнивание прочтений проводилось на референсную последовательность генома человека GRCh37/hg19.

11 пациентам также выполнено секвенирование расширенной панели «Гиперпаратиреоз 27 генов *AIP*, *AP2S1*, *CASR*, *CDC73*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2D*, *DICER1*, *FAM111A*, *GATA3*, *GCM2*, *GNA11*, *GNAS*, *MEN1*, *POU1F1*, *PRKARIA*, *PRKCA*, *PTEN*, *PTTG2*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TBCE*». 1 пациентке выполнено секвенирование панели «Аденомы гипофиза: *AIP*, *APC*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CHEK2*, *DICER1*, *GNAS*, *MEN1*, *NF1*, *POU1F1*, *PRKARIA*, *PRKCA*, *PTEN*, *PTTG2*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TP53*», еще одной – секвенирование панели «Эндом» (включающей более 200 генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями). Выравнивание прочтений проводилось на референсную последовательность генома человека HG38. В одном случае были предоставлены результаты анализа гена *CDC73* с наличием патогенной мутации, однако исследование выполнялось в стороннем учреждении и подробные характеристики выявленной мутации указаны не были.

Генетическое исследование проводилось методом массового параллельного секвенирования (МПС, NGS) на платформе Illumina методом парно-концевого чтения. Обогащенные библиотеки секвенировались на секвенаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием MiSeq Reagent kit v.2 (Illumina, США). Постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрация вариантов по качеству, а также аннотация выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq выполнялось с применением компьютерных алгоритмов предсказания патогенности вариантов (SIFT, PolyPhen-2 HDIV, Polyphen-2 HVAR, PROVEAN, CADD). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD Exomes для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов. Для предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга и прилежащих к сайту сплайсинга интронных участках использованы программы SpliceAI и AdaBoost.

Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, HGMD, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и российского руководства по интерпретации данных NGS. Нами были включены только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента.

2.3.4 Инструментальные исследования

Диагноз остеопороза был установлен при наличии низкоэнергетических переломов, по результатам рентгенографии (Axion R200, Siemens) и двойной рентгеновской абсорбциометрии (Lunar iDXA, GE Health), минеральная плотность костной ткани (МПК) измерялась в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), шейке бедра (neck), и радиус 33% (R33%). Наличие нефрокальциноза/нефролитиаза подтверждалось результатами УЗ или компьютерно-томографического (КТ) исследования почек; эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ данными эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС); фиброзно-кистозного остеита при наличии признаков «бурых опухолей» по данным лучевых методов диагностики (КТ, рентгенография). УЗИ почек и околощитовидных желез проводились на аппаратах Voluson E8 датчиками RAB 6-D, C1-5 (GE Healthcare, США) или Aplio 500 датчиком 6C1 (Toshiba, Япония).

Объем ОЩЖ рассчитывался по формуле эллипса: $V (\text{см}^3) = (A \times B \times C) \times 0,49$.

2.3.5 Морфологическое исследование

Приготовление гистологических препаратов проводилось по стандартной методике. Гистологический материал опухолей ОЩЖ, полученный в ходе оперативного вмешательства пациен-

тов в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, фиксировали в 10%-м буферном формалине, обрабатывали в аппарате гистологической проводки фирмы Leica ASP6025 и заливали в парафин. Суммарное время фиксации, проводки, а также заливки материала, как правило, не превышало 48 часов. Из биоматериала в виде парафиновых блоков, предоставленных пациентами, которым проводилось хирургическое лечение в других учреждениях, изготавливались новые серийные срезы после повторной обработки биоматериала парафином. Серийные срезы готовились толщиной 3–4 мкм (не менее 10 срезов) с помещением на полилизиновые стекла (Leica, Германия) и инкубацией в термостате при температуре 37 °С в течение 12 часов. Затем срезы последовательно депарафинировали в ряде растворов, состоящих из 3 ксилолов, 2 абсолютных спиртов, 80%-го и 70%-го спирта, дистиллированной воды, окрашивали на аппарате «Leica ST5010 AXL» («Leica Biosystems», Германия) гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Диагноз «карциномы» ОЩЖ устанавливался согласно классификации опухолей эндокринных органов ВОЗ 2017/2022 г., по результатам пересмотра гистологического материала при наличии достоверных признаков инвазии: сосудистая и/или лимфатическая, и/или периневральная, и/или в соседние структуры/органы, а также подтвержденных метастазов. Диагноз «АО» также согласно критериям ВОЗ 2022 г. при наличии подозрительных в отношении злокачественного потенциала признаков: широкие фиброзные тяжи, фокусы некроза, высокая митотическая активность ($> 5/50$ полей зрения при увеличении $\times 400$), ядерная атипия, солидный или трабекулярный тип строения, сращение с соседними структурами (без прорастания), наличие опухолевых клеток в окружающей капсуле, но при отсутствии достоверных признаков инвазии. Сомнительными признаками сосудистой инвазии являлись: протрузия сосуда без явного прорастания стенки; отсутствие четкой визуализации эндотелия; опухолевые клетки, занимающие весь просвет сосуда/без прикрепления к эндотелиальной стенке (дифференцировать с опухолевыми клетками в псевдокапсуле).

В случае наличия подозрительных в отношении злокачественности признаков проводилось ИГХ-исследование, окончательный диагноз карциномы ОЩЖ устанавливался при наличии инвазии в кровеносные сосуды капсулы, прорастание капсулы, в окружающую жировую клетчатку (при выявлении участка «грибовидного» прорастания опухолью капсулы с последующим продолженным в нее ростом).

Во всех случаях диагноз карциномы ОЩЖ был подтвержден на основании пересмотра препаратов опытным патоморфологом, специализирующимся на патологии эндокринных органов. Оценивался послеоперационный гистологический материал после первичного хирургического вмешательства по поводу ПППГ, на основании чего диагностирован рак ОЩЖ.

2.3.6 Иммуногистохимическое исследование

ИГХ исследование проводилось на срезах ткани толщиной 3–3,5 мкм, помещенных на полилизиновые стекла (Leica, Германия) и инкубированных в термостате при температуре 37 °С в течение 12 часов. ИГХ исследование проводили на полностью автоматизированном иммуногистоустейнере (Leica Bond III, Германия) с использованием безбиотиновой полимерной системы Bond Polymer Refine Detection System, необходимой для депарафинизации срезов, инкубации с антителами при постоянной температуре, энзиматической демаскировки антигенов, высокотемпературной демаскировки антигенов в буферах pH 6,0 и 9,0, подкраски препаратов гематоксилином. Исследование проводилось с антителами в соответствии с представленными в Таблице 4 протоколами, кроме того, проводились положительные и отрицательные контроли при необходимости. Гистологические и ИГХ препараты отсканированы с помощью системы Aperio производства Leica Biosystems с целью создания электронного архива препаратов, а также для лучшего анализа данных и их сопоставления. Полученные оцифрованные препараты анализировались с помощью программы «QuPath» v0.4.3 (University of Edinburgh, Великобритания).

Методика оценки экспрессии и интерпретации результатов представлена в Таблице 5.

Таблица 4 – Антитела, использованные в работе

<i>Маркер</i>	<i>Клон</i>	<i>Производитель</i>	<i>Разведение</i>	<i>Контроль внутренний</i>	<i>Контроль внешний</i>
ПТГ	MRQ-31	Cell Marque, США	1:100	ткань ОЦЖ	–
Ki-67	MIB-1	DAKO, Дания	1:100	–	лимфатический узел
Парафибромин	2H1	Santa Cruz Biotechnology, inc, США	1:50	эндотелий сосудов и клетки стромы	–
CD31	JC70A	Leica Biosystems, Германия	Готов к использованию	эндотелий сосудов	–
CD34	QBEnd /10	Leica Biosystems, Германия	Готов к использованию	эндотелий сосудов	–
CD3+ (мышинные)	LN10	Leica Biosystems, Германия	Готов к использованию	–	–
CD4+ (мышинные)	4B12	Leica Biosystems, Германия	Готов к использованию	–	–
CD8+ (мышинные)	4B11	Leica Biosystems, Германия	Готов к использованию	–	–
CD45+ (мышинные)	X16/99	Leica Biosystems, Германия	Готов к использованию	–	–
CD68+ (мышинные)	514H12	Leica Biosystems, Германия	Готов к использованию	–	–
CD163+ (мышинные)	MRQ-26	Cell Marque, США	1:100	–	лимфатический узел
Anti-PD-L1 (кроличьи)	SP142	Abcam, inc, Великобритания	1:100	–	плацента
FOXP3 (кроличьи)	EP340	Cell Marque, США	1:200	–	лимфатический узел
Фосфогистон (кроличьи)	H3-S10	ABclonal, Китай	1:2000	–	лимфатический узел

Таблица 5 – Методика оценки экспрессии антител и интерпретации результатов

Маркер	Значение	Тип экспрессии	Метод оценки	Интерпретация результатов
ПТГ	тканеспецифичность	цитоплазматическая, мембранная	Степень экспрессии оценивали полуколичественным методом по степени интенсивности	0 – отсутствие экспрессии, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – интенсивная; по распределению иммунопозитивных клеток: очаговая и диффузная.
Ki-67	маркер клеточной пролиферации (G1, S, G2 и M клеточного цикла)	ядерная	Процент ядер с положительным окрашиванием в наиболее пролиферирующих очагах «горячие точки»	среднее количество меченых маркером ядер из 100 ядер опухолевых клеток при учете 1000 клеток в репрезентативных полях зрения при увеличении $\times 400$
Пара-фибромин	мутация в гене <i>CDC73</i>	ядерная	Наличие или отсутствие окрашивания (высокий риск мутации в гене <i>CDC73</i>)	Потеря экспрессии парафибромина – отсутствие окрашивания во всех опухолевых клетках при наличии положительного внутреннего контроля (эндотелий сосудов и клетки стромы), случаи с очаговой потерей экспрессии в отдельных клетках опухоли выносились в отдельную группу
CD3+	T-клетки	незрелые T-клетки (сCD3) – цитоплазматическая; зрелые T-клетки (CD3) – мембранная	Количество позитивных клеток в пяти полях зрения размером 0,25 мм ² отдельно для стромы и паренхимы в репрезентативных полях зрения. Для подсчета использовалась программа QuPath v0.4.3 (University of Edinburgh, Великобритания), проводился автоматический подсчет числа позитивных клеток (Рисунок 4) с последующей проверкой результата «ручным» способом (Рисунок 5).	Медиана количества позитивных клеток в строме и паренхиме опухоли
CD4+	T-хелперы	цитоплазматическая с акцентом на мембрану		
CD8+	Цитотоксические T-клетки	цитоплазматическая с акцентом на мембрану		
CD45+	Общий лейкоцитарный антиген	мембранная/цитоплазматическая		
CD68+	Гистиоциты (тканевые макрофаги, моноциты)	Цитоплазматическая/мембранная		
CD163+	Моноциты/макрофаги (преимущественно опухоль-ассоциированные)	цитоплазматическая/ мембранная		
FOXP3+	Регуляторные T-клетки	ядерная		
PD-L1	PD-L1, экспрессируемый на активированных иммунных и опухолевых клетках	мембранная	Combined Positive Score (CPS) – количество окрашенных PD-L1 клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100.	Критерием позитивного PD-L1 статуса опухоли явилось полное или частичное мембранное окрашивание не менее 1%.

Продолжение таблицы 5

<i>Маркер</i>	<i>Значение</i>	<i>Тип экспрессии</i>	<i>Метод оценки</i>	<i>Интерпретация результатов</i>
РННЗ	маркер клеточной пролиферации (М-фаза клеточного цикла)	ядерная	количество РННЗ-положительных объектов (ядер и митозов), ядра с мелкозернистым окрашиванием не учитывались	количество РННЗ-положительных объектов в 8 репрезентативных полях (ROI) площадью по 0,25 мм ² в областях с наибольшей митотической активностью. Общая площадь подсчета составила 2 мм ² , что соответствует 10 РПЗ (×400).

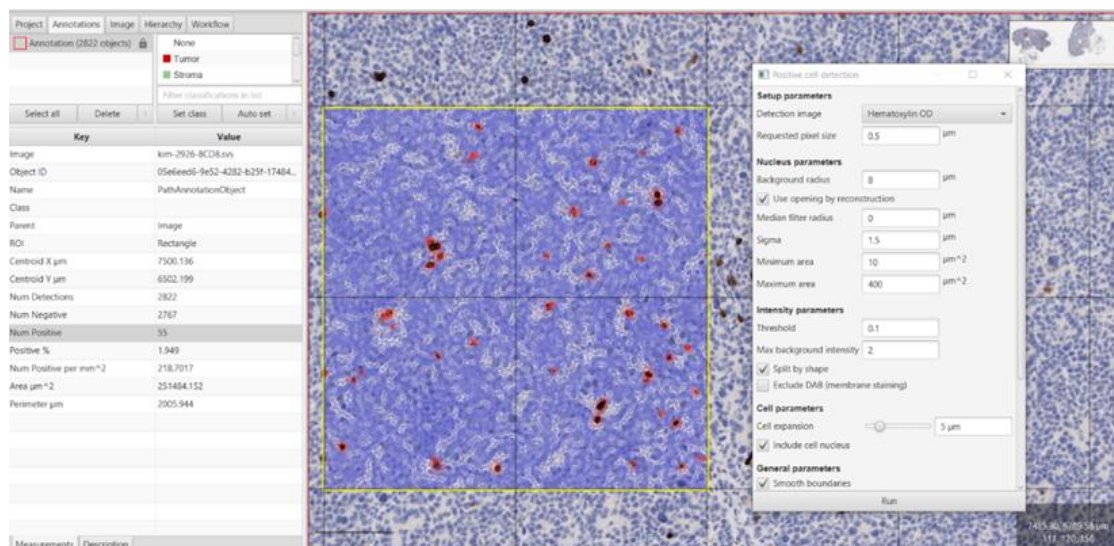


Рисунок 4 – ИГХ-окрашивание с антителами к CD8+ ($\times 100$), автоматический подсчет иммунных клеток в паренхиме опухоли

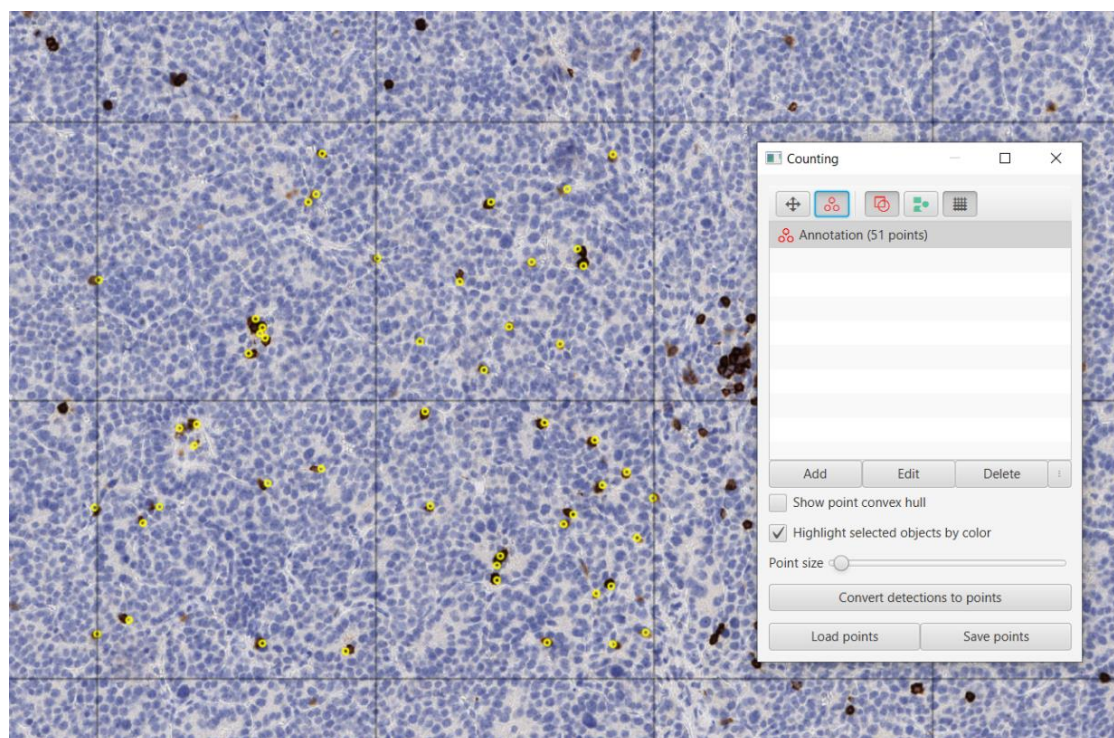


Рисунок 5 – ИГХ-окрашивание с антителами к CD8+ ($\times 100$), ручной подсчет иммунных клеток в паренхиме опухоли

2.3.7 Статистический анализ

Статистический анализ проводился в программном пакете Statistica 13 (TIBCO Software Inc., США, 2017), а также с помощью языка программирования Python 3.11 (Python Software Foundation). Статистический анализ выполнен совместно с главным аналитиком, врачом-статистиком отдела цифровой трансформации Елфимовой А. Р.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3].

Описательная статистика качественных показателей представлена в виде абсолютных и относительных частот в виде n (%). Доверительные интервалы ДИ для относительных частот определялись методом Клоппера – Пирсона. Так как данные были неполными, для каждого показателя представлено количество доступных наблюдений (N).

Различия между двумя независимыми группами по количественным признакам оценивали с использованием критерия Манна – Уитни (U -тест), по качественным признакам – точного двустороннего критерия Фишера (ТКФ2). Сравнение трех независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса ANOVA с дальнейшим *post-hoc* анализом.

Для выявления статистически значимых независимых переменных для прогнозирования рецидива рака ОЩЖ использовали лог-ранг тест, расчет проводился для групп с числом значений не менее 3. Количественные данные были представлены в виде бинарных переменных путем разделения их по медиане или по литературным данным. С целью анализа БРВ использовали метод Каплана – Майера.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для множественных сравнений применялась поправка Бонферрони (P_0) путем коррекции критического уровня значимости на определенное количество гипотез. Рассчитанные уровни значимости приведены в комментариях к таблицам с результатами.

2.4 Этическая экспертиза

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и утвержденным протоколом на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 22.12.2021 (протокол № 26). Все пациенты ознакомились с информацией и подписали информированное согласие на участие в процедурах, использование их биологического материала, обработку персональных данных до того, как они приняли участие в исследовании.

2.5 Источник финансирования

Исследование проведено в рамках Государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом» № 121030100032-7 и гранта НЦМУ (соглашение № 075-15-2022-310).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Оценка роли ИГХ анализа в дифференциальной диагностике АО и карцином ОЩЖ

В данный этап исследования было включено 65 пациентов с исходным морфологическим диагнозом АО ОЩЖ. Медиана возраста на момент постановки диагноза в общей группе составила 56 лет [47; 65], соотношение мужчин: женщин – 1:4. Основными признаками, подозрительными в отношении злокачественного потенциала, и таким образом, ставшими основанием для постановки диагноза АО, были трабекулярный или солидный тип роста (82%; 95%-й ДИ 70–90%), подозрение на инвазию опухолевой капсулы (64%; 95%-й ДИ 51–76%) и широкие фиброзные тяжи (58%; 95%-й ДИ 46–72%). Распределение частот по выявлению морфологических признаков АО представлено на Рисунке 6.

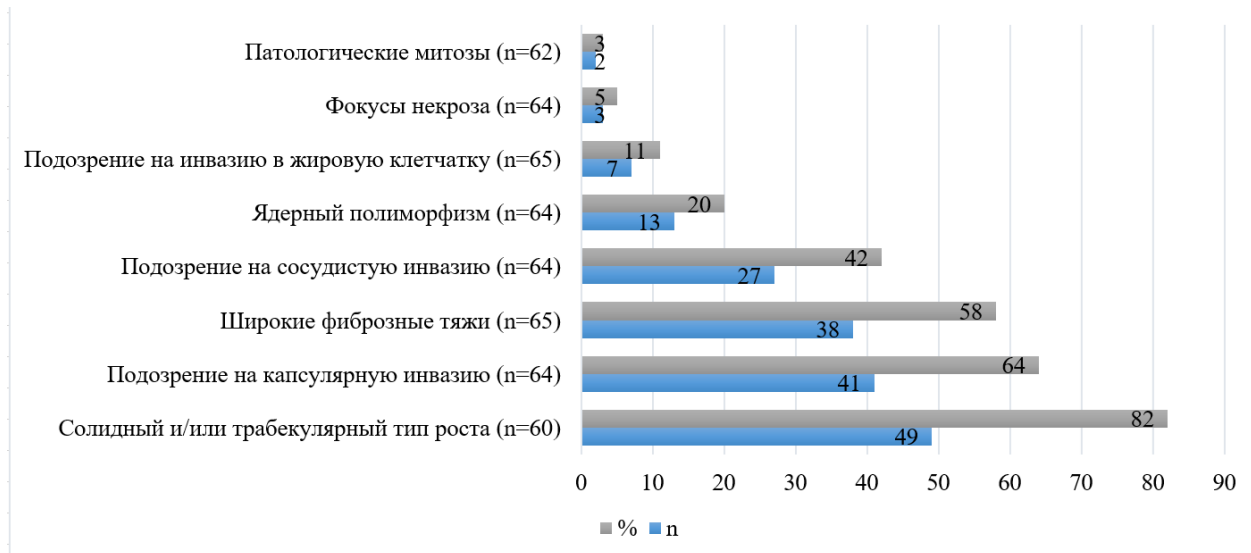


Рисунок 6 – Морфологические признаки АО ОЩЖ

По результатам последующего ИГХ-исследования у 12/65 пациентов (18,5%; 95%-й ДИ 10–30%) диагноз был пересмотрен в сторону карциномы ОЩЖ: у 11 из них (91,7%; 95%-й ДИ 62–100%) выявлена сосудистая инвазия с помощью эндотелиальных маркеров CD34/CD31 (Рисунок 7), у 1 (8,3%; 95%-й ДИ 0–38%) при проведении дополнительной серии срезов для ИГХ-исследования в окружающей жировой клетчатке за пределами капсулы опухоли выявлены очаги опухолевого роста с участком прорастания опухолью капсулы с использованием антител к ПТГ.

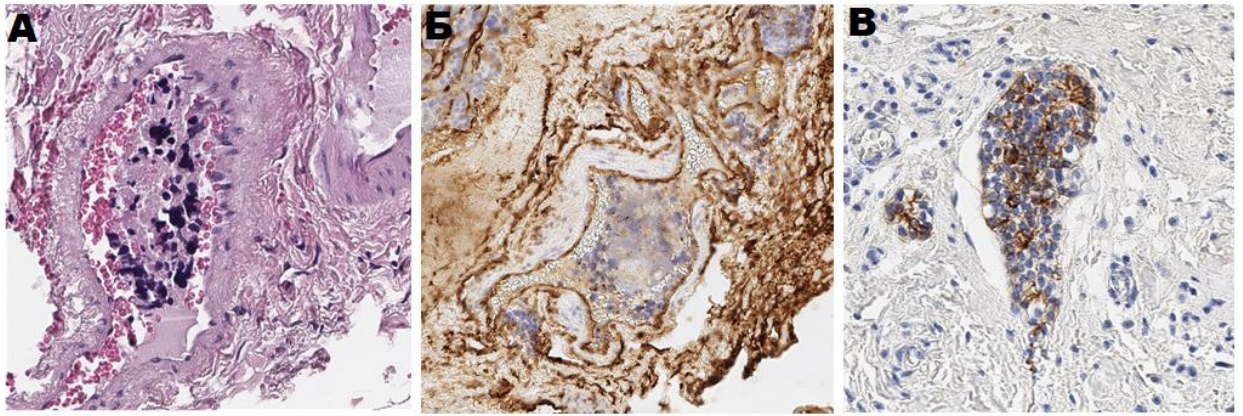


Рисунок 7 – Подозрение на сосудистую инвазию (А); сосудистая инвазия, выявленная при ИГХ-исследовании с антителами к CD34 (Б); экспрессия ПТГ опухолевыми клетками в просвете сосуда (В); А – окраска гематоксилином и эозином; Б, В – ИГХ-реакция, $\times 400$

По результатам сравнительного анализа в группах АО и карцином ОЩЖ статистически значимых различий по клинико-лабораторным и инструментальным характеристикам ППТ выявлено не было (Таблица 6). Обе группы характеризовались достаточно высокими значениями иПТГ, гиперкальциемии, гиперкальциурии, высокой частотой костных и почечных осложнений.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика клинических, лабораторно-инструментальных признаков на дооперационном этапе, интраоперационные характеристики в группах АО и карцином ОЩЖ

Признак		Атипичная опухоль		Карцинома		p
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
1		2	3	4	5	6
Пол	Мужской	53	9 (17%)	12	4 (33%)	0,237 ²
	Женский		44 (83%)		8 (67%)	
Возраст на момент постановки диагноза, лет		53	56 [49; 66]	12	56 [44; 62]	0,236 ¹
Показатели минерального обмена						
ПТГ, пг/мл (15-65)		53	240,5 [150,9; 765,9]	12	448,7 [209,6; 1207,0]	0,442 ¹
Са общ., ммоль/л (2,15–2,55)		50	2,98 [2,79; 3,31]	11	3,06 [2,88; 3,50]	0,499 ¹
Са скорр., ммоль/л (2,15–2,55)		34	2,88 [2,67; 3,26]	6	2,93 [2,67; 3,02]	0,835 ¹
Са ион, ммоль/л (1,03–1,29)		29	1,42 [1,30; 1,57]	3	1,92; 1,68; 1,32;	0,232 ¹
Р, ммоль/л (0,74–1,5)		42	0,80 [0,71; 0,93]	7	0,68 [0,66; 0,77]	0,198 ¹
рСКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²		45	83 [58; 96]	8	84 [69; 102]	0,419 ¹
ЩФ, Ед/л (40–150)		35	125,0 [94,0; 178,5]	5	138; 70; 108; 249; 1199	0,526 ¹
Остеокальцин, нг/мл (11–43)		23	87,8 [50,5; 300,0]	4	60,53; 68,8; 300,0; 254,9	0,678 ¹
b-cross laps, нг/мл (0,3–0,57)		22	1,275 [0,777; 2,663]	4	1,56; 1,78; 4,19; 1,76	0,374 ¹
Са в суточной моче, ммоль/сут (2,5–8)		37	9,0 [5,5; 12,0]	6	8,9 [5,9; 10,2]	0,752 ¹

Продолжение таблицы 6

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	
Осложнения ППТ						
Снижение СКФ менее 90	46	27 (59%)	8	4 (50%)	0,711 ²	
Снижение СКФ менее 60	45	12 (27%)	9	1 (11%)	0,428 ²	
Нефролитиаз/нефрокальциноз	50	31 (62%)	11	6 (55%)	0,738 ²	
Остеопороз на момент постановки диагноза	44	21 (48%)	10	4 (40%)	0,736 ²	
<i>T-критерий</i>						
L1-L4	29	-2,1 [-3,4; -1,8]	2	-3,3; -4,4	–	
Total Hip	26	-1,5 [-2,5; -0,9]	2	-4,1; -2,2	–	
Femur Neck	27	-1,8 [-2,4; -1,4]	3	-2,1; -3,5; 4,8	1,000 ¹	
Radius Total	25	-3,3 [-4,5; -1,8]	2	-4,2; -5,2	–	
Radius 33%	23	-3,1 [-3,8; -2,2]	1	-4,9	–	
<i>Z-критерий</i>						
L1-L4	12	-1,1 [-2,5; -0,4]	4	-1,4; 3,1; 0,1; 0,6	0,078 ¹	
Total Hip	12	-0,1 [-1,8; 0,2]	1	-1,1	–	
Femur Neck	12	-0,7 [-2,4; -0,2]	3	0,1; -0,4; -1,3	0,470 ¹	
Radius Total	12	-1,1 [-2,4; -0,1]	2	-1,2; -1,8	–	
Radius 33%	12	-0,6 [-1,5; -0,0]	2	-0,3; -1,7	–	
Низкоэнергетические переломы	49	13 (27%)	10	2 (20%)	1,000 ²	
Количество переломов (при наличии)	13	4 [3; 6]	2	2; 3	–	
Фиброзно-кистозный остеит	47	7 (15%)	10	2 (20%)	0,650 ²	
Язвенное поражение ЖКТ	50	10 (20%)	11	1 (9%)	0,670 ²	
Данные топической диагностики по УЗИ						
Локализация опухоли	Правая верхняя	52	7 (13%)	12	3 (25%)	0,381 ²
	Правая нижняя	52	15 (29%)	12	2 (17%)	0,490 ²
	Левая верхняя	52	15 (29%)	12	1 (8%)	0,266 ²
	Левая нижняя	52	9 (17%)	12	4 (33%)	0,243 ²
	Интрапиреидно	52	4 (8%)	12	1 (8%)	1,000 ²
	Атипично ³	52	3 (6%)	12	1 (8%)	0,574 ²
Наибольший диаметр образования ОЩЖ по УЗИ, мм	51	25 [18; 33]	12	30 [16; 35]	0,930 ¹	
Объем образования ОЩЖ по УЗИ, см ³	51	2,4 [0,8; 6,5]	12	3,1 [1,4; 5,3]	0,618 ¹	
Кальцинаты при УЗИ	51	1 (2%)	12	2 (17%)	0,090 ²	

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Интраоперационные характеристики					
Интраоперационные признаки инвазии в окружающие структуры	53	8 (15%)	12	2 (17%)	1,000 ²
Объем хирургического лечения	Селективная ПТЭ	46 (87%)	12	10 (83%)	0,213 ²
	En-bloc	7 (13%)		1 (8%)	
	Другое	0 (0%)		1 (8%)	
<i>Примечание</i> – ¹ – U-тест; ² – двусторонний точный критерий Фишера; ³ – атипичное расположение (средостение, параэзофагеально, паратрахеально и т.д.). Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $P_0 = 0,05/43 = 0,001$					

Разницы по частоте морфологических признаков, характерных для АО, в обеих группах отмечено не было. Тенденция к статистически значимым различиям выявлена только по наличию атипичных митозов, которые выявлялись только у пациентов с карциномой (0% vs 17%, $p = 0,034$). Группы не различались по индексу клеточной пролиферации Ki-67, а также экспрессии парафибрина в ткани опухоли. Подробный сравнительный анализ представлен в Таблице 7.

Таблица 7 – Морфологические и ИГХ характеристики в группах АО и карцином ОЩЖ

Признак	Атипичная опухоль		Карцинома		P
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Морфологические признаки					
Узловой и/или солидный тип роста	48	38 (79%)	12	11 (92%)	0,435 ²
Подозрение на капсулярную инвазию	52	31 (60%)	12	10 (83%)	0,185 ²
Подозрение на сосудистую инвазию / протрузия сосудов	52	22 (42%)	12	5 (42%)	1,000 ²
Подозрение на инвазию в жировую клетчатку	53	4 (8%)	12	3 (25%)	0,111 ²
Широкие фиброзные тяжи	52	30 (58%)	12	8 (67%)	0,747 ²
Некрозы	52	2 (4%)	12	1 (8%)	0,470 ²
Патологические митозы	50	0 (0%)	12	2 (17%)	0,034 ²
Ядерная атипия	52	8 (15%)	12	5 (42%)	0,056 ²
Оценка пролиферативной активности и экспрессии парафибрина					
Ki-67%	53	1,6 [1,0; 4,0]	12	2,0 [1,9; 4,7]	0,184 ¹
Парафибрин	Есть	18 (56%)	8	4 (50%)	0,808 ²
	Утрата	2 (6%)		0 (0%)	
	Очаговая	12 (38%)		4 (50%)	
<i>Примечание</i> – ¹ – U-тест; ² – двусторонний точный критерий Фишера. Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $P_0 = 0,05/43 = 0,001$					

Данные динамического наблюдения имелись у 26/53 пациентов в группе АО, Me времени наблюдения составила 8,5 месяцев [6; 14,8], от 3 до 38 месяцев. Рецидив возник в 0% случаев,

персистенция в 7,7% (2/26) случаев по причине множественного поражения ОЩЖ (у одного пациента подтверждена мутация в гене *MEN1*, второму рекомендовано генетическое исследование). В группе карцином ОЩЖ данные динамического наблюдения имелись у 5 пациентов (4, 6, 12, 14, 33 месяцев после первичной операции), которые были включены в общую выборку 2 этапа, среди них рецидивов не отмечено.

3.2 Общая характеристика группы карцином ОЩЖ

3.2.1 Клиническая характеристика

В исследование вошло 85 пациентов с подтверждённой карциномой ОЩЖ. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 54 года [40; 62], соотношение по полу (мужчины: женщины) – 1:3 (25%:75%). Показатели минерального обмена на момент манифестации ПГПТ, частота осложнений в общей выборке пациентов представлены в Таблице 8. Из общего расчета показателей минерального обмена ввиду значимого самостоятельного влияния почечно-заместительной терапии терминальной ХПН были исключены пациенты с ХБПС5Д (n = 7).

Таблица 8 – Показатели минерального обмена, структура костных и висцеральных осложнений ПГПТ до первичного хирургического лечения в общей группе, группах мужчин и женщин

Параметр, единицы измерения, РИ	Общая выборка		Мужчины		Женщины		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
1	2	3	4	5	6	7	8
Возраст на момент постановки диагноза, годы	85	54 [40; 62]	21	54 [45; 59]	64	51 [40; 63]	0,737 ¹
Показатели кальций-фосфорного обмена (исключены пациенты с ХБПС5Д)							
Са общ., ммоль/л (2,15–2,55)	67	3,32 [3,00; 3,75]	16	3,40 [2,89; 3,92]	51	3,31 [3,03; 3,74]	0,906 ¹
Са ион., ммоль/л (1,03–1,29)	49	1,58 [1,40; 1,77]	13	1,56 [1,40; 1,81]	36	1,58 [1,46; 1,76]	0,856 ¹
Са скорр., ммоль/л (2,15–2,55)	58	3,25 [2,97; 3,77]	13	3,12 [2,80; 3,96]	45	3,26 [3,00; 3,55]	0,723 ¹
ПТГ, пг/мл (15–65)	72	935,5 [478,6; 1644,2]	19	988,0 [372,0; 1387,0]	53	901,0 [490,0; 1695,0]	0,335 ¹
P, ммоль/л (0,74–1,52)	54	0,75 [0,66; 0,99]	11	0,71 [0,68; 0,96]	43	0,75 [0,63; 0,99]	0,974 ¹
pСКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	62	66 [37; 88]	13	57 [42; 66]	49	72 [37; 89]	0,462 ¹
ЩФ, Ед/л (40–150)	43	229 [122; 540]	8	204 [118; 398]	35	234 [131; 540]	0,864 ¹
Остеокальцин, нг/мл (11–43)	14	300,0 [237,0; 300,0]	4	300,0; 671,5; 474,0; 300,0	10	280,5 [97,1; 300,0]	0,091 ¹
b-cross laps, нг/мл (0,3–0,57)	12	2,87 [1,95; 4,03]	2	4,12; 2,61	10	2,87 [1,57; 3,79]	0,758 ¹
Са в суточной моче, ммоль/сут (2,5–8)	21	9,90 [4,20; 13,00]	4	23,0; 1,5; 9,9; 13,2	17	9,42 [4,20; 12,63]	0,517 ¹

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7	8
Осложнения ППТ							
Снижение СКФ менее 90	80	50 (63%)	19	12 (63%)	61	38 (62%).	1,000 ²
Снижение СКФ менее 60	80	36 (45%)	19	9 (47%)	61	27 (44%)	1,000 ²
Гиперкальциемический криз в анамнезе	82	6 (7%)	20	1 (5%)	62	5 (8%).	1,000 ²
МКБ/нефролитиаз/нефрокальциноз	81	49 (61%)	20	11 (55%)	61	38 (62%)	0,605 ²
Остеопороз на момент постановки диагноза	80	54 (68%)	19	11 (58%)	61	43 (71%)	0,401 ²
<i>T-критерий</i>							
МПК L1-L4	25	-2,8 [-3,4; -1,2]	3	-0,6; -2,8; -1,7	22	-3,2 [-3,5; -1,2]	0,259 ¹
МПК Шейка бедра	28	-2,7 [-3,1; -1,8]	4	-2,6; -3,0; -1,8; -3,9	24	-2,7 [-3,1; -1,8]	0,669 ¹
Лучевая кость (радиус 33%)	21	-4,0 [-4,4; -3,6]	4	-4,0; -1,5; -4,5; -4,1	17	-4,0 [-4,4; -3,6]	0,893 ¹
<i>Z-критерий</i>							
МПК L1-L4	9	-1,4 [-2,4; -0,6]	2	-0,3; -0,6	7	-1,9 [-2,5; -1,3]	–
МПК Шейка бедра	9	-0,8 [-3,0; -0,3]	1	-0,8	8	-1,3 [-3,0; -0,3]	–
Лучевая кость (радиус 33%)	7	-2,1 [-4,4; -0,9]	1	0,4	6	-3,0 [-4,6; -1,9]	–
Наличие переломов	85	27 (32%)	21	7 (33%)	64	20 (31%)	1,000 ²
Количество переломов (при наличии)	23	3 [1; 4]	5	1; 1; 11; 1; 8	18	4 [1; 4]	0,700 ¹
Рентгенологические фиброзно-кистозного остеита	70	26 (37%)	17	6 (35%)	53	20 (38%)	1,000 ²
Язвенное поражение ЖКТ	65	9 (14%)	17	4 (24%)	48	5 (10%)	0,225 ²
<i>Примечание</i> – ¹ –U-тест; ² –ТКФ ₂ Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони P ₀ = 0,05/26 = 0,002							

Карциномы ОЩЖ характеризовались высоким уровнем кальциемии (Ме 3,32 ммоль/л), повышенной концентрацией ПТГ – более чем в 10 раз от верхней границы референсного интервала (Ме 935,5 пг/мл), суточной гиперкальциурией (Ме 9,9 ммоль/сут), а также высоким костным обменом.

