

Е.И. Ким, Ю.А. Крупинова, П.В. Белоусов,
К.А. Трутнева, Н.Г. Мокрышева



Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Российская Федерация

Лечение рака околощитовидных желез: текущее состояние и ближайшие перспективы

Рак околощитовидных желез (ОЩЖ) — редкое злокачественное новообразование эндокринной системы, характеризующееся тяжелым течением вследствие развития жизнеугрожающей гиперкальциемии. Несмотря на относительно высокую выживаемость, рецидив возникает примерно в половине случаев. Агрессивное течение рака ОЩЖ ассоциировано как с локальным распространением процесса, так и с отдаленным метастазированием. За исключением единичных случаев, эффективность цитотоксической химио- и лучевой терапии при лечении рака ОЩЖ низкая, а протоколы лечения не разработаны, поэтому основным способом лечения остается хирургическое удаление вторичных очагов, что не всегда технически выполнимо и сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений. В литературе описаны отдельные случаи успешного применения таргетной терапии, а также иммунотерапии в формате терапевтической вакцинации с целью индукции иммунного ответа против паратиреоидного гормона (ПТГ) и блокировки контрольных точек иммунного ответа. Перспективное направление — изучение иммуоокружения опухоли, которое имеет как диагностическую, так и прогностическую ценность в отношении вероятности распространения опухолевого процесса. Данный обзор посвящен основным направлениям в лечении рака ОЩЖ, в том числе диссеминированных форм, подробно рассмотрены возможности и перспективы иммунотерапии.

Ключевые слова: рак околощитовидных желез, метастазы, иммунотерапия

Для цитирования: Ким Е.И., Крупинова Ю.А., Белоусов П.В., Трутнева К.А., Мокрышева Н.Г. Лечение рака околощитовидных желез: текущее состояние и ближайшие перспективы. *Вестник РАМН.* 2022;77(5):362–370. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2132>

Введение

Рак ОЩЖ — одно из самых редких злокачественных новообразований, составляет 0,005% всех случаев злокачественных новообразований человека [1] и менее 1% первичного гиперпаратиреоза [2, 3]. В подавляющем большинстве случаев (96%) [4] тяжелое течение заболевания обусловлено не опухолевой прогрессией, а гормональной активностью, причинами летальности выступают такие осложнения, как гиперкальциемический криз и почечная недостаточность.

Статистический анализ, проведенный в таких странах, как США, Финляндия, Австралия, указывает на рост заболеваемости [5–7]. 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. [2]. Возможными объяснениями этой тенденции могут быть как улучшение диагностики и логистики направления пациентов в экспертные центры эндокринной хирургии, так и истинный прирост заболеваемости. По данным европейского регистра RARECARE за 1978–2002 гг. [8] и исследования, проведенного С. Sadler et al. [9], 5-летняя выживаемость при раке ОЩЖ составляет около 80%. Общая 10-летняя выживаемость, по данным SEER за 1988–2003 гг. [2] и шведского регистра [10], — 70%. Несмотря на относительно высокую выживаемость пациентов с раком ОЩЖ, частота рецидивов опухоли по-

Е.И. Kim, J.A. Krupinova, P.V. Belousov, K.A. Trutneva, N.G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Treatment of Parathyroid Cancer: Current Status and Near-Term Prospects

Parathyroid cancer (PC) is a rare malignant neoplasm of the endocrine system, characterized by a severe course due to the development of life-threatening hypercalcemia. Despite a relatively high survival rate, recurrence occurs about half the time. The aggressive course of PC is associated with both local spread of the process and distant metastasis. With the exception of isolated cases, cytotoxic chemo- and radiotherapy are inefficient, and treatment protocols have not been developed. Therefore the only effective way is the surgical removal of secondary lesions, which is not always technically feasible and is associated with a high risk of postoperative complications. The literature describes individual cases of successful use of targeted therapy, as well as immunotherapy in the form of therapeutic vaccination to induce an immune response against parathyroid hormone (PTH) and block immune checkpoint. A promising direction of study is the tumor immunoenvironment, which has both diagnostic and prognostic value in relation to the likelihood of the spread of the tumor process. In this review, we describe the main directions in the treatment of PC, including disseminated forms, the possibilities of immunotherapy will be considered in details.

Keywords: parathyroid cancer, neoplasm metastasis, immunotherapy

For citation: Kim EI, Krupinova JA, Belousov PV, Trutneva KA, Mokrysheva NG. Treatment of Parathyroid Cancer: Current Status and Near-Term Prospects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(5):362–370. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2132>

сле оперативного лечения составляет примерно 40–60% [11–13]. 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 [4]. Метастазы в лимфатические узлы выявляются при первичном обращении у 15–30% пациентов [1, 11, 14]. 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 [15]. На сегодняшний день единственным эффективным методом лечения как первичных, так и метастатических очагов рака ОЩЖ является хирургическое вмешательство, однако применение данного метода сопряжено с послеоперационными осложнениями и не всегда возможно из-за тяжелого состояния пациента, трудностей хирургического доступа, распространенности опухолевого процесса.