Наиболее частыми осложнениями ППТ являлись поражение костной системы – в 54/80 случаев (68%; 95%-й ДИ 56–78%) и почек – 49/81 (61%; 95%-й ДИ 49–71%).

Среди низкоэнергетических переломов компрессионные переломы тел позвонков наблюдались в 57% (13/23) случаев, в 22% (5/23) – костей бедра, в 15% (4/23) – предплечья, в 48% (11/23) – других локализаций. У 35% пациентов (8/23) выявлялись множественные переломы.

Дополнительно нами были проанализированы показатели минерального обмена в зависимости от стадии ХБП (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели кальций-фосфорного обмена пациентов с различной почечной функцией

Параметр, единицы измерения	РИ	Пациенты с ХБПС5Д (группа 1)		Пациенты с ХБП С4-С5 (группа 2)		Пациенты с ХБП С3а-С3б (группа 3)		Пациенты с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ² (группа 4)		p, критерий Краскелла – Уоллиса	p, post-hoc
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]		
Минеральный обмен (до хирургического лечения)											
Са общ., ммоль/л	2,15–2,55	7	2,82 [2,51; 2,92]	11	3,55 [3,28; 3,90]	16	3,50 [3,00; 3,81]	34	3,30 [2,94; 3,68]	0,013	–
Са ион., ммоль/л	1,03–1,29	5	1,41; 1,55; 1,22; 1,28; 1,13	10	1,81 [1,65; 1,86]	11	1,61 [1,50; 1,66]	25	1,51 [1,35; 1,58]	0,003	p ₁₋₂ = 0,028 p ₁₋₃ = 0,247 p ₁₋₄ = 0,397 p ₂₋₃ = 0,833 p ₂₋₄ = 0,021 p ₃₋₄ = 1,000
Са скорр., ммоль/л	2,15–2,55	7	2,82 [2,51; 2,87]	10	3,46 [3,23; 3,73]	15	3,44 [2,99; 3,87]	30	3,23 [2,94; 3,68]	0,020	–
ПТГ, пг/мл	15–65	7	2150,0 [1845,0; 2371,0]	11	2146,0 [1370,0; 2829,0]	17	1333,0 [822,0; 1772,0]	34	653,0 [274,8; 1295,5]	< 0,001	p ₁₋₂ = 1,000 p ₁₋₃ = 0,117 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,289 p ₂₋₄ = 0,002 p ₃₋₄ = 0,046
P, ммоль/л	0,74–1,52	7	1,55 [1,27; 2,08]	9	1,07 [1,00; 1,18]	14	0,74 [0,66; 0,81]	28	0,71 [0,61; 0,88]	< 0,001	p ₁₋₂ = 0,013 p ₁₋₃ = 0,008 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,435 p ₂₋₄ = 0,025 p ₃₋₄ = 1,000
ЩФ, Ед/л	40–150	5	597; 636; 1485; 454; 179	9	234 [194; 714]	14	226 [120; 465]	20	224 [86; 456]	0,285	–
Примечание – пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $P_0 = 0,05/6 = 0,008$											

Ион. кальций статистически значимо был выше у пациентов с ХБП С4-С5 по сравнению с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² ($p = 0,021$); уровень иПТГ статистически значимо ниже при рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² по сравнению с больными с более низкой рСКФ ($p < 0,005$); уровень фосфора среди лиц с ХБПС5Д статистически значимо выше по сравнению с остальными ($p < 0,05$), у пациентов с ХБП С4-С5 уровень фосфора также выше, чем у больных с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² ($p < 0,05$).

3.2.2 Топические характеристики карцином ОЩЖ

По результатам анализа медицинской документации, у 81/85 (95,3%) пациентов имелись данные о визуализирующих методах исследования на дооперационном этапе, у 77/81 (95%; 95%-й ДИ 88–99%) пациентов выявлены объемные образования ОЩЖ. У 3/81 (3,7%) пациентов по данным УЗИ подозревался узловой зоб, у 1 пациента образование было расценено как опухоль мягких тканей шеи.

Среди пациентов ($n = 77$), у которых визуализировались образования ОЩЖ, у 23/77 (30%; 95%-й ДИ 20–41%) в качестве метода топической диагностики проведено только УЗИ, у 10/23 из них (43,5%) дополнялось ТАБ с цитологическим описанием и только у 3/23 (13%) – смывом на ПТГ.

46/77 (59,7%; 95%-й ДИ 48–71%) пациентам с целью поиска образования ОЩЖ использовались два топических метода диагностики: 29/46 – УЗИ и планарная сцинтиграфия (у 1 из них по данным УЗИ образование ОЩЖ не визуализировалось, у остальных – данные были конкордантными), 14/46 – УЗИ и МСКТ органов шеи (у 1 из них по данным МСКТ образование ОЩЖ не визуализировалось), 2/46 – УЗИ и ПЭТ-КТ, 1/46 – УЗИ и МРТ.

Для уточнения локализации образования ОЩЖ 8/77 (10,4%; 95%-й ДИ 5–19%) пациентам проведено три визуализирующих исследования: 5/8 – УЗИ + планарная сцинтиграфия + МСКТ органов шеи, 2/8 – УЗИ + планарная сцинтиграфия + ПЭТ-КТ, 1/8 – УЗИ + сцинтиграфия + МРТ. Данные УЗ-характеристик карцином ОЩЖ представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – УЗ-характеристика карцином ОЩЖ

УЗ-признак		<i>n</i>	<i>n</i> (%)
Эхогенность	Гипоэхогенное	62	61 (98,4%)
	Изоэхогенное		1 (1,6%)
Структура	Однородная	28	2 (7,1%)
	Неоднородная		26 (92,9%)
Контур	Четкие	48	35 (72,9%)
	Нечеткие		13 (27,1%)
Кальцинаты	Наличие	36	11 (30,6%)
	Отсутствие		25 (69,4%)

Всего ТАБ образования проводилась 30/81 (37%; 95%-й ДИ 27–48%) пациентам, из них с цитологическим описанием у 28/30 (93%), смыв на ПТГ только у 12/30 (40%). В 11/28 случаев результаты цитологического исследования интерпретированы как Bethesda II, в 5/28 – подозрение на новообразование ОЩЖ (с учетом смыва на ПТГ), в 4/28 – Bethesda IV, в 4/28 – Bethesda V, в 2/28 – Bethesda VI, а также 2/28 – Bethesda I.

Локализация и частоты поражения различных ОЩЖ на основании данных предоперационной визуализации и морфологического исследования представлены на Рисунке 8. Медиана наибольшего диаметра образования ОЩЖ по данным УЗИ ($n = 81$) составила 33 мм [25; 40], объема образования ОЩЖ – 6,7 см³ [3,6; 14,8], максимальный размер – 68 мм (конгломерат), минимальный – 12 мм.

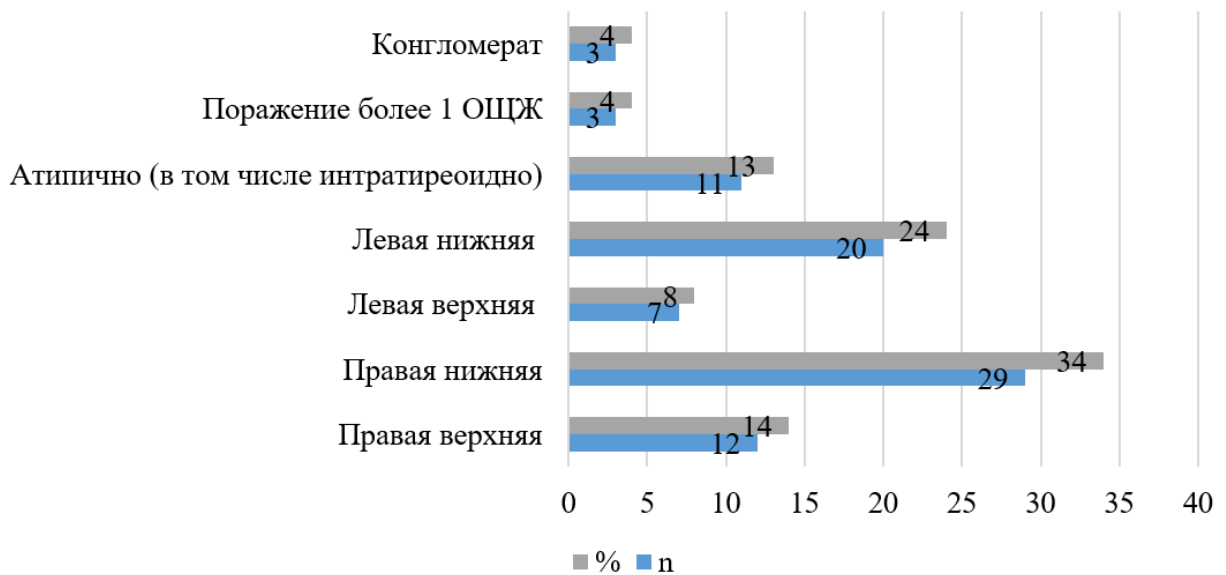


Рисунок 8 – Локализация опухолей ОЩЖ ($n = 85$)

3.2.3 Хирургическое лечение

Селективная ПТЭ проведена 39/84 (46%; 95%-й ДИ 35–58%) пациентам, резекция «*en bloc*» 40/84 (48%; 95%-й ДИ 36–59%) и другой объем расширенного оперативного вмешательства (к примеру, ПТЭ с резекцией полюса ЩЖ) 5/84 (6%). В 58/85 случаев (68%) хирургическое лечение проведено в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, в 9 случаях – в других специализированных центрах (7/68 случаев – в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, в 1/68 – в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, в 1/68 – в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). Остальные пациенты были прооперированы по месту жительства.

В раннем послеоперационном периоде снижение уровня ПТГ более чем на 50% от исходного отмечалось у 78/85 (92%). Среди них у 24/58 (41,3%) пациентов развилась гипокальциемия: медиана концентрации Са общ. через сутки – 1,99 ммоль/л [1,81; 2,03], Са ион. – 0,99 ммоль/л [0,92; 1,03].

Персистенция заболевания отмечена у 5 пациентов (5,9%; 95%-й ДИ 1,9–13,2%). В одном случае причиной персистенции ППТ являлась инфильтрация опухолевой ткани плечевого створа в области слияния общей сонной и подключичной артерий, а также интимное прилегание опухоли к боковой поверхности трахеи с переходом на заднюю поверхность, что не позволило выполнить удаление всей опухолевой массы, потребовалось протезирование плечевого створа. В двух случаях выявлены отдаленные метастазы (в легких; в дужке Th6 позвонка), еще в двух отмечалась выраженная инфильтрация опухолью окружающих органов и жировой клетчатки с сохранением остаточной опухолевой ткани после хирургического лечения, с вовлечением регионарных лимфатических узлов.

3.2.4 Морфологическое и ИГХ исследование

Нами проанализированы морфологические критерии и ИГХ характеристики, на основании которых при оценке первичной опухоли устанавливался диагноз карциномы ОЩЖ (Таблица 11). Необходимо отметить, что у 30/68 пациентов (44%; 95%-й ДИ 32–57%) индекс пролиферативной активности Ki-67 превышал 5%, а полная потеря ядерной экспрессии парафибромина отмечена у 15/46 (33%; 95%-й ДИ 20–48%) пациентов. Сочетание с папиллярным раком ЩЖ было выявлено у 7/85 (8,2%)

Таблица 11 – Морфологические критерии рака ОЩЖ и ИГХ характеристика образований

Характеристика		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (% , 95%-й ДИ)
Морфологические критерии			
Капсулярная инвазия		76	60 (79%, 68–87)
Сосудистая инвазия		82	64 (78%, 68–86)
Инвазия в окружающую жировую клетчатку		80	48 (60%, 48–71)
Инвазия в окружающие органы	Инвазия в щитовидную железу (T2)	78	22 (28%, 19–40)
	Инвазия в окружающие органы и ткани (T3)	80	8 (10%, 4–19)
	Инвазия в крупные кровеносные сосуды или позвоночник (T4)	79	3 (4%, 1–11)
Положительный лимфатический статус		71	5 (7%, 2–19)
ИГХ-характеристика			
Ki-67 (%)		68	5 [3; 10]
Экспрессия парафибромина	есть	46	27 (59%, 43–73)
	утрата		15 (33%, 20–48)
	очагово		4 (9%, 2–21)
Экспрессия ПТГ	слабая	65	4 (6%, 2–15)
	умеренная		24 (37%, 25–50)
	выраженная		37 (57%, 44–69)

У 14/85 (16,5%) пациентов диагноз был пересмотрен в сторону карциномы ОЩЖ по результатам ИГХ-исследования/пересмотра гистологических препаратов после развития рецидива/выявления метастазов: в 7/14 случаев исходный морфологический диагноз – аденома ОЩЖ, в 6/14 случаев – АО ОЩЖ, в 1 случае – опухоль неизвестной этиологии (дифференцировать между злокачественным поражением ЩЖ и ОЩЖ).

Критериями пересмотра диагноза в сторону рака ОЩЖ являлись выявление достоверных морфологических признаков инвазивного роста согласно классификации опухолей эндокринных органов ВОЗ 2017/2022 гг., подтверждение метастатических очагов.

3.2.5 Генетическое исследование

По результатам генетического исследования герминальная мутация в гене *CDC73* выявлена у 6/49 пациентов (12,2%; 95%-й ДИ 5–25%): подробные данные по 5 пациентам представлены в Таблице 10, у одного пациента подробное описание отсутствовало. У 3 пациентов обнаружены мутации гена *MEN1* (у двух – патогенные варианты). Мутации в гене *RET* с неясным клиническим значением идентифицированы у 3 пациентов. Также у одной пациентки выявлены мутации в генах *MET* и *CDKN1C* неясного клинического значения (описание клинического случая № 1). Исследование ткани опухолей для выявления соматических мутаций не проводилось. Доброкачественные и вероятно доброкачественные варианты не учитывались. Результаты генетического исследования и выявленные мутации представлены в Таблице 12.

У 32 пациентов имелись результаты ИГХ-анализа с антителами к парафибромину и генетического исследования: у 8 пациентов отмечена полная утрата ядерной экспрессии парафибромина в ткани опухоли, среди которых у 3 подтверждена герминальная мутация в гене *CDC73*.

Клинический случай № 1

Пациентка Б., 70 лет, длительно наблюдалась по поводу МКБ (в анамнезе трансуретральная резекция мочеочника в связи с обструкцией крупным конкрементом в 39 лет, лапароскопическая литотрипсия в 66 лет). С 2002 г. проходила регулярное обследование по поводу одноузлового правостороннего зоба. Со слов, при УЗИ отмечался постепенный рост узлового образования, в 2018 г. его размеры составляли 26×24 мм. По данным сцинтиграфии от марта 2018 г. (радиофармпрепарат [РФП] не указан): подозрение на гиперфункциональную паратиреоидную ткань внизу справа. Тогда же впервые отмечено повышение уровня иПТГ до 423 пг/мл, дефицит 25(ОН) витамина D – 14,26 нг/мл, показатели кальциемии не определялись.

Таблица 12 – Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с карциномами ОЦЖ

Пациент	Пол	Возраст диагностики карциномы ОЦЖ	Ген	Экзон	Положение в кДНК	Замена аминокислоты	Зиготность	Транскрипт	Тип варианта ¹	Описание в литературе	Статус ПГПТ	Наследственность
Б.В.	ж	47	<i>MEN1</i>	9	c.1308G>A	p.Trp436Ter	Het	NM_130799.2	П	[209]	Ремиссия (время наблюдения 78 месяцев)	Аналогичная мутация у дочери (24 года)
			<i>RET</i>	4	c.736C>T	p.His246Tyr	Het	NM_020975.6	ВУС	не описан		
Б.Т.	ж	66	<i>MET</i>	2	c.868T>C	p.(Ser290Pro)	Het	NM_000245.4	ВУС	не описан	Рецидив (через 36 мес)	Не отягощена
			<i>CDKN1C</i>	2	c.722C>T	p.(Ala241Val)	Het	NM_01122630.2	ВУС	не описан		
Н.А.	м	39	<i>SDHC</i>	5	c.386G>A	p.Trp129Ter	Het	NM_003001.5	П	[210–213]	Ремиссия (время наблюдения 106 мес)	НД
			<i>AIP</i>	4	c.489C>G	p.(Tyr163Ter)	Het	NM_003977.4	ВП	не описан		
Ч.С.	м	57	<i>RET</i>	19	c.3052C>T	p.(Leu1018Phe)	Het	NM_020975.6	ВУС	не описан	Ремиссия (время наблюдения 56 мес)	Не отягощена
			<i>CYP24A1</i>	1	c.37G>A	p.(Ala13Thr)	Het	NM_000782.5	ВУС	не описан		
Ш.Е.	ж	49	<i>SDHA</i>	7	c.781C>T	p.(Arg261Cys)	Het	NM_004168.4	ВУС	не описан	Ремиссия (время наблюдения 16 мес)	НД
Х.А.	ж	46	<i>RET</i>	9	c.1681A>T	p.(Ser561Cys)	Het	NM_020975.6	ВУС	не описан	Ремиссия (время наблюдения 7 мес)	НД
Н.Н.	ж	37	<i>MEN1</i>	4	c.658T>C	p.(Trp220Arg)	Het	NM_130799.2	П	[208; 214]	Ремиссия (время наблюдения 24 мес)	Аналогичная мутация у дочери (15 лет) и сына (12 лет)
Пациенты, ранее описанные в работе Крушиновой Ю. А. [215]												
В.Н.	ж	49	<i>MEN1</i>	4	c.658T>C	p.(Trp220Arg)	Het	NM_001370260.2	ВУС	[216; 217; 208]	Рецидив (через 69 мес)	НД
М.С.	ж	24	<i>CDC73</i>	4	c.355C>T	p.Q119X	Нон-сенс	-	П		Рецидив (через 15 мес)	У матери аналогичная мутация (55 лет)
Ц.Е.	ж	38	<i>CDC73</i>	7	c.700C>T	p.(Arg234Ter)	Het	NM_024529.5	П	[218; 219]	Рецидив (через 10 мес)	У сына аналогичная мутация (23 года)
Пациенты, ранее описанные в работе Мамедовой Е.О. [220]												
А.Ю.	ж	26	<i>CDC73</i>	3	c.271C>T	p.Arg91*	Нон-сенс	-	-	[218; 221]	Рецидив (через 1 мес)	НД
П.М.	ж	28	<i>CDC73</i>	6	c.496C>T	p.Gln166*	Нон-сенс	-	-	Не описана	Рецидив (через 72 мес)	НД
К.Д.	м	22	<i>CDC73</i>	7	c.685A>T	p.Arg229*	Нон-сенс	-	-	Не описана	Ремиссия (время наблюдения 120 мес)	Не отягощена
<i>Примечание</i> ¹ – Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) [222]; П – патогенный; ВП – вероятно патогенный; ВУС – вариант неясного клинического значения; Het – гетерозиготный; Hom – гомозиготный												

В феврале 2019 г. (66 лет) в связи с возникновением болей в суставах и костях, а также выраженной слабостью, госпитализирована в эндокринологическое отделение по месту жительства, где был установлен диагноз ПППТ: ПТГ 496 пг/мл (15–65), кальций общ. 3,43 ммоль/л (2,15–2,55), кальций ион. 1,88 ммоль/л (1,03–1,29), суточная гиперкальциурия 11,0 ммоль/сутки (2,5–8), 25(ОН) витамин D 17,44 нг/мл. При оценке тиреоидного статуса – эутиреоз (ТТГ 1,4 мМЕ/л), кальцитонин 5,2 пг/мл. По данным УЗИ в местах типичного расположения ОЩЖ не визуализировались. Выполнялась ТАБ узлового образования правой доли ЩЖ, которое было расценено как Bethesda V, смыв на ПТГ не исследовался.

В октябре 2019 г. пациентка госпитализирована в отделение патологии ОЩЖ и нарушений минерального обмена ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Показатели фосфорно-кальциевого обмена были сопоставимы с результатами предыдущих исследований: ПТГ 521,8 пг/мл (15–65), альбумин-скорр. кальций 3,26 ммоль/л (2,15–2,55), гипофосфатемия – 0,68 ммоль/л (0,74–1,52). С целью контроля гиперкальциемии и профилактики развития гиперкальциемического криза был назначен цинакальцет 60 мг/сутки в сочетании с инфузионной терапией. Проведен скрининг осложнений ПППТ. Фильтрационная функция почек была удовлетворительной (рСКФ по СКД–ЕРІ 78 мл/мин/1,73 м²). По данным КТ и УЗИ почек визуализированы множественные конкременты левой почки с ее гидронефротической трансформацией (в лоханке корралловидный конкремент р. 28×18×19 мм и около 12 конкрементов в чашечке р. от 2 до 12 мм). Согласно проведенной рентгеновской денситометрии снижение МПК в поясничном отделе позвоночника и в левой лучевой кости составили -4,0 SD и -5,5 SD по Т-критерию соответственно.

В рамках топической диагностики выполнено УЗИ и МРТ: выявлено образование с четкими контурами, пониженной эхогенности в проекции правой нижней ОЩЖ р. 31×29×27 мм, без признаков ограничения диффузии на DWI (diffusion weight imaging / диффузионно-взвешенная МРТ). Проведено удаление опухоли единым блоком с ипсилатеральной долей ЩЖ, центральной лимфаденэктомией (en bloc резекция): при интраоперационной ревизии шеи, у нижнего полюса правой доли ЩЖ визуализировано образование, р. 4,5×3,5×2,5 см, инфильтрирующее окружающие ткани, мышцы, без четкой границы с ЩЖ. По результатам гистологического исследования: верифицирована интратиреоидная карцинома ОЩЖ (Рисунок 9).

Дополнительно проведено ИГХ-исследование, при котором определялась диффузная экспрессия ПТГ, Ki-67 не превышал 1,5% (Рисунок 10 А, Б). На 1-е сутки после операции – ПТГ 2,21 пг/мл (15–65), кальций общий 2,42 ммоль/л (2,15–2,55), кальций ион. 1,25 ммоль/л (1,03–1,29), назначался альфакальцидол 2 мкг/сутки, кальция карбонат 1000 мг/сутки. Через несколько месяцев пациентка самостоятельно отменила терапию. Дальнейший контроль фосфорно-кальциевого обмена не проводился.

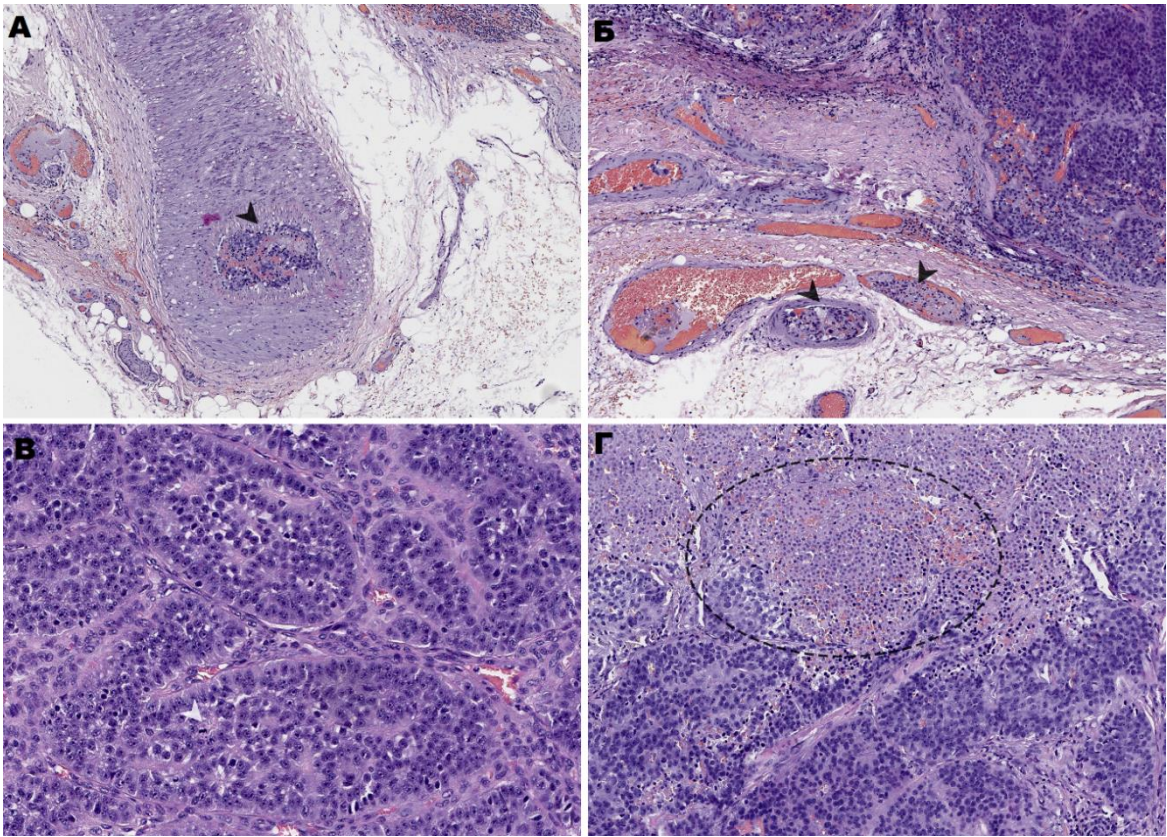


Рисунок 9 – Карцинома ОЦЖ (Г-Э х400) из крупных клеток с умеренным полиморфизмом ядер, формирующие солидно-альвеолярные структуры с фиброзированной стромой, признаками инвазии в сосуды капсулы и жировой клетчатки (А, Б), атипичными митозами (В) и очагами некроза (Г); лимфатические узлы без признаков метастатического поражения

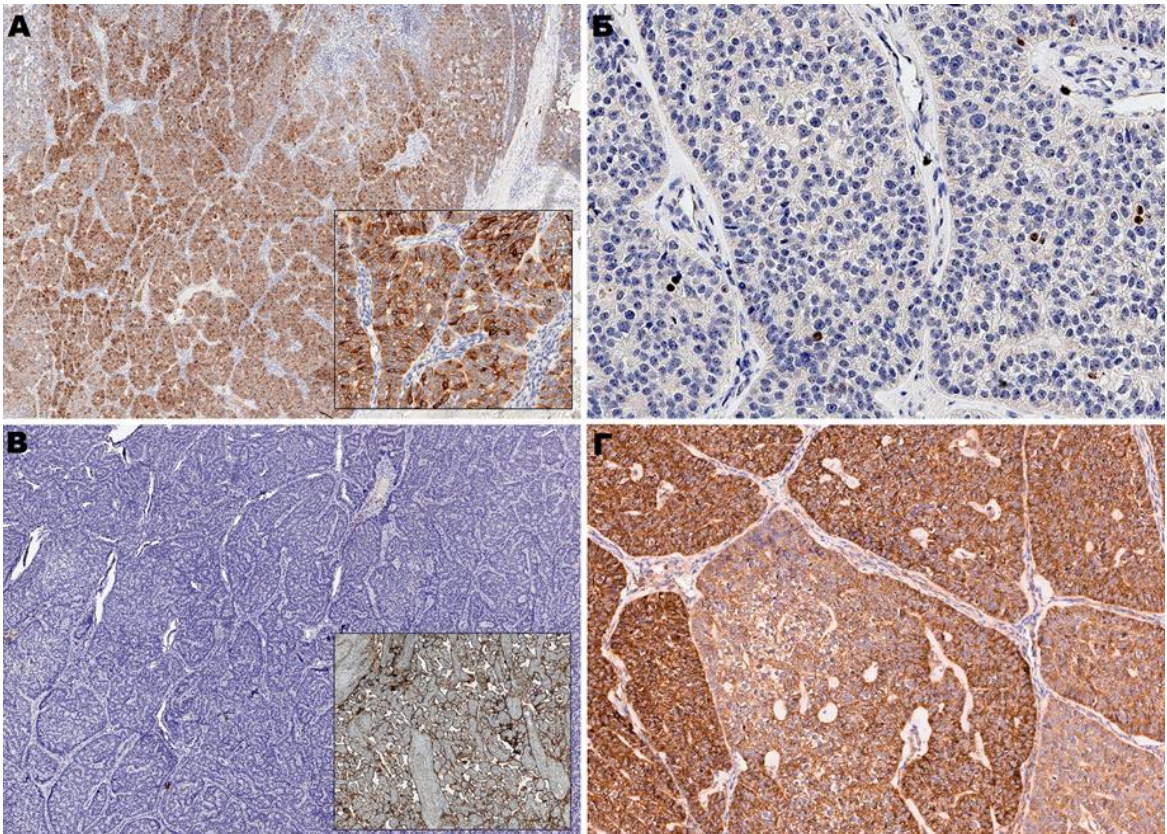


Рисунок 10 – ИГХ: (А) диффузная экспрессия ПТГ; (Б) Ki-67 1.5%; (В) отсутствие экспрессии PD-L1 (внешний контроль – плацента); (Г) выраженная диффузная экспрессия VEGF

В 2021 г. зафиксировано повышение общего кальция до 3 ммоль/л. Пациентка была поставлена на учет в онкодиспансере по месту жительства, при этом на дальнейшее дообследование не направлялась. Согласно лабораторным данным от октября 2022 г.: кальций общий 3,87 ммоль/л (2,2–2,55), ПТГ 500 пг/мл (16–65), ТТГ 1,53 мкМЕ/мл, 25(ОН) витамин D 16,6 нг/мл.

С февраля 2023 г. стала отмечать ухудшение общего самочувствия, появились жалобы на осиплость голоса, неприятные ощущения при глотании, усиление болей в суставах, пояснице, мышцах. При сцинтиграфии ОЩЖ с технетрилом определялись два очага патологической фиксации, округлой формы, до 10 мм в диаметре в проекции ЩЖ.

В июле 2023 г. (70 лет) повторно госпитализирована в отделении патологии ОЩЖ и нарушений минерального обмена, подтвержден рецидив ПГПТ: повышение ПТГ до 1148 пг/мл (15–65), выраженная гиперкальциемия до 4,04 ммоль/л по альбумин-скорр. кальцию, нормофосфатемия 0,96 ммоль/л (0,74–1,52), снижение рСКФ по СКD-EPI до 32 мл/мин/1,73м². С целью предупреждения гиперкальциемического криза выполнена инъекция деносумаба 60 мг (перенесла удовлетворительно), инициирован прием кальцимитетика (цинакальцет 60 мг в сутки с последующей титрацией до 90 мг), инфузионная терапия физиологическим раствором. На 7-е сутки наблюдалось снижение альбумин-скорр. кальция до 2,9 ммоль/л (динамика кальциемии на фоне комбинированной терапии представлена на Рисунке 11), повышение рСКФ по СКD-EPI до 41 мл/мин/1,73м².

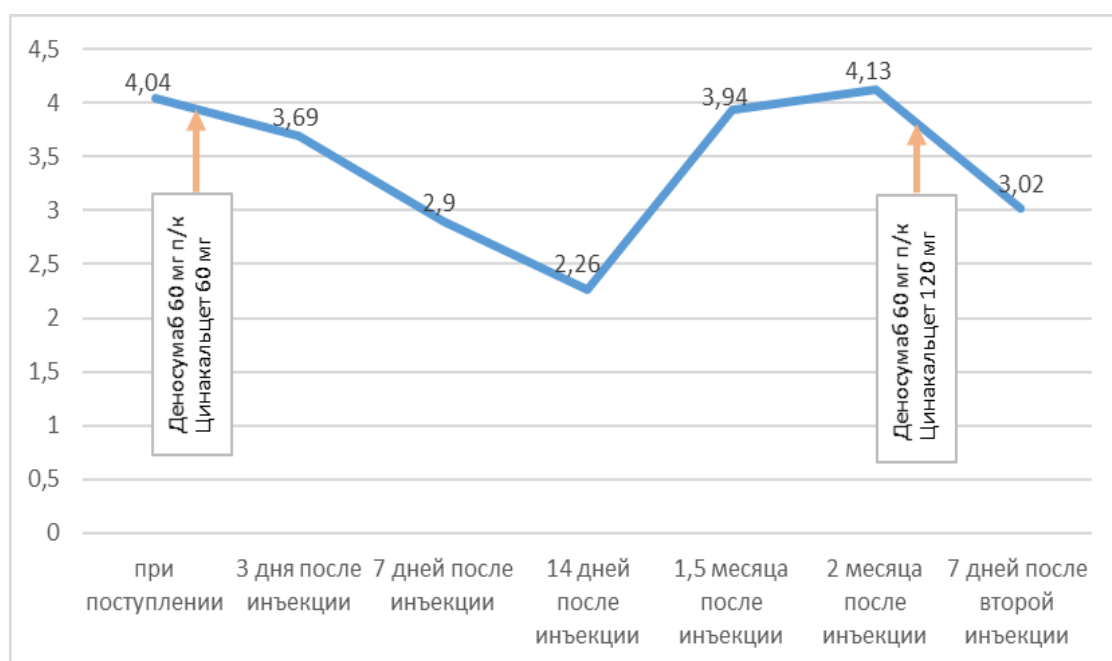


Рисунок 11 – Динамика альбумин-скорр. кальция, ммоль/л (2,15–2,55) с июля по октябрь 2023 г.

При МСКТ с контрастированием выявлены признаки двустороннего нефролитиаза (р. 3,5 мм справа и 8 мм слева), пиелокаликоектазии справа до 17 мм, уретероектазии слева до 9,5 мм. По данным рентгеновской денситометрии – снижение МПК в поясничном отделе позвоночника составило до -3,8 SD (в 2022 г. -2,7 SD), в бедренной кости до -2,1 SD (от 2022 г. -1,9 SD), лучевой кости до -5,9 SD по Т-критерию. По результатам рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции выявлены компрессионные переломы Th 7-9 (до 28%), начальные компрессии Th 10-11, L2 (до 17%). Кроме того, отмечено значимое повышение маркеров костного ремоделирования: щелочная фосфатаза – 463 Ед/л (40–150), С-концевой телопептид коллагена 1-го типа – 5,02 нг/мл (0,3–1,1), остеокальцин – 300 нг/мл (15–46). В рамках топической диагностики выполнено УЗИ органов шеи: визуализировано гипоэхогенная зона без четких контуров р. 0,3×0,3×0,3 см (EUTIRADS 5) в верхнем сегменте левой доли ЩЖ и гипоэхогенное образование р. 0,6×0,5×0,5 см за нижним сегментом левой доли ЩЖ, что соотносилось с результатами сцинтиграфии и МСКТ органов шеи с к/у (Рисунок 12 А, Б).

С целью поиска вторичных очагов проведено МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости с забрюшинным пространством с к/у, определены множественные очаговые образования в обоих легких р. до 16 мм. По данным ПЭТ-КТ всего тела ¹¹С-холином также отмечались, множественные разнокалиберные солидные очаги в обоих лёгких (в S9 правого легкого размерами до 16×17 мм с гиперфиксацией РФП, SUVmax = 2,96, в S6 левого лёгкого размерами до 11×10 мм, SUVmax = 1,93) (Рисунок 12 В–Е).

В сентябре 2023 г. проведено секвенирование панели «Эндом» (более 200 генов): в гене *MET* (NM 000245.4) во 2-м экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr7:116699952T>C, с.868T>C) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене р.(Ser290Pro) с глубиной покрытия 212х, а также в гене *CDKN1C* (NM 001122630.2) во 2-м экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr11:2884735G>A, с.722C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене р.(Ala241Val) с глубиной покрытия 58х. По совокупности сведений, найденные мутации были расценены как варианты с неопределенной клинической значимостью.

Следующая госпитализация в ОПОЩЖ и НМО в октябре 2023 г., где в ходе обследования наблюдалась отрицательная динамика в виде нарастания уровня ПТГ до 1718 пг/мл (15–65) и гиперкальциемии по альбумин-скорр. кальцию – 4,13 ммоль/л (2,15–2,55) (Рисунок 10), снижения рСКФ по СКД-ЕРІ до 27 мл/мин/1,73м².

По решению врачебной комиссии 10.10.2023 выполнена повторная инъекция деносумаба 60 мг подкожно, помимо этого проводилась инфузионная терапия 0,9%-м р-ром NaCl 800-1000

мл в сутки с форсированным диурезом (фуросемид 40 мг в сутки). На этом фоне отмечена положительная динамика в виде снижения альбумин-скорр. кальция до 3,02 ммоль/л (2,15–2,55), креатинина до 139,4 мкмоль/л на 7-е сутки (Рисунок 10).