Эффект кальцимитетиков и других препаратов, предназначенных для контроля гиперкальциемии, как правило, носит временный характер; более того, подобная терапия симптоматическая и не является радикальным методом лечения. Химио- и радиотерапия, направленные на контроль метастатического процесса, могут быть эффективны в отдельных случаях, однако эффективные протоколы химиолучевого лечения пациентов с метастатическим раком ОЩЖ отсутствуют [16]. Поэтому в настоящее время актуальна задача поиска и разработки новых, эффективных методов и оптимальных протоколов лечения пациентов с раком ОЩЖ. В литературе описаны отдельные случаи успешного применения таргетной и иммунотерапии в формате терапевтической вакцинации с целью индукции иммунного ответа против паратиреоидного гормона (ПТГ) и блокировки контрольных точек иммунного ответа.

Морфологическая диагностика

Диагноз карциномы ОЩЖ устанавливается по результатам морфологического исследования послеоперационного материала. Согласно классификации опухолей эндокринных органов ВОЗ 2022 г., рак ОЩЖ является нейроэндокринной опухолью, и основными критериями диагностики по-прежнему остаются достоверные признаки инвазии: сосудистая и/или лимфатическая, и/или периневральная, и/или в соседние структуры/органы, а также наличие подтвержденных метастазов [17]. Подозрительные в отношении злокачественности признаки, такие как широкие фиброзные тяжи, митозы, ядерная атипия, солидный или трабекулярный тип строения, сращение с соседними структурами (без прорастания), наличие опухолевых клеток в окружающей капсуле, не являются достаточным основанием для постановки диагноза карциномы ОЩЖ, в этом случае диагностируется «атипичная опухоль ОЩЖ».

Диагноз «атипичная аденома ОЩЖ» был заменен на «атипичную опухоль ОЩЖ» впервые в классификации ВОЗ 2022 г., выделившей атипичные опухоли в отдельную группу [17]. Пациенты с данным диагнозом требуют длительного динамического наблюдения. Несмотря на отсутствие проспективных исследований, исход у больных с атипичными опухолями ОЩЖ в большинстве случаев благоприятный. Согласно данным систе-

матического обзора F. Cetani общая частота рецидивов атипичных аденом ОЩЖ составила 3% (в спорадических случаях — 2%, в семейных формах — 40%) [18]. Однако с учетом сложностей морфологической диагностики точная доля рецидивов остается неизвестной, поэтому данные образования выделили в отдельную группу для прицельного наблюдения и определения прогноза.

Дополнительный метод диагностики рака ОЩЖ — ИГХ-исследование. Ангиоинвазия является высоконадежным критерием злокачественности и имеет прогностическое значение, но не всегда очевидна. В сложных случаях требуется ИГХ-исследование: экспрессия CD61 свидетельствует о смешанных с тромбом/фибрином опухолевых клетках в просвете сосудов, а ERG, CD34 и CD31 позволяют выявить сосудистый эндотелий. 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%), однако только оценка комплекса/комбинации маркеров может быть полезна в спорных случаях [17–19]. Термин «парафибромин-дефицитное новообразование ОЩЖ» впервые введен в классификацию опухолей эндокринных органов ВОЗ 2022 г. [17]. Потеря экспрессии парафибромина в присутствии внутреннего положительного контроля свидетельствует о мутации в гене *CDC73*, ассоциированной с синдромом гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ), при котором повышен риск развития рака ОЩЖ. В этом случае рекомендовано дальнейшее генетическое тестирование [17, 19].

Хирургическое лечение

Хирургическое удаление опухолевых очагов — основной метод 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 щитовидной железы и прилегающими пораженными тканями. Если по результатам гистологического исследования объем первичной операции был недостаточным (к примеру, резекция R1), своевременно проведенное расширенное хирургическое вмешательство способно значительно снизить частоту рецидивов [21]. Если рак ОЩЖ не был заподозрен до операции, но во время операции обнаружены признаки злокачественности, то хирург принимает решение об удалении единым блоком без повреждения капсулы опухоли интраоперационно.

Частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке ОЩЖ в различных сериях наблюдений составляет от 6 до 32% [22, 23]. 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 > 3 см, нежели у пациентов с опухолями меньшего размера [23]. Несмотря на сравнительно высокую частоту вовлечения регионарных лимфоузлов, в настоящее время не существует единого мнения в отношении необходимости их профилактической диссекции, поскольку доказательства преимущества данного вмешательства перед простым

удалением первичного очага (в терминах онкологической радикальности и улучшения выживаемости) к настоящему моменту отсутствуют [24].

По результатам ретроспективного международного многоцентрового исследования NEKAR, включавшего 83 пациента с диагностированным раком ОЩЖ и проведенного с 1986 по 2018 г., в ходе однофакторного анализа расширенное хирургическое вмешательство было ассоциировано со сниженной частотой рецидива ($p = 0,04$), в то время как в многофакторном анализе положительными прогностическими факторами в отношении безрецидивной выживаемости оказались низкий Т-статус (ОШ = 2,65; 95%-й ДИ 1,02–6,88; $p = 0,045$), стадия N0 при первоначальной 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; $p = 0,018$) [25].