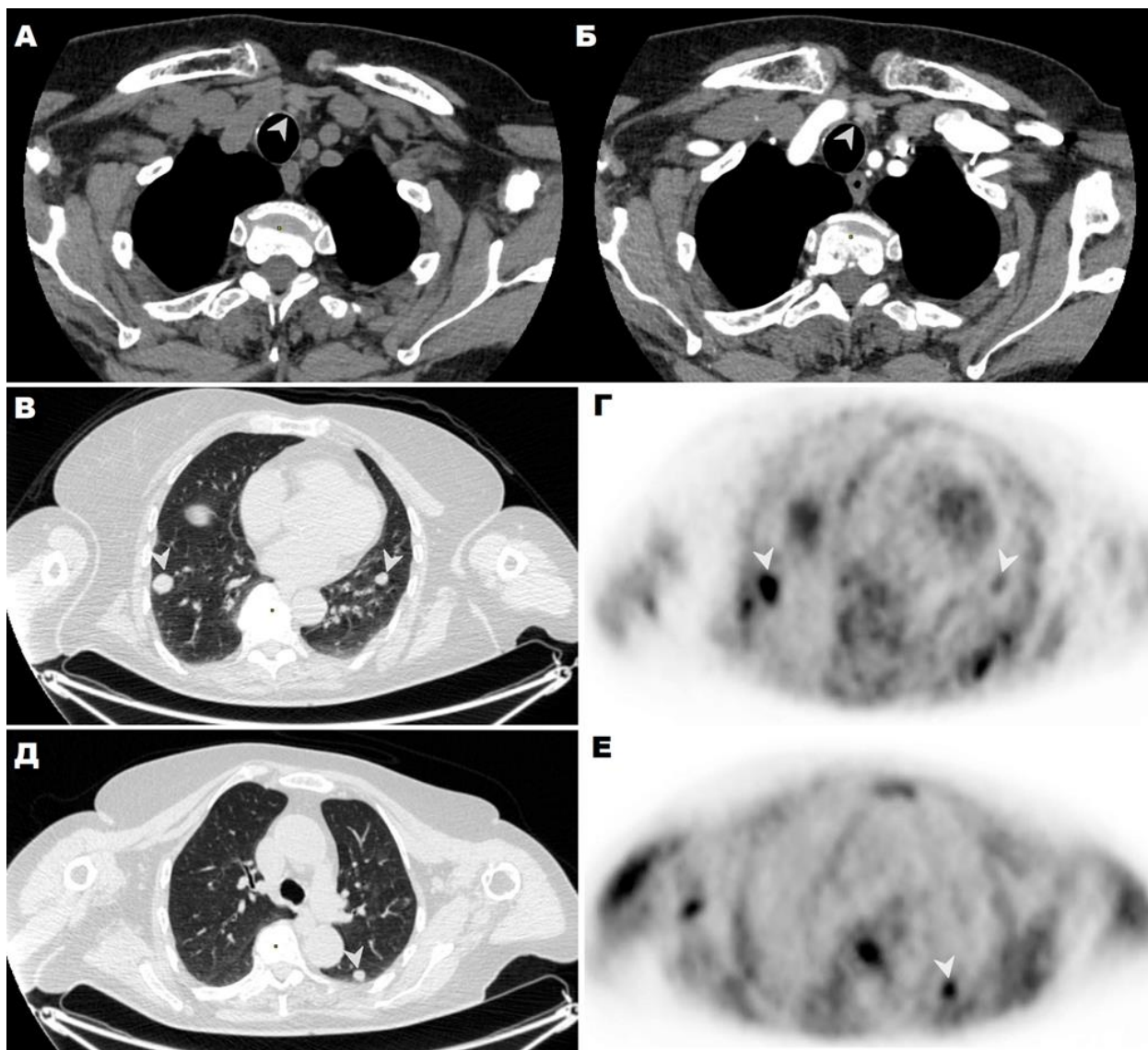


Рисунок 12 – МСКТ, нативная (А) и артериальная (Б) фазы контрастного усиления. Паратрахеально слева (→), по нижнему контуру левой доли щитовидной железы, определяется мягкотканная структура овальной формы с ровными четкими контурами, размерами 6×5×5 мм, плотностью 83 ед.Н в нативную фазу, в артериальную фазу 104 ед.Н, в венозную фазу 93 ед.Н. ПЭТ/КТ с ¹¹С холином. На КТ части (В, Д) исследования органов грудной полости визуализируются образования (→) вторичного характера (mts) в S9 правого и левого легкого (В, Г), в S6 левого легкого (Д, Е) с гиперфиксацией (→) РФП.

Проведен врачебный консилиум с участием онкологов. Учитывая отсутствие данных о прогрессировании метастатических очагов в легких по данным визуализирующих методов исследования за период более 3 месяцев, минимальные размеры локальных очагов в области шеи, резистентность метастатических очагов к радио- и химиотерапии по данным литературы, было рекомендовано продолжить симптоматическое лечение гиперкальциемии с помощью деносумаба 120

мг подкожно каждые 1–2 месяца, а также увеличение цинакальцета до 120 мг с последующей титрацией дозы при необходимости до максимальной – 90 мг 4 раза в сутки под контролем показателей кальций-фосфорного обмена.

Кроме того, было рекомендовано МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением через 2–3 месяца для оценки прогрессирования опухолевого процесса (RECIST) и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения. Дополнительно было проведено ИГХ-исследование первичной опухоли в рамках назначения таргетной терапии в перспективе: отмечено отсутствие экспрессии PDL1, диффузное окрашивание с антителами к VEGF (Рисунок 10 В, Г).

3.2.6 Общая и безрецидивная выживаемость пациентов с раком ОЦЖ, характеристика группы рецидива

Медиана наблюдения после первичного хирургического вмешательства в общей выборке составила – 36 месяцев [14; 57]. Рецидив возник у 19/80 пациентов (24%; 95%-й ДИ 15–35%), 10-летняя БРВ – 43%; 5-летняя БРВ – 64%, рецидив – у 16 человек (Рисунок 13).

Время до развития рецидива составило 26 месяцев [15; 47], медиана кальция общ. после первичного рецидива – 3,55 ммоль/л [3,21; 3,81]. У 16/19 (84%) пациентов выявлялись локальные метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 7/19 (36,8%) отдаленные метастатические очаги в легких, у 5/19 (26,3%) в костях, у 2/19 (10,5%) в печень, у 1/19 (5,3%) в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки. Время до достижения исходного максимального уровня кальция общ. после диагностики рецидива составило 14 месяцев [8; 42].

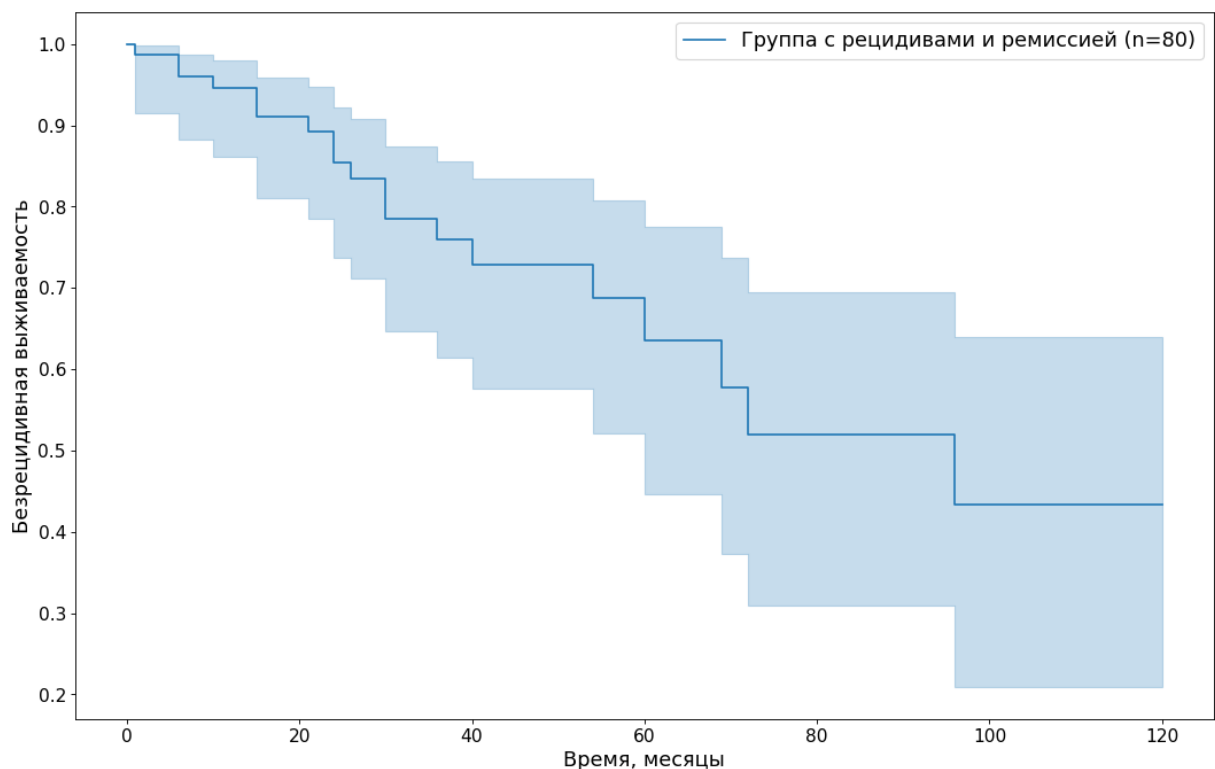


Рисунок 13 – БРВ пациентов с карциномой ОЦЖ (n = 80)

Повторное хирургическое вмешательство на органах шеи проведено 16/19 (84%) больным, из них ремиссия достигнута в 7/16 (44%) случаев. В оставшихся трех случаях (16%) повторное хирургическое вмешательство не проводилось ввиду диссеминированной формы карциномы ОЩЖ (отдаленные метастатические очаги) на момент диагностики рецидива. Ме общего количества операций по поводу заболевания составила – 2 [2; 3]. Среднее число операций в группе повторных хирургических вмешательств – 2,7, максимальное – 5.

С целью контроля гиперкальциемии у пациентов с рецидивом заболевания чаще всего назначался деносумаб – в 12/19 (63,2%) наблюдений, в дозах 60–120 мг, кратность варьировала от 1 раза в 28 дней до 1 раза в 6 месяцев (чаще в комбинации с кальцимитетиками).

В качестве монотерапии деносумаб применялся только в 2 случаях. Вторым по частоте назначения был цинакальцет – в 11/19 (57,9%) случаев, в дозе от 30 до 120 мг, большинство пациентов отмечали жалобы на тошноту, диспепсию при титрации более 60–90 мг в сутки. В 2 случаях цинакальцет использовался в качестве монотерапии. Парентеральные бисфосфонаты были назначены 7/19 (36,8%) пациентам.

Во всех наблюдениях, кроме одного, проводилась инфузия золедроновой кислоты 4–5 мг в/в капельно, и лишь в одном – ибандроновой кислота 3 мг в/в, в половине случаев терапия бисфосфонатами комбинировалась с цинакальцетом, в остальных – сменялась на деносумаб.

У 6/19 (31,6%) пациентов назначение гипокальциемической терапии позволило добиться нормокальциемии с помощью комбинированной терапии деносумабом и цинакальцетом.

Данные о снижении концентрации кальция общего сыворотки (не включая пациентов с нормализацией кальциемии) имелись у 5 пациентов (с 5,22 до 4,14; с 4,99 до 3,22; с 4,4 до 2,8; с 4,13 до 2,94; с 3,7 до 2,8 ммоль/л).

В качестве противоопухолевой терапии 6/19 пациентам назначалась таргетная терапия мультикиназными ингибиторами (сорафениб в дозе 400–800 мг в сутки, средняя продолжительность приема препарата составила 3–16 месяцев), в 2 случаях – дистанционная лучевая терапия, еще 2 больным – химиотерапия.

Стоит отметить, что в одном случае лучевая терапия на область шеи с бустерным облучением метастатических очагов позволила добиться нормокальциемии с последующим развитием гипокальциемии, что потребовало назначения активных метаболитов витамина D и препаратов кальция.

5/19 (26%) пациентов умерли в процессе наблюдения, время смерти с момента рецидива составило 12, 20, 33, 53 и 75 месяцев.

Выживаемость пациентов с рецидивом карциномы ОЩЖ представлена на Рисунке 14.

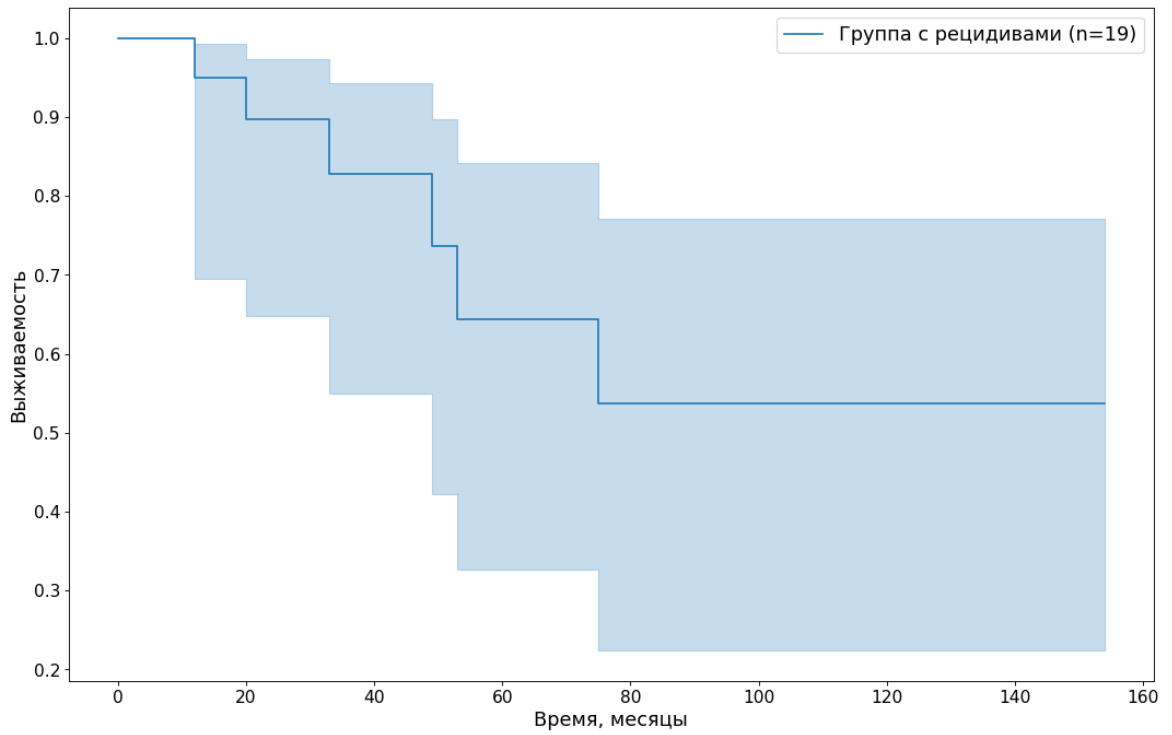


Рисунок 14 – Выживаемость пациентов с рецидивом карциномы ОЦЖ (n = 19)

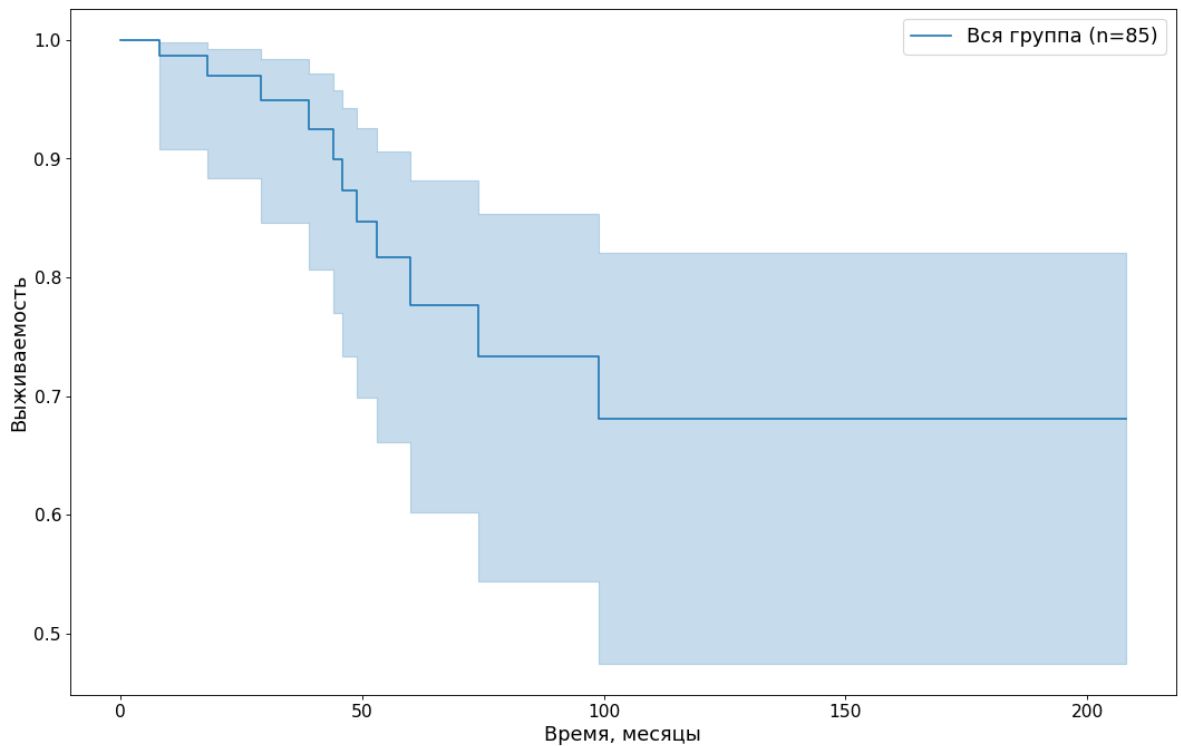


Рисунок 15 – Выживаемость пациентов с карциномой ОЦЖ

В общей выборке пациентов смерть наступила в 11 случаях, время до смерти от момента первичной операции – 46 мес [34; 57], возраст на момент смерти – 63 года [48; 69]. Пятилетняя ОВ составила 78%, десятилетняя – 68%.

3.3 Ассоциации клинических, лабораторно-инструментальных, генетических, морфологических и ИГХ характеристик с рецидивом рака ОЩЖ

На втором этапе исследования пациенты с подтверждённым раком ОЩЖ были разделены на 2 группы: ремиссия и рецидив ПГПТ (пациенты с персистенцией ($n = 5$) не включались). Показатели, отражающие клиническое течение ПГПТ, а также морфологические и ИГХ характеристики опухолей в обеих группах представлены в Таблицах 13 и 14, соответственно. Результаты анализа связи клинических, лабораторно-инструментальных характеристик до хирургического лечения ПТГ, генетических и морфологических данных, послеоперационных лабораторных показателей (из Таблиц 13 и 14) с развитием рецидива карциномы ОЩЖ с помощью лог-ранг теста представлены в Таблицах А.1 и А.2 (Приложение А).

Таблица 13 – Клиническая характеристика пациентов с ремиссией и рецидивом рака ОЩЖ

Признак		Ремиссия		Рецидив	
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
I		2	3	4	5
Пол	Мужской	61	16 (26%)	19	4 (21%)
	Женский		45 (74%)		15 (79%)
Возраст на момент постановки диагноза, лет		61	54 [44; 61]	19	54 [33; 60]
Минеральный обмен (до первичного хирургического лечения)					
Время наблюдения, мес		61	26 [12; 49]	19	74 [49; 109]
ПТГ, пг/мл (15-65)		57	1034,0 [358,4; 1772,0]	18	1011,5 [740,2; 1641,5]
Са общ., ммоль/л (2,15–2,55)		54	3,09 [2,84; 3,50]	17	3,74 [3,36; 4,10]
Са скорр., ммоль/л (2,15–2,55)		48	3,02 [2,82; 3,46]	14	3,62 [3,36; 4,13]
Са ион, ммоль/л (1,03–1,29)		39	1,54 [1,33; 1,66]	12	1,69 [1,55; 1,81]
Р, ммоль/л (0,74–1,5)		44	0,81 [0,68; 1,08]	14	0,71 [0,64; 0,91]
ЩФ, Ед/л (40–150)		35	213 [130; 616]	11	262 [182; 594]
Са в суточной моче, ммоль/сут (2,5-8)		15	9,90 [5,76; 12,82]	4	10,2; 2,08; 13,84; 9,42
Осложнения ПГПТ на момент манифестации заболевания					
Снижение СКФ менее 60		58	27 (47%)	19	9 (47%)
Гиперкальциемический криз		60	2 (3%)	19	4 (21%)
Нефролитиаз/нефрокальциноз		57	31 (54%)	19	15 (79%)
Остеопороз на момент постановки диагноза		56	33 (59%)	19	17 (89%)
Фиброзно-кистозный остеит		51	15 (29%)	16	10 (62%)
Язвенное поражение ЖКТ		51	5 (10%)	12	4 (33%)

Продолжение таблицы 13

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	
Данные предоперационной топической диагностики (УЗИ)					
Наибольший диаметр образования ОЩЖ, мм	61	34 [25; 42]	15	33 [31;35]	
Объем образования ОЩЖ, см ³	61	6,3 [3,0; 16,1]	15	8,3 [4,3; 11,3]	
Объем первичного оперативного лечения					
Объем хирургического лечения	Селективная ПТЭ	61	28 (46%)	19	10 (53%)
	En-bloc		28 (46%)		9 (47%)
	Другое		5 (8%)		0 (0%)
Лимфодиссекция	Не проводилась	61	52 (85%)	19	17 (89%)
	Центральная		9 (15%)		1 (5,3%)
	Боковая		0 (0%)		1 (5,3%)
Послеоперационные лабораторные показатели					
ПТГ через 15 минут, пг/мл	19	93,00 [42,56; 203,50]	4	130; 210; 140; 107	
Дельта ПТГ через 15 минут, %	19	91 [87; 92]	4	85; 92; 92; 90	
ПТГ через сутки, пг/мл	43	22,77 [14,48; 72,45]	7	12,28 [10,25; 21,50]	
Са общ. через сутки, ммоль/л	47	2,15 [2,00; 2,39]	8	2,37 [2,22; 2,42]	
Са ион. через сутки, ммоль/л	42	1,07 [0,99; 1,16]	5	1,25; 1,14; 1,57; 0,68; 1,23	
Лабораторные данные динамического наблюдения					
ПТГ через 6 месяцев, пг/мл	22	48,85 [33,00; 104,47]	6	166,00 [64,25; 363,00]	
Са общ. через 6 месяцев, ммоль/л	20	2,29 [2,21; 2,44]	5	2,41; 3,55; 3,17; 2,72; 2,29	
Са ион. через 6 месяцев, ммоль/л	11	1,10 [1,05; 1,23]	3	1,13; 1,6; 1,27	
Са скорр. через 6 месяцев, ммоль/л	15	2,20 [2,16; 2,29]	1	3,09	
ПТГ через 12 месяцев, пг/мл	23	48,96 [35,02; 71,50]	3	51; 65; 2170	
Са общ. через 12 месяцев, ммоль/л	24	2,34 [2,22; 2,44]	3	1,97; 2,27; 4,0	
Са ион. через 12 месяцев, ммоль/л	17	1,11 [1,07; 1,20]	2	0,94; 1,1	
Са скорр. через 12 месяцев, ммоль/л	16	2,23 [2,21; 2,30]	0	–	
Результаты генетического исследования					
Наличие герминальной мутации в гене <i>CDC73</i>	32	2 (6%)	13	4 (31%)	

Таблица 14 – Морфологическая и ИГХ характеристика пациентов с ремиссией и рецидивом рака ОЩЖ

Признак		Ремиссия		Рецидив	
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
Морфологическая критерии					
Капсулярная инвазия		56	44 (79%)	15	12 (80%)
Сосудистая инвазия		61	47 (77%)	16	13 (81%)
Инвазия в окружающую жировую клетчатку		60	32 (53%)	15	11 (73%)
Стадия pTNM по AJCC 2017	T1	60	43 (72%)	19	11 (58%)
	T2		15 (25%)		3 (16%)
	T3		2 (3%)		2 (11%)
	T4		0 (0%)		3 (16%)
Сочетание с ПРЦЖ		59	5 (8%)	18	1 (6%)
ИГХ-характеристика					
Ki-67%		48	5 [2; 8]	15	8 [5; 15]
Парафибромин	есть	31	20 (65%)	11	4 (36%)
	утрата		8 (26%)		7 (64%)
	очаговая		3 (10%)		0 (0%)
Экспрессия ПТГ	слабая	46	3 (7%)	14	1 (7%)
	умеренная		16 (35%)		7 (50%)
	выраженная		27 (59%)		6 (43%)

С учетом поправки Бонферрони ($P_0 = 0,05/50 = 0,001$), выявлена статистически значимая ассоциация с концентрацией общего кальция ($p < 0,001$). На уровне статистической тенденции выявлена ассоциация рецидива с уровнем кальция скорр. ($p = 0,002$), наличием нефролитиаза/ нефрокальциноза ($p = 0,021$), уровнем ПТГ через 6 месяцев после первичной операции ($p < 0,05$). Среди морфологических маркеров статистическая значимая ассоциация была выявлена для T4 стадии ($p < 0,001$) по классификации pTNM (AJCC 2017), взаимосвязь на уровне статистической тенденции – для наличия инвазии в окружающие органы (T3) ($p = 0,007$), экспрессии парафибромина в ткани опухоли ($p < 0,05$). Для данных параметров были построены графики функции выживаемости с помощью метода Каплана – Майера. При анализе доли рецидивов у пациентов в зависимости от уровней общего (рисунок 16) и альбумин-скорр. кальция (Рисунок 17) наблюдается, что рецидивы регистрируются только среди пациентов с высокими концентрациями данного показателя. При этом отмечается низкая 10-летняя БРВ – 21% (рецидив был у 17 пациентов) и 29% (рецидив был у 14 пациентов) у пациентов с уровнями выше медианы для общ. кальция $\geq 3,3$ ммоль/л и альбумин-скорр. кальция $\geq 3,22$ ммоль/л соответственно. 5-летняя БРВ составила 100% (95%-й ДИ 100–100%) при концентрации дооперационного кальция общ. $< 3,3$, а у пациентов с кальцием общ. $\geq 3,3$ – 44% (95%-й ДИ 23–64%). У больных с наличием (15/44, 33%) и отсутствием (4/30, 13%) нефролитиаза/нефрокальциноза наблюдается расхождение функций БРВ, начиная с 3 лет наблюдения после ПТЭ (Рисунок 18).

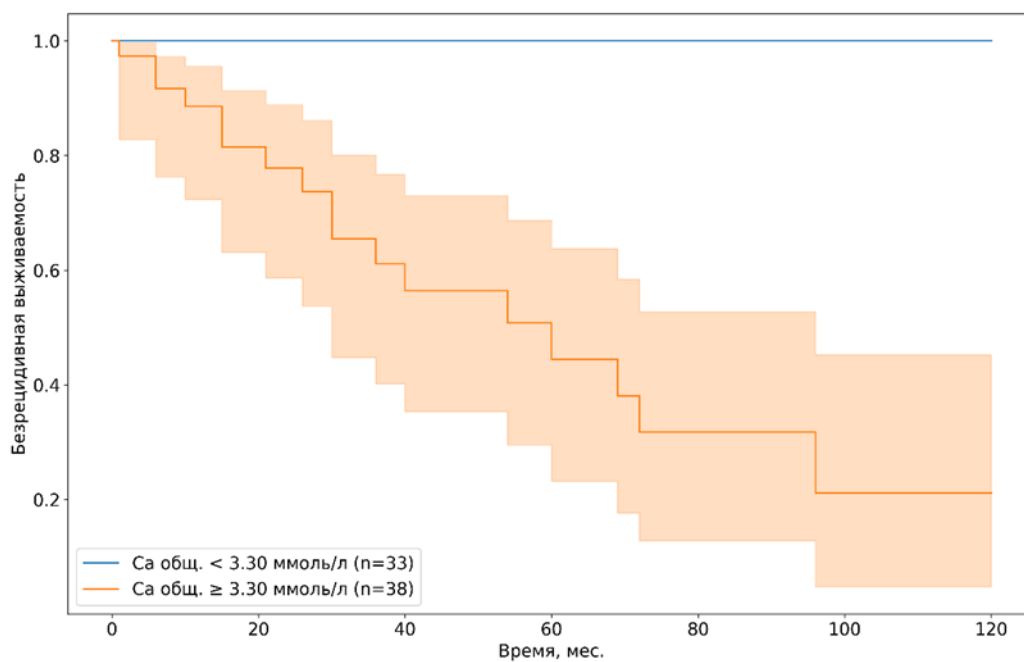


Рисунок 16 – БРВ пациентов с карциномой ОЦЖ в зависимости от уровня общ. кальция

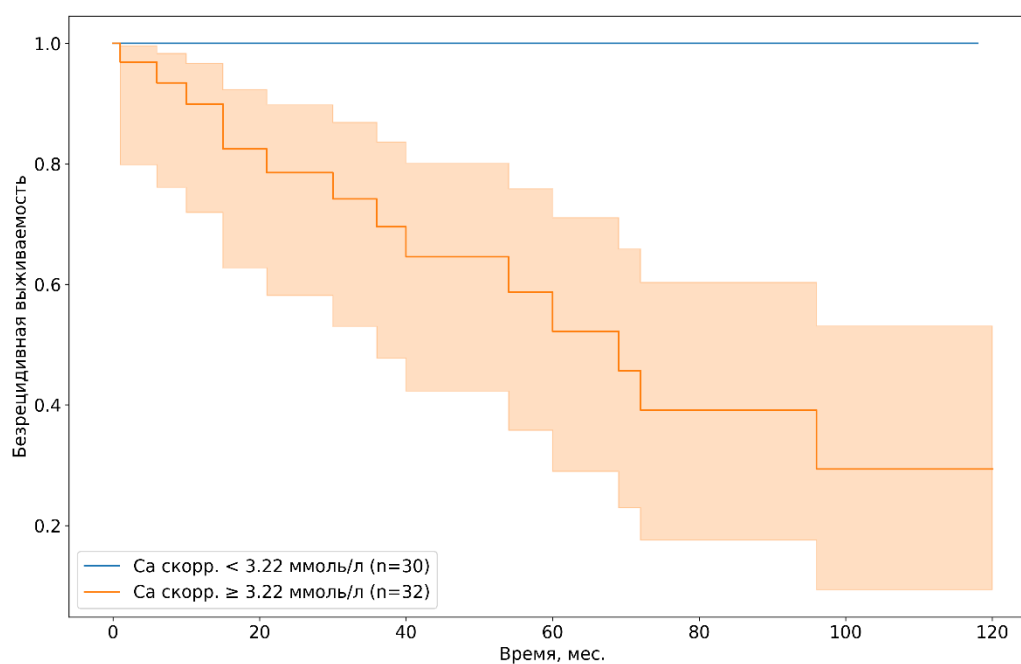


Рисунок 17 – БРВ пациентов с карциномой ОЦЖ в зависимости от уровня альбумин-скорр. кальция

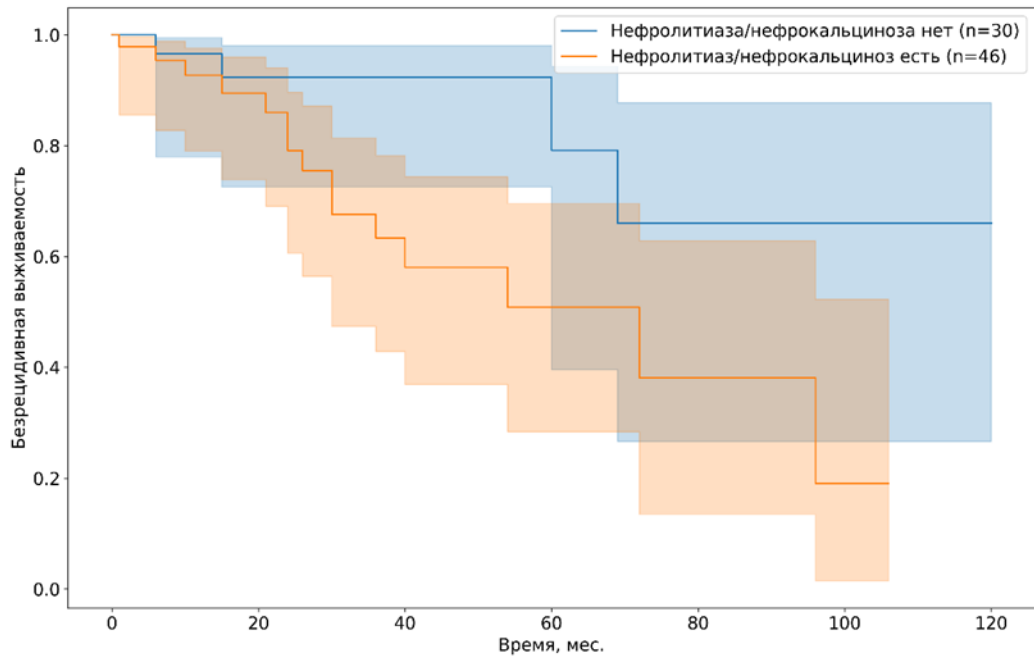


Рисунок 18 – БРВ пациентов с карциномой ОЦЖ в зависимости от наличия нефролнтияза/нфрокальцноза

Через 2 года после ПТЭ наблюдается увеличение частоты рецидивов у пациентов с потерей ядерной экспрессии парафибромина в ткани опухоли (Рисунок 19), при этом 5-летняя БРВ при сохранной экспрессии парафибромина составила 76% (95%-й ДИ 33–93%), при полной утрате – 36% (95%-й ДИ 9–65%), при очаговой экспрессии – 100% (95%-й ДИ 100–100%).

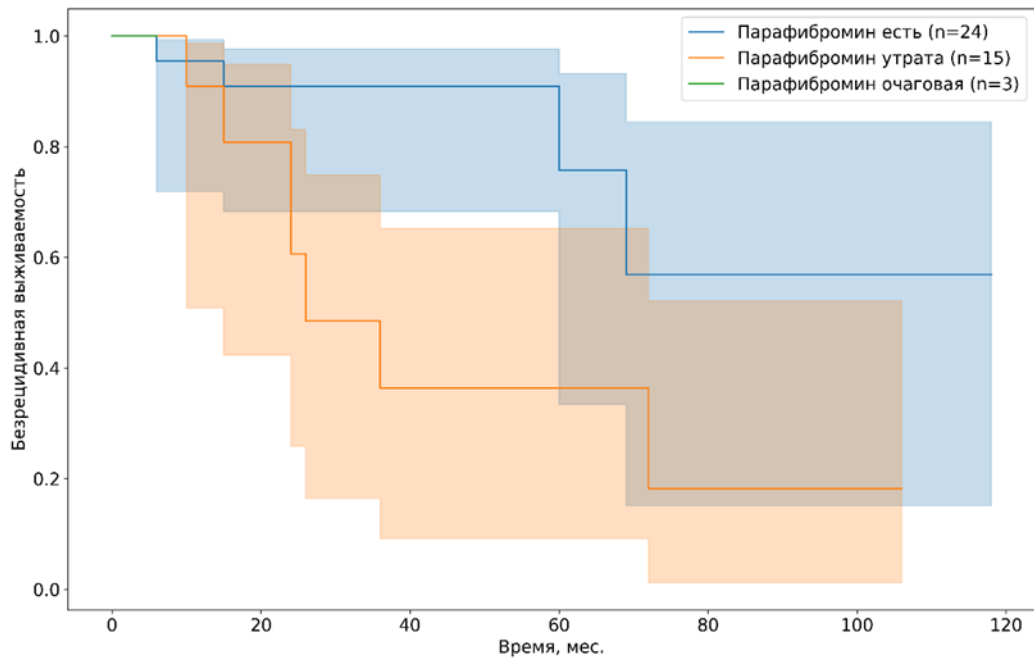


Рисунок 19 – БРВ пациентов с карциномой ОЦЖ в зависимости от экспрессии парафибромина в опухоли

На Рисунке 20 продемонстрировано увеличение частоты рецидивов через полгода после операции при наличии инвазии в окружающие органы. Рецидивы у обследованных со стадиями T3, T4 наблюдаются в первые 2 года, а со стадией T2 в первые 6 лет, в то время как 10-летняя БРВ у пациентов со стадией T1 составила 52%. 5-летняя БРВ при T1 стадии (pTNM) – 69% (95%-й ДИ 46–84%), T2 – 73% (95%-й ДИ 24–93%), T3 – 38% (95%-й ДИ 1–81%), T4 – 0% (95%-й ДИ 0–0%).

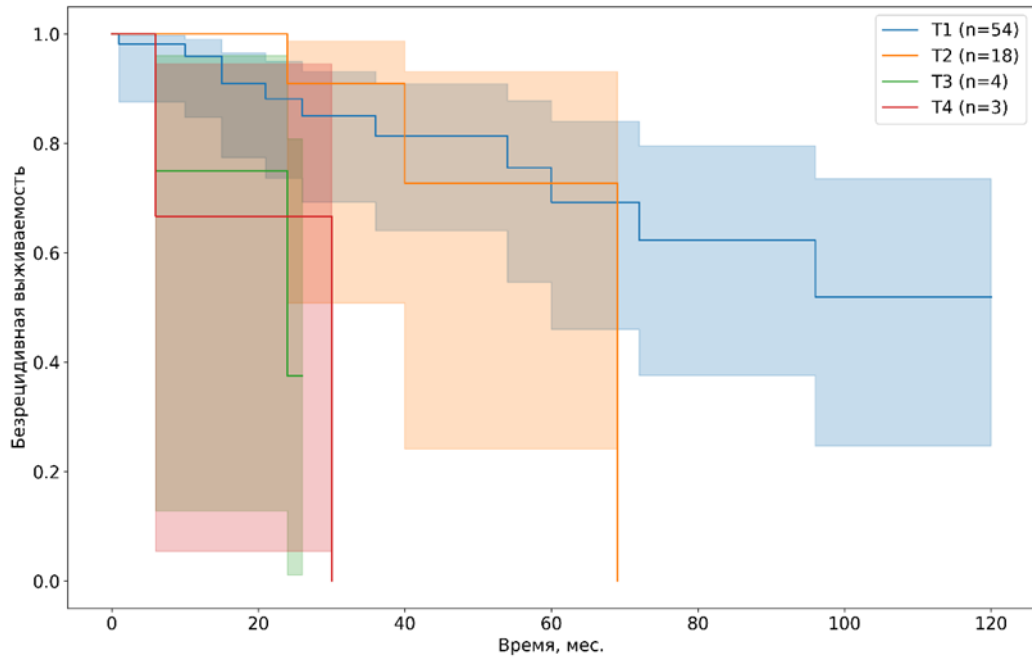


Рисунок 20 – БРВ пациентов с карциномой ОЦЖ в зависимости от стадии pTNM по AJCC 2017

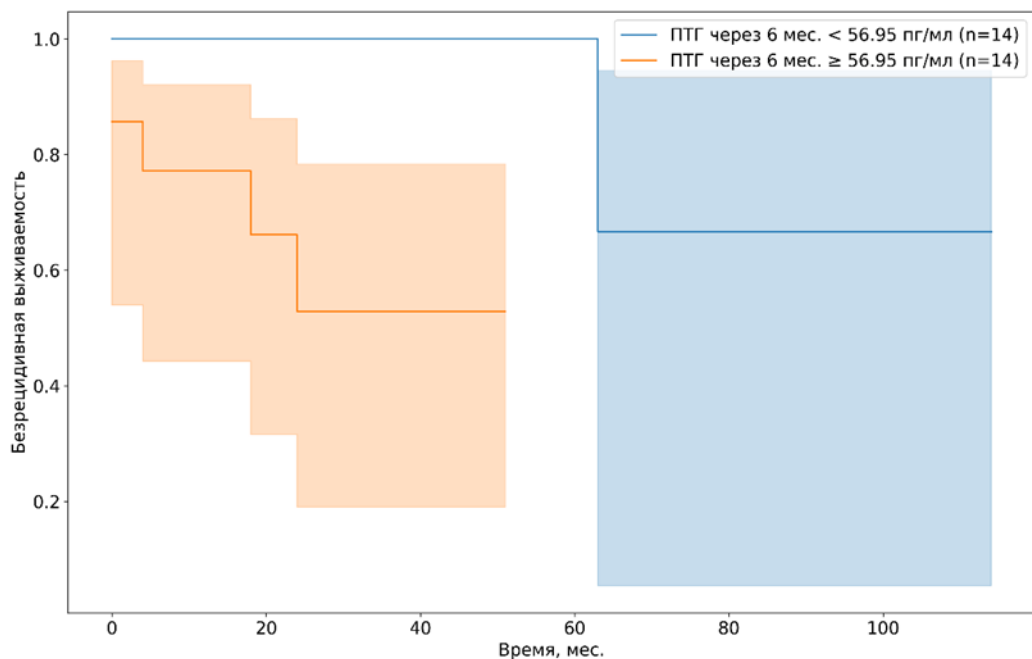


Рисунок 21 – БРВ пациентов с карциномой ОЦЖ в зависимости от уровня ПТГ через 6 месяцев

3.4 Оценка прогностического потенциала иммуноокружения опухоли ОЩЖ

3.4.1 Характеристика морфологических паттернов и клеточного состава карцином ОЩЖ

Во второй части 2-го этапа исследования исходя из критериев соответствия в анализ было включено 26 пациентов с карциномами ОЩЖ (по 13 в каждой группе агрессивного и неагрессивного течения).