Однако в другом 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 общую выживаемость. Доля пациентов, получавших лучевую терапию, существенно не отличалась между двумя группами ($p = 0,063$). По результатам многофакторного анализа, возраст старше 75 лет (отношение рисков (ОР) 2,87; 95%-й ДИ 1,42–5,77; $p = 0,003$), неизвестное этническое происхождение (ОР 2,38; 95%-й ДИ 1,19–4,74; $p = 0,014$), наличие государственной страховки (ОР 2,11; 95%-й ДИ 1,10–4,06; $p = 0,024$), показатели Чарлсона–Дейо, равные единице (ОР 2,12; 95%-й ДИ 1,25–3,60; $p = 0,005$) и ≥ 2 (ОР 2,73; 95%-й ДИ 1,32–5,67; $p = 0,007$) ассоциировались с худшей выживаемостью. Расширенное хирургическое вмешательство (ОР 0,43; 95%-й ДИ 0,10–1,83; $p = 0,255$), положительный (ОР 0,66; 95%-й ДИ 0,09–5,03; $p = 0,692$) и неизвестный (ОР 1,30; 95%-й ДИ 0,78–2,17; $p = 0,311$) статус лимфатических узлов не имели значимой связи с общей выживаемостью [26].

В исследовании NEKAR наиболее частыми осложнениями хирургического лечения являлись паралич возвратного гортанного нерва (25%) и гипопаратиреоз (6%), в процессе динамического наблюдения рецидив рака был выявлен у 39% пациентов [25].

Послеоперационное ведение пациента с раком ОЩЖ должно включать мониторинг уровня кальция в сыворотке крови, так как высока вероятность развития симптоматической гипокальциемии (синдрома голодных костей), которую следует рассматривать как признак того, что операция прошла успешно [27].

В половине случаев после первоначального хирургического лечения рак ОЩЖ рецидивирует локально или метастазирует в отдаленные органы [28]. 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.

Случай, описанный S. Storz et al. [29], демонстрирует опыт применения хирургического подхода в комплексном лечении метастатических форм рака ОЩЖ. Комбинация повторных хирургических вмешательств, терапии темозоломидом, адьювантной лучевой терапии на область шеи и верхнего средостения позволила добиться биохимической ремиссии [29]. Таким образом, в ряде случаев хирургическое лечение вторичных очагов является эффективным компонентом комплексного лечения рака ОЩЖ.

Лучевая терапия

Рак ОЩЖ достаточно радиорезистентен, однако накоплен небольшой опыт успешного применения лучевой терапии как в адьювантном режиме, так и в качестве метода лечения диссеминированных неоперабельных форм рака ОЩЖ.

I. Christakis et al. опубликовали серию из 8 случаев рака ОЩЖ (медиана наблюдения — 12,5 года). Пациентам проводилась локорегионарная лучевая терапия после радикальной первичной операции (резекция единым блоком, $n = 4$) либо после хирургического удаления локорегионарного рецидива («хирургия спасения», $n = 4$). Лучевая терапия хорошо переносилась, серьезных осложнений и долгосрочных побочных эффектов не наблюдалось. Все пациенты, перенесшие радикальное удаление первичного очага, на момент окончания наблюдения оставались в клинической и биохимической ремиссии, в то время как лишь 1/4 пациентов, перенесших удаление рецидивных опухолей, не продемонстрировала структурных либо биохимических признаков рецидива/персистенции заболевания. На момент окончания наблюдения 7/8 пациентов были живы (смерть восьмого пациента не была связана с основным заболеванием) [30].

В другом исследовании, проведенном в больнице принцессы Маргарет в Торонто, В.М. Ergovic et al. сообщают о том, что у 11 пациентов (из 16), которым проводилось не только первичное хирургическое лечение, но и адьювантная лучевая терапия, 5- и 10-летние показатели выживаемости (зависящая непосредственно от заболевания) составили соответственно 100 и 80%, безрецидивной выживаемости — 69 и 43%. У 7 пациентов из 11 развился рецидив заболевания. Несмотря на маленькую выборку, данное исследование включает одну из самых больших серий случаев в отношении применения адьювантной лучевой терапии для лечения рака ОЩЖ [31].

Лучевая терапия дает возможность контролировать гиперкальциемию, однако низкая чувствительность опухоли не позволяет рассматривать данный вид лечения как эффективный. Поскольку опыт применения недостаточен, роль лучевой терапии в паллиативной терапии остается неясной.

Химиотерапия

Попытки применения химиотерапии в большинстве случаев не увенчались успехом. Такие схемы, как азотиный иприт, винкристин, циклофосфамид и актиномицин D, адриамицин, циклофосфамид и 5-фторурацил, адриамицин, оказались неэффективными [27].

Положительный эффект наблюдался при применении дакарбазина в монотерапии [32] или в комбинации

с 5-фторурацилом (5-FU) и циклофосфамидом [33], а также комбинации метотрексата, доксорубина, 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 [34].