По результатам пересмотра гистологических препаратов были выделены следующие паттерны роста:

- солидный (Рисунок 22) – в 42% случаев ($n = 11$);
- трабекулярный (Рисунок 23) – в 26,9% ($n = 7$);
- альвеолярный (Рисунок 24) – в 15,4% ($n = 4$);
- микрофолликулярный (Рисунок 25) – в 7,7% ($n = 2$);
- карциноидоподобного паттерта роста отмечено не было.

При анализе клеточного состава – преобладающим типом клеток выступили главные (73,1%, $n = 19$), характеризующиеся полигональной формой, нечеткими границами клеток, круглым ядром и скудной цитоплазмой (Рисунок 26).

Светлые (водянисто-светлые) клетки с обильной светлой цитоплазмой, богатой вакуолями (Рисунок 27) встречались в 19,2% ($n = 5$) случаев.

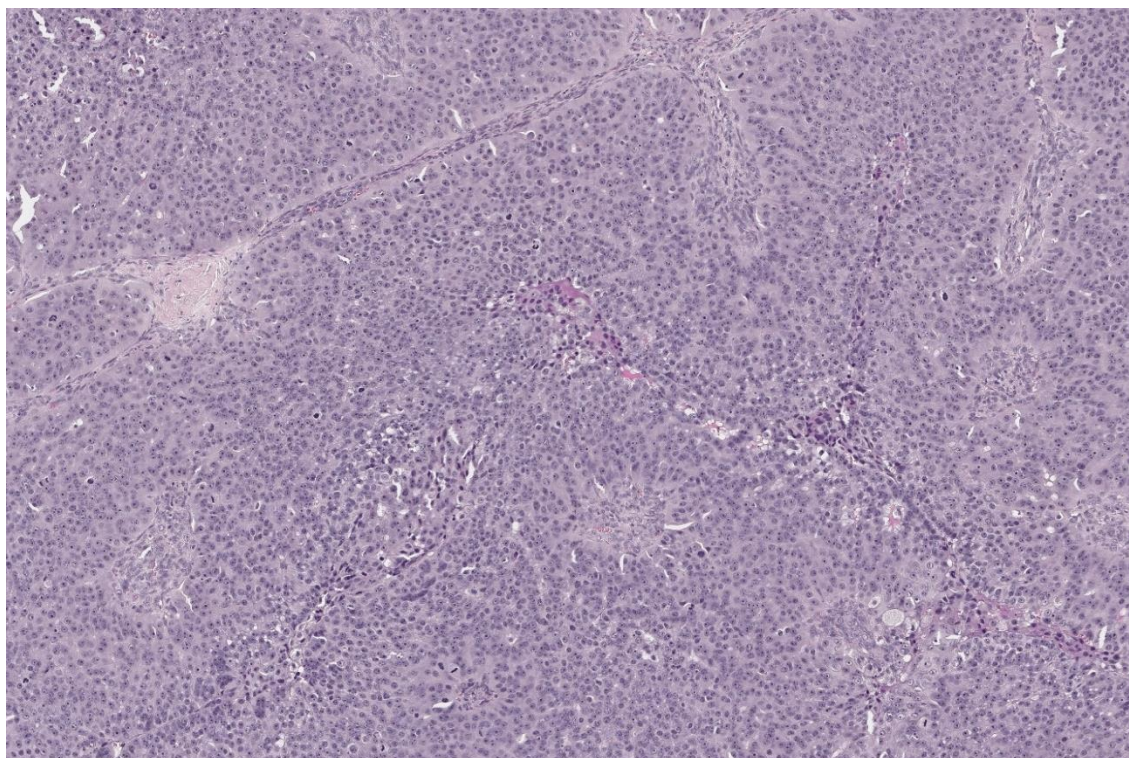


Рисунок 22 – Карцинома ОЩЖ, солидный паттерн роста, опухоль состоит из главных клеток. Увеличение $\times 100$ (окраска: гематоксилин и эозин)

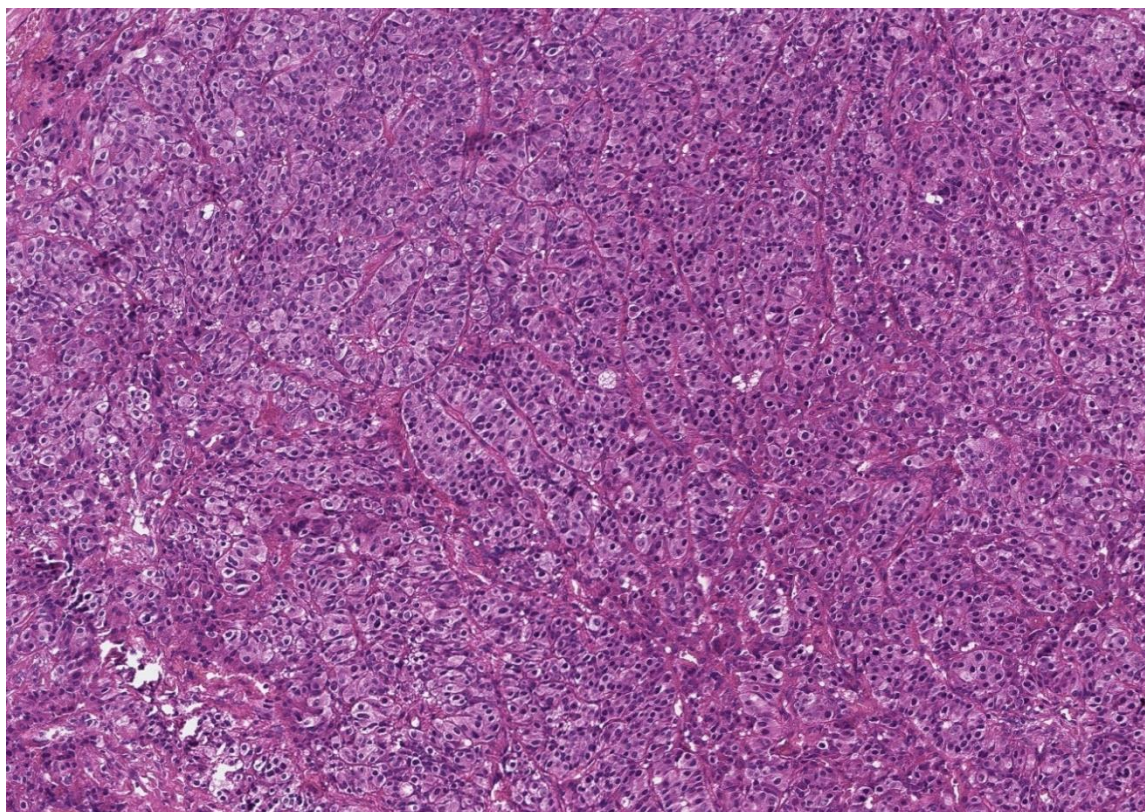


Рисунок 23 – Карцинома ОЩЖ, трабекулярный паттерн роста, из онкоцитарных клеток. Увеличение $\times 100$ (окраска: гематоксилин и эозин)

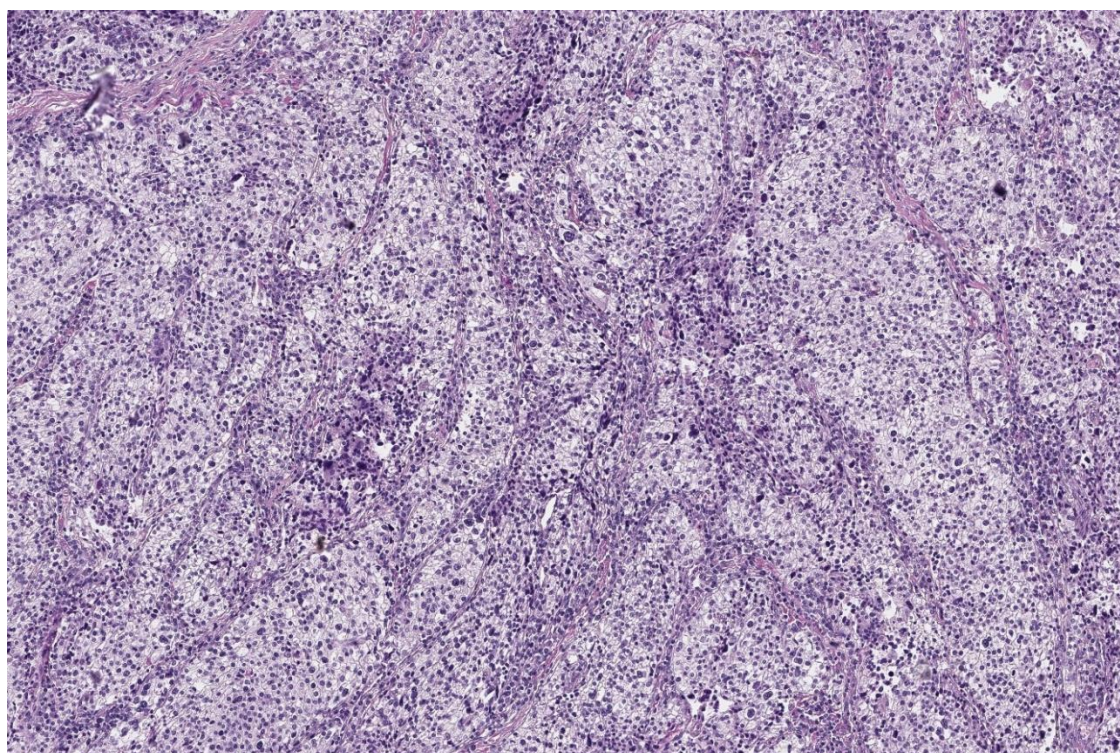


Рисунок 24 – Карцинома ОЩЖ, альвеолярный паттерн роста, из светлых клеток. Увеличение $\times 100$ (окраска: гематоксилин и эозин)

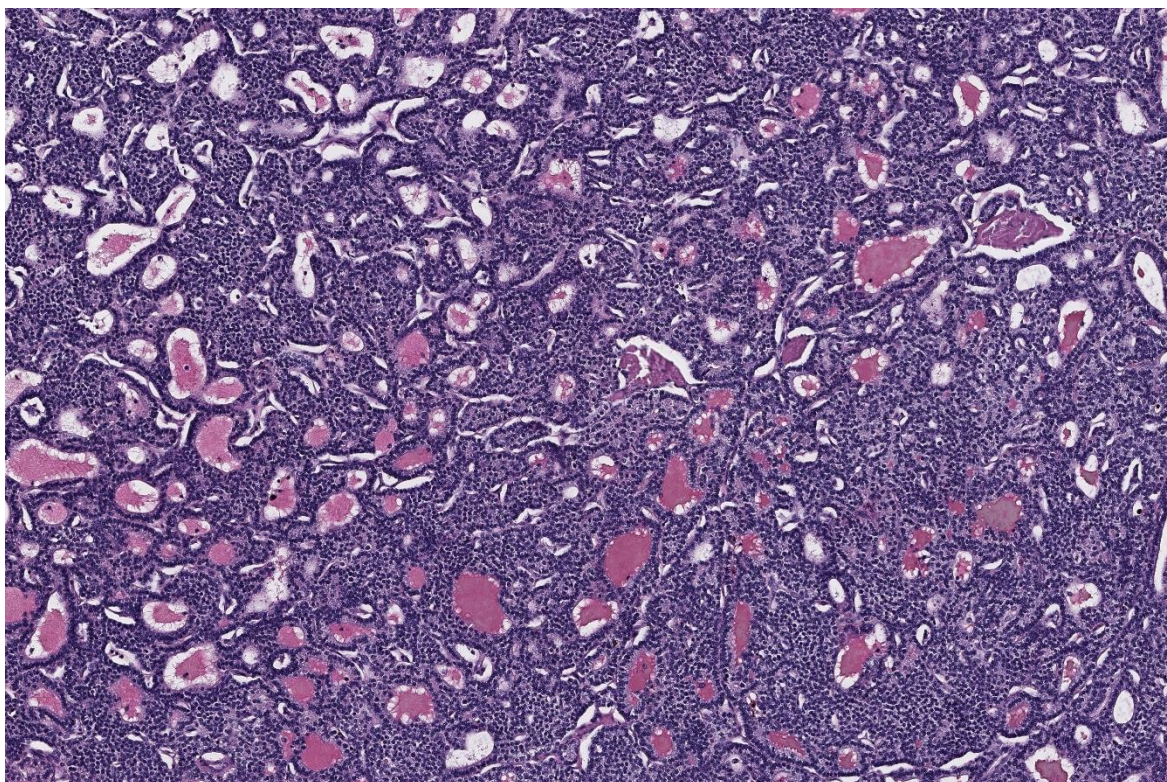


Рисунок 25 – Карцинома ОЩЖ, микрофолликулярный паттерн роста, из главных клеток. Увеличение $\times 100$ (окраска: гематоксилин и эозин)

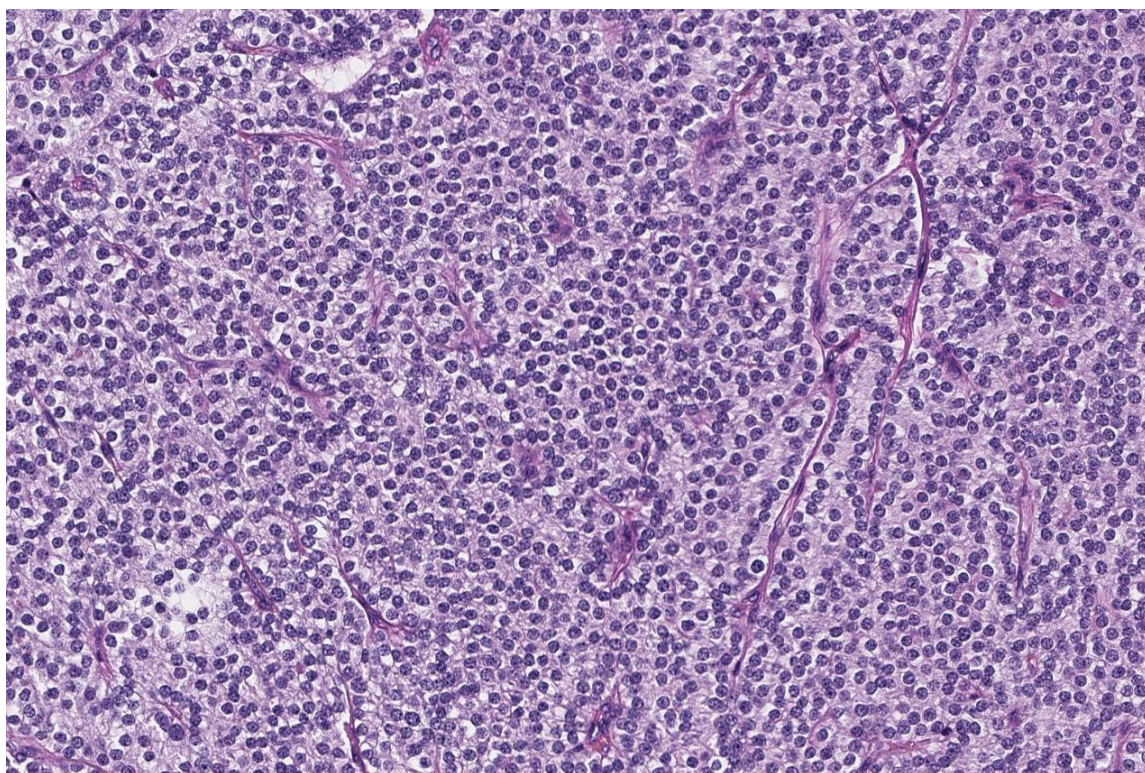


Рисунок 26 – Карцинома ОЩЖ из главных клеток. Увеличение $\times 100$ (окраска: гематоксилин и эозин)

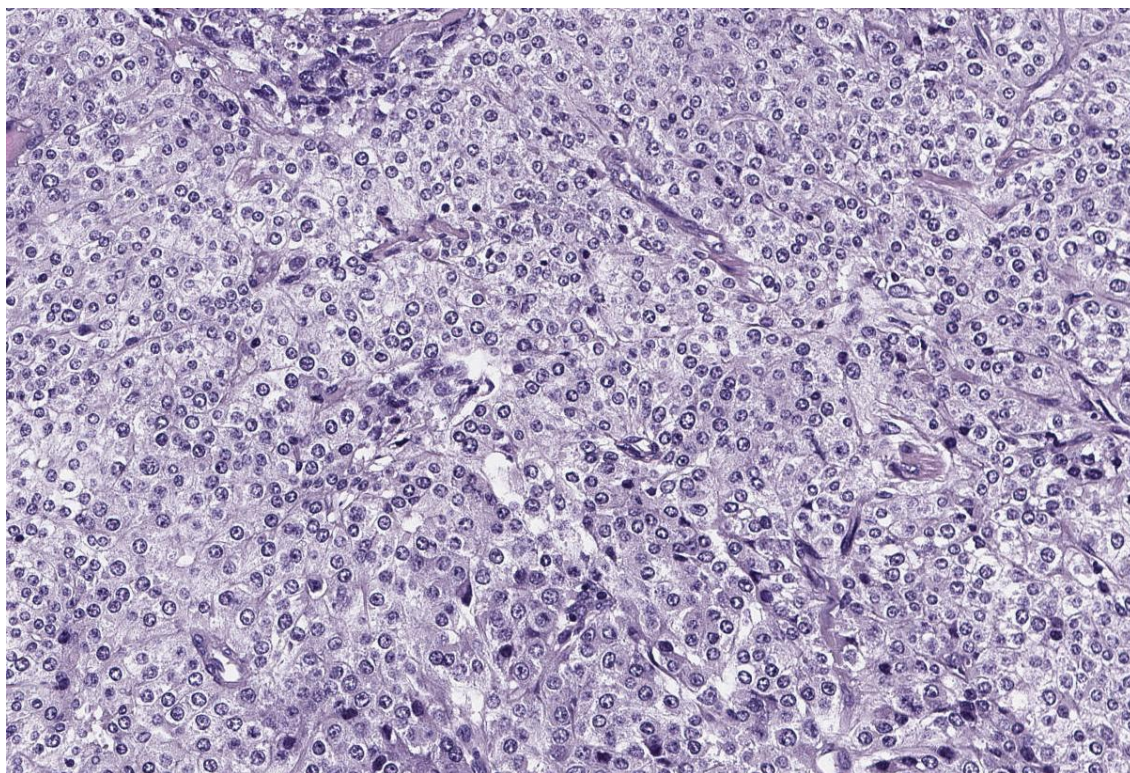


Рисунок 27 – Карцинома ОЩЖ из светлых клеток.
Увеличение $\times 100$ (окраска: гематоксилин и эозин)

В 7,7% случаев ($n = 2$) опухоль преимущественно состояла из онкоцитарных (оксифильных) клеток с обильной зернистой эозинофильной цитоплазмой, с четкими границами клеток, округлым ядром и плотным хроматином, по размеру превосходящие главные клетки (Рисунок 28).

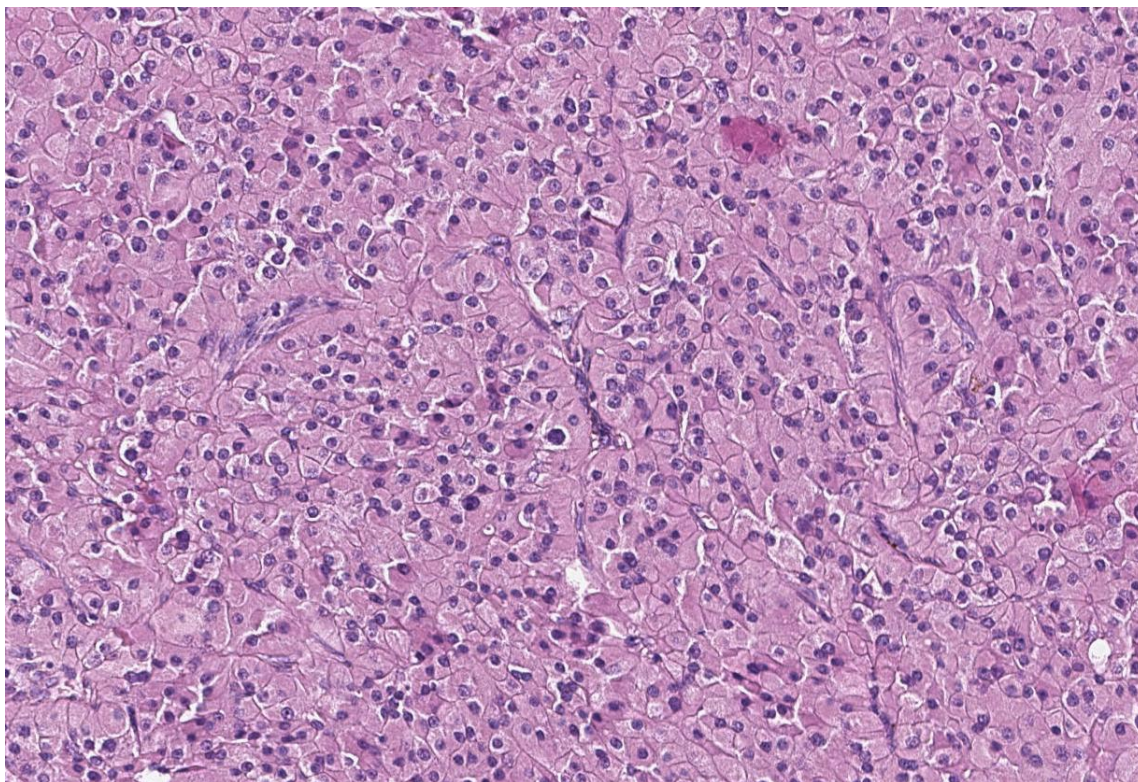


Рисунок 28 – Карцинома ОЩЖ из онкоцитарных клеток.
Увеличение $\times 100$ (окраска: гематоксилин и эозин)

3.4.2 Сравнительный анализ иммунофенотипов в группах агрессивного и неагрессивного течения рака ОЩЖ

Далее для проверки гипотезы о потенциальной связи иммуноокружения опухоли с агрессивным течением заболевания (рецидив + персистенция) проведено ИГХ исследование маркеров различных типов иммунных клеток в группах агрессивного и неагрессивного течения рака ОЩЖ (морфологическая и ИГХ характеристика групп представлена в Таблице 15). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и объему первичного оперативного вмешательства. Медиана времени наблюдения составила 44,5 месяцев [28; 58].

Таблица 15 – Морфологическая и ИГХ характеристика групп с агрессивным и неагрессивным течением карциномы ОЩЖ

Признак		Группа 1 (агрессивное течение)		Группа 2 (неагрессивное течение)	
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
I		2	3	4	5
Пол	Мужской	13	4 (31%)	13	4 (31%)
	Женский		9 (69%)		9 (69%)
Возраст на момент постановки диагноза, лет		13	54 [47; 66]	13	55 [45; 58]
Объем хирургического лечения	Селективная ПТЭ	12	5 (42%)	13	6 (42%)
	En-bloc		7 (58%)		7 (58%)
Морфологическая характеристика					
Патерн роста	1 – солидный	13	6 (46%)	13	5 (38%)
	2 – трабекулярный		4 (31%)		5 (38%)
	3 – альвеолярный		3 (23%)		1 (8%)
	4 – микрофолликулярный		0 (0%)		2 (15%)
Преобладающий тип клеток	1 – главные	13	8 (62%)	13	11 (85%)
	2 – онкоцитарные		2 (15%)		0 (0%)
	3 – светлые		3 (23%)		2 (15%)
Экспрессия PDL-1					
PDL-1 ≥ 1%		13	9 (69%)	13	12 (92%)
Пролиферативная и митотическая активность					
Ki-67%		13	7 [4; 10]	13	3 [3; 6]
Количество митозов на 2 мм ² , оцененные по экспрессии PNH3		13	24 [7; 63]	13	4 [2; 13]
Клеточный состав иммунного инфильтрата паренхимы опухоли					
CD45+		13	16 [5; 47]	13	41 [13; 50]
CD3+		13	12 [5; 18]	13	13 [2; 30]
CD4+		13	0 [0; 1]	13	1 [0; 6]
CD8+		13	4 [2; 7]	13	7 [3; 12]
FOXP3+		13	0 [0; 8]	13	1 [0; 11]
CD68+		13	84 [67; 127]	13	25 [16; 77]

Продолжение таблицы 15

<i>I</i>	2	3	4	5
CD163+	13	56 [38; 91]	13	7 [4; 30]
CD4+/CD8+	12	0,0 [0,0; 0,2]	13	0,1 [0,0; 0,8]
CD8+/FOXP3+	6	0,2 [0,1; 0,8]	8	0,9 [0,5; 1,7]
CD3+/CD163+	13	0,2 [0,1; 0,5]	11	1,3 [0,3; 2,4]
CD3+/CD68+	13	0,2 [0,1; 0,4]	13	0,4 [0,1; 0,7]
CD163+/CD68+	13	0,7 [0,6; 0,8]	13	0,2 [0,1; 0,4]
Клеточный состав иммунного инфильтрата стромы опухоли				
CD45+	13	39 [25; 79]	13	24 [8; 44]
CD3+	13	27 [13; 61]	13	20 [12; 76]
CD4+	13	3 [1; 10]	13	9 [1; 31]
CD8+	13	14 [8; 22]	13	12 [6; 47]
FOXP3+	13	0 [0; 3]	13	1 [0; 24]
CD68+	13	189 [38; 291]	13	63 [19; 78]
CD163+	13	125 [26; 201]	13	18 [7; 29]
CD4+/CD8+	13	0,4 [0,1; 0,5]	13	0,3 [0,2; 1,0]
CD8+/FOXP3+	4	4,7; 0,03; 6,7; 0,1	8	1,3 [0,8; 7,8]
CD3+/CD163+	13	0,4 [0,2; 1,9]	12	2,3 [1,1; 4,9]
CD3+/CD68+	13	0,3 [0,1; 1,0]	13	0,5 [0,4; 0,9]
CD163+/CD68+	13	0,7 [0,6; 0,7]	13	0,3 [0,2; 0,4]

Далее был выполнен анализ влияния представленных в Таблице 15 морфологических и ИГХ характеристик (пол, возраст и объем операции в анализ не включались) на агрессивное течение карциномы ОЩЖ с помощью лог-ранг теста (подробный анализ представлен в Таблице А.3 Приложения А). Количественные данные представлены в виде бинарных переменных путем разделения их по медиане. Для митотической активности (оцененной по РННЗ) и индекса пролиферативной активности (Ki-67%) разделение проводилось с учетом литературным данных о значении высокой митотической (> 5 на 2 мм^2) и пролиферативной активности (Ki-67 $> 5\%$) [14], для экспрессии PD-L1 отрезной точкой определено значение – 1%, что считается положительной экспрессией в большинстве злокачественных опухолей [223]. Однако стоит отметить, что пороговые значения экспрессии PD-L1 именно для рака ОЩЖ до сих пор не определены.

С агрессивным течением карциномы ОЩЖ статистически значимой ассоциацией, с учетом поправки Бонферрони, обладает соотношение CD163+/CD68+ в паренхиме ($p < 0,001$) и строме ($p < 0,001$) опухоли; ассоциацией на уровне статистической тенденции обладают митотическая активность ≥ 5

($p = 0,029$), уровни CD68+ ($p = 0,028$) и CD163+ ($p = 0,020$) в паренхиме опухоли. Графики БРВ для показателей, обладающих статистической значимостью представлены на Рисунках 29, 30.

На Рисунках 31–34 представлена экспрессия различных подтипов иммунных клеток в паренхиме и строме опухоли по результатам ИГХ окрашивания в рамках обсуждаемого заболевания.

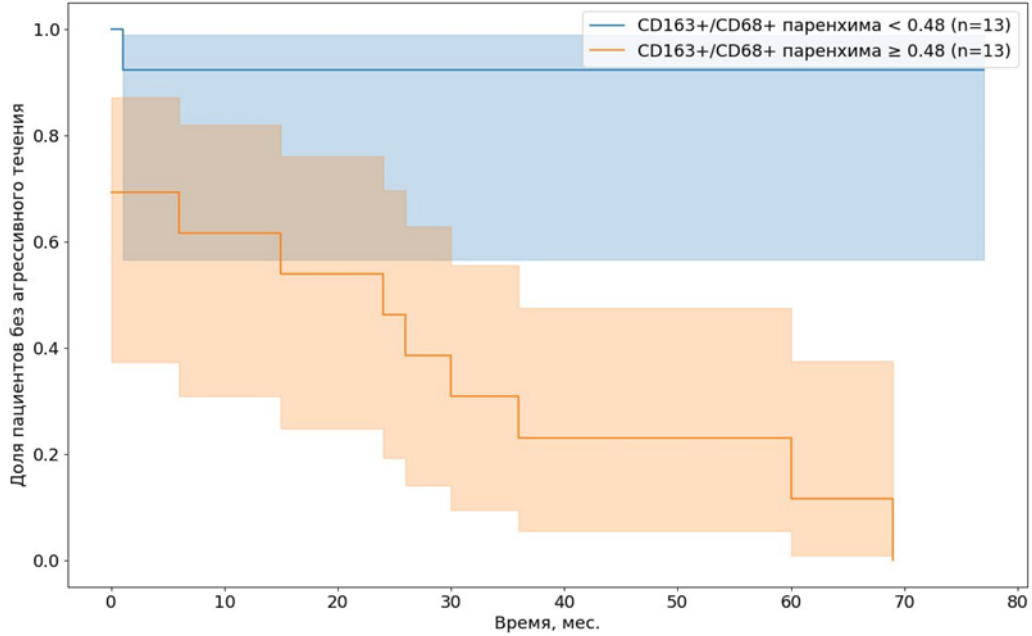


Рисунок 29 – Доля пациентов без агрессивного течения карциномы ОЦЖ в зависимости от CD163+/CD68+ в паренхиме опухоли ($n = 26$)

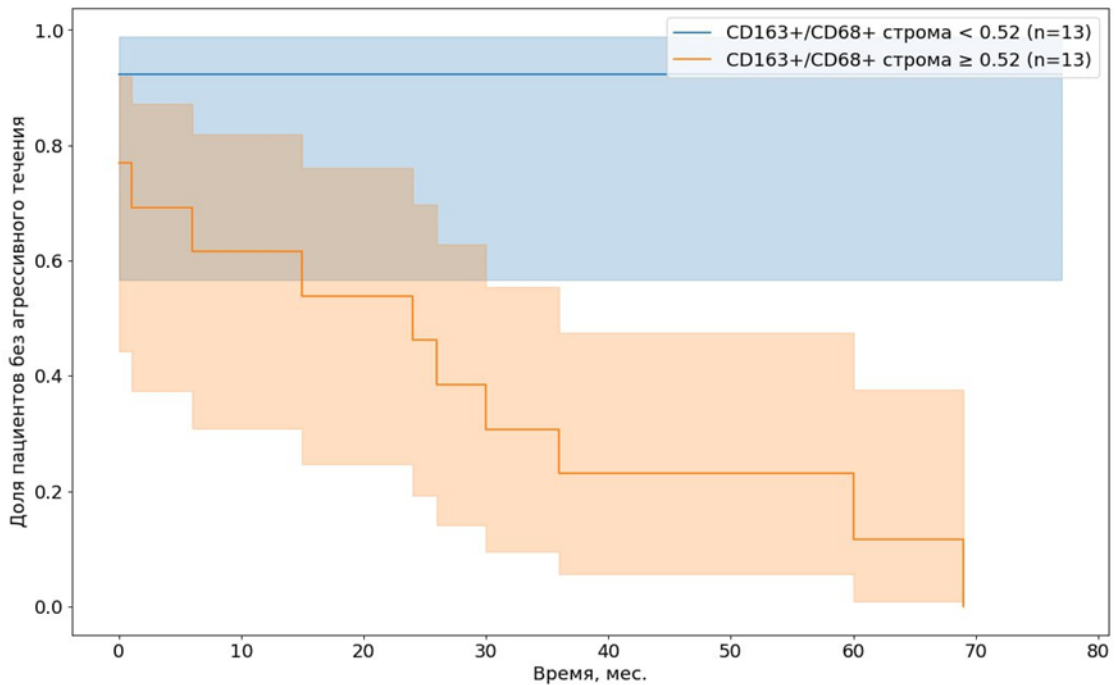


Рисунок 30 – Доля пациентов без агрессивного течения карциномы ОЦЖ в зависимости от CD163+/CD68+ в строме опухоли ($n = 26$)

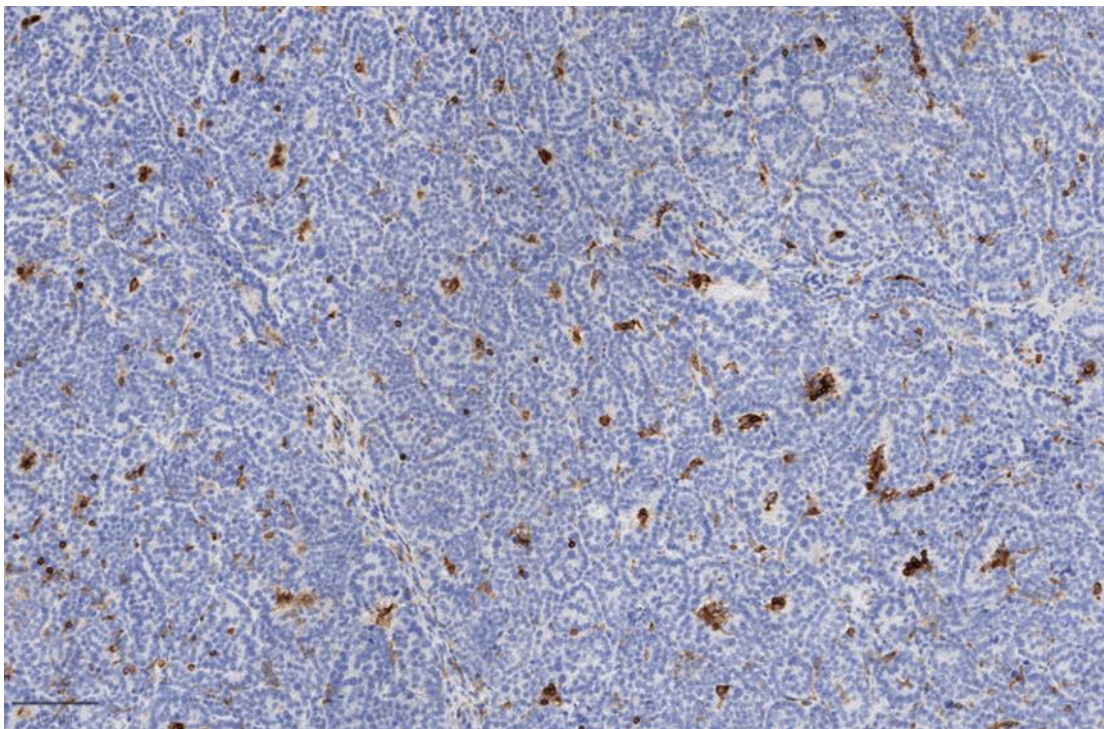


Рисунок 31 – Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к CD45+ в паренхиме опухоли ($\times 100$)