D.V. Calandra et al. описали положительный опыт применения дакарбазина в лечении рецидивирующей карциномы ОЩЖ у 33-летней женщины. Исходно уровень интактного ПТГ (иПТГ) составлял 1032 пг/мл (163–347), кальций — 16,8 мг/дл (8,8–10,0), после лечения отмечено снижение уровня кальция в сыворотке до 5,7 мг/дл. Прогрессирующее течение септицемии, истощение и ДВС-синдром в конечном итоге привели к смерти через 4 нед. По результатам патоморфологического исследования выявлен обширный некроз опухоли, что авторы интерпретируют как результат цитотоксического воздействия препарата [32].

Эффективность цитотоксической химиотерапии не доказана, отсутствуют стандартизированные протоколы лечения. Описаны лишь единичные случаи успешного применения, датированные прошлым веком, что может говорить о неудачных попытках лечения диссеминированных форм рака ОЩЖ с помощью химиотерапии в более поздних исследованиях.

Таргетная терапия

Пациенты с местно-распространенной или метастазирующей карциномой ОЩЖ обычно подвергаются множественным хирургическим вмешательствам и комплексной симптоматической терапии для контроля гиперкальциемии [11, 16, 30, 35]. У пациентов с диссеминированными формами системная терапия, в том числе в комбинации с дистанционной лучевой терапией и традиционной химиотерапией, не продемонстрировала эффективности [16]. В настоящее время существует потребность в поиске более эффективных вариантов лечения, которые смогут как обеспечить контроль гиперкальциемии, так и снизить опухолевую нагрузку. Одним из перспективных направлений в лечении является таргетная терапия, в том числе иммунотерапия.

Роль молекулярно-генетического исследования. Изучение молекулярно-биологического профиля распространенных форм может обеспечить более точную диагностику заболевания и, возможно, что более важно, предоставить новые возможности лечения с помощью таргетной терапии. Результаты секвенирования (NGS) в настоящее время влияют на выбор метода лечения рака щитовидной железы, толстой кишки, легких, головного мозга и яичников, а также меланомы и других солидных опухолей [36]. Что касается рака ОЩЖ, этиология в большинстве случаев неизвестна, чаще всего заболевание носит спорадический характер, реже описаны семейные случаи. К настоящему времени не выявлены мутации, ассоциированные с риском рецидива и более агрессивным течением заболевания.

В исследование M. Kutahyaliglu et al. было включено 11 пациентов с распространенными формами рака ОЩЖ, которым проводилась оценка опухолеспецифических генетических изменений с использованием панелей секвенирования следующего поколения (NGS). На первичном этапе использована панель с 50 генами, у 7 пациентов результат оказался отрицательным, по

этому далее у 6 пациентов исследована панель с 409 генами и у 1 — FoundationOne. Наибольшее количество мутации было выявлено в путях PI3K (PIK3CA, TSC1 и ATM) (4/11 пациентов) и TP53 (3/11). Гены, о которых ранее не сообщалось, что они встречаются при раке ОЩЖ, включали: SDHA, промотор TERT и DICER1. Действующие мутации были обнаружены у 54% (6/11) пациентов [37].

Опыт применения таргетной терапии в лечении рака ОЩЖ. 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*, *MAG11*, *POT1*, *RNASEL*. Ввиду наличия *TSC1* мутации (регулятор пути PI3K/mTOR), а также имеющих данных о том, что сигнальный белок VEGF экспрессируется в опухолях ОЩЖ и является потенциальной мишенью для таргетной терапии [37], были назначены вандетаниб (антиангиогенный препарат) и эверолимус (ингибитор пролиферативного сигнала mTOR). Через 2,5 мес состояние пациентки стабилизировалось, уровень кальция снизился (с 13,7 до 10 мг/дл).

Второй случай — мужчина 57 лет с синдромом гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти (НРТ-JT) и наличием зародышевой мутации в гене *CDC73* (*R76X*), при секвенировании выявлена также патогенная соматическая мутация в *CDC73* (*Y55C*). Данный случай подтверждает гипотезу двух мутаций в онкогенезе [38]. Также обнаружена дополнительная соматическая мутация в гене *KDM5C*. Учитывая доказательства того, что пациенты с почечно-клеточным раком с мутациями *KDM5C* имеют положительный ответ на сунитиниб (ингибитор всех рецепторов VEGF и PDGF) [39], для терапии рассматривался антиангиогенный препарат. Пациенту был назначен сорафениб (целевой профиль, сходный с сунитинибом). Первоначально уровень кальция и ПТГ хорошо контролировался, через 3 мес 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 трех лет терапии сорафенибом уровни кальция и ПТГ снова начали повышаться с прогрессированием опухолевого процесса в легких. Применение сорафениба было прекращено, и назначен второй, более мощный антиангиогенный ингибитор — ленватиниб, который пациент принимал в течение 20 мес. На этом фоне удалось добиться стабилизации состояния, поддерживать кальций на уровне 9–10 мг/дл без применения кальцимитетиков.

Еще один случай успешного применения сорафениба (Raf-киназа, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-B, KIT, FLT-3 и RET) в дозе 400 мг 2 раза в сутки в лечении диссеминированной формы рака ОЩЖ (метастазы в легкие), осложненной фиброзно-кистозным остеитом, у молодой пациентки описан L. Rozhinskaya et al. По результатам генетического тестирования (NGS) выявлена нонсенс-мутация в *CDC73* с.496C > T (p.Q166X). На фоне проводимой терапии отмечен объективный положительный эффект — уменьшение метастазов в легких по данным МРТ, в костях наблюдалось уменьшение кистозного компонента. Длительность лечения составила 8 мес. Наблюдался побочный эффект препарата в виде ладонно-подошвенной эритродизестезии, которая была купирована локальным применением декспантенола, топического комбинированного кортикостероида (бетаметазон + гентамицин + клотримазол), а также антиоксидантного комплекса «Элима» [40].

Иммунотерапия

Иммунизация. Первый опыт создания иммунотерапии описан M. Schott et al. Как известно, дендритные клетки являются основными антиген-презентирующими клетками для наивных Т-лимфоцитов. Ученые предположили, что иммунизация дендритными клетками, нагруженными опухолевым антигеном, может стать мощным индуктором противоопухолевого иммунного ответа. Пациентке с местным рецидивом и отдаленным метастазом рака ОЩЖ в легкое вводили смесь дендритных клеток, которые были культивированы в присутствии различных факторов (ГМ-КСФ, ФНО- α , ИЛ-4). При введении смеси дендритных клеток, которые были культивированы в присутствии опухолевого лизата, не отмечено положительного эффекта (значительно выросли уровни ПТГ, кальция, отмечено прогрессирование метастазов в легких), однако культивирование после замены лизата опухоли на ПТГ дало положительный эффект в виде развития гиперчувствительности замедленного типа и снижения уровня сывороточного ПТГ [41].

Попытки применения иммунотерапии также были предприняты A.R. Bradwell и T.C. Harvey. Ученые вводили смесь из 200 мг генно-инженерного человеческого ПТГ, содержащего 1–34 аминокислоты, и аминоконцевые пептиды ПТГ, полученные от крупного рогатого скота, и 50 мг интактного ПТГ человека 62-летней пациентке с раком ОЩЖ и метастазами в плевру и легкие, осложненным тяжелой гиперкальциемией. При исследовании через 4 нед после начальной иммунизации были выявлены антитела к ПТГ, в дальнейшем при повторных введениях титр увеличивался. Концентрация кальция сыворотки крови снизилась с 3,5–4,2 до 2,5–3,0 ммоль/л за 6 мес терапии. Кроме того, отмечено значительное клиническое улучшение. В данном случае на фоне иммунизации было отмечено повышение уровня сывороточного ПТГ, что связано с образованием иммунных комплексов [42]. Позже описан похожий клинический случай иммунизации пациентки с диссеминированной формой рака ОЩЖ с помощью смеси пептидов ПТГ с 2001 по 2003 г. Начиная с четвертого введения были отмечены снижение уровня ПТГ и кальция сыворотки (оставались контролируемые в течение 24 мес), клиническое улучшение, а также, что удивительно, уменьшение размеров метастатических очагов в легких по сравнению с исходными на 39–71% ($p < 0,05$) [43]. Подобный случай представлен M. Sarquis, когда 62-летней пациентке с метастатическим раком ОЩЖ и мутацией в гене *CDC73* (с.686_688delAGAG) было проведено комплексное комбинированное лечение, которое включало иммунотерапию (вводили смесь пептидов ПТГ) и хирургическое вмешательство (удаление обнаруженных на ПЭТ-КТ метастатических очагов в легких). Результаты иммуноблота показали выраженную реакцию на N-концевой пептид ПТГ (1–34), умеренную — на C-концевой (51–84) и слабую — на среднюю часть (33–52). Данный подход позволил добиться у данной пациентки 12-летней ремиссии [44].

Побочные явления, наблюдавшиеся в описанных случаях, включали кожные узелки с изъязвлением, которые потом заживали, локальную лимфаденопатию.

Микроокружение опухоли, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Еще одним актуальным направлением является исследование микроатлетитной нестабильности, которая связана с нарушением функций генов *MSH2*, *MLH1*, *PMS2* и *MSH6*, отвечающих за репарацию неспаренных нуклеотидов ДНК [45]. В настоящее