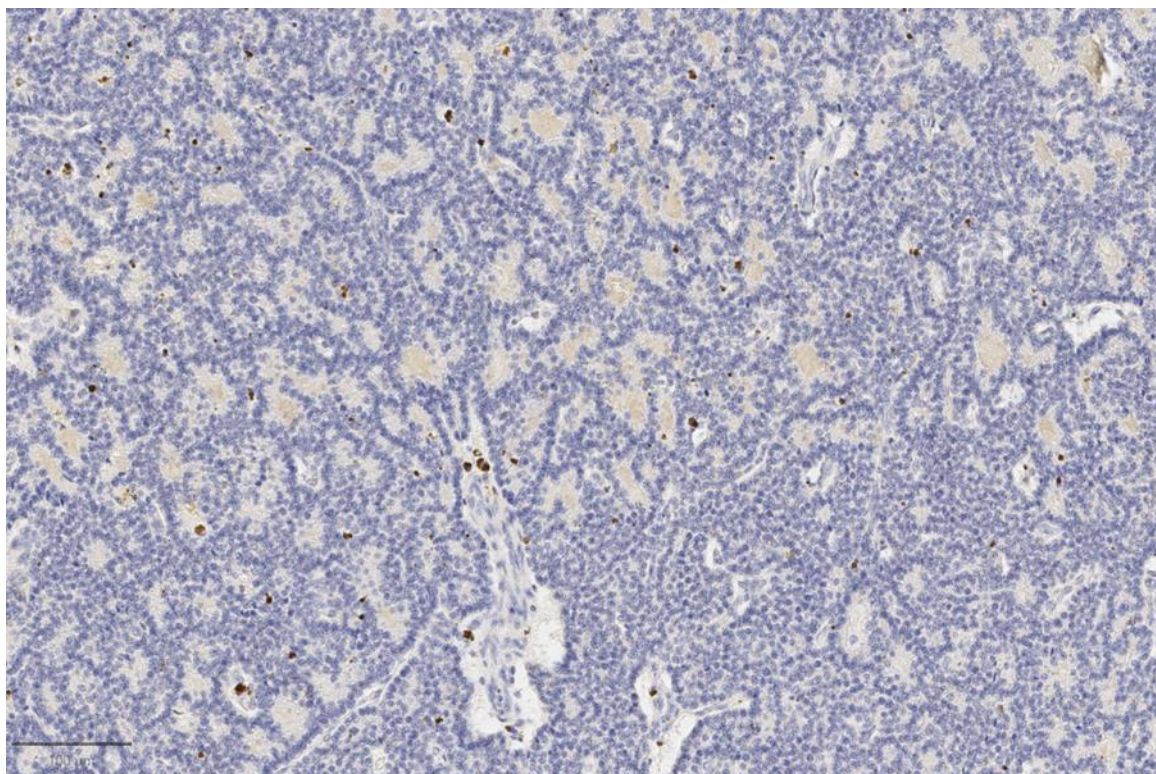


Рисунок 32 – Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к FOXP3+ в паренхиме опухоли ($\times 100$)

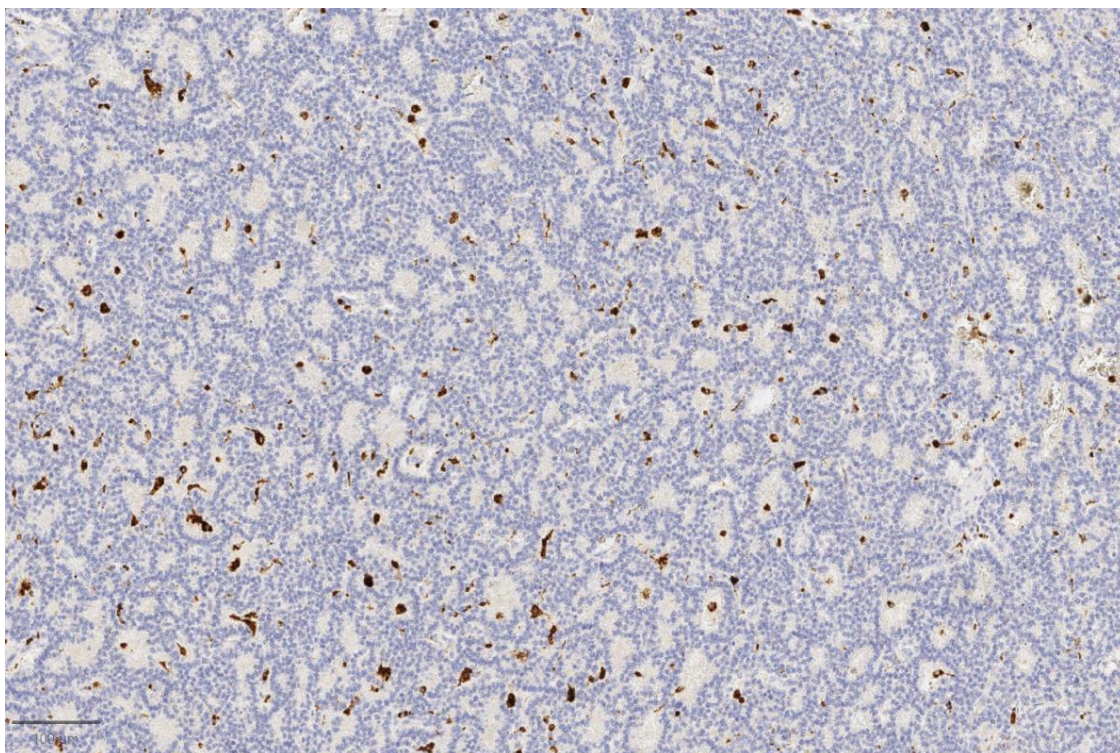


Рисунок 33 – Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к CD68+ в паренхиме опухоли ($\times 100$)

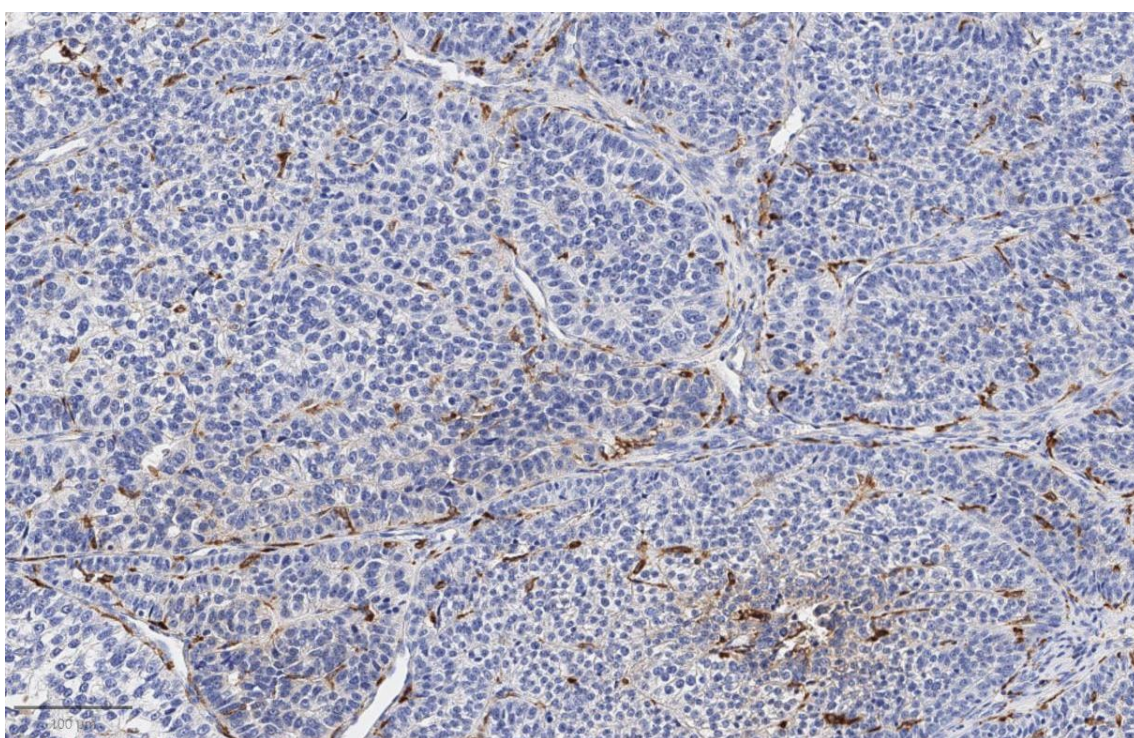


Рисунок 34 – Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к CD163+ в паренхиме опухоли ($\times 100$)

Различий по экспрессии PD-L1 выявлено не было. Гистологический снимок экспрессии PD-L1 в ткани опухоли представлен на Рисунке 35.

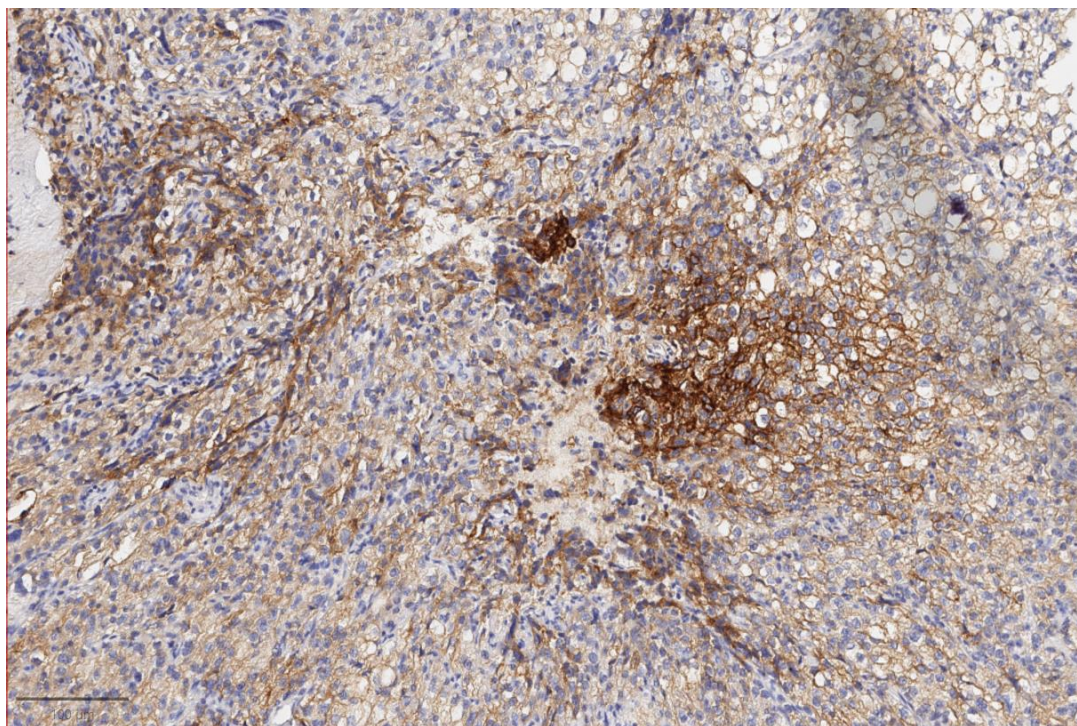


Рисунок 35 – Иммуногистохимическое окрашивание карциномы ОЩЖ с антителами к PD-L1 ($\times 100$)

В дальнейшем с целью уточнения статистической значимости выявленных предикторов агрессивного течения в отношении рецидива заболевания проведен сравнительный анализ в группах рецидива и ремиссии заболевания по результатам динамического наблюдения (пациенты с персистенцией не включались). Характеристика групп представлена в Таблице А.4 Приложения А.

Мы получили схожие результаты: с рецидивом карциномы ОЩЖ статистически значимой ассоциацией обладает соотношение $CD163+/CD68+$ в строме опухоли ($p < 0,001$); ассоциацией на уровне статистической тенденции - соотношение $CD163+/CD68+$ в паренхиме ($p = 0,005$) опухоли, а также $FOXP3+$ ($p = 0,027$) и $CD163+$ в паренхиме опухоли ($p = 0,037$). С отсутствием рецидива на уровне статистической тенденции ассоциирован преобладающий главный тип клеток ($p = 0,029$). Подробные результаты сравнительного анализа представлены в Таблице А.5 Приложения А.

Согласно полученным данным 5-летняя БРВ пациентов с соотношением $CD163+/CD68+$ в строме опухоли $< 0,52$ составила 100% (95%-й ДИ 100–100%), $\geq 0,52$ – 15% (95%-й ДИ 1–46%); в группе с соотношением $CD163+/CD68+$ $< 0,48$ в паренхиме – 92% (95%-й ДИ 57–99%), $\geq 0,48$ – 17% (95%-й ДИ 1–49%); инфильтрацией $FOXP3+$ в паренхиме < 1 – 39% (95%-й ДИ 11–67%); у лиц с $FOXP3+ \geq 1$ – 61% (95%-й ДИ 8–91%).

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Обсуждение роли ИГХ анализа в дифференциальной диагностике АО и карцином ОЩЖ

Дифференциальная диагностика различных образований ОЩЖ имеет крайне важное значение в определении дальнейшего прогноза и тактики ведения пациентов, особенно в случае карцином и новообразований с неуточненным потенциалом злокачественности.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики различных опухолей ОЩЖ остается гистологическое исследование. В нашей работе основными признаками, подозрительными в отношении злокачественного потенциала, были трабекулярный или солидный тип роста (82%; 95%-й ДИ 70–90%), подозрение на инвазию опухолевой капсулы (64%; 95%-й ДИ 51–76%) и широкие фиброзные тяжи (58%, 95%-й ДИ 46–72%), что соотносится с данными литературного обзора Filomena Cetani и соавт. [3], в котором толстые фиброзные полосы и трабекулярный паттерн роста (76 и 67% соответственно) были наиболее репрезентативными морфологическими признаками при АА ОЩЖ.

Наиболее надежным критерием диагностики рака ОЩЖ является обнаружение достоверных признаков инвазивного роста, однако сосудистая и капсулярная инвазии не всегда очевидны. В таких случаях может применяться ИГХ исследование для идентификации сосудистого эндотелия с антителами к ERG, CD34 и CD31, а также опухолевой ткани с помощью антител к ПТГ [14].

В нашей работе после проведения ИГХ исследования исходный диагноз АО был пересмотрен в сторону карциномы у 12/65 (18,5%) пациентов. Что интересно, частота подозрения на сосудистую инвазию в группе АО (22, или 42%) была такой же, как в группе карцином (5, или 42%). Диагноз карциномы установлен на основании сосудистой инвазии, выявленной с помощью окрашивания эндотелия сосудов у подавляющего большинства пациентов (92%), что еще раз подчеркивает важность именно этих маркеров. Только в одном случае очаги опухолевого роста были подтверждены при использовании антител к ПТГ.

Разницы в экспрессии парафибромина и Ki-67 в группах АО и карцином не обнаружено, хотя ранее данные признаки рассматривались как диагностические в отношении злокачественного поражения ОЩЖ [20; 90; 224]. Примечательно, что утрата ядерной экспрессии парафибромина была обнаружена у двух пациентов из группы АО и ни у одного из группы карциномы. Таким образом, данные маркеры не позволяют провести дифференциальную диагностику между карциномами и АО ОЩЖ.

Удаление ОЩЖ единым блоком выполнено 8 пациентам ввиду интраоперационных признаков инвазии опухоли в соседние структуры, однако рак ОЩЖ диагностирован только у 1 (12,5%) из 8, что не позволяет выдвинуть данный признак в качестве абсолютного критерия зло-

качественного поражения. АО может интимно прилегать к соседним структурам [3] за счет выраженного фиброза и локальной воспалительной реакции. Более того, карцинома и АО имеют схожие макроскопические признаки – это, как правило, плотные, достаточно однородные белесоватые образования без четких границ. Таким образом, даже опытный хирург в ряде случаев не может достоверно судить о злокачественной природе опухоли на основании интраоперационных характеристик.

Различными исследователями предпринимались попытки выявить надежные «клинические» дооперационные маркеры для диагностики различных опухолей ОЩЖ, однако результаты противоречивы, большинство из них посвящено сравнению пациентов с аденомами и карциномами. Что касается сравнительных исследований АО и карцином, они немногочисленны, а результаты неоднозначны.

По результатам проведенного нами исследования различий по клиничко-лабораторным, инструментальным и морфологическим характеристикам между группами АО и карцином не отмечено, что соотносится с данными Ю. А. Крупиновой и соавт. [19]. АО также характеризовались высоким уровнем ПТГ (Ме 240,5 [150,9; 765,9] пг/мл), кальциемии (Ме Са скорр. – 2,88 [2,67; 3,26] ммоль/л), высокой частотой костных (48%) и почечных (62%) осложнений. Несмотря на непродолжительный период наблюдения группы АО (Ме времени наблюдения – 8,5 месяцев), рецидивы отсутствовали, персистенция отмечена в 7,7% (2/26) случаев по причине множественного поражения ОЩЖ (у одного пациента подтверждена мутация в гене MEN1, второму рекомендовано генетическое исследование), что не противоречит литературным данным о благоприятном прогнозе заболевания [3; 17]. McCoу KL. и соавт. [16] также отметили, что ни у одного из 51 пациента с АО ОЩЖ не наблюдалось рецидивов в течение среднего периода наблюдения в 5 лет (диапазон 0,5–18).

Вопросы алгоритма динамического наблюдения, оптимальной тактики хирургического лечения в отношении АО ОЩЖ остаются открытыми. Требуются дальнейшие наблюдательные, проспективные, многоцентровые исследования, посвященные изучению АО ОЩЖ и их прогнозу. Активное наблюдение в послеоперационном периоде (регулярный лабораторный и инструментальный контроль) и комплексное лечение в случае рецидива карциномы не вызывают сомнений.

Полученные нами результаты говорят о том, что всем пациентам с подозрительными в отношении злокачественного потенциала характеристиками опухоли по результатам морфологического исследования (с диагнозом АО ОЩЖ), необходимо проведение ИГХ исследования с антителами к эндотелию и ПТГ. Такой подход позволит значительно повысить точность дифференциальной диагностики АО и карцином.

На 2-м этапе работы мы сфокусировались на поиске предикторов неблагоприятного прогноза именно злокачественных образований ОЦЖ.

4.2 Обсуждение клинических особенностей течения первичного гиперпаратиреоза у пациентов с раком ОЦЖ

Проведено комплексное изучение клинико-лабораторных, морфологических и генетических особенностей пациентов с раком ОЦЖ. В общей выборке пациентов медиана возраста на момент постановки диагноза составила 54 года [40; 62], что соотносится с данными мировой литературы [4], женский пол преобладал над мужским (1:3), однако по данным большинства исследований рак ОЦЖ выявляется с одинаковой частотой у лиц обоих полов [33; 4]. С учетом набора пациентов в одном медицинском учреждении выборку нельзя считать репрезентативной, с чем может быть связано и половое соотношение. Также могли повлиять относительно короткий период включения пациентов в связи с ограниченным рабочим планом исследования и большая обращаемость за медицинской помощью среди женщин в целом. При этом различий по возрасту, показателям кальций-фосфорного обмена, частоте осложнений ПГПТ между мужчинами и женщинами выявлено не было.

В нашем исследовании течение ПГПТ при карциномах ОЦЖ характеризовалось выраженной гиперкальциемией – 3,32 ммоль/л [3,00; 3,75], высоким уровнем иПТГ – 935,5 [478,6; 1644,2], ЩФ – 229 Ед/л [122; 540], снижением рСКФ по СКД-ЕРІ до 66 мл/мин/1,73м² [37; 88], высокой частотой структурной патологии почек – 61% случаев (49/81), что согласуется с данными литературы [225]. Медиана наибольшего диаметра образования ОЦЖ согласно УЗ-характеристикам составила 33 мм [25; 40]. Так, например, в исследовании, проведенном в Южной Корее, в котором были проанализированы истории болезни 194 пациентов с ПГПТ, по результатам многомерного анализа уровень ЩФ в сыворотке ($p < 0,001$) и размер опухоли ($p = 0,03$) были выдвинуты как прогностические факторы рака ОЦЖ. С помощью ROC-анализа были предложены отрезные точки: размер опухоли более 3,0 см (чувствительность 90,9%, специфичность 92,1%) и уровень ЩФ в сыворотке 285 МЕ/л (83,3%, 97,0%, соответственно) [226].

Впервые в мировой литературе проведен сравнительный анализ показателей минерального обмена в зависимости от стадии ХБП. Ожидаемо, в группе с более низкими показателями фильтрационной функции почек отмечались статистически значимо более высокие показатели иПТГ, фосфора, более низкие показатели кальциемии. Полученные результаты могут быть обусловлены частичным дефицитом кальцитриола вследствие сниженной активности 1 α -гидроксилазы, снижением ингибирующего влияния фактора роста фибробластов 23-го типа (FGF23) из-за прогрессирующей потери массы действующих нефронов. Также важно отметить, что в группе карцином

суммарная частота ХБП 4-5-х стадий составила 21,2%, в то время как данный показатель по данным Всероссийского регистра в общей популяции пациентов с ППТ не превышал 5,2% [10].

Таким образом, такие характеристики, как гиперкальциемия более 3 ммоль/л, 3–10 кратное превышение иПТГ верхней границы референса, размер опухоли более 3 см [35; 51] остаются подозрительными в отношении злокачественного поражения ОЩЖ, однако необходимо учитывать стадию ХБП.

В проведенном нами исследовании наиболее часто отмечалось поражение правой нижней ОЩЖ – 34% (29/85), атипичное расположение карциномы ОЩЖ (в т. ч. интратиреоидное) выявлено в 13% случаев (11/85). Эктопированные железы могут встречаться в 22% случаев, при этом интратиреоидное расположение является одним из наиболее частых локализаций [227], что сопряжено с рядом диагностических трудностей. Согласно полученным данным, ТАБ образования с целью уточнения этиологии опухоли проводилась 37% пациентам (30/81), при этом смыв на ПТГ определялся только у 40% из них (12/30). Стоит отметить, что ТАБ не позволяет дифференцировать образование ЩЖ и ОЩЖ ввиду схожей цитологической картины (наличие папиллярных структур, микрофолликулярных клеток, макрофагов, уплотненного коллоидоподобного материала, оксифильной цитоплазмы и обнаженных ядер), а в случае карциномы ОЩЖ может быть ложно принята за злокачественное поражение ЩЖ и интерпретирована как IV или V категория по системе Bethesda [228][229], что мы и отметили по результатам анализа нашей базы данных. ТАБ ОЩЖ может быть информативна при определении ПТГ в смыве пункционной иглы или ИГХ исследовании клеточных блоков. С другой стороны, не стоит забывать о потенциальном диссеминировании опухолевых клеток при данном исследовании [230], что значительно ограничивает его использование. Проведение данной диагностической процедуры по нашему взгляду может быть рассмотрено в случае уже подтвержденного диагноза рака ОЩЖ при топической диагностике рецидива, поиске метастазов [231].

Хирургическое лечение карцином ОЩЖ в объеме резекции «*en bloc*» выполнено в 48% (40/84) случаев, селективной ПТЭ – в 46% (39/84). Доля пациентов с персистенцией заболевания в послеоперационном периоде составила 5,9% (5/85), что ниже по сравнению с описанными в литературе данными [232]. Это может быть связано с улучшением диагностических возможностей, доступностью высокотехнологичной медицинской помощи, а также проведением хирургического лечения (78,8%) в условиях специализированного учреждения. В исследованиях было показано, что результаты оперативного лечения на ЩЖ и ОЩЖ зависят от количества операций, выполняемых хирургом (high-volume centers) [233]. Персистенция в таких случаях, как правило, связана с распространенным опухолевым процессом, наличием локорегионарных или отдаленных метастазов на момент первичного хирургического лечения.

При анализе результатов морфологической диагностики отмечено, что в обследованной группе у 16,5% пациентов (14/85), диагноз был пересмотрен в сторону карциномы ОЩЖ по результатам ИГХ-исследования/пересмотра гистологических препаратов после развития рецидива/при выявлении метастазов. В исследовании Yinguo Chen и соавт. [224] у 5 пациентов (6,3%) рак ОЩЖ также был ошибочно расценен как АО ОЩЖ по результатам гистологического исследования после первичной операции. По нашим данным, основными диагностическими критериями рака ОЩЖ выступили капсулярная (78%) и сосудистая (78%) инвазии.

У 5/71 (7%) пациентов имелись метастазы рака ОЩЖ в регионарные лимфатические узлы на момент первичного хирургического вмешательства, что значительно меньше в сравнении с литературными данными (15–30%) [26; 98; 101]. По результатам ИГХ-исследования у 44% пациентов (30/68) Ki-67 > 5%, полная потеря экспрессии парафибромина в ткани опухоли наблюдалась у 33% (15/46). Ранее в мета-анализе, куда было включено 10 исследований, было показано, что потеря ядерной экспрессии парафибромина имеет специфичность 95% (95%-й ДИ 85–98%) для диагностики рака ОЩЖ, однако чувствительность ограничена – 68% (95%-й ДИ 49–82%) [234]. В последнее время данный показатель рассматривается как маркер мутации в гене *CDC73*, которая может встречаться в любой опухоли с различным злокачественным потенциалом. Вопрос о пользе оценки Ki-67 в случае дифференциальной диагностики образований ОЩЖ, а также его пороговые значения остается спорным [91; 92]. В настоящее время, ни один из ИГХ маркеров (кроме обнаружения сосудистой инвазии с помощью эндотелиальных маркеров) не является диагностическим критерием злокачественного поражения ОЩЖ, что может быть связано с отсутствием четкой системы интерпретации полученных результатов окрашивания, использованием антител от различных производителей с разной степенью разведения, а также различными методами подсчета (ручной и автоматический) и протоколами проведения исследования, гетерогенностью опухоли. Перспективным в спорных случаях представляется использование панели из нескольких биомаркеров (например, парафибрин, PGP9.5, Ki67 и галектин-3 и другие).

Нами проведен анализ выявленных герминальных мутаций в общей выборке пациентов, мутация в гене *CDC73* выявлена у 6/49 пациентов (12,2%), что чаще, чем при аденомах ОЩЖ. Ранее в исследованиях показано, что герминальные мутации в гене *CDC73* встречаются в 20–50% случаев [235; 48], а соматические достигают 47–75% [54; 48] при спорадическом раке ОЩЖ. Такая тенденция может быть объяснена тем, что при отсутствии белка парафибромина, участвующего в регуляции экспрессии генов и ингибировании пролиферации клеток, ткань ОЩЖ более склонна к туморогенезу. Разница в частоте выявления мутаций в сравнении с данными литературы может быть обусловлена большей выборкой пациентов, включением только взрослых пациентов, так как для НРТ-ЖТ вследствие мутации в гене *CDC73* характерна манифестация заболевания в раннем возрасте. Также, нами были выявлены мутации в гене *MEN1* у 3 пациентов, в

гене *RET* – у 3, которые являются казуистическими случаями в рамках ПППТ вследствие карциномы ОЩЖ. Что интересно, в 2 случаях мутации в гене *MEN1* являлись патогенными, при этом клиническая картинка соответствовала синдрому МЭН-1, а у детей были выявлены аналогичные мутации; выявленные мутации в гене *RET* были расценены, как варианты с неопределенной клинической значимостью. Ни у одного из данных больных не было выявлено других компонентов синдрома МЭН-2, в том числе медуллярного рака ЩЖ. На сегодняшний день в литературе описано менее 20 случаев рака ОЩЖ в рамках генетически-подтвержденного синдрома МЭН-1 [11], единичные случаи с мутацией в зародышевой линии гена *RET* [11; 40; 56], [57].

Также нами были выявлены гетерозиготные мутации в генах *MET* и *CDKN1C* у пациентки с рецидивом карциномы ОЩЖ. Ген *MET*, кодирующий тирозин-протеинкиназу c-Met, представляет собой протоонкоген, регулирующий важнейшие клеточные процессы. Белок c-Met задействован во многих канонических сигнальных путях (RAS-CDC42-PAK-Rho kinase, RAS-MAPK, PI3K-AKT-mTOR и β -катенин). Драйверные мутации гена *MET*, такие как амплификация (*METamp*) и утрата 14 экзона (*METex14*), активируют трансформацию клеток, способствуя онкогенной активности и, как следствие, ухудшению прогноза пациентов. Носители мутаций гена *MET* оказываются резистентными к терапии тирозинкиназными ингибиторами первого, второго и третьего поколения, поэтому в настоящее время пациентам с мутацией гена *MET* назначают комбинированную терапию [236]. Ингибитор циклин-зависимой киназы 1C (*CDKN1C*), известный также как p57/Kip2 (OMIM: 600856), активен только при наследовании по материнской линии. Связываясь с комплексом циклин/циклин-зависимая киназа, белок CDKN1C препятствует репликации ДНК и вступлению клеток в фазу S, останавливает клеточный цикл в фазе G1 и подавляет пролиферацию клеток [237]. Гетерозиготные мутации в гене *MET* описаны при аденокарциноме легких, артрогриппозе, гепатоцеллюлярной карциноме, папиллярной почечно-клеточной карциноме (OMIM: 164860), а также при IMAGE синдроме (intrauterine growth restriction, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, genital abnormalities; OMIM: 300290) и синдроме Беквита – Видемана (OMIM: 600856) с аутосомно-доминантным типом наследования. При карциноме ОЩЖ мутации в генах *MET* и *CDKN1C* описаны впервые. С учетом неопределенной клинической значимости выявленных вариантов, мы не можем сказать, является ли это случайной находкой, или мутации в данных генах могут влиять на патогенез заболевания. Перспективным представляются дальнейшие работы с анализом данных генов в когорте больных с карциномой ОЩЖ, так как потенциально они могли бы повлиять на выбор дальнейшей тактики.

Не исключено, что при дальнейшем изучении выявленные нами мутации у пациентов с раком ОЩЖ могут помочь в понимании молекулярных механизмов туморогенеза и поиске специфических биомаркеров для разработки алгоритмов ранней диагностики и оценки прогноза забо-

левания. Ограничениями методики секвенирования являются неспособность достоверно выявлять инсерции и делеции длиной более 10 пар оснований, мутации в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга), вариации длины повторов (в том числе экспансии триплетов), а также мутации в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности паралог (псевдоген). Метод не предназначен для определения фазы пар гетерозиготных мутаций, а также для оценки уровня метилирования, выявления хромосомных перестроек, полиплоидии, выявления мутаций в состоянии мозаицизма.

Пятилетняя ОВ составила 78%, десятилетняя – 68%, время до смерти от момента первичной операции – 46 месяцев, что согласуется с данными других исследований, в которых диапазон варьирует от 60% до 93% и от 49,1 до 77%, соответственно [26; 238; 100; 239]. 5-летняя и 10-летняя БРВ составили 64% и 43% соответственно, рецидив при медиане наблюдения после первичного хирургического вмешательства – 36 месяцев, отмечен у 19 человек (время до рецидива – 26 месяцев [15; 47]), что не противоречит опубликованным ранее в литературе данным, где 5-летняя БРВ варьировала в диапазоне 36–71%, 10-летняя – 32–43% [240; 225], а время до развития рецидива 36–55 месяцев [241; 107]. Тем не менее, описаны случаи возникновения рецидива вплоть до 15–20 лет после первичного хирургического вмешательства [241], поэтому многие специалисты рекомендуют пожизненное динамическое наблюдение.

У пациентов с рецидивом рака ОЩЖ с целью контроля гиперкальциемии назначались различные комбинации гипокальциемических препаратов. В большинстве случаев (15/19, или 78,9%) назначалась комбинированная терапия, что в 31,6% случаев позволило добиться нормокальциемии. Комбинированная терапия имеет ряд преимуществ за счет воздействия на разные механизмы. Цинакальцет позволяет не только контролировать уровень кальциемии, но и снижать уровень ПТГ за счет модуляции CASR на поверхности ОЩЖ [134; 242]. Деносуаб обладает наиболее выраженным гипокальциемическим эффектом, применяется при гиперкальциемии, рефрактерной к кальцимитетикам и бисфосфонатам [243]. В исследовании Еремкиной А. и соавт. [244], которое включало 11 пациентов с тяжелой гиперкальциемией (Ме концентрации кальция общ. – 3,8 ммоль/л [3,4;5,0], и ПТГ – 933 пг/мл [345; 2146]), проводилась оценка эффективности деносуаба 60 мг в комбинации с цинакальцетом в различных дозах и инфузионной терапией. Согласно полученным результатам уровни кальциемии прогрессивно снижались (в сравнении до введения деносуаба и на 3-й, 7-й дни после инъекции, $p = 0,002$), в 8 из 10 случаев до среднего уровня 2,8 ммоль/л. В большинстве наблюдений это позволило эффективно подготовить пациентов к операции, добиться стабилизации и улучшения фильтрационной функции почек, и в ряде случаев отменить цинакальцет. В анализируемой нами выборке пациентов с рецидивом рака ОЩЖ наиболее часто назначался деносуаб в дозе 60–120 мг (12/19, или 63,2%), цинакальцет

(11/19, или 57,9%) случаев. У трети (6/19) пациентов удалось добиться нормокальциемии с помощью комбинированной терапии деносумабом и цинакальцетом, у большинства других – снижения кальциемии, что говорит об эффективности данной комбинации препаратов, имеющих, к тому же, дозозависимый гипокальциемический эффект.

В настоящее время не существует единых подходов к лечению диссеминированной формы рака ОЩЖ, так как хирургическое удаление вторичных очагов не всегда возможно, а эффективность цитотоксической химио- и лучевой терапии при лечении рака ОЩЖ низкая. В литературе описаны единичные случаи применения таргетных препаратов из группы мультикиназных (сорафениб, ленватиниб) и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаб) в лечении распространенных форм рака ОЩЖ [202; 245]. Следует учитывать, что терапия мультикиназными ингибиторами может значительно снизить качество жизни пациентов, особенно с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вызвать ладонно-подошвенный синдром. Поэтому, перед назначением таргетной терапии необходимо оценить степень структурной прогрессии заболевания согласно критериям RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), а также клиническую картину, в том числе проанализировать ответ на симптоматическую терапию в рамках контроля гиперкальциемии. В нашей работе 6 пациентам с распространенными формами рака ОЩЖ назначался сорафениб в дозе 400–800 мг в сутки, в 2 случаях – дистанционная лучевая терапия, еще 2 больным – химиотерапия. Ввиду малочисленности данных групп пациентов оценить эффективность лечения не представляется возможным, таргетная терапия в большинстве случаев назначалась в качестве «терапии отчаяния» на поздних сроках и отменялась ввиду плохой переносимости.

Таким образом, по результатам оценки клинических характеристик общей выборки пациентов с раком ОЩЖ сформированы общие представления о течении и особенностях заболевания, приведены актуальные описательные данные.

4.3 Обсуждение ассоциации клинико-лабораторных, инструментальных, морфологических, ИГХ и генетических характеристик с рецидивом рака ОЩЖ

Исследователями предпринимались попытки идентификации факторов неблагоприятного прогноза, в том числе, рецидива рака ОЩЖ. Ранее, Silva-Figueroa и соавт. выдвинули в качестве факторов неблагоприятных прогноза такие показатели, как возраст (> 65 лет), концентрация кальция ($> 3,7$ ммоль/л) и сосудистая инвазия, на основании чего предложили систему стратификации риска [105]. В других же исследованиях, пытались доказать связь размера опухоли с развитием рецидива и выживаемостью, однако были получены противоречивые результаты [246; 34; 26]: по данным реестра SEER 1973–2014 гг. размер опухоли > 3 см был связан с худшей ОВ при раке ОЩЖ по данным одномерного и многомерного анализа ($p = 0,011$) [247]; согласно

NCDB с 1985–1995 гг. размер не влиял на прогноз [26], однако при анализе периода с 1985 г. по 2006 г. [34] размер опухоли > 4 см был ассоциирован со снижением ОВ ($p = 0,0002$).

Нами был проанализирован большой спектр показателей, выявлена связь рецидива рака ОЦЖ с уровнем общего кальция до хирургического лечения ($p < 0,001$), T4 стадией ($p < 0,001$) по классификации pTNM (AJCC 2017), что согласуется с данными других авторов [105; 248]. Ассоциацией на уровне статистической тенденции обладали кальций-скорр. на альбумин ($p = 0,002$), наличие нефролитиаза/нефрокальциноза ($p = 0,021$), T3 стадия по классификации pTNM ($p = 0,007$). Мы не получили данных по взаимосвязи рецидива заболевания с максимальным диаметром первичной опухоли согласно топическим методам обследования. При анализе БРВ методом Каплан – Майера отмечены низкие показатели 10-летней выживаемости – 21% и 29% среди пациентов с общим кальцием $\geq 3,3$ ммоль/л и альбумин-скорр. кальцием $\geq 3,22$ ммоль/л соответственно. Также отмечено, что рецидивы отмечались только у лиц с высокими уровнями кальция. Высокий уровень кальция общего был ассоциирован со снижением БРВ ($p < 0,001$), вероятно, это можно объяснить тем, что именно выраженная гиперкальциемия наиболее негативно влияет на органы-мишени и, как следствие, ассоциирована с развитием жизнеугрожающих состояний.

В некоторых исследованиях сообщалось об улучшении исходов при расширенных оперативных вмешательствах (резекция en bloc) ткани [120; 248; 249], в то время как другие не показали различий [34; 109; 246], что соотносится с нашими результатами, так как мы также не обнаружили ассоциации между объемом оперативного вмешательства и риском рецидива, а также выживаемостью.

В исследовании Cetani F. и соавт., в которое вошло 35 пациентов, проводился анализ связи наличия мутации в гене *CDC73*, экспрессии парафибромина с рецидивом и/или метастазированием рака ОЦЖ. Так, было показано, что наличие мутации в гене *CDC73* (92,3%; $p = 0,049$) и потеря экспрессии парафибромина (94,1%, $p = 0,0017$) отрицательно влияли на прогноз [250]. Ya Ni и соавт. также отметили, что утрата экспрессии парафибромина коррелирует с более высоким риском рецидива и метастазирования [251]. В нашей работе, только экспрессия парафибромина по результатам ИГХ исследования ($p = 0,012$) имела связь с риском рецидива на уровне статистической тенденции, а высокий индекс пролиферации Ki-67 (>5%) не влиял на рецидив и риски метастазирования, что расходится с результатами Iihara M и соавт. [249]. Не исключено, что такие результаты могут быть связаны с объемом выборок пациентов, субъективным выбором очагов с наибольшей пролиферацией («горячие точки») и ручным подсчетом позитивных клеток.