время известно, что микроатлетитная нестабильность — это независимый прогностический фактор, определяющий степень злокачественности рака толстой кишки. Микроатлетитная нестабильность ведет к большей мутационной нагрузке, что провоцирует увеличение инфильтрации опухоли цитотоксическими лимфоцитами за счет появления неоэпитопов и, как следствие, неоантигенов опухоли. [45]. В таких условиях опухоли помогает выживать увеличенная экспрессия Т-клеточного корцептора Programmed Death-1 (PD-1) и его лигандов (B7-H1/PD-L1), которые способствуют иммуносупрессивному микроокружению опухоли [46]. PD-L1 является первичным лигандом PD-1, который активируется в солидных опухолях, где он может ингибировать продукцию цитокинов и цитолитическую активность PD-1+, инфильтрирующих опухоль CD4+ и CD8+ Т-клеток. Эти свойства делают PD-L1 потенциально многообещающей мишенью для иммунотерапии рака [47]. Разработаны так называемые ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, FDA одобрены такие препараты этой категории, как ниволумаб (анти-PD1), пембролизумаб (анти-PD1), атезолизумаб (анти-PDL1), авелумаб (анти-PDL1), дурвалумаб (анти-PDL1) и ипилимумаб (анти-CTLA4) [48]. Наибольшее распространение в лечении злокачественных образований, в том числе и рака ОЩЖ, получил пембролизумаб [46].

Один из таких случаев применения данного препарата описан D. Park, R. Aigi, M. Sherman. 65-летнему пациенту с метастатическим раком ОЩЖ провели полноэкзомное секвенирование ДНК, транскриптома РНК, в результате чего обнаружены мутации генов *MSH2* и *MSH6*. Учитывая выявленные мутации, пациенту проведено пять курсов лечения пембролизумабом в течение 4 мес, отмечен положительный эффект в виде уменьшения метастатического поражения в легких более чем на 60% по данным КТ. Уже после первого 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 [49].

Ch. Lenschow et al. [50] также представили клинический случай применения пембролизумаба у пациентки с рецидивом рака ОЩЖ и отдаленными метастазами в лимфатические узлы ворот печени. Что интересно, при иммуногистохимическом исследовании метастаза не обнаружено положительной экспрессии PD-L1, а генетическое исследование не выявило микроатлетитной нестабильности и мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* 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 четырех циклов терапии уровень ПТГ снизился с 1906 до 613 нг/л. В дальнейшем выявлялись новые очаги метастатического поражения лимфатических узлов брюшной полости, диафрагмы, которые были также резецированы. До 2020 г. у пациентки сохранялась биохимическая ремиссия (сывороточный кальций — 2,4 ммоль/л, ПТГ — 42,7 пг/мл) без какой-либо терапии [50].

Таким образом, таргетная иммунотерапия является многообещающим методом лечения диссеминированных форм. Изучение иммунопатогенеза опухоли может помочь не только в понимании механизмов адаптации опу-

холевых клеток, что позволит выявлять мишени для воздействия таргетными препаратами, но и прогнозировать исходы. Однако связь между иммунным микроокружением опухоли и клиническими исходами у пациентов с раком ОЩЖ еще предстоит выяснить. В последнее время ведутся исследования по изучению микроокружения опухолей и разработке иммунологических шкал для прогнозирования исходов [51]. В одном из исследований Y. Hu et al. изучали иммуноокружение рака ОЩЖ. В результате индекс Ki-67 коррелировал со степенью инфильтрации опухоли CD3+ ($p = 0,022$) и CD8+-клетками ($p = 0,021$), уровнем кальция в сыворотке ($p = 0,022$). Было показано, что факторами риска рецидива/метастазирования являлись низкая плотность CD3+ ($p = 0,017$), CD8+ ($p = 0,019$) и CD45+-клеток ($p = 0,047$), высокая плотность CD163+-клеток ($p = 0,003$) [52]. В настоящий момент аналогов Immunoscope, применимых к раку ОЩЖ, не разработано, что является потенциальной областью научных исследований и открытий.

Симптоматическое лечение

Поскольку тяжелое течение рака ОЩЖ 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 и гемодиализ. Кратковременного снижения уровня кальция можно добиться внутривенным введением бисфосфонатов — памидроната (60–90 мг/2 ч) или золедроната (4 мг внутривенно/15–30 мин) [5, 53]. Однако в случае почечной недостаточности возможно введение деносумаба 120 мг подкожно с повторным введением не ранее чем через неделю до получения клинического ответа [54].

Для контроля гиперкальциемии, а также в качестве паллиативной терапии применяются кальцимитетики и антирезорбтивные препараты — бисфосфонаты и деносумаб. Кальцимитетики стали более эффективным решением для смягчения гиперкальциемии при раке ОЩЖ за счет снижения продукции ПТГ. Начальная доза составляет 30 мг 2 раза в день, ее можно увеличить через 2–4-недельные интервалы в зависимости от переносимости пациентом и клинического эффекта [55]. Золедронат и памидронат также используются для лечения гиперкальциемии, так как они адсорбируются на поверхности кости, препятствуют ее резорбции и ингибируют высвобождение кальция [53]. Деносумаб применяется при гиперкальциемии, рефрактерной к кальцимитетикам и бисфосфонатам, а также в комплексе с данными препаратами [54].

Другие методы лечения

Данный раздел включает другие описанные в единичных случаях методы лечения, применяемые, когда другие неэффективны, либо в качестве «экспериментальных».

Аналоги соматостатина. 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. Kouano et al.,

ингибирует секрецию ПТГ у пациентов с метастазами карциномы ОЩЖ в кости. Описан единичный успешный опыт применений октреотида у 62-летней женщины с карциномой ОЩЖ. Несмотря на хирургическое лечение первичного очага, сохранялась гиперкальциемия вследствие метастатических очагов в костях, которые были выявлены с помощью скинтиграфии $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. Октреотид снижал уровень ПТГ, тогда как бисфосфонаты, кальцитонин и инфузионная терапия снижали лишь уровень кальция, но не влияли на ПТГ. В дальнейшем метастатический очаг был удален [56]. Однако отсутствие других случаев лечения рака ОЩЖ с помощью аналогов соматостатина может говорить о неудачном опыте применения других исследователей.

Радиочастотная абляция, транскатетерная артериальная эмболизация. Успешные случаи применения радиочастотной абляции (РЧА) при метастатическом поражении органов описаны в Японии [57, 58] и Индии [35]. R. DasGupta et al. рассказали о клиническом случае 48-летнего пациента с метастатическим поражением легких и костного скелета (череп, 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 9,5 мг/дл (исходно — 12,8), ПТГ — до 400 пг/мл (исходно — 1500), фосфор повысился до 2,7 мг/дл (исходно — 1,7). Пациент оставался стабилен в течение 3 мес наблюдения [35].

Комбинация РЧА и транскатетерной артериальной эмболизации (ТАЭ) использовалась для лечения множественных метастатических поражений печени у 71-летнего пациента. Учитывая внутривенное 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). Длительность наблюдения на момент публикации клинического случая составила 4 года, при этом уровень ПТГ составил 53 пг/мл, кальций сыворотки — 9,3 мг/дл [59].

Химическая абляция. В Бразилии у 50-летнего мужчины с рецидивирующим раком ОЩЖ в качестве паллиативной терапии применили абляцию опухоли с помощью этанола, который вводили чрескожно под УЗ-контролем, серьезных осложнений отмечено не было. Это привело к уменьшению размера опухоли, а также снижению уровня ПТГ в выворотке крови с 2,990 до 2,230 пг/мл после первой инъекции и до 1,104 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 [60].

Заключение

Основными проблемами в диагностике и лечении данного заболевания являются поздняя диагностика ввиду отсутствия специфических симптомов и признаков,

достоверных предоперационных предикторов, специфических гистопатологических и радиологических критериев диагностики, ограниченный опыт хирургического доступа из-за редкости заболевания, отсутствие эффективной терапии.

Основной метод лечения карциномы ОЩЖ — резекция первичного очага единым блоком. Что касается диссеминированных форм, то лечение может включать хирургическое вмешательство (метастазэктомия), лучевую, химио- и симптоматическую терапию для купирования гиперкальциемии, однако данные виды лечения имеют минимальную эффективность. Молекулярный анализ позволяет выявить мишени к воздействию лекарственных препаратов. Уже получены положительные результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении распространенных форм рака ОЩЖ. Иммунотерапия является развивающейся областью исследований, которая требует дальнейшего изучения, также стоит оценить соотношение пользы и риска применения данного вида терапии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом», регистрационный номер 121030100032-7.

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

Участие авторов. Е.И. Ким — анализ литературных данных, написание основного текста, редактирование статьи; П.В. Белоусов — внесение правок, финальное редактирование статьи; К.А. Трутнева — внесение правок, финальное редактирование статьи; Ю.А. Крупинова — финальное редактирование текста статьи; Н.Г. Мокрышева — финальное редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985–1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1999;86(3):538–544. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990801\)86:3<538::AID-CNCR25>3.0.CO;2-k](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990801)86:3<538::AID-CNCR25>3.0.CO;2-k)
- Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*. 2007;109(9):1736–1741. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22599>
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145–158. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
- Obregón LM, Taylor MF, Mir G, et al. Parathyroidectomy for parathyroid carcinoma in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(2):973–976. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.12.305>
- Machado NN, Wilhelm SM. Parathyroid cancer: A review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1676. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11111676>
- Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol*. 2017;56(7):991–1003. doi: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1306103>
- Brown S, O'Neill C, Suliburk J, et al. Parathyroid carcinoma: Increasing incidence and changing presentation. *ANZ J Surg*. 2011;81(7–8):528–532. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2010.05594.x>
- Van der Zwan JM, Mallone S, van Dijk B, et al. Carcinoma of endocrine organs: Results of the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2012;48(13):1923–1931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.029>
- Sadler C, Gow KW, Beierle EA, et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery*. 2014;156(6):1622–1630. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.069>
- Sandelin K, Auer G, Bondeson L, et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: A review of 95 cases. *World J Surg*. 1992;16(4):724–731. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02067369>
- Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: A 22-year experience. *Head Neck*. 2004;26(8):716–726. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.20049>
- Iacobone M, Lumachi F, Favia G. Up-to-date on parathyroid carcinoma: Analysis of an experience of 19 cases. *J Surg Oncol*. 2004;88(4):223–228. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.20152>
- Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, et al. Parathyroid cancer: An update. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102012>
- Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2(4):347–354. doi: <https://doi.org/10.1007/s11864-001-0028-2>
- Shifrin A, LiVolsi V, Shifrin-Douglas S, et al. Primary and metastatic parathyroid malignancies: A rare or underdiagnosed condition? *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E478–E481. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2760>
- Salcuni AS, Cetani F, Guarnieri V, et al. Parathyroid carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(6):877–889. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.11.002>
- Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):64–89. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09709-1>
- Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, et al. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(7):R441–R464. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0135>
- Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in Diagnostic Parathyroid Pathology. *Endocr Pathol*. 2018;29(2):113–129. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9527-6>
- Juhlin CC, Nilsson IL, Lagerstedt-Robinson K, et al. Parafibrin immunostainings of parathyroid tumors in clinical routine: a near-decade experience from a tertiary center. *Mod Pathol*. 2019;32(8):1082–1094. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0252-6>
- Xue S, Chen H, Lv C, et al. Preoperative diagnosis and prognosis in 40 Parathyroid Carcinoma Patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(1):29–36. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13055>
- Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, et al. Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3990–3995. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4672>
- Hsu KT, Sippel RS, Chen H, et al. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery*. 2014;156(6):1336–1341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.005>
- Perrier ND, Arnold A, Costa-Guda J, et al. Hereditary endocrine tumours: Current state-of-the-art and research opportunities: New and future perspectives for parathyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(8):T53–T63. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0018>
- Lenschow C, Schrägle S, Kircher S, et al. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Parathyroid Carcinoma: Results of the NEKAR Retrospective International Multicenter Study. *Ann Surg*. 2022;275(2):e479–e487. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004144>
- Leonard-Murali S, Ivanics T, Kwon DS, et al. Local resection versus radical surgery for parathyroid carcinoma: A National Cancer