Что касается послеоперационных лабораторных данных, ассоциацией с рецидивом на уровне статистической тенденции обладал лишь уровень ПТГ через 6 месяцев ($p < 0,05$). В исследовании Magnabosco F. и соавт. медиана уровня ПТГ через 6 и 24 месяца были значительно

выше в группе с рецидивирующим/персистирующим течением заболевания, однако разница также не была статистически значимой ($p = 0,08$) [252].

Расхождения в результатах исследований по поиску факторов неблагоприятного прогноза карцином ОЩЖ может быть обусловлено рядом ограничений, что применимо и к нашему исследованию. К ним можно отнести ретроспективный характер сбора данных, как следствие, пропущенные данные по ряду параметров, частичное выполнение обследований в других учреждениях с различным лабораторно-инструментальным оснащением, ограниченное время наблюдения за пациентами, разные временные промежутки между динамическими визитами пациентов. Ввиду редкости заболевания, количество пациентов с карциномами ОЩЖ, как правило, ограничено, что не позволяет в полной мере экстраполировать полученные результаты на общую популяцию.

К преимуществам данного исследования можно отнести стандартизированный подход к диагностике ремиссии, рецидива и персистенции ПГПТ, пересмотр гистологических материалов опытными патоморфологами специализированного учреждения, проведение ИГХ исследования, что минимизирует вероятность ошибок, связанных с морфологической диагностикой рака ОЩЖ.

4.4 Обсуждение оценки прогностического потенциала иммуноокружения опухоли ОЩЖ

Нами проведено изучение гистологических особенностей различных морфологических вариантов заболевания у 26 пациентов, включенных во 2-й этап исследования. Распределение по типу строения опухоли позволило выделить преобладающий – солидный паттерн, который встречался в 42% случаев ($n = 11$), в 26,9% ($n = 7$) – трабекулярный, в 15,4% ($n = 4$) – альвеолярный, в 7,7% ($n = 2$) – микрофолликулярный. Работы по изучению паттернов роста карцином ОЩЖ в литературе крайне лимитированы, однако полученные нами данные не противоречат уже имеющимся [88; 253]. При анализе клеточного состава преобладали главные клетки – 73,1% ($n = 19$), водянисто-светлые клетки были преимущественным клеточным типом в 19,2% ($n = 5$) случаев, реже всего встречались онкоцитарные (оксифильные) клетки – 7,7% ($n = 2$), что также согласуется литературными данным [253]. Выявленные гистологические варианты имели полиморфный клеточный состав, размеры опухолевых клеток варьировали от средних до крупных, при этом ядра имели как мелкие, так и крупные ядрышки с разной степенью конденсации хроматина. Таким образом, рак ОЩЖ представляет собой гетерогенное заболевание с разным паттерном роста и клеточным полиморфизмом, что может влиять на трудности дифференциальной диагностики. Нами отмечена ассоциация отсутствия рецидива на уровне статистической тенденции с преобладающим главным типом клеток ($p = 0,029$). Данная находка требует проведения дальнейших исследований.

В дальнейшем было исследовано влияние состава иммуноинfiltrата на течение заболевания. Исследуемый состав иммунного infiltrата выбран неслучайно, проводился анализ экспрессии про- и противовоспалительных иммунных клеток, участвующих в противоопухолевом иммунном ответе.

Количество CD45+ иммунных клеток в паренхиме опухолей в группе агрессивного течения было относительно низким (64 клетки/мм²), в то время как в группе неагрессивного течения отмечалась более выраженная пан-лейкоцитарная инfiltrация (164 клетки/мм²), что выше, чем в исследовании Y. Nu и соавт. [191]. Количество CD45+ клеток в строме преобладало в группе агрессивного течения, в сравнении с неагрессивным (156 и 96 клеток/мм² соответственно). Однако, полученные различия между группами по уровню инfiltrации CD45+ не достигли уровня статистической значимости. Продемонстрировано, что пан-лейкоцитарная инfiltrация CD45+ по-разному влияет на прогрессирование заболевания, в зависимости от вида опухоли [254]. Вероятно, взаимосвязь экспрессии общего лейкоцитарного антигена и прогрессирования различных злокачественных опухолей связана с истощением Т-клеток, которые не могут эффективно развиваться и дифференцироваться из-за постоянной стимуляции антигенами. Ni Ye и соавт. [254] провели корреляционный анализ экспрессии CD45+ и уровней иммуномодуляторов, включая хемокины, иммунные ингибиторы и стимуляторы, МНС и частичные рецепторы. Результаты показали, что CD45+ положительно коррелирует с уровнями экспрессии генов, характерных для истощенных Т-клеток при раке, таких как *CXCL9*, *IL10*, *CD28*, *IDO1* и *CCR4*. Для уточнения специфического влияния CD45+ клеток на прогрессирование рака ОЦЖ требуются дальнейшие проспективные исследования с большей выборкой пациентов, а также оценкой уровней иммуномодуляторов.

В нашем исследовании по результатам сравнительного анализа, с учетом поправки на множественные сравнения, с агрессивным течением карциномы ОЦЖ (рецидив/персистенция) статистически значимой ассоциацией обладали соотношение CD163+/CD68+ в паренхиме ($p < 0,001$) и строме ($p < 0,001$) опухоли; с рецидивом – только в строме ($p < 0,001$), на уровне статистической тенденции ($p = 0,005$) в паренхиме опухоли. Более того, на уровне статистической тенденции с агрессивным течением и рецидивом ассоциированы уровни CD68+ ($p = 0,028$) и CD163+ ($p = 0,020$) в паренхиме опухоли, с рецидивом – CD163+ в паренхиме опухоли ($p = 0,037$). Полученные нами результаты ожидаемы, так как при исследовании других опухолей (плоскоклеточный рак полости рта, плоскоклеточная карцинома легких, гепатоцеллюлярная карцинома) было показано, что преобладание M2-поляризованных макрофагов ассоциировано с худшим прогнозом [255; 256; 257], вероятно, ввиду иммуносупрессивного действия на Т-клеточное иммунное звено. Более того, нами проведено первое исследование по оценке влияния соотношения CD163+ (M2-опухоль-ассоциированные макрофаги) к CD68+ (общий макрофагальный

маркер), что подтвердило данную гипотезу. По данным литературы, в условиях хронического воспаления преобладает M2-субпопуляция макрофагов, обладающая иммуносупрессивным эффектом за счет выработки противовоспалительных факторов, включая TGF- β , IL-4, IL-13, IL-10 и IL-1RA. Более того, есть доказательства того, что инфильтрация M2-макрофагами отвечает за устойчивость опухолей к различным препаратам [258]. В макрофагах, находящихся в условиях гипоксии, активируется транскрипционный фактор *HIF2 α* (hypoxia-inducible factor 2 α), который стимулирует продукцию проангиогенных факторов, к примеру, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [259], урокиназного активатора плазминогена (uPA) [260], трансформирующего ростового фактора, бета-1 (TGF- β 1) [261].

Таким образом, по результатам нашего исследования можно сделать вывод о том, что именно преобладание макрофагов/моноцитов (CD68+) за счет M2-поляризованных (CD 163+) влияет на течение и прогноз заболевания, что делает данный маркер потенциальным предиктором агрессивного течения. В перспективе это может помочь в оценке рисков неблагоприятного течения и планировании динамического наблюдения. Кроме того, полученные результаты могут быть основой для дальнейших исследований по поиску новых мишеней для таргетной терапии.

По результатам статистического анализа отмечена ассоциация рецидива на уровне статистической тенденции с инфильтрацией FOXP3+ ($p = 0,027$) в паренхиме опухоли, рецидивы чаще наблюдались при наличии регуляторных Т-клеток (55% против 27%). Вероятно, это можно объяснить дополнительным иммуносупрессивным действием регуляторных Т-клеток [156; 159].

Нами не выявлена связь между агрессивным течением в рамках исследуемого заболевания с инфильтрацией CD3+, CD4+, CD8+, что не соотносится с результатами исследования Y. Ни и соавт. [191], а также с соотношением CD4+/CD8+, CD8+/FoxP3+, CD3+/CD163+.

Сверхэкспрессия PD-L1 ассоциирована с неблагоприятным клиническим прогнозом для рака молочной, поджелудочной желез и почек [170; 262; 263]. В нашем исследовании различий в экспрессии PD-L1 между карциномами с рецидивом заболевания и без него выявлено не было. Не исключено, что это могло быть связано со сроком наблюдения пациентов. Кроме того, согласно литературным данным, у большинства пациентов отмечается резистентность к иммунотерапии, а экспрессия PD-L1 не всегда является надежным предиктором терапевтического ответа [264; 265]. В то же время экспрессия PD-L1 отмечалась в большинстве случаев – 81% (положительным считалось окрашивание более 1% согласно распространенной системе подсчета CPS), в то время как по данным Pan B. [188] экспрессия данного маркера при карциномах не превышала 30,8%. Silva-Figueroa и соавт. [185] показали, что у 3/17 (17,6%) пациентов отмечался адаптивный иммунотип (PD-L1+, CD3+, CD8+), предполагающий потенциальную эффективность терапии антиPD-L1.

Вопрос об эффективности лечения и взаимосвязи экспрессии PD-L1 с распространенными формами рака ОЦЖ остается спорным, а полученные нами данные стоит интерпретировать как

повод для дальнейших исследований, в том числе проспективных сравнительных исследований с применением иммунотерапии.

С агрессивным течением на уровне статистической тенденции была ассоциирована высокая митотическая активность (≥ 5 на 2 мм^2) ($p = 0,029$), в то время как уровень Ki-67 ($> 5\%$) не продемонстрировал взаимосвязи с неблагоприятным прогнозом заболевания. По данным исследований, оценка митотической активности с помощью РНЗ по сравнению с индексом пролиферативной активности Ki-67 более информативна в отношении прогноза при опухолях поджелудочной [266], раке молочной железы [267], меланомах [268] и менингиомах [269], что согласуется с нашими результатами по прогнозу рака ОЦЖ. Исследования по оценке митотической активности с помощью экспрессии РНЗ при опухолях ОЦЖ не проводились, однако уже сейчас понятно, что подсчет митотической активности с помощью окрашивания на фосфогистон является более удобным и информативным способом в сравнении со стандартным подсчетом фигур митоза.

В настоящее время имеется ряд ограничений к применению ИГХ метода. Так, отсутствует четкая система интерпретации полученных результатов окрашивания, используются разные наборы антител с различной степенью разведения, отсутствуют унифицированные протоколы проведения ИГХ исследования, в целом, было проанализировано небольшое количество образцов. Эти ограничения во многом объясняют получение противоположных результатов в представленных на сегодняшний день научных работах. Поскольку ИГХ позволяет измерить только один маркер на образец, данный метод не отражает в полной мере межклеточное взаимодействие и колокализацию клеток. Это ограничение наших и ряда исследований с ИГХ анализом. Необходимы дальнейшие работы для определения перекрестного взаимодействия между различными опухоль-инфильтрирующими иммунными клетками, а также параллельное изучение иммуномодуляторов, хемокинов, сигнальных белков и т.д.

Несмотря на ограничения, у нашего исследования есть ряд очевидных преимуществ. Часть выявленных нами предикторов агрессивного течения сохранила статистическую значимость после поправки на множественные сравнения, а также эти предикторы оказались применимы и для прогнозирования рецидива заболевания. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу и объему первичного оперативного вмешательства. Для проведения ИГХ исследования во всех случаях использовался гистологический материал после первичного хирургического вмешательства, проводился автоматический подсчет иммунных клеток с последующей «ручной» проверкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В одномоментном сравнительном исследовании в группах карцином и АО ОЩЖ было продемонстрировано отсутствие различий в клинических, лабораторно-инструментальных характеристиках пациентов на дооперационном этапе, морфологических и ИГХ признаках, что не позволяет использовать их для дифференциальной диагностики. Морфологическая диагностика АО и рака ОЩЖ остается трудной задачей, поэтому необходимо пристальное динамическое наблюдение при диагностике, как АО, так и рака ОЩЖ. В 18,5% случаев проведение дополнительного ИГХ исследования позволяет не пропустить диагноз рака ОЩЖ. Морфологическая диагностика опухолей ОЩЖ, имеющих подозрительные признаки в отношении злокачественного потенциала, должна проводиться опытным специалистом-патоморфологом специализированного учреждения, а также дополняться ИГХ исследованием для исключения признаков инвазивного роста.

Рак ОЩЖ – гормонально-активное злокачественное новообразование, основными проявлениями которого являются симптомы, связанные с тяжелой гиперкальциемией и поражением органов-мишеней. В нашем исследовании представлена подробная характеристика клинико-лабораторных, инструментальных и генетических особенностей пациентов с карциномами ОЩЖ.

Впервые нами был проанализирован широкий спектр показателей в отношении неблагоприятного прогноза заболевания, в том числе клеточного состава иммунного окружения опухоли. В результате анализа установлено, более высокий уровень общего кальция, T4 стадия по классификации pTNM (AJCC 2017), преобладание M2 (CD163+) в общей структуре макрофагов (CD68+) в паренхиме и строме опухоли ассоциированы с неблагоприятным течением карцином ОЩЖ. Результаты нашего исследования позволяют определить группу риска рецидива заболевания, что может способствовать активному динамическому наблюдению, своевременному оказанию необходимой медицинской помощи, и как следствие улучшению прогноза пациентов.

Редкость заболевания и необходимость индивидуального подхода требуют мультидисциплинарного лечения в специализированных центрах. Проведенное нами исследование определяет вектор дальнейших научных разработок – расширение групп АО и карцином ОЩЖ с последующим динамическим наблюдением для определения прогноза и факторов, в том числе изучение клеточного состава и иммунного микроокружения агрессивных карцином ОЩЖ, что в будущем может обеспечить раннюю диагностику и разработку новых методов лечения. Мы предполагаем, что перспективным направлением для пациентов с диссеминированной формой рака ОЩЖ является терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, основанная на молекулярных биомаркерах.

ВЫВОДЫ

1. Выполнение иммуногистохимического анализа при исходном морфологическом диагнозе атипичской опухоли околощитовидных желез в 18,5% (95%-й ДИ 10–30%) случаев позволяет диагностировать карциному околощитовидных желез, что в 92% (62–100%) случаев подтверждается выявленной сосудистой инвазией при окрашивании эндотелиальными маркерами.

2. Рак околощитовидных желез характеризуется мутацией в гене *CDC73* в 12,2% (5–25%) случаев; полной потерей ядерной экспрессии парафибромина опухолью в 33%; возникновением рецидива заболевания в 24% (15–35%) (медиана времени до развития рецидива – 26 месяцев [15; 47]). 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составляет 64% и 43% соответственно.

3. Рецидив рака околощитовидных желез ассоциирован с высоким дооперационным уровнем кальция общего (5-летняя безрецидивная выживаемость при уровне $< 3,3$ ммоль/л составила 100% (100%; 100%), а при значении $\geq 3,3$ ммоль/л – 44% (23%; 64%); T4 стадией согласно классификации pTNM (5 летняя безрецидивная выживаемость при T1 стадии – 69% (46%; 84%), T2 – 73% (24%; 93%), T3 – 38% (1%; 81%), T4 – 0% (0%; 0%)).

4. По итогам оценки клеточного состава иммунного инфильтрата рецидив рака околощитовидных желез ассоциирован с преобладанием M-2 макрофагов над M-1 ($CD163+/CD68+ \geq 0,52$) в строме первичной опухоли. 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с соотношением $CD163+/CD68+$ в строме опухоли $< 0,52$ составила 100% (100%; 100%), $\geq 0,52$ – 15% (1%; 46%). Ассоциации инфильтрации $CD45+$, $CD3+$, $CD4+$, $CD8+$, $FOXP3+$, экспрессии PD-L1 с неблагоприятным прогнозом заболевания по результатам лог-ранг теста не обнаружено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае выявления подозрительных в отношении злокачественного потенциала признаков по результатам морфологического исследования, являющихся критериями диагностики атипичской опухоли околощитовидных желез, целесообразно проведение иммуногистохимического анализа (окрашивание на эндотелиальные маркеры и ПТГ) для исключения рака околощитовидных желез.

2. Для прогнозирования клинического течения рака околощитовидных желез после оперативного лечения целесообразно проведение иммуногистохимического исследования с антителами к $CD 68+$, $CD 163+$.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АА– атипическая аденома
АО – атипическая опухоль
АПК – антигенпрезентирующая клетка
БРВ – безрецидивная выживаемость
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
ДК – дендритные клетки
ЖКТ – желудочный-кишечный тракт
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИЛ – интерлейкин
иПТГ – паратиреоидный гормон
КТ– компьютерная томография
МКБ – мочекаменная болезнь
МПК – минеральная плотность костной ткани
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСК – мезенхимальные стромальные клетки
МЭН – синдром множественных эндокринных неоплазий
НД – недостаточно данных
НМРЛ – немелкоклеточный рак легких
ОВ – общая выживаемость
ОПОЩЖ и НМО – отделение патологии ОЩЖ и нарушений минерального обмена
ОЩЖ – околощитовидные железы
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ПТГ – паратиреоидный гормон
ПТЭ – паратиреоидэктомия
ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
РФП – радиофармпрепарат
РЧА – радиочастотная абляция
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
ТАЭ – транскатетерная артериальная эмболизация
ТКФ2 – точный двусторонний критерий Фишера
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ЩЖ – щитовидная железа
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС –эзофагогастродуоденоскопия

AAES – American Association of Endocrine Surgeons (Американская ассоциация эндокринных хирургов)

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics

AJCC – The American Joint Committee on Cancer (Американский объединенный комитет по раку)

CASR – calcium sensing receptor (кальций-чувствительный рецептор)

CD – кластер дифференциации

CDC73 – cell division cycle 73

CGH – comparative genomic hybridization (сравнительная геномная гибридизация)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

HLA – human leukocyte antigen (главный комплекс гистосовместимости)

НРТ-ЖТ – синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти

Ig – иммуноглобулин

Me – медиана

MHC – major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)

MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (мультиплексная лигазозависимая амплификация)

MSI – microsatellite instability (микросателлитная нестабильность)

N – количество наблюдений

NCDB – National Cancer Database (Национальная база данных по раку)

NGS – next generation sequencing (секвенирование нового поколения)

NK – естественные киллеры

PD-L1 – лиганд программируемой смерти 1

Q1 – Q3 – 1-й и 3-й квартили

TCR – T-cell receptor (Т-клеточный рецептор)

ТН – Т-хелперы

TILS – tumor-infiltrating lymphocytes (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты)

TME – tumor microenvironment (микроокружение опухоли)

TNF – tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли, ФНО)

Treg – регуляторные Т-клетки

U-тест – критерий Манна–Уитни

WGS (whole genome sequencing) – полногеномное секвенирование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Duan, K. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism / K. Duan, K. Gomez Hernandez, O. Mete. – DOI 10.1136/jclinpath-2015-203186 // *J. Clin. Pathol.* – 2015. – № 10 (68). – P. 771–787.
2. Fernandes, J. M. P. Parathyroid carcinoma: From a case report to a review of the literature / J. M. P. Fernandes, C. Paiva, R. Correia [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijscr.2017.11.030 // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2018. – № 42. – P. 214–217.
3. Cetani, F. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors / F. Cetani, C. Marcocci, L. Torregrossa, E. Pardi. – DOI 10.1530/ERC-19-0135 // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2019. – № 7 (26). – P. R441–R464.
4. Lee, P. K. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States / P. K. Lee, S. L. Jarosek, B. A. Virnig [et al.]. – DOI 10.1002/cncr.22599 // *Cancer.* – 2007. – № 9 (109). – P. 1736–1741.
5. Fraser, W. D. Hyperparathyroidism / W. D. Fraser. – DOI 10.1016/S0140-6736(09)60507-9 // *Lancet.* – 2009. – № 374 (9684). – P. 145–158.
6. Rodrigo, J. P. Parathyroid cancer : An update / J. P. Rodrigo, J. C. Hernandez-prera, G. W. Randolph [et al.]. – DOI 10.1016/j.ctrv.2020.102012 // *Cancer. Treat. Rev* – 2020. – № 86. – P. 102012.
7. Soto-Pedre, E. Stable Incidence and Increasing Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Population-based Study in Scotland / E. Soto-Pedre, P. J. Newey, G. P. Leese. – DOI 10.1210/clinem/dgad201 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2023. – № 10 (108). – P. e1117–e1124.
8. Yu, N. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK / N. Yu, P. T. Donnan, M. J. Murphy, G. P. Leese. – DOI 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2009. – № 4 (71). – P. 485–493.
9. Mokrysheva, N. G. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version / N. G. Mokrysheva, A. K. Eremkina, S. S. Mirnaya [et al.]. – DOI 10.14341/probl12801 // *Probl. Endocrinol.* – 2021. – № 4 (67). – P. 94–124.
10. Mokrysheva, N. G. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update / N. G. Mokrysheva, A. K. Eremkina, A. R. Elfimova [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2023.1203437 // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – 2023, Jul. – № 14. – P. 1203437.
11. Pylina, S. V. Casuistic cases of parathyroid carcinoma with a verified mutation in the MEN1 gene / S. V. Pylina, E. I. Kim, E. V. Bondarenko [et al.]. – DOI 10.14341/probl13176 // *Probl. Endocrinol.* – 2023. – № 1 (69). – P. 15–27.
12. Bilezikian, J. P. Primary hyperparathyroidism / J. P. Bilezikian, N. E. Cusano, A. A. Khan [et al.]. – DOI 10.1038/nrdp.2016.33 // *Nat. Rev. Dis. Prim.* – 2016. – № 1 (2). – P. 16033.

13. Cetani, F. Familial and Hereditary Forms of Primary Hyperparathyroidism / F. Cetani, F. Saponaro, S. Borsari, C. Marcocci. – DOI 10.1159/000491037. – 2019. – № 51. – P. 40–51.
14. Erickson, L. A. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors / L. A. Erickson, O. Mete, C. C. Juhlin [et al.]. – DOI 10.1007/s12022-022-09709-1 // *Endocr. Pathol.* – 2022. – № 1 (33). – P. 64–89.
15. Sandelin, K. Clinical course of metastatic parathyroid cancer / K. Sandelin, O. Tullgren, L. O. Farnebo. – DOI 10.1007/BF00353773 // *World J. Surg.* – 1994. – № 4 (18). – P. 594–598.
16. McCoy, K. L. The clinical importance of parathyroid atypia: Is long-term surveillance necessary? / K. L. McCoy, R. R. Seethala, M. J. Armstrong [et al.]. – DOI 10.1016/j.surg.2015.06.022 // *Surgery.* – 2015. – № 4 (158). – P. 929–936.
17. Christakis, I. Differentiating Atypical Parathyroid Neoplasm from Parathyroid Cancer / I. Christakis, N. Bussaidy, C. Clarke [et al.]. – DOI 10.1245/s10434-016-5248-6 // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – № 9 (23). – P. 2889–2897.
18. Gurrado, A. Parathyroid Retrospective Analysis of Neoplasms Incidence (pTRANI Study): An Italian Multicenter Study on Parathyroid Carcinoma and Atypical Parathyroid Tumour / A. Gurrado, A. Pasculli, N. Avenia [et al.]. – DOI 10.3390/jcm12196297 // *J. Clin. Med.* – 2023. – № 12 (19). – P. 6297.
19. Krupinova, J. A. A retrospective study of the clinical and laboratory predictors and morphological characteristics of the parathyroid carcinoma / J. A. Krupinova, I. A. Voronkova, A. R. Ajnetdinova [et al.]. – DOI 10.15690/vramn1458 // *Ann. Russ. Acad. Med. Sci.* – 2021. – № 1 (76). – P. 111–124.
20. Kumari, N. Role of Histological Criteria and Immunohistochemical Markers in Predicting Risk of Malignancy in Parathyroid Neoplasms / N. Kumari, N. Chaudhary, R. Pradhan [et al.]. – DOI 10.1007/s12022-016-9426-7 // *Endocr. Pathol.* – 2016. – № 2 (27). – P. 87–96.
21. Hu, Y. The Clinical Features of Cystic Parathyroid Adenoma in Chinese Population: A Single-Center Experience / Y. Hu, M. Cui, Y. Xia [et al.]. – DOI 10.1155/2018/3745239 // *Int. J. Endocrinol.* – 2018. – № 2018. – P. 1–6.
22. Kruijff, S. Negative Parafibromin Staining Predicts Malignant Behavior in Atypical Parathyroid Adenomas / S. Kruijff, S. B. Sidhu, M. S. Sywak [et al.]. – DOI 10.1245/s10434-013-3288-8 // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – № 2 (21). – P. 426–433.
23. Agarwal, A. Molecular Characteristics of Large Parathyroid Adenomas / A. Agarwal, R. Pradhan, N. Kumari [et al.]. – DOI 10.1007/s00268-015-3380-2 // *World J. Surg.* – 2016. – № 3 (40). – P. 607–614.
24. Ryhänen, E. M. A nationwide study on parathyroid carcinoma / E. M. Ryhänen, H. Leijon, S. Metso [et al.]. – DOI 10.1080/0284186X.2017.1306103 // *Acta. Oncol. (Madr).* – 2017. – № 7 (56). – P. 991–1003.

25. Gill, A. J. Parafibromin-deficient (HPT-JT Type, CDC73 Mutated) Parathyroid Tumors Demonstrate Distinctive Morphologic Features / A. J. Gill, G. Lim, V. K. Y. Cheung [et al.]. – DOI 10.1097/PAS.0000000000001017 // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2019. – № 1 (43). – P. 35–46.
26. Hundahl, S. A. Two hundred eighty–six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985–1995 / S. A. Hundahl, I. D. Fleming, A. M. Fremgen, H. R. Menck. – DOI 10.1002/(SICI)1097-0142(19990801)86:3<538::AID-CNCR25>3.0.CO;2-K // *Cancer.* – 1999. – № 3 (86). – P. 538–544.
27. De Quervain, F. Parastruma maligna aberrata / F. De Quervain. // *Deutsche Zeitschr. Chir.* – 1904. – Vol. 100. – P. 334–352.
28. Obregón, L. M. Parathyroidectomy for parathyroid carcinoma in renal transplantation / L. M. Obregón, M. F. Taylor, G. Mir [et al.]. – DOI 10.1016/j.transproceed. 2004.12.305 // *Transplant Proc.* – 2005. – № 2 (37). – P. 973–976.
29. Talat, N. Clinical Presentation, Staging and Long–Term Evolution of Parathyroid Cancer / N. Talat, K. M. Schulte. – DOI 10.1245/s10434-010-1003-6 // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – № 8 (17). – P. 2156–2174.
30. Xue, S. Preoperative diagnosis and prognosis in 40 Parathyroid Carcinoma Patients / S. Xue, H. Chen, C. Lv [et al.]. – DOI 10.1111/cen.13055 // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2016. – № 1 (85). – P. 29–36.
31. Menon, P. Childhood parathyroid adenoma: a rare but important cause of nephrolithiasis / P. Menon, D. Dayal, G. Rao S. [et al.]. – DOI 10.1515/jpem-2015-0369 // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2016. – № 7 (29).
32. Roizen, J. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents / J. Roizen, M. A. Levine. – DOI 10.1016/j.jcma.2012.06.012 // *J. Chinese Med. Assoc.* – 2012. – № 9 (75). – P. 425–434.
33. Sadler, C. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis / C. Sadler, K. W. Gow, E. A. Beierle [et al.]. – DOI 10.1016/j.surg.2014.08.069 // *Surg. (United States)*. – 2014. – № 6 (156). – P. 1622–1630.
34. Asare, E. A. Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB) / E. A. Asare, C. Sturgeon, D. J. Winchester [et al.]. – DOI 10.1245/s10434-015-4672-3 // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – № 12 (22). – P. 3990–3995.
35. Machado, N. N. Parathyroid cancer: A review / N. N. Machado, S. M. Wilhelm. – DOI 10.3390/cancers11111676 // *Cancers (Basel)*. – 2019. – № 11 (11). – P. 1–16.
36. Brown, S. Parathyroid carcinoma: Increasing incidence and changing presentation / S. Brown, C. O’Neill, J. Suliburk [et al.]. – DOI 10.1111/j.1445–2197.2010. 05594.x // *ANZ J. Surg.* – 2011. – № 81 (7–8). – P. 528–532.

37. Krupinova, J. A. Mathematical model for preoperative differential diagnosis for the parathyroid neoplasms / J. A. Krupinova, A. R. Elfimova, O. Y. Rebrova [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpi.2022.100134 // *J. Pathol. Inform.* – 2022. – № 13. – P. 100134.
38. Haven, C. J. Identification of MEN1 and HRPT2 somatic mutations in paraffin-embedded (sporadic) parathyroid carcinomas / C. J. Haven, M. van Puijenbroek, M. H. Tan [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2265.2007.02894.x // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2007. – № 3 (67). – P. 370–376.
39. Krupinova, J. Multiple Metastases of Parathyroid and Papillary Thyroid Carcinoma in a Female Patient Treated with Long-Term Hemodialysis / J. Krupinova, E. Kim, A. Eremkina [et al.]. – DOI 10.3390/jpm13030548 // *J. Pers. Med.* – 2023. – № 3 (13). – P. 548.
40. Jenkins, P. J. Metastatic parathyroid carcinoma in the MEN2A syndrome / P. J. Jenkins, M. A. Satta, M. Simmgen [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2265.1997.3421147.x // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1997. – № 6 (47). – P. 747–751.
41. Kelly, T. G. Surveillance for Early Detection of Aggressive Parathyroid Disease: Carcinoma and Atypical Adenoma in Familial Isolated Hyperparathyroidism Associated With a Germline HRPT2 Mutation / T. G. Kelly, T. M. Shattuck, M. Reyes-Mugica [et al.]. – DOI 10.1359/jbmr.060702 // *J. Bone Miner. Res.* – 2006. – № 10 (21). – P. 1666–1671.
42. Guarnieri, V. Diagnosis of Parathyroid Tumors in Familial Isolated Hyperparathyroidism with HRPT2 Mutation: Implications for Cancer Surveillance / V. Guarnieri, A. Scillitani, L. A. Muscarella [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2005-1239 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – № 8 (91). – P. 2827–2832.
43. Cardoso, L. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma / L. Cardoso, M. Stevenson, R. V. Thakker. – DOI 10.1002/humu.23337 // *Hum. Mutat.* – 2017. – № 12 (38). – P. 1621–1648.
44. Knudson, A. G. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma / A. G. Knudson. – DOI 10.1073/pnas.68.4.820 // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1971. – № 4 (68). – P. 820–823.
45. Marini, F. Genetics and Epigenetics of Parathyroid Carcinoma / F. Marini, F. Giusti, G. Palmmini [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2022.834362 // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – 2022. – № 13.
46. Kytölä, S. Patterns of Chromosomal Imbalances in Parathyroid Carcinomas / S. Kytölä, F. Farnebo, T. Obara [et al.]. – DOI 10.1016/S0002-9440(10)64568-3 // *Am. J. Pathol.* – 2000. – № 2 (157). – P. 579–586.
47. Farnebo, F. Alternative Genetic Pathways in Parathyroid Tumorigenesis / F. Farnebo, S. Kytölä, B. T. Teh [et al.]. – DOI 10.1210/jcem.84.10.6057 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – № 10 (84). – P. 3775–3780.
48. Pandya, C. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas / C. Pandya, A. V. Uzilov, J. Bellizzi [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.92061 // *JCI Insight*. – 2017. – № 2 (6).

49. Hendy, G. N. Genetic Defects Associated with Familial and Sporadic Hyperparathyroidism / G. N. Hendy, D. E. C. Cole. – DOI 10.1159/000345675 // *Front Horm. Res.* – 2013. – № 41. – P. 149–165.
50. Jo, S. Y. Genomic and transcriptomic profiling reveal molecular characteristics of parathyroid carcinoma / S. Y. Jo, N. Hong, S. Lee [et al.]. – DOI 10.1038/s12276-023-00968-4 // *Exp. Mol. Med.* – 2023. – № 5 (55). – P. 886–897.
51. Verdelli, C. Epigenetic Alterations in Parathyroid Cancers / C. Verdelli, S. Corbetta. – DOI 10.3390/ijms18020310 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – № 2 (18). – P. 310.
52. Woodard, G. E. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism – jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression / G. E. Woodard, L. Lin, J. H. Zhang [et al.]. – DOI 10.1038/sj.onc.1208274 // *Oncogene.* – 2005. – № 7 (24). – P. 1272–1276.
53. Wang, P. Parafibromin, a Component of the Human PAF Complex, Regulates Growth Factors and Is Required for Embryonic Development and Survival in Adult Mice / P. Wang, M. R. Bowl, S. Bender [et al.]. – DOI 10.1128/MCB.00654-07 // *Mol. Cell. Biol.* – 2008. – № 9 (28). – P. 2930–2940.
54. Sharretts, J. M. Parathyroid Cancer / J. M. Sharretts, E. Kebebew, W. F. Simonds. – DOI 10.1053/j.seminoncol.2010.10.013 // *Semin. Oncol.* – 2010. – № 6 (37). – P. 580–590.
55. Yu, W. 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 / W. Yu, J. R. McPherson, M. Stevenson [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2014-3238 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – № 2 (100). – P. E360–E364.
56. Posada-González, M. Nonfunctional Metastatic Parathyroid Carcinoma in the Setting of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A Syndrome / M. Posada-González, J. Gómez-Ramírez, M. Luque-Ramírez. – DOI 10.1155/2014/731481 // *Surg. Res. Pract.* – 2014. – № 2014. – P. 1–4.
57. Alfaro, J. J. MEN-2A syndrome and pulmonary metastasis / J. J. Alfaro, C. Lamas, J. Estrada, T. Lucas. – DOI 10.1136/pmj.78.915.51 // *Postgrad. Med. J.* – 2002. – № 78 (915). – P. 51–52.
58. Hakim, J. P. Absence of p53 point mutations in parathyroid adenoma and carcinoma / J. P. Hakim, M. A. Levine. – DOI 10.1210/jcem.78.1.8288693 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. – № 1 (78). – P. 103–106.
59. Cryns, V. L. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma / V. L. Cryns, M. P. Rubio, A. D. Thor [et al.]. – DOI 10.1210/jcem.78.6.8200932 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – № 6 (78). – P. 1320–1324.
60. Shattuck, T. M. Mutational analyses of RB and BRCA2 as candidate tumour suppressor genes in parathyroid carcinoma / T. M. Shattuck, T. S. Kim, J. Costa [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2265.2003.01814.x // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2003. – № 2 (59). – P. 180–189.

61. Kundaje, A. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes / A. Kundaje, W. Meuleman, J. Ernst [et al.]. – DOI 10.1038/nature14248 // Nature. – 2015. – № 518 (7539). – P. 317–330.
62. Beck, S. A Blueprint for an International Cancer Epigenome Consortium. A Report from the AACR Cancer Epigenome Task Force / S. Beck, B. E. Bernstein, R. M. Campbell [et al.]. – DOI 10.1158/0008-5472.CAN-12-3658 // Cancer. Res. – 2012. – № 24 (72). – P. 6319–6324.
63. Weinstein, J. N. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project / J. N. Weinstein, E. A. Collisson, G. B. Mills [et al.]. – DOI 10.1038/ng.2764 // Nat. Genet. – 2013. – № 10 (45). – P. 1113–1120.
64. Singh, R. R. Clinical Validation of a Next-Generation Sequencing Screen for Mutational Hotspots in 46 Cancer-Related Genes / R. R. Singh, K. P. Patel, M. J. Routbort [et al.]. – DOI 10.1016/j.jmoldx.2013.05.003 // J. Mol. Diagnostics. – 2013. – № 5 (15). – P. 607–622.
65. Tominaga, Y. Lung metastasis from parathyroid carcinoma causing recurrent renal hyperparathyroidism in a hemodialysis patient: Report of a case / Y. Tominaga, M. Numano, K. Uchida [et al.]. – DOI 10.1007/BF00312388 // Surg. Today. – 1995. – № 11 (25). – P. 984–986.
66. Khan, M. W. Parathyroid carcinoma in secondary and tertiary hyperparathyroidism1 / M. W. Khan, E. M. Worcester, F. H. Straus [et al.]. – DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.014 // J. Am. Coll. Surg. – 2004. – № 2 (199). – P. 312–319.
67. Miki, H. Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis / H. Miki, M. Sumitomo, H. Inoue [et al.]. – DOI 10.1016/S0039-6060(96)80101-2 // Surgery. – 1996. – № 5 (120). – P. 897–901.
68. Tomasetti, C. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions / C. Tomasetti, B. Vogelstein. – DOI 10.1126/science.1260825 // Science. – 2015. – № 347 (6217). – P. 78–81.
69. McMullen, T. Hyperparathyroidism After Irradiation for Childhood Malignancy / T. McMullen, G. Bodie, A. Gill [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1487 // Int. J. Radiat. Oncol. – 2009. – № 4 (73). – P. 1164–1168.
70. Boehm, B. O. The Parathyroid as a Target for Radiation Damage / B. O. Boehm, S. Rosinger, D. Belyi, J. W. Dietrich. – DOI 10.1056/NEJMc1104982 // N. Engl. J. Med. – 2011. – № 7 (365). – P. 676–678.
71. Katz, A. Clinical, biochemical, and pathologic features of radiation-associated hyperparathyroidism / A. Katz, G. D. Braunstein // Arch. Intern. Med. – 1983. – № 1 (143). – P. 79–82. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6849610> (дата обращения: 16.08.2024).

72. Levin, K. E. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia / K. E. Levin, M. Galante, O. H. Clark // *Surgery*. – 1987. – № 6 (101). – P. 649–660. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3589961> (дата обращения: 16.08.2024).
73. Sawhney, S. Parathyroid Carcinoma: a Review / S. Sawhney, R. Vaish, S. Jain [et al.]. – DOI 10.1007/s13193-021-01343-3 // *Indian. J. Surg. Oncol.* – 2022. – № 1 (13). – P. 133–142.
74. Wynne, A. G. Parathyroid carcinoma: Clinical and pathologic features in 43 patients / A. G. Wynne, J. van Heerden, J. A. Carney, L. A. Fitzpatrick // *Med.* – 1992. – № 4 (71). – P. 197–205.
75. Schantz, A. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases / A. Schantz, B. Castleman. – DOI 10.1002/1097-0142(197303)31:3<600::AID-CNCR2820310316>3.0.CO;2-0 // *Cancer*. – 1973. – № 3 (31). – P. 600–605.
76. Shane, E. Parathyroid Carcinoma: A Review of 62 Patients* / E. Shane, J. P. Bilezikian. – DOI 10.1210/edrv-3-2-218 // *Endocr. Rev.* – 1982. – № 2 (3). – P. 218–226.
77. Wang, C. A. Natural history of parathyroid carcinoma / C. A. Wang, R. D. Gaz. – DOI 10.1016/S0002-9610(85)80050-7 // *Am. J. Surg.* – 1985. – № 4 (149). – P. 522–527.
78. Silverberg, S. J. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism / S. J. Silverberg, E. Shane, T. P. Jacobs. – DOI 10.1016/0002-9343(90)90346-F // *Am. J. Med.* 1990. – № 3 (89). – P. 327–334.
79. Holmes, E. C. Parathyroid Carcinoma / E. C. Holmes, D. L. Morton, A. S. Ketcham. – DOI 10.1097/00000658-196904000-00022 // *Ann. Surg.* – 1969. – № 4 (169). – P. 631–640.
80. Chen, Q. Trial to Predict Malignancy of Affected Parathyroid Glands in Primary Hyperparathyroidism / Q. Chen, H. Kaji, R. Nomura [et al.]. – DOI 10.1507/endocrj.50.527 // *Endocr. J.* – 2003. – № 5 (50). – P. 527–534.
81. Cavalier, E. The third/second generation PTH assay ratio as a marker for parathyroid carcinoma: Evaluation using an automated platform / E. Cavalier, D. Betea, M. L. Schleck [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2013-3730 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – № 3 (99). – P. 453–457.
82. Zelano, L. Parathyroid Carcinoma All-In-One, a Rare Life-Threatening Case With Multiple Systemic Manifestations: Case Report and Review of the Literature / L. Zelano, P. Locantore, C. A. Rota [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2022.881225 // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – 2022. – № 13.
83. Hara, H. Ultrasonographic Features of Parathyroid Carcinoma / H. Hara, A. Igarashi, Y. Yano [et al.]. – DOI 10.1507/endocrj.48.213 // *Endocr. J.* – 2001. – № 2 (48). – P. 213–217.
84. Kim, J. The dangers of parathyroid biopsy / J. Kim, G. Horowitz, M. Hong [et al.]. – DOI 10.1186/s40463-016-0178-7 // *J. Otolaryngol. – Head. Neck. Surg.* – 2017. – № 1 (46). – P. 4.
85. Duan, K. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications / K. Duan, O. Mete. – DOI 10.5146/tjpath.2015.01316 // *Turkish J. Pathol.* – 2015. – № 31, suppl. 1. – P. 80–97.

86. Lloyd, R. V. WHO classification of tumours of endocrine organs // WHO Classification of Tumours / R. V. Lloyd, R. Y. Osamura, G. Klöppel, J. Rosai. – 4th Edition. – WHO, 2017. – Vol. 10. – P. 153–158.
87. Uljanovs, R. Immunohistochemical Profile of Parathyroid Tumours: A Comprehensive Review / R. Uljanovs, S. Sinkarevs, B. Strumfs [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23136981 // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – № 13 (23). – P. 6981.
88. DeLellis, R. A. Parathyroid tumors and related disorders / R. A. DeLellis. – DOI 10.1038/modpathol.2010.132 // Mod. Pathol. – 2011. – № 24. – P. S78–S93.
89. Ullah, A. Parathyroid Carcinoma: Incidence, Survival Analysis, and Management: A Study from the SEER Database and Insights into Future Therapeutic Perspectives / A. Ullah, J. Khan, A. Waheed [et al.]. – DOI 10.3390/cancers14061426 // Cancers (Basel). – 2022. – № 6 (14). – P. 1426.
90. Erickson, L. A. Immunohistochemistry in Diagnostic Parathyroid Pathology / L. A. Erickson, O. Mete. – DOI 10.1007/s12022-018-9527-6 // Endocr. Pathol. – 2018. – № 2 (29). – P. 113–129.
91. Lumachi, F. PCNA-LII, Ki-67 immunostaining, p53 activity and histopathological variables in predicting the clinical outcome in patients with parathyroid carcinoma / F. Lumachi, M. Ermani, F. Marino [et al.] // Anticancer. Res. – 2006. – № 26 (2A). – P. 1305–1308. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16619538> (дата обращения: 16.08.2024).
92. Hosny Mohammed, K. Parafibromin, APC, and MIB-1 Are Useful Markers for Distinguishing Parathyroid Carcinomas From Adenomas / K. Hosny Mohammed, M. T. Siddiqui, B. C. Willis [et al.]. – DOI 10.1097/PAI.0000000000000378 // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. – 2017. – № 10 (25). – P. 731–735.
93. Tracht, J. Grading and Prognostication of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: A Comparison Study of Ki67 and PHH3 / J. Tracht, K. Zhang, D. Peker. – DOI 10.1369/0022155417708186 // J. Histochem. Cytochem. – 2017. – № 7 (65). – P. 399–405.
94. Lea, D. Digital Image Analysis of the Proliferation Markers Ki67 and Phosphohistone H3 in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Accuracy of Grading Compared With Routine Manual Hot Spot Evaluation of the Ki67 Index / D. Lea, E. G. Gudlaugsson, I. Skaland [et al.]. – DOI 10.1097/PAI.0000000000000934 // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. – 2021. – № 7 (29). – P. 499–505.
95. Mehta, A. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: Results of operative management / A. Mehta, D. Patel, A. Rosenberg [et al.]. – DOI 10.1016/j.surg.2014.08.004 // Surgery. – 2014. – № 6 (156). – P. 1315–1325.
96. Storvall, S. Somatostatin receptor expression in parathyroid neoplasms / S. Storvall, H. Leijon, E. Ryhänen [et al.]. – DOI 10.1530/EC-19-0260 // Endocr. Connect. – 2019. – № 8 (8). – P. 1213–1223.

97. Amin, M. B. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging / M. B. Amin, F. L. Greene, S. B. Edge [et al.]. – DOI 10.3322/caac.21388 // *CA Cancer. J. Clin.* – 2017. – № 2 (67). – P. 93–99.
98. Busaidy, N. L. Parathyroid carcinoma: A 22-year experience / N. L. Busaidy, C. Jimenez, M. A. Habra [et al.]. – DOI 10.1002/hed.20049 // *Head. Neck.* – 2004. – № 8 (26). – P. 716–726.
99. Iacobone, M. Up-to-date on parathyroid carcinoma: Analysis of an experience of 19 cases / M. Iacobone, F. Lumachi, G. Favia. – DOI 10.1002/jso.20152 // *J. Surg. Oncol.* – 2004. – № 4 (88). – P. 223–228.
100. Hsu, K. T. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? / K. T. Hsu, R. S. Sippel, H. Chen, D. F. Schneider. – DOI 10.1016/j.surg.2014.08.005 // *Surg. (United States).* – 2014. – № 6 (156). – P. 1336–1341.
101. Kebebew, E. Parathyroid carcinoma / E. Kebebew. – DOI 10.1007/s11864-001-0028-2 // *Curr. Treat. Options. Oncol.* – 2001. – № 2 (4). – P. 347–354.
102. Shifrin, A. Primary and metastatic parathyroid malignancies: A rare or underdiagnosed condition? / A. Shifrin, V. LiVolsi, S. Shifrin-Douglas [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2014-2760 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – № 3 (100). – P. E478–E481.
103. van der Zwan, J. M. Carcinoma of endocrine organs : Results of the RARECARE project / J. M. van der Zwan, S. Mallone, B. van Dijk [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejca.2012.01.029 // *Eur. J. Cancer.* – 2012, Sep. – № 13 (48). – P. 1923–1931.
104. Sandelin, K. Prognostic factors in parathyroid cancer: A review of 95 cases / K. Sandelin, G. Auer, L. Bondeson [et al.]. – DOI 10.1007/BF02067369 // *World J. Surg.* – 1992. – № 4 (16). – P. 724–731.
105. Silva-Figueroa, A. M. Prognostic Scoring System to Risk Stratify Parathyroid Carcinoma / A. M. Silva-Figueroa, K. R. Hess [et al.]. – DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2017.01.060 // *J. Am. Coll. Surg.* – 2017. – № 5 (224). – P. 980–987.
106. Witteveen, J. E. Downregulation of CASR expression and global loss of parafibromin staining are strong negative determinants of prognosis in parathyroid carcinoma / J. E. Witteveen, N. A. T. Hamdy, O. M. Dekkers [et al.]. – DOI 10.1038/modpathol.2010.236 // *Mod. Pathol.* – 2011. – № 5 (24). – P. 688–697.
107. Villar-del-Moral, J. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: A multi-center cohort study / J. Villar-del-Moral, A. Jiménez-García, P. Salvador-Egea [et al.]. – DOI 10.1016/j.surg.2014.05.014 // *Surgery.* – 2014. – № 5 (156). – P. 1132–1144.
108. Lenschow, C. Clinical Presentation, Treatment and Outcome of Parathyroid Carcinoma: Results of the NEKAR Retrospective International Multicenter Study / C. Lenschow, S. Schrägle, S.

Kircher [et al.] ; NEKAR study group. – DOI 10.2139/ssrn.3541131 // *Ann. Surg.* – 2022, Feb. – Vol. 1, № 2 (275). – P. e479-e487.

109. Leonard-Murali, S. Local resection versus radical surgery for parathyroid carcinoma: A National Cancer Database analysis / S. Leonard-Murali, T. Ivanics [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejso.2021.06.026 // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2021. – № 11 (47). – P. 2768–2773.

110. Sun, X. M. Tumor size rather than the thyroid invasion affects the prognosis of parathyroid carcinoma without lymph node or distant metastasis / X. M. Sun, F. Pang, S. M. Zhuang [et al.]. – DOI 10.1007/s00405-022-07403-w // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology.* – 2022. – № 9 (279). – P. 4587–4594.

111. Лукьянов, С. В. Диагностика и лечение опухолей паращитовидных желез / С. В. Лукьянов, С. А. Алубаев, Г. А. Алексеева, И. Н. Солошенко // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2013. – № 4 (139). – С. 73–75.

112. Mokrysheva, N. G. Clinical, laboratory and instrumental methods of pre-surgical diagnosis of the parathyroid glands cancer / N. G. Mokrysheva, J. A. Krupinova, S. S. Mirnaya. – DOI 10.14341/serg20173136-145 // *Endocr. Surg.* – 2017. – № 3 (11). – P. 136–145.

113. Mamedova, E. O. Molecular and genetic features of primary hyperparathyroidism in young patients / E. O. Mamedova, N. G. Mokrysheva, E. A. Pigarova [et al.]. – DOI 10.14341/probl20166224-11 // *Probl. Endocrinol.* – 2016. – № 2 (62). – P. 4–11.

114. Severskaya, N. V. Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review / N. V. Severskaya, A. A. Ilyin, I. V. Chebotareva [et al.]. – DOI 10.17650/2222–1468-2020-10-3-19-26 // *Head. Neck. Tumors.* – 2020. – № 3 (10). – P. 19–26.

115. Perrier, N. D. Hereditary endocrine tumours: Current state-of-the-art and research opportunities: New and future perspectives for parathyroid carcinoma / N. D. Perrier, A. Arnold, J. Costa-Guda [et al.]. – DOI 10.1530/ERC-20-0018 // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2020. – № 8 (27). – P. T53–T63.

116. Cetani, F. Update on parathyroid carcinoma / F. Cetani, E. Pardi, C. Marcocci. – DOI 10.1007/s40618-016-0447-3 // *J. Endocrinol. Invest.* – 2016. – № 6 (39). – P. 595–606.

117. Storrvall, S. Recurrent Metastasized Parathyroid Carcinoma-Long-Term Remission After Combined Treatments With Surgery, Radiotherapy, Cinacalcet, Zoledronic Acid, and Temozolomide / S. Storrvall, E. Ryhänen, F. V. Bensch [et al.]. – DOI 10.1002/jbm4.10114 // *JBMR Plus.* – 2019. – № 3 (4). – P. e10114.

118. Munson, N. D. Parathyroid carcinoma: Is there a role for adjuvant radiation therapy? / N. D. Munson, R. L. Foote, R. C. Northcutt [et al.]. – DOI 10.1002/cncr.11819 // *Cancer.* – 2003. – № 11 (98). – P. 2378–2384.

119. Chow, E. Parathyroid carcinoma – the princess margaret hospital experience / E. Chow, R. W. Tsang, J. D. Brierley, S. Filice. – DOI 10.1016/S0360-3016(98)00098-4 // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 1998. – № 3 (41). – P. 569–572.
120. Erovic, B. M. Parathyroid cancer: Outcome analysis of 16 patients treated at the princess margaret hospital / B. M. Erovic, D. P. Goldstein, D. Kim [et al.]. – DOI 10.1002/hed.22908 // *Head. Neck.* – 2013. – № 1 (35). – P. 35–39.
121. Wilhelm, S. M. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism / S. M. Wilhelm, T. S. Wang, D. T. Ruan [et al.]. – DOI 10.1001/jamasurg.2016.2310 // *JAMA Surg.* – 2016. – № 10 (151). – P. 959.
122. Shane, E. Parathyroid Carcinoma / E. Shane. – DOI 10.1210/jcem.86.2.7207 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – № 2 (86). – P. 485–493.
123. Calandra, D. B. Parathyroid carcinoma: biochemical and pathologic response to DTIC / D. B. Calandra, G. Chejfec, B. K. Foy [et al.] // *Surgery.* – 1984. – № 6 (96). – P. 1132–1137. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6505966> (дата обращения: 16.08.2024).
124. Bukowski, R. M. Successful Combination Chemotherapy for Metastatic Parathyroid Carcinoma / R. M. Bukowski. – DOI 10.1001/archinte.1984.00350140229032 // *Arch. Intern. Med.* – 1984. – № 2 (144). – P. 399.
125. Chahinian, A. P. Case Report Metastatic Nonfunctioning Parathyroid Carcinoma: Ultrastructural Evidence of Secretory Granules and Response to Chemotherapy / A. P. Chahinian, J. F. Holland, H. E. Nieburgs [et al.]. – DOI 10.1097/00000441-198109000-00005 // *Am. J. Med. Sci.* 1981. – № 2 (282). – P. 80–84.
126. Kutahyalioğlu, M. Genetic profiling as a clinical tool in advanced parathyroid carcinoma / M. Kutahyalioğlu, H. T. Nguyen, L. Kwatampora [et al.]. – DOI 10.1007/s00432-019-02945-9 // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* – 2019. – № 8 (145). – P. 1977–1986.
127. Knudson, A. G. Two genetic hits (more or less) to cancer / A. G. Knudson. – DOI 10.1038/35101031 // *Nat. Rev. Cancer.* – 2001. – № 1 (2). – P. 157–162.
128. Hsieh, J. J. Genomic Biomarkers of a Randomized Trial Comparing First-line Everolimus and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma / J. J. Hsieh, D. Chen, P. I. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2016.10.007 // *Eur. Urol.* – 2017. – № 3 (71). – P. 405–414.
129. Rozhinskaya, L. Diagnosis and treatment challenges of parathyroid carcinoma in a 27-year-old woman with multiple lung metastases / L. Rozhinskaya, E. Pigarova, E. Sabanova [et al.]. – DOI 10.1530/edm-16-0113 // *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Reports.* – 2017 Mar. 13. – № 2017. – P. 16–0113.

130. Seidel, J. A. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations / J. A. Seidel, A. Otsuka, K. Kabashima. – DOI 10.3389/fonc.2018.00086 // *Front Oncol.* – 2018. – № 8.
131. Loh, H. H. The Use of Hemodialysis in Refractory Hypercalcemia Secondary to Parathyroid Carcinoma / H. H. Loh, N. Mohd Noor. – DOI 10.1155/2014/140906 // *Case Reports Crit. Care.* – 2014. – № 2014. – P. 1–3.
132. Mirrakhimov, A. Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management / A. Mirrakhimov. – DOI 10.4103/1947-2714.170600 // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2015. – № 7 (11). – P. 483.
133. Turner, J. J. O. Hypercalcaemia – presentation and management / J. J. O. Turner. – DOI 10.7861/clinmedicine.17-3-270 // *Clin. Med (Northfield Il).* – 2017. – № 3 (17). – P. 270–273.
134. Silverberg, S. J. Cinacalcet Hydrochloride Reduces the Serum Calcium Concentration in Inoperable Parathyroid Carcinoma / S. J. Silverberg, M. R. Rubin, C. Faiman [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2007-0585 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – №10 (92). – P. 3803–3808.
135. Betea, D. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment / D. Betea, I. Potorac, A. Beckers. – DOI 10.1016/j.ando.2015.03.003 // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2015. – № 2 (76). – P. 169–177.
136. Hu, M. I. Denosumab for Treatment of Hypercalcemia of Malignancy / M. I. Hu, I. G. Glezerman, S. Leboulleux [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2014-1001 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – № 9 (99). – P. 3144–3152.
137. Thosani, S. Denosumab: a new agent in the management of hypercalcemia of malignancy / S. Thosani, M. I. Hu. – DOI 10.2217/fon.15.232 // *Futur. Oncol.* – 2015. – № 11 (21). – P. 2865–2871.
138. Sun, L. Efficacy and Safety of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Bone Metastases / L. Sun, S. Yu. – DOI 10.1097/COC.0b013e31824be20e // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2013. – № 4 (36). – P. 399–403.
139. Moysés-Neto, M. Acute Renal Failure and Hypercalcemia / M. Moysés-Neto, F. M. Guimarães [et al.]. – DOI 10.1080/08860220500531005 // *Ren. Fail.* – 2006. – № 2 (28). – P. 153–159.
140. Murata, H. Successful Treatment by Surgical Removal of Bone Metastasis Producing PTH: New Approach to the Management of Metastatic Parathyroid Carcinoma / H. Murata, H. Koyano, Y. Shishiba [et al.]. – DOI 10.2169/internalmedicine.33.697 // *Intern. Med.* – 1994. – № 11 (33). – P. 697–702.
141. Lucarotti, M. E. Somatostatin and primary hyperparathyroidism / M. E. Lucarotti, J. A. Hamilton, J. R. Farndon. – DOI 10.1002/bjs.1800810819 // *Br. J. Surg.* – 2005. – № 8 (81). – P. 1141–1143.

142. Zielke, A. Octreotide: Effective treatment for hyperparathyroidism? A prospective, randomized, controlled clinical trial / A. Zielke, C. Hasse, C. Bruns [et al.]. – DOI 10.1016/S0039-6060(97)90047-7 // *Surgery*. 1997. – № 6 (121). – P. 606–610.

143. Iguchi, T. Radiofrequency Ablation of Functioning Lung Metastases from Parathyroid Carcinoma / T. Iguchi, K. Yasui, T. Hiraki [et al.]. – DOI 10.1016/j.jvir.2007.12.440 // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2008. – № 3 (19). – P. 462–464.

144. Tochio, M. A Case Report of 20 Lung Radiofrequency Ablation Sessions for 50 Lung Metastases from Parathyroid Carcinoma Causing Hyperparathyroidism / M. Tochio, H. Takaki, K. Yamakado [et al.]. – DOI 10.1007/s00270-009-9730-4 // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2010. – № 3 (33). – P. 657–659.

145. DasGupta, R. Metastatic parathyroid carcinoma treated with radiofrequency ablation: A novel therapeutic modality / R. DasGupta, S. Shetty, S. N. Keshava [et al.]. – DOI 10.4066/AMJ.2014.2084 // *Australas Med. J.* – 2014. – № 7 (9). – P. 372–375.

146. Artinyan, A. Metastatic Parathyroid Carcinoma to the Liver Treated With Radiofrequency Ablation and Transcatheter Arterial Embolization / A. Artinyan, E. Guzman, E. Maghami [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2007.15.9038 // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – № 24 (26). – P. 4039–4041.

147. Montenegro, F. L. Ethanol injection under ultrasound guidance to palliate unresectable parathyroid carcinoma / F. L. Montenegro, M. C. Chammas, A. G. Juliano [et al.]. – DOI 10.1590/S0004-27302008000400019 // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2008. – № 4 (52). – P. 707–711.

148. Doulatov, S. Revised map of the human progenitor hierarchy shows the origin of macrophages and dendritic cells in early lymphoid development / S. Doulatov, F. Notta, K. Eppert [et al.]. – DOI 10.1038/ni.1889 // *Nat. Immunol.* – 2010. – № 7 (11). – P. 585–593.

149. Baxter, D. Active and passive immunization for cancer / D. Baxter. – DOI 10.4161/hv.29604 // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2014. – № 7 (10). – P. 2123–2129.

150. Hu, Z. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer / Z. Hu, P. A. Ott, C. J. Wu. – DOI 10.1038/nri.2017.131 // *Nat. Rev. Immunol.* – 2018. – № 3 (18). – P. 168–182.

151. Vesely, M. D. Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer / M. D. Vesely, M. H. Kershaw, R. D. Schreiber, M. J. Smyth. – DOI 10.1146/annurev-immunol-031210-101324 // *Annu. Rev. Immunol.* – 2011. – № 1 (29). – P. 235–271.

152. Hallowell, R. W. mTORC2 signalling regulates M2 macrophage differentiation in response to helminth infection and adaptive thermogenesis / R. W. Hallowell, S. L. Collins, J. M. Craig [et al.]. – DOI 10.1038/ncomms14208 // *Nat. Commun.* – 2017. – № 1 (8). – P. 14208.

153. Hanahan, D. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment / D. Hanahan, L. M. Coussens. – DOI 10.1016/j.ccr.2012.02.022 // *Cancer. Cell.* – 2012. – № 3 (21). – P. 309–322.

154. Farag, S. S. Human natural killer cell development and biology / S. S. Farag, M. A. Caligiuri. – DOI 10.1016/j.blre.2005.10.001 // *Blood Rev.* – 2006. – № 3 (20). – P. 123–137.
155. Sakaguchi, S. Regulatory T Cells and Immune Tolerance / S. Sakaguchi, T. Yamaguchi, T. Nomura, M. Ono. – DOI 10.1016/j.cell.2008.05.009 // *Cell.* – 2008. – № 5 (133). – P. 775–787.
156. Tanaka, A. Regulatory T cells in cancer immunotherapy / A. Tanaka, S. Sakaguchi. – DOI 10.1038/cr.2016.151 // *Cell Res.* – 2017. – № 1 (27). – P. 109–118.
157. Ono, M. Foxp3 controls regulatory T-cell function by interacting with AML1/Runx1 / M. Ono, H. Yaguchi, N. Ohkura [et al.]. – DOI 10.1038/nature05673 // *Nature.* – 2007. – № 446 (7136). – P. 685–689.
158. Wu, Y. FOXP3 Controls Regulatory T Cell Function through Cooperation with NFAT / Y. Wu, M. Borde, V. Heissmeyer [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2006.05.042 // *Cell.* – 2006. – № 1 (226). – P. 375–387.
159. Boyman, O. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system / O. Boyman, J. Sprent. – DOI 10.1038/nri3156 // *Nat. Rev. Immunol.* – 2012. – № 3 (12). – P. 180–190.
160. Bussard, K. M. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment / K. M. Bussard, L. Mutkus, K. Stumpf [et al.]. – DOI 10.1186/s13058-016-0740-2 // *Breast Cancer. Res.* – 2016. – № 1 (18). – P. 84.
161. Flier, J. S. Tumors: Wounds That Do Not Heal / J. S. Flier, L. H. Underhill, H. F. Dvorak. – DOI 10.1056/NEJM198612253152606 // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – № 26 (315). – P. 1650–1659.
162. Kojima, Y. Autocrine TGF- β and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling drives the evolution of tumor-promoting mammary stromal myofibroblasts / Y. Kojima, A. Acar, E. N. Eaton [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1013805107 // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2010. – № 46 (107). – P. 20009–20014.
163. Spaeth, E. L. Mesenchymal Stem Cell Transition to Tumor-Associated Fibroblasts Contributes to Fibrovascular Network Expansion and Tumor Progression / E. L. Spaeth, J. L. Dembinski, A. K. Sasser [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0004992 // *PLoS One.* – 2009. – № 4 (4). – P. e4992.
164. Xiong, Y. Hematopoietic stem cell-derived adipocytes and fibroblasts in the tumor microenvironment / Y. Xiong. – DOI 10.4252/wjsc.v7.i2.253 // *World J. Stem. Cells.* – 2015. – № 2 (7). – P. 253.
165. Medrek, C. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients / C. Medrek, F. Pontén, K. Jirström, K. Leandersson. – DOI 10.1186/1471-2407-12-306 // *BMC Cancer.* – 2012. – № 1 (12). – P. 306.
166. Smith, H. A. The metastasis-promoting roles of tumor-associated immune cells / H. A. Smith, Y. Kang. – DOI 10.1007/s00109-013-1021-5 // *J. Mol. Med.* – 2013. – № 4 (91). – P. 411–429.

167. Kalluri, R. The biology and function of fibroblasts in cancer / R. Kalluri. – DOI 10.1038/nrc.2016.73 // *Nat. Rev. Cancer*. – 2016. – № 9 (16). – P. 582–598.
168. Topalian, S. L. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity / S. L. Topalian, C. G. Drake, D. M. Pardoll. – DOI 10.1016/j.coi.2011.12.009 // *Curr. Opin. Immunol.* – 2012. – № 2 (24). – P. 207–212.
169. Dudley, J. C. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade / J. C. Dudley, M. T. Lin, D. T. Le, J. R. Eshleman. – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-15-1678 // *Clin. Cancer. Res.* – 2016. – № 4 (22). – P. 813–820.
170. Hino, R. Tumor cell expression of programmed cell death–1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma / R. Hino, K. Kabashima, Y. Kato [et al.]. – DOI 10.1002/cncr.24899 // *Cancer*. – 2010. – № 7 (116). – P. 1757–1766.
171. Galon, J. Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome / J. Galon, A. Costes, F. Sanchez-Cabo [et al.]. – DOI 10.1126/science.1129139 // *Science* (80). – 2006. – № 313 (5795). – P. 1960–1964.
172. Pagès, F. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study / F. Pagès, B. Mlecnik, F. Marliot [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)30789-X // *Lancet*. – 2018. – № 391 (10135). – P. 2128–2139.
173. Mahmoud, S. M. A. Tumor-Infiltrating CD8 + Lymphocytes Predict Clinical Outcome in Breast Cancer / S. M. A. Mahmoud, E. C. Paish, D. G. Powe [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2010.30.5037 // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – № 15 (29). – P. 1949–1955.
174. Gao, Q. Intratumoral Balance of Regulatory and Cytotoxic T Cells Is Associated With Prognosis of Hepatocellular Carcinoma After Resection / Q. Gao, S. J. Qiu, J. Fan [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2006.09.4565 // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – № 18 (25). – P. 2586–2593.
175. Sugimoto, M. Prognostic impact of M2 macrophages at neural invasion in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas / M. Sugimoto, S. Mitsunaga, K. Yoshikawa [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejca.2014.04.010 // *Eur. J. Cancer*. – 2014. – № 11 (50). – P. 1900–1908.
176. Jensen, T. O. Macrophage Markers in Serum and Tumor Have Prognostic Impact in American Joint Committee on Cancer Stage I/II Melanoma / T. O. Jensen, H. Schmidt, H. J. Møller [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2008.19.9919 // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – № 20 (27). – P. 3330–3337.
177. Pagès, F. In Situ Cytotoxic and Memory T Cells Predict Outcome in Patients With Early-Stage Colorectal Cancer / F. Pagès, A. Kirilovsky, B. Mlecnik [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2008.19.6147 // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – № 27 (35). – P. 5944–5951.
178. Mlecnik, B. Histopathologic-Based Prognostic Factors of Colorectal Cancers Are Associated With the State of the Local Immune Reaction / B. Mlecnik, M. Tosolini, A. Kirilovsky [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2010.30.5425 // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – № 6 (29). – P. 610–618.

179. Mlecnik, B. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer / B. Mlecnik, C. Bifulco, G. Bindea [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.19.03205 // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – № 31 (38). – P. 3638–3651.

180. Rojas A. Tumor Microenvironments in Organs / A. Rojas, P. Araya, I. Gonzalez, E. Morales. – Springer, 2020. – URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-36214-0> (дата обращения: 16.08.2024). . – (AEMB, volume 1226).

181. Grabmaier, U. Increased numbers of bone marrow-derived cells in parathyroid adenoma / U. Grabmaier, L. Brandl, J. Kreiner [et al.]. – DOI 10.1111/eci.12302 // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – № 9 (44). – P. 833–839.

182. Corbetta, S. Expression of Parathyroid-Specific Genes in Vascular Endothelial Progenitors of Normal and Tumoral Parathyroid Glands / S. Corbetta, M. Belicchi, F. Pisati [et al.]. – DOI 10.2353/ajpath.2009.080979 // *Am. J. Pathol.* – 2009. – № 3 (175). – P. 1200–1207.

183. Garcia de la Torre, N. Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Parathyroid Proliferative Lesions / N. Garcia de la Torre, I. Buley, J. A. H. Wass [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2003-031651 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – № 6 (89). – P. 2890–2896.

184. Viacava, P. Microvessel Density in Human Normal and Neoplastic Parathyroids / P. Viacava, G. Bocci, G. Fanelli [et al.]. – DOI 10.1385/EP:17:2:175 // *Endocr. Pathol.* – 2006. – № 2 (17). – P. 175–182.

185. Silva-Figueroa, A. Characterizing parathyroid carcinomas and atypical neoplasms based on the expression of programmed death-ligand 1 expression and the presence of tumor-infiltrating lymphocytes and macrophages / A. Silva-Figueroa, P. Villalobos, M. D. Williams [et al.]. – DOI 10.1016/j.surg.2018.06.013 // *Surgery.* – 2018. – № 5 (164). – P. 960–964.

186. Shi, Y. Functional and genetic studies of isolated cells from parathyroid tumors reveal the complex pathogenesis of parathyroid neoplasia / Y. Shi, J. Hogue, D. Dixit [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1319742111 // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2014. – № 8 (111). – P. 3092–3097.

187. Haglund, F. Inflammatory infiltrates in parathyroid tumors / F. Haglund, B. M. Hallström, I. L. Nilsson [et al.]. – DOI 10.1530/EJE-17-0277 // *Eur. J. Endocrinol.* – 2017. – № 6 (177). – P. 445–453.

188. Pan, B. Programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in parathyroid tumors / B. Pan, A. Wang, J. Pang [et al.]. – DOI 10.1530/EC-19-0163 // *Endocr. Connect.* – 2019. – № 7 (8). – P. 887–897.

189. Verdelli, C. Tumour-associated fibroblasts contribute to neoangiogenesis in human parathyroid neoplasia / C. Verdelli, L. Avagliano, P. Creo [et al.]. – DOI 10.1530/ERC-14-0161 // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2015. – № 1 (22). – P. 87–98.

190. Shih, Y. V. Isolation and characterization of stem cells from the human parathyroid gland / Y. V. Shih, T. K. Kuo, A. Yang [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365–2184.2009.00614.x // *Cell. Prolif.* – 2009. – № 4 (42). – P. 461–470.
191. Hu, Y. Immunocyte density in parathyroid carcinoma is correlated with disease relapse / Y. Hu, M. Cui, Y. Bi [et al.]. – DOI 10.1007/s40618-020-01224-6 // *J. Endocrinol. Invest.* – 2020. – № 10 (43). – P. 1453–1461.
192. Topalian, S. L. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer / S. L. Topalian, F. S. Hodi, J. R. Brahmer [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1200690 // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – № 26 (366). – P. 2443–2454.
193. Nishino, M. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development / M. Nishino, N. H. Ramaiya, H. Hatabu, F. S. Hodi. – DOI 10.1038/nrclinonc.2017.88 // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2017. – № 11 (14). – P. 655–668.
194. Alexandrov, L. B. Signatures of mutational processes in human cancer / L. B. Alexandrov, S. Nik-Zainal, D. C. Wedge [et al.]. – DOI 10.1038/nature12477 // *Nature.* – 2013. – № 500 (7463). – P. 415–421.
195. Snyder, A. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma / A. Snyder, V. Makarov, T. Merghoub [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1406498 // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – № 23 (371). – P. 2189–2199.
196. Rizvi, N. A. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer / N. A. Rizvi, M. D. Hellmann, A. Snyder [et al.]. – DOI 10.1126/science.aaa1348 // *Science.* – 2015. – № 348 (6230). – P. 124–128.
197. Van Allen, E. M. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma / E. M. Van Allen, D. Miao, B. Schilling [et al.]. – DOI 10.1126/science.aad0095 // *Science* (80). – 2015. – № 350 (6257). – P. 207–211.
198. Vétizou, M. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota / M. Vétizou, J. M. Pitt, R. Daillère [et al.]. – DOI 10.1126/science.aad1329 // *Science* (80). – 2015. – № 350 (6264). – P. 1079–1084.
199. Routy, B. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors / B. Routy, E. Le Chatelier, L. Derosa [et al.]. – DOI 10.1126/science.aan3706 // *Science* (80). – 2018. – № 359 (6371). – P. 91–97.
200. Matson, V. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients / V. Matson, J. Fessler, R. Bao [et al.]. – DOI 10.1126/science.aao3290 // *Science* (80). – 2018. – № 359 (6371). – P. 104–108.
201. Elinav, E. The cancer microbiome / E. Elinav, W. S. Garrett, G. Trinchieri, J. Wargo. – DOI 10.1038/s41568-019-0155-3 // *Nat. Rev. Cancer.* – 2019. – № 7 (19). – P. 371–3763.

202. Park, D. Microsatellite instability driven metastatic parathyroid carcinoma managed with the anti-PD1 immunotherapy, pembrolizumab / D Park., R. Airi, M. Sherman. – DOI 10.1136/bcr-2020-235293 // *BMJ Case Rep.* – 2020. – № 9 (13). – P. e235293.

203. Lenschow, C. Case Report. Abdominal Lymph Node Metastases of Parathyroid Carcinoma: Diagnostic Workup, Molecular Diagnosis, and Clinical Management / C. Lenschow, C. T. Fuss, S. Kircher [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2021.643328 // *Front Endocrinol. (Lausanne).* – 2021. – № 12 (March). – P. 1–7.

204. He, Y. TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy / Y. He, J. Cao, C. Zhao [et al.]. – DOI 10.2147/OTT.S170385 // *Onco. Targets Ther.* – 2018. – Vol. 11. – P. 7005–7009.

205. Anderson, A. C. Tim-3: An Emerging Target in the Cancer Immunotherapy Landscape / A. C. Anderson. – DOI 10.1158/2326-6066.CIR-14-0039 // *Cancer. Immunol. Res.* – 2014. – № 2 (5). – P. 393–398.

206. Lythgoe, M. P. Gene of the month: lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) / M. P. Lythgoe, D. S. K. Liu, N. E. Annels [et al.]. – DOI 10.1136/jclinpath-2021-207517 // *J. Clin. Pathol.* – 2021. – № 9 (74). – P. 543–547.

207. Graeter, S. Granulocyte death mediated by specific antibodies in intravenous immunoglobulin (IVIG) / S. Graeter, H. U. Simon, S. von Gunten. – DOI 10.1016/j.phrs.2019.02.007 // *Pharmacol. Res.* – 2020. – № 154. – P. 104168.

208. Mamedova, E. Primary hyperparathyroidism in young patients in Russia: high frequency of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome / E. Mamedova, N. Mokrysheva, E. Vasilyev [et al.]. – DOI 10.1530/EC-17-0126 // *Endocr. Connect.* – 2017. – № 6 (8). – P. 557–565.

209. Crépin, M. Efficient mutation detection in MEN1 gene using a combination of single-strand conformation polymorphism (MDGATM) and heteroduplex analysis / M. Crépin, F. Escande, P. Pigny [et al.]. – DOI 10.1002/elps.200390023 // *Electrophoresis.* – 2003. – № 24 (1–2). – P. 26–33.

210. Ricketts, C. J. Succinate Dehydrogenase Kidney Cancer: An Aggressive Example of the Warburg Effect in Cancer / C. J. Ricketts, B. Shuch, C. D. Vocke [et al.]. – DOI 10.1016/j.juro.2012.08.030 // *J. Urol.* – 2012. – № 6 (188). – P. 2063–2071.

211. Bickmann, J. K. Phenotypic Variability and Risk of Malignancy in SDHC -Linked Paragangliomas: Lessons From Three Unrelated Cases With an Identical Germline Mutation (p.Arg133) / J. K. Bickmann, S. Sollfrank, A. Schad [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2013-3486 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – № 3 (99). – P. E489–E496.

212. Else, T. The Clinical Phenotype of SDHC – Associated Hereditary Paraganglioma Syndrome (PGL3) / T. Else, M. L. Marvin, J. N. Everett [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2013-3853 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – № 8 (99). – P. E1482–E1486.

213. Bourdeau, I. A SDHC Founder Mutation Causes Paragangliomas (PGLs) in the French Canadians: New Insights on the SDHC-Related PGL / I. Bourdeau, S. Grunenwald, N. Burnichon [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2016-1665 // J. Clin. Endocrinol Metab. – 2016. – № 12 (101). – P. 4710–4718.

214. Marini, F. Multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of germline MEN1 mutations in the Italian multicenter MEN1 patient database / F. Marini, F. Giusti, C. Fossi [et al.]. – DOI 10.1007/s12020-018-1566-8 // Endocrine. – 2018. – № 1 (62). – P. 215–233.

215. Крупинова, Ю. А. Предоперационная диагностика рака околощитовидных желез и прогнозирование его рецидива с использованием математического моделирования и молекулярно-генетических параметров : дис ... канд. мед. наук / Крупинова Юлия Александровна. – М., 2022. – 247 с.

216. Hannan, F. M. Familial isolated primary hyperparathyroidism caused by mutations of the MEN1 gene / F. M. Hannan, M. A. Nesbit, P. T. Christie [et al.]. – DOI 10.1038/ncpendmet0718 // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2008. – № 1 (4). – P. 53–58.

217. Shimazu, S. Correlation of mutant menin stability with clinical expression of multiple endocrine neoplasia type 1 and its incomplete forms / S. Shimazu, Y. Nagamura, H. Yaguchi [et al.]. – DOI 10.1111/j.1349-7006.2011.02055.x // Cancer. Sci. – 2011. – № 11 (102). – P. 2097–2102.

218. Bricaire, L. Frequent Large Germline HRPT2 Deletions in a French National Cohort of Patients With Primary Hyperparathyroidism / L. Bricaire, M. F. Odou, C. Cardot-Bauters [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2012-2789 // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – № 2 (98). – P. E403–E408.

219. Cetani, F. Genetic Analyses of the HRPT2 Gene in Primary Hyperparathyroidism: Germline and Somatic Mutations in Familial and Sporadic Parathyroid Tumors / F. Cetani, E. Pardi, S. Borsari [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2004-0294 // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – № 11 (89). – P. 5583–5591.

220. Мамедова, Е. О. Молекулярно-генетические и клинические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Мамедова Елизавета Октаевна. – М., 2017. – 125 с.

221. Starker, L. F. Frequent Germ-Line Mutations of the MEN1, CASR, and HRPT2/CDC73 Genes in Young Patients with Clinically Non-familial Primary Hyperparathyroidism / L. F. Starker, T. Åkerström, W. D. Long [et al.]. – DOI 10.1007/s12672-011-0100-8 // Horm. Cancer. – 2012. – № 3 (1–2). – P. 44–51.

222. Рыжкова, О. П. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) / О. П. Рыжкова, О. Л. Кардымон, Е. Б. Прохорчук [et al.]. – DOI 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 // Медицинская генетика. – 2019. – № 2 (18). – P. 3–23.

223. Plimack, E. R. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study / E. R.

Plimack, J. Bellmunt, S. Gupta [et al.]. – DOI 10.1016/S1470-2045(17)30007-4 // *Lancet Oncol.* – 2017. – № 2 (18). – P. 212–220.

224. Juhlin, C. C. Parafibromin immunoreactivity: its use as an additional diagnostic marker for parathyroid tumor classification / C. C. Juhlin, A. Villablanca, K. Sandelin [et al.]. – DOI 10.1677/ERC-07-0021 // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2007. – № 2 (14). – P. 501–512.

225. Roser, P. Diagnosis and management of parathyroid carcinoma: a state-of-the-art review / P. Roser, B. M. Leca, C. Coelho [et al.]. – DOI 10.1530/ERC-22-0287 // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2023. – № 4 (30).

226. Bae, J. H. Preoperative Predictive Factors for Parathyroid Carcinoma in Patients with Primary Hyperparathyroidism / J. H. Bae, H. J. Choi, Y. Lee [et al.]. – DOI 10.3346/jkms.2012.27.8.890 // *J. Korean Med. Sci.* – 2012. – № 8 (27). – P. 890.

227. Mokrysheva, N. G. Parathyroid glands: the normal development, anatomy and histological structure / N. G. Mokrysheva, J. A. Krupinova, I. A. Voronkova. – DOI 10.14341/serg10039 // *Endocr. Surg.* – 2019. – № 4 (12). – P. 178–187.

228. Mir, F. Fine needle aspiration of an intrathyroidal parathyroid carcinoma mimicking a primary thyroid anaplastic carcinoma: A case report with review of the literature / F. Mir, P. Rohra, N. Aakash [et al.]. – DOI 10.1002/dc.24560 // *Diagn. Cytopathol.* – 2021. – № 1 (49).

229. Ha, H. J. Major Clues and Pitfalls in the Differential Diagnosis of Parathyroid and Thyroid Lesions Using Fine Needle Aspiration Cytology / H. J. Ha, E. J. Kim, J. S. Kim [et al.]. – DOI 10.3390/medicina56110558 // *Medicina (B Aires).* – 2020. – № 11 (56). – P. 558.

230. Ohkuwa, K. Preoperative inflammatory markers for predicting parathyroid carcinoma / K. Ohkuwa, K. Sugino, R. Katoh [et al.]. – DOI 10.1530/EC-22-0062 // *Endocr. Connect.* – 2022. – № 7 (11).

231. Harari, A. Parathyroid Carcinoma: A 43-Year Outcome and Survival Analysis. / A. Harari, A. Waring, G. Fernandez-Ranvier [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2011-1571 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – № 12 (96). – P. 3679–3686.

232. Kebebew, E. Localization and Reoperation Results for Persistent and Recurrent Parathyroid Carcinoma / E. Kebebew. – DOI 10.1001/archsurg.136.8.878 // *Arch. Surg.* – 2001. – № 8 (136). – P. 878.

233. Bedi, H. K. Thyroid and parathyroid surgeon case volume influences patient outcomes: A systematic review / H. K. Bedi, N. Jedrzejko, A. Nguyen [et al.]. – DOI 10.1016/j.suronc.2021.101550 // *Surg. Oncol.* – 2021. – № 38. – P. 101550.

234. Hu, Y. Diagnostic performance of parafibromin immunohistochemical staining for sporadic parathyroid carcinoma: a meta-analysis / Y. Hu, Q. Liao, S. Cao [et al.]. – DOI 10.1007/s12020-016-0997-3 // *Endocrine.* – 2016. – № 3 (54). – P. 612–619.

235. Shattuck, T. M. Somatic and Germ-Line Mutations of the HRPT2 Gene in Sporadic Parathyroid Carcinoma / T. M. Shattuck, S. Välimäki, T. Obara [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa031237 // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – № 18 (349). – P. 1722–1729.

236. Rivas, S. MET Signaling Pathways, Resistance Mechanisms, and Opportunities for Target Therapies / S. Rivas, A. Marín, S. Samtani [et al.]. – DOI 10.3390/ijms232213898 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – № 22 (23). – P. 13898.

237. Li, J. CDKN1C gene mutation causing familial Silver-Russell syndrome: A case report and review of literature / J. Li, L. N. Chen, H. L. He. – DOI 10.12998/wjcc.v11.i19.4655 // *World J. Clin. Cases.* – 2023. – № 11 (19). – P. 4655–4663.

238. Kleinpeter K. P. Is parathyroid carcinoma indeed a lethal disease? / K. P. Kleinpeter, J. F. Lovato, P. B. Clark [et al.]. – DOI 10.1245/ASO.2005.03.036 // *Ann. Surg. Oncol.* – 2005. – № 3 (12). – P. 260–266.

239. Young, S. More Extensive Surgery May Not Improve Survival Over Parathyroidectomy Alone in Parathyroid Carcinoma / S. Young, J. X. Wu, N. Li [et al.]. – DOI 10.1245/s10434-016-5256-6 // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – № 9 (23). – P. 2898–2904.

240. Schaapveld, M. Incidence and prognosis of parathyroid gland carcinoma: A population-based study in The Netherlands estimating the preoperative diagnosis / M. Schaapveld, F. H. Jorna, K. K. H. Aben [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjsurg.2010.09.025 // *Am. J. Surg.* – 2011. – № 5 (202). – P. 590–597.

241. Liu, Y. Spontaneous Remission After a Hypercalcemic Crisis Caused by an Intracystic Hemorrhage of Bilateral Parathyroid Adenomas: A Case Report and Literature Review / Y. Liu, J. Li, H. Liu [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2021.766234 // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – 2021. – № 12.

242. Marcocci, C. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism / C. Marcocci, J. Bollerslev, A. A. Khan, D. M. Shoback. – DOI 10.1210/jc.2014-1417 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – № 10 (99). – P. 3607–3618.

243. Karupiah, D. Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab / D. Karupiah, G. Thanabalasingham, B. Shine [et al.]. – DOI 10.1530/EJE-14-0166 // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – № 1 (171). – P. K1–K5.

244. Eremkina, A. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism / A. Eremkina, J. Krupinova, E. Dobrova [et al.]. – DOI 10.1530/EC-20-0380 // *Endocr. Connect.* – 2020. – № 9 (10). – P. 1019–1027.

245. Kim, E. I. Treatment of Parathyroid Cancer: Current Status and Near-Term Prospects / E. I. Kim, J. A. Krupinova, P. V. Belousov [et al.]. – DOI 10.15690/vramn2132 // *Vestn. Ross. Akad. Meditsinskikh. Nauk.* – 2022. – № 5 (77). – P. 362–370.

246. Li, Y. Endocrine neoplasms in familial syndromes of hyperparathyroidism / Y. Li, W. F. Simonds. – DOI 10.1530/ERC-16-0059 // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2016. – № 6 (23). – P. R229–R247.
247. Lo, W. M. Tumor Size and Presence of Metastatic Disease at Diagnosis are Associated with Disease-Specific Survival in Parathyroid Carcinoma / W. M. Lo, M. L. Good, N. Nilubol [et al.]. – DOI 10.1245/s10434-018-6559-6 // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – № 9 (25). – P. 2535–2540.
248. Lenschow, C. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Parathyroid Carcinoma / C. Lenschow, S. Schrägle, S. Kircher [et al.]. – DOI 10.1097/SLA.0000000000004144 // *Ann. Surg.* – 2022. – № 2 (275). – P. e479–e487.
249. Iihara, M. Functional parathyroid carcinoma: Long-term treatment outcome and risk factor analysis / M. Iihara, T. Okamoto, R. Suzuki [et al.]. – DOI 10.1016/j.surg.2007.09.014 // *Surgery*. – 2007. – № 6 (142). – P. 936–943.e1.
250. Cetani, F. CDC73 mutational status and loss of parafibromin in the outcome of parathyroid cancer / F. Cetani, C. Banti, E. Pardi [et al.]. – DOI 10.1530/EC-13-0046 // *Endocr. Connect.* – 2013. – № 2 (4). – P. 186–195.
251. Hu, Y. The Influence of Surgical Extent and Parafibromin Staining on The Outcome of Parathyroid Carcinoma: 20-Year Experience From a Single Institute / Y. Hu, Y. Bi, M. Cui [et al.]. – DOI 10.4158/EP-2018-0538 // *Endocr. Pract.* – 2019. – № 7 (25). – P. 634–641.
252. Magnabosco, F. F. Time to Recurrence as a Prognostic Factor in Parathyroid Carcinoma / F. F. Magnabosco, M. D. G. Brescia, C. P. Nascimento Júnior [et al.]. – DOI 10.1210/jendso/bvad067 // *J. Endocr. Soc.* – 2023. – № 7 (7).
253. Bondeson, L. Histopathological Variables and DNA Cytometry in Parathyroid Carcinoma / L. Bondeson, K. Sandelin, L. Grimelius. – DOI 10.1097/00000478-199308000-00007 // *Am. J. Surg. Pathol.* 1993. – № 8 (17). – P. 820–829.
254. Ye, N. A multi-omic approach reveals utility of CD45 expression in prognosis and novel target discovery / N. Ye, J. Cai, Y. Dong [et al.]. – DOI 10.3389/fgene.2022.928328 // *Front Genet.* – 2022. – № 13.
255. Chohan, M. H. Prognostic Role of CD68+ and CD163+ Tumour-Associated Macrophages and PD-L1 Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis / M. H. Chohan, M. Perry, P. Laurance-Young [et al.]. – DOI 10.3389/bjbs.2023.11065 // *Br. J. Biomed. Sci.* – 2023. – № 80.
256. Yanagawa, N. Prognostic and predictive value of CD163 expression and the CD163/CD68 expression ratio for response to adjuvant chemotherapy in patients with surgically resected lung squamous cell carcinoma / N. Yanagawa, S. Shikanai, M. Sugai [et al.]. – DOI 10.1111/1759-7714.14937 // *Thorac. Cancer*. – 2023. – № 14 (20). – P. 1911–1920.

257. Minami, K. Prognostic significance of CD68, CD163 and Folate receptor- β positive macrophages in hepatocellular carcinoma / K. Minami, K. Hiwatashi, S. Ueno [et al.]. – DOI 10.3892/etm.2018.5959 // *Exp. Ther. Med.* – 2018 May. – № 5 (15). – P. 4465–4476.

258. Wang, S. Targeting M2-like tumor-associated macrophages is a potential therapeutic approach to overcome antitumor drug resistance / S. Wang, J. Wang, Z. Chen [et al.]. – DOI 10.1038/s41698-024-00522-z // *NPJ Precis Oncol.* – 2024. – № 1 (8). – P. 31.

259. Lewis, J. S. Expression of vascular endothelial growth factor by macrophages is up-regulated in poorly vascularized areas of breast carcinomas / J. S. Lewis, R. J. Landers, J. C. Underwood [et al.]. – DOI 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH687>3.0.CO;2-G // *J. Pathol.* – 2000. – № 2 (192). – P. 150–158.

260. Stacey, K. J. Regulation of urokinase-type plasminogen activator gene transcription by macrophage colony-stimulating factor / K. J. Stacey, L. F. Fowles, M. S. Colman [et al.]. – DOI 10.1128/MCB.15.6.3430 // *Mol. Cell. Biol.* – 1995. – № 6 (15). – P. 3430–3441.

261. Hildenbrand, R. Transforming growth factor-beta stimulates urokinase expression in tumor-associated macrophages of the breast / R. Hildenbrand, C. Jansen, G. Wolf [et al.] // *Lab. Invest.* – 1998. – № 1 (78). – P. 59–71. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9461122> (дата обращения: 16.08.2024).

262. Muenst, S. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer / S. Muenst, A. R. Schaerli, F. Gao [et al.]. – DOI 10.1007/s10549-014-2988-5 // *Breast Cancer. Res. Treat.* – 2014. – № 1 (146). – P. 15–24.

263. Villalobos, P. Lung Cancer Biomarkers / P. Villalobos, I. I. Wistuba. – DOI 10.1016/j.hoc.2016.08.006 // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2017. – № 1 (31). – P. 13–29.

264. Jiang, Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations / Y. Jiang, M. Chen, H. Nie, Y. Yuan. – DOI 10.1080/21645515.2019.1571892 // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2019. – № 5 (15). – P. 1111–1122.

265. Parvez, A. PD-1 and PD-L1: architects of immune symphony and immunotherapy breakthroughs in cancer treatment / A. Parvez, F. Choudhary, P. Mudgal [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1296341 // *Front Immunol.* – 2023. – № 14.

266. Villani, V. Phosphorylated Histone H3 (PHH3) Is a Superior Proliferation Marker for Prognosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors / V. Villani, K. K. Mahadevan, M. Ligorio [et al.]. – DOI 10.1245/s10434-016-5171-x // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – № 23 (S5). – P. 609–617.

267. Ladstein, R. G. Prognostic Importance of the Mitotic Marker Phosphohistone H3 in Cutaneous Nodular Melanoma / R. G. Ladstein, I. M. Bachmann, O. Straume, L. A. Akslen. – DOI 10.1038/jid.2011.464 // *J. Invest. Dermatol.* – 2012. – № 4 (132). – P. 1247–1252.

268. Skaland, I. Phosphohistone H3 expression has much stronger prognostic value than classical prognosticators in invasive lymph node-negative breast cancer patients less than 55 years of age / I. Skaland, E. A. M. Janssen, E. Gudlaugsson [et al.]. – DOI 10.1038/modpathol.3800972 // Mod. Pathol. – 2007. – № 12 (20). – P. 1307–1315.

269. Kim, Y. J. Prognostic Significance of the Mitotic Index Using the Mitosis Marker Anti-Phosphohistone H3 in Meningiomas / Y. J. Kim, R. Ketter, W. I. Steudel, W. Feiden. – DOI 10.1309/HXUNAG34B3CEFDU8 // Am. J. Clin. Pathol. – 2007. – № 1 (128). – P. 118–125.

**Приложение А
(обязательное).
Таблицы**

Таблица А.1 – Анализ связи клинических характеристик с развитием рецидива рака ОЦЖ

Признак	Количество наблюдений	Рецидивы в группе с отсутствием фактора		Рецидивы в группе с наличием фактора		p, лог-ранг тест	
		N	n (%)	N	n (%)		
1	2	3	4	5	6	7	
Мужской пол	61 ц. + 19 не ц. *	60	15(25%)	20	4 (20%)	0,753	
Возраст на момент постановки диагноза ≥ 54 года	61 ц. + 19 не ц. *	39	9 (23%)	41	10 (24%)	0,479	
Минеральный обмен (до первичного хирургического лечения)							
ПТГ ≥ 1034 пг/мл	57 ц. + 18 не ц. *	37	9 (24%)	38	9 (24%)	0,526	
Са общ. $\geq 3,30$ ммоль/л	54 ц. + 17 не ц. *	33	0 (0%)	38	17 (45%)	< 0,001	
Са скорр. $\geq 3,22$ ммоль/л	48 ц. + 14 не ц. *	30	0 (0%)	32	14 (44%)	0,002	
Са ион. $\geq 1,56$ ммоль/л	39 ц. + 12 не ц. *	25	4 (16%)	26	8 (31%)	0,226	
P $\geq 0,80$ ммоль/л	44 ц. + 14 не ц. *	29	9 (31%)	29	5 (17%)	0,119	
ЩФ ≥ 236 Ед/л	35 ц. + 11 не ц. *	23	3 (13%)	23	8 (35%)	0,246	
Са в суточной моче $\geq 9,90$ ммоль/сут	15 ц. + 4 не ц. *	9	2 (22%)	10	2 (20%)	0,935	
Осложнения ПГПТ на момент манифестации заболевания							
Снижение СКФ менее 60	58 ц. + 19 не ц. *	41	10 (24%)	36	9 (25%)	0,637	
Гиперкальциемический криз	60 ц. + 19 не ц. *	73	15 (21%)	6	4 (67%)	0,296	
Нефролитиаз/нефрокальциноз	57 ц. + 19 не ц. *	30	4 (13%)	46	15 (33%)	0,021	
Остеопороз на момент постановки диагноза	56 ц. + 19 не ц. *	25	2 (8%)	50	17 (34%)	0,118	
Фиброзно-кистозный остеит	51 ц. + 16 не ц. *	42	6 (14%)	25	10 (40%)	0,058	
Язвенное поражение ЖКТ	51 ц. + 12 не ц. *	54	8 (15%)	9	4 (44%)	0,413	
Данные предоперационной топической диагностики (УЗИ)							
Наибольший диаметр образования ОЦЖ ≥ 33 мм	61 ц. + 15 не ц. *	35	7 (20%)	41	8 (20%)	0,908	
Объем образования ОЦЖ $\geq 6,7$ см ³	61 ц. + 15 не ц. *	38	6 (16%)	38	9 (24%)	0,139	
Объем первичного оперативного лечения							
Объем хирургического лечения	Селективная ПТЭ	61 ц. + 19 не ц. *	42	9 (21%)	38	10 (26%)	0,604
	En-bloc	61 ц. + 19 не ц. *	43	10 (23%)	37	9 (24%)	0,864
	Другое	61 ц. + 19 не ц. *	75	19 (25%)	5	0 (0%)	0,367

Продолжение таблицы А.1

1		2	3	4	5	6	7
Лимфодиссекция	Не проводилась	61 ц. + 19 не ц. *	11	2 (18%)	69	17 (25%)	0,882
	Центральная	61 ц. + 19 не ц. *	70	18 (26%)	10	1 (10%)	0,395
	Боковая	61 ц. + 19 не ц. *	79	18 (23%)	1	1 (100%)	-
Лабораторные данные динамического наблюдения							
ПТГ через 15 минут ≥ 105 пг/мл		19 ц. + 4 не ц. *	11	0 (0%)	12	4 (33%)	0,140
Дельта ПТГ через 15 минут $\geq 91\%$		19 ц. + 4 не ц. *	11	2 (18%)	12	2 (17%)	0,902
ПТГ через сутки $\geq 20,30$ пг/мл		43 ц. + 7 не ц. *	25	5 (20%)	25	2 (8%)	0,239
Са общ. через сутки $\geq 2,19$ ммоль/л		47 ц. + 8 не ц. *	27	2 (7%)	28	6 (21%)	0,123
Са ион. через сутки $\geq 1,09$ ммоль/л		42 ц. + 5 не ц. *	23	1 (4%)	24	4 (17%)	0,128
ПТГ через 6 месяцев $\geq 56,95$ пг/мл		22 ц. + 6 не ц. *	14	1 (7%)	14	5 (36%)	0,023
Са общ. через 6 месяцев $\geq 2,32$ ммоль/л		20 ц. + 5 не ц. *	12	1 (8%)	13	4 (31%)	0,458
Са ион. через 6 месяцев $\geq 1,13$ ммоль/л		11 ц. + 3 не ц. *	6	0 (0%)	8	3 (38%)	0,221
Са скорр. на альбумин через 6 месяцев $\geq 2,21$ ммоль/л		15 ц. + 1 не ц. *	8	0 (0%)	8	1 (12%)	0,317
ПТГ через 12 месяцев ≥ 52 пг/мл		23 ц. + 3 не ц. *	13	1 (8%)	13	2 (15%)	0,369
Са общ. через 12 месяцев $\geq 2,33$ ммоль/л		24 ц. + 3 не ц. *	13	2 (15%)	14	1 (7%)	0,528
Са ион. через 12 месяцев $\geq 1,10$ ммоль/л		17 ц. + 2 не ц. *	9	1 (11%)	10	1 (10%)	0,937
Са скорр. на альбумин через 12 месяцев $\geq 2,23$ ммоль/л		16 ц. + 0 не ц. *	8	0 (0%)	8	0 (0%)	-
Результаты генетического исследования							
Наличие герминальной мутации в гене <i>CDC73</i>		32 ц. + 13 не ц. *	39	9 (23%)	6	4 (67%)	0,075
<i>Примечание:</i> * ц.(полные), не ц. (не полные). Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $P_0 = 0,05/50 = 0,001$							

Таблица А.2 – Анализ связи морфологических и ИГХ характеристик пациентов с рецидивом рака ОЩЖ

Признак	Количество наблюдений	Рецидивы в группе с отсутствием фактора		Рецидивы в группе с наличием фактора		p, лог-ранг тест	
		N	n (%)	N	n (%)		
Морфологические признаки							
Капсульная инвазия	56 ц. + 15 нец. *	15	3 (20%)	56	12 (21%)	0,783	
Сосудистая инвазия	61 ц. + 16 не ц. *	17	3 (18%)	60	13 (22%)	0,639	
Инвазия в окружающую жировую клетчатку	60 ц. + 15 не ц. *	32	4 (12%)	43	11 (26%)	0,629	
стадия TNM по AJCC 2017	T1	60 ц. + 19 не ц. *	25	8 (32%)	54	11 (20%)	0,048
	T2	60 ц. + 19 не ц. *	54	11 (20%)	18	3 (17%)	0,720
	T3	60 ц. + 19 не ц. *	72	14 (19%)	4	2 (50%)	0,007
	T4	60 ц. + 19 не ц. *	76	16 (21%)	3	3 (100%)	< 0,001
Сочетание с ПРЦЖ	59 ц. + 18 не ц. *	71	17 (24%)	6	1 (17%)	0,614	

Продолжение таблицы А.2

Признак	Количество наблюдений	Рецидивы в группе с отсутствием фактора		Рецидивы в группе с наличием фактора		p, лог-ранг тест	
		N	n (%)	N	n (%)		
ИГХ характеристика							
Ki-67 \geq 5%	48 ц. + 15 не ц. *	28	4 (14%)	35	11 (31%)	0,463	
Парафибромин	Есть	31 ц. + 11 не ц. *	18	7 (39%)	24	4 (17%)	0,013
	Утрата	31 ц. + 11 не ц. *	27	4 (15%)	15	7 (47%)	0,012
	Очаговая	31 ц. + 11 не ц. *	39	11 (28%)	3	0 (0%)	0,866
Экспрессия ПТГ	Слабая	46 ц. + 14 не ц. *	56	13 (23%)	4	1 (25%)	0,527
	Умеренная	46 ц. + 14 не ц. *	4	1 (25%)	23	7 (30%)	0,976
	Выраженная	46 ц. + 14 не ц. *	27	8 (30%)	33	6 (18%)	0,086
<i>Примечание – * – ц. (полные), не ц. (не полные). Пороговый уровень значимости с учетом поправки $P_0 = 0,05/50 = 0,001$</i>							

Таблица А.3 – Анализ влияния морфологических и ИГХ характеристик клеточного состава иммунного инфильтрата на агрессивное течение рака ОЦЖ

Признак	Количество наблюдений	Агрессивное течение в группе с отсутствием фактора		Агрессивное течение в группе с наличием фактора		p, лог-ранг тест	
		N	n (%)	N	n (%)		
1	2	3	4	5	6	7	
Морфологическая характеристика							
Патерн роста	1–солидный	13 ц. + 13 не ц. *	15	7 (47%)	11	6 (55%)	0,279
	2–трабекулярный		17	9 (53%)	9	4 (44%)	0,606
	3–альвеолярный		22	10 (45%)	4	3 (75%)	0,900
	4–микрофолликулярный		24	13 (54%)	2	0 (0%)	–
Преобладающий тип клеток	1–главные	13 ц. + 13 не ц. *	7	5 (71%)	19	8 (42%)	0,092
	2–онкоцитарные		24	11 (46%)	2	2 (100%)	–
	3–светлые		21	10 (48%)	5	3 (60%)	0,373
Экспрессия PDL-1							
PDL-1 \geq 1%	13 ц. + 13 не ц. *	5	4 (80%)	21	9 (43%)	0,599	
Пролиферативная и митотическая активность							
Ki-67 \geq 5%	13 ц. + 13 не ц. *	12	4 (33%)	14	9 (64%)	0,245	
Митотическая активность \geq 5 на 2мм ² (оцененная по РННЗ)	13 ц. + 13 не ц. *	10	2 (20%)	16	11 (69%)	0,029	
Клеточный состав иммунного инфильтрата паренхимы опухоли							
CD45+ \geq 27	13 ц. + 13 не ц. *	13	8 (62%)	13	5 (38%)	0,384	
CD3+ \geq 13	13 ц. + 13 не ц. *	13	7 (54%)	13	6 (46%)	0,910	
CD4+ \geq 1	13 ц. + 13 не ц. *	12	8 (67%)	14	5 (36%)	0,335	
CD8+ \geq 5	13 ц. + 13 не ц. *	13	7 (54%)	13	6 (46%)	0,984	
FOXP3+ \geq 1	13 ц. + 13 не ц. *	12	7 (58%)	14	6 (43%)	0,204	

Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7
CD68+ ≥ 69	13 ц. + 13 не ц. *	13	5 (38%)	13	8 (62%)	0,028
CD163+ ≥ 31	13 ц. + 13 не ц. *	13	3 (23%)	13	10 (77%)	0,020
CD4+/CD8+ ≥ 0,02	13 ц. + 12 не ц. *	12	8 (67%)	13	4 (31%)	0,211
CD8+/FOXP3+ ≥ 0,62	8 ц. + 6 не ц. *	7	4 (57%)	7	2 (29%)	0,498
CD3+/CD163+ ≥ 0,40	11 ц. + 13 не ц. *	12	8 (67%)	12	5 (42%)	0,520
CD3+/CD68+ ≥ 0,20	13 ц. + 13 не ц. *	13	8 (62%)	13	5 (38%)	0,380
CD163+/CD68+ ≥ 0,48	13 ц. + 13 не ц. *	13	1 (8%)	13	12 (92%)	< 0,001
Клеточный состав иммунного инфильтрата стромы опухоли						
CD45+ ≥ 38	13 ц. + 13 не ц. *	13	6 (46%)	13	7 (54%)	0,669
CD3+ ≥ 24	13 ц. + 13 не ц. *	13	6 (46%)	13	7 (54%)	0,247
CD4+ ≥ 5	13 ц. + 13 не ц. *	13	8 (62%)	13	5 (38%)	0,439
CD8+ ≥ 13	13 ц. + 13 не ц. *	13	6 (46%)	13	7 (54%)	0,247
FOXP3+ ≥ 0	13 ц. + 13 не ц. *	0	–	26	13 (50%)	–
CD68+ ≥ 77	13 ц. + 13 не ц. *	13	4 (31%)	13	9 (69%)	0,161
CD163+ ≥ 28	13 ц. + 13 не ц. *	13	4 (31%)	13	9 (69%)	0,161
CD4+/CD8+ ≥ 0,34	13 ц. + 13 не ц. *	13	6 (46%)	13	7 (54%)	0,862
CD8+/FOXP3+ ≥ 1,30	8 ц. + 4 не ц. *	6	2 (33%)	6	2 (33%)	0,582
CD3+/CD163+ ≥ 1,14	12 ц. + 13 не ц. *	12	9 (75%)	13	4 (31%)	0,307
CD3+/CD68+ ≥ 0,53	13 ц. + 13 не ц. *	13	7 (54%)	13	6 (46%)	0,373
CD163+/CD68+ ≥ 0,52	13 ц. + 13 не ц. *	13	1 (8%)	13	12 (92%)	< 0,001
<i>Примечание</i> * – ц.(полные), не ц. (не полные). Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $P_0 = 0,05/31 = 0,001$						

Таблица А.4 – Морфологическая и ИГХ характеристика клеточного состава иммунного инфильтрата групп с рецидивом и ремиссией карциномы ОЦЖ

Признак		Рецидив		Ремиссия	
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
Пол	Мужской	9	3 (33%)	13	4 (31%)
	Женский		6 (67%)		9 (69%)
Возраст на момент постановки диагноза, лет		9	54 [47; 64]	13	55 [45; 58]
Морфологическая характеристика					
Патерн роста	1 – солидный	9	5 (56%)	13	5 (38%)
	2 – трабекулярный		2 (22%)		5 (38%)
	3 – альвеолярный		2 (22%)		1 (8%)
	4 – микрофолликулярный		0 (0%)		2 (15%)

Продолжение таблицы А.4

Признак		Рецидив		Ремиссия	
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
Преобладающий тип клеток	1 – главные	9	5 (56%)	13	11 (85%)
	2 – онкоцитарные		2 (22%)		0 (0%)
	3 – светлые		2 (22%)		2 (15%)
Экспрессия PDL-1					
PDL-1 ≥ 1%		9	6 (67%)	13	12 (92%)
Пролиферативная и митотическая активность					
Ki-67 %		9	5 [4; 9]	13	3 [3; 6]
Митотическая активность > 5 на 2 мм ² (оцененная по PNH3)		9	21 [7; 63]	13	4 [2; 13]
Клеточный состав иммунного инфильтрата паренхимы опухоли					
CD45+		9	16 [9; 36]	13	41 [13; 50]
CD3+		9	12 [7; 18]	13	13 [2; 30]
CD4+		9	0 [0; 1]	13	1 [0; 6]
CD8+		9	4 [3; 6]	13	7 [3; 12]
FOXP3+		9	0 [0; 3]	13	1 [0; 11]
CD68+		9	70 [67; 127]	13	25 [16; 77]
CD163+		9	50 [38; 73]	13	7 [4; 30]
CD4+/CD8+		9	0,0 [0,0; 0,2]	13	0,1 [0,0; 0,8]
CD8+/FOXP3+		3	0,3; 0,06; 0,06	8	0,9 [0,5; 1,7]
CD3+/CD163+		9	0,2 [0,1; 0,4]	11	1,3 [0,3; 2,4]
CD3+/CD68+		9	0,1 [0,1; 0,2]	13	0,4 [0,1; 0,7]
CD163+/CD68+		9	0,7 [0,6; 0,8]	13	0,2 [0,1; 0,4]
Клеточный состав иммунного инфильтрата стромы опухоли					
CD45+		9	39 [25; 64]	13	24 [8; 44]
CD3+		9	27 [13; 61]	13	20 [12; 76]
CD4+		9	3 [1; 10]	13	9 [1; 31]
CD8+		9	14 [5; 20]	13	12 [6; 47]
FOXP3+		9	0 [0; 3]	13	1 [0; 24]
CD68+		9	189 [92; 248]	13	63 [19; 78]
CD163+		9	138 [67; 201]	13	18 [7; 29]
CD4+/CD8+		9	0,4 [0,1; 0,5]	13	0,3 [0,2; 1,0]

Продолжение таблицы А.4

Признак	Рецидив		Ремиссия	
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
CD8+/FOXP3+	3	0,03; 6,7; 0,08	8	1,3 [0,8; 7,8]
CD3+/CD163+	9	0,4 [0,2; 1,1]	12	2,3 [1,1; 4,9]
CD3+/CD68+	9	0,2 [0,1; 0,9]	13	0,5 [0,4; 0,9]
CD163+/CD68+	9	0,7 [0,6; 0,8]	13	0,3 [0,2; 0,4]

Примечание – * – ц. (полные), не ц. (не полные). Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $P_0 = 0,05/32 = 0,001$

Таблица А.5 – Анализ влияния морфологических и ИГХ характеристик клеточного состава иммунного инфильтрата на рецидив карциномы ОЦЖ

Признак	Количество наблюдений	Рецидивы в группе с отсутствием фактора		Рецидивы в группе с наличием фактора		p, лог-ранг тест	
		N	n (%)	N	n (%)		
1	2	3	4	5	6	7	
Морфологическая характеристика							
Патерн роста	1 – солидный	13 ц. + 9 не ц. *	12	4 (33%)	10	5 (50%)	0,059
	2 – трабекулярный		15	7 (47%)	7	2 (29%)	0,303
	3 – альвеолярный		19	7 (37%)	3	2 (67%)	0,854
	4 – микрофолликулярный		20	9 (45%)	2	0 (0%)	–
Преобладающий тип клеток	1 – главные	13 ц. + 9 не ц. *	6	4 (67%)	16	5 (31%)	0,029
	2 – онкоцитарные		20	7 (35%)	2	2 (100%)	–
	3 – светлые		18	7 (39%)	4	2 (50%)	0,379
Экспрессия PDL-1							
PDL-1 $\geq 1\%$	13 ц. + 9 не ц. *	4	3 (75%)	18	6 (33%)	0,670	
Пролиферативная и митотическая активность							
Ki-67 $\geq 5\%$	13 ц. + 9 не ц. *	11	3 (27%)	11	6 (55%)	0,427	
Митотическая активность > 5 на 2 мм ² (оцененная по РННЗ)	13 ц. + 9 не ц. *	10	2 (20%)	12	7 (58%)	0,125	
Клеточный состав иммунного инфильтрата паренхимы опухоли							
CD45+ ≥ 27	13 ц. + 9 не ц. *	11	6 (55%)	11	3 (27%)	0,304	
CD3+ ≥ 13	13 ц. + 9 не ц. *	11	5 (45%)	11	4 (36%)	0,894	
CD4+ ≥ 1	13 ц. + 9 не ц. *	10	6 (60%)	12	3 (25%)	0,292	
CD8+ ≥ 5	13 ц. + 9 не ц. *	11	5 (45%)	11	4 (36%)	0,982	
FOXP3+ ≥ 1	13 ц. + 9 не ц. *	11	6 (55%)	11	3 (27%)	0,027	
CD68+ ≥ 69	13 ц. + 9 не ц. *	12	4 (33%)	10	5 (50%)	0,052	
CD163+ ≥ 31	13 ц. + 9 не ц. *	12	2 (17%)	10	7 (70%)	0,037	
CD4+/CD8+ $\geq 0,02$	13 ц. + 9 не ц. *	10	6 (60%)	12	3 (25%)	0,292	

Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7
CD8+/ FOXP3+ $\geq 0,62$	8 ц. + 3 не ц. *	6	3 (50%)	5	0 (0%)	0,129
CD3+/CD163+ $\geq 0,4$	11 ц. + 9 не ц. *	10	6 (60%)	10	3 (30%)	0,447
CD3+/CD68+ $\geq 0,20$	13 ц. + 9 не ц. *	11	6 (55%)	11	3 (27%)	0,299
CD163+/CD68+ $\geq 0,48$	13 ц. + 9 не ц. *	13	1 (8%)	9	8 (89%)	0,005
Клеточный состав иммунного инфильтрата стромы опухоли						
CD45+ ≥ 38	13 ц. + 9 не ц. *	11	4 (36%)	11	5 (45%)	0,613
CD3+ ≥ 24	13 ц. + 9 не ц. *	11	4 (36%)	11	5 (45%)	0,154
CD4+ ≥ 5	13 ц. + 9 не ц. *	11	6 (55%)	11	3 (27%)	0,360
CD8+ ≥ 13	13 ц. + 9 не ц. *	11	4 (36%)	11	5 (45%)	0,154
FOXP3+ ≥ 0	13 ц. + 9 не ц. *	0	–	22	9 (41%)	–
CD68+ ≥ 77	13 ц. + 9 не ц. *	11	2 (18%)	11	7 (64%)	0,098
CD163+ ≥ 28	13 ц. + 9 не ц. *	11	2 (18%)	11	7 (64%)	0,098
CD4+/CD8+ $\geq 0,34$	13 ц. + 9 не ц. *	11	4 (36%)	11	5 (45%)	0,838
CD8+/ FOXP3+ $\geq 1,3$	8 ц. + 3 не ц. *	6	2 (33%)	5	1 (20%)	0,970
CD3+/CD163+ $\geq 1,14$	12 ц. + 9 не ц. *	10	7 (70%)	11	2 (18%)	0,234
CD3+/CD68+ $\geq 0,53$	13 ц. + 9 не ц. *	12	6 (50%)	10	3 (30%)	0,750
CD163+/CD68+ $\geq 0,52$	13 ц. + 9 не ц. *	12	0 (0%)	10	9 (90%)	0,001
<i>Примечание – * ц.(полные), не ц. (не полные). Пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони P₀ = 0,05/32 = 0,001</i>						