- Database analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(11):2768–2773. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.06.026>
27. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):485–493. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7207>
 28. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(6):595–606. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0447-3>
 29. Storvall S, Ryhänen E, Bensch FV, et al. Recurrent Metastasized Parathyroid Carcinoma-Long-Term Remission after Combined Treatments with Surgery, Radiotherapy, Cinacalcet, Zoledronic Acid, and Temozolomide. *JBMR Plus*. 2019;3(4):e10114. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10114>
 30. Christakis I, Silva AM, Williams MD, et al. Postoperative local-regional radiation therapy in the treatment of parathyroid carcinoma: The MD Anderson experience of 35 years. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(6):e463–e470. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2017.05.009>
 31. Erovic BM, Goldstein DP, Kim D, et al. Parathyroid cancer: Outcome analysis of 16 patients treated at the princess margaret hospital. *Head Neck*. 2013;35(1):35–39. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.22908>
 32. Calandra DB, Chejfec G, Foy BK, et al. Parathyroid carcinoma: biochemical and pathologic response to DTIC. *Surgery*. 1984;96(6):1132–1137.
 33. Bukowski RM, Sheeler L, Cunningham J, et al. Successful Combination Chemotherapy for Metastatic Parathyroid Carcinoma. *Arch Intern Med*. 1984;144(2):399–400. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.1984.00350140229032>
 34. Chahinian AP, Holland JF, Nieburgs HE, et al. Metastatic nonfunctioning parathyroid carcinoma: ultrastructural evidence of secretory granules and response to chemotherapy. *Am J Med Sci*. 1981;282(2):80–84. doi: <https://doi.org/10.1097/0000441-198109000-00005>
 35. DasGupta R, Shetty S, Keshava SN, et al. Metastatic parathyroid carcinoma treated with radiofrequency ablation: A novel therapeutic modality. *Australas Med J*. 2014;7(9):372–375. doi: <https://doi.org/10.4066/AMJ.2014.2084>
 36. Singh RR, Patel KP, Routbort MJ, et al. Clinical validation of a next-generation sequencing screen for mutational hotspots in 46 cancer-related genes. *J Mol Diagn*. 2013;15(5):607–622. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2013.05.003>
 37. Kutahyaliloglu M, Nguyen HT, Kwatampora L, et al. Genetic profiling as a clinical tool in advanced parathyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(8):1977–1986. doi: <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02945-9>
 38. Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(2):157–162. doi: <https://doi.org/10.1038/35101031>
 39. Hsieh JJ, Chen D, Wang PI, et al. Genomic Biomarkers of a Randomized Trial Comparing First-Line Everolimus and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71(3):405–414. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.10.007>
 40. Rozhinskaya L, Pigarova E, Sabanova E, et al. Diagnosis and treatment challenges of parathyroid carcinoma in a 27-year-old woman with multiple lung metastases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017:16-0113. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0113>
 41. Schott M, Feldkamp J, Schaltenberg D, et al. Dendritic cell immune-therapy in disseminated parathyroid carcinoma. *Lancet*. 1999;353(9159):1188–1189. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74412-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74412-3)
 42. Bradwell AR, Harvey TC. Control of hypercalcaemia of parathyroid carcinoma by immunisation. *Lancet*. 1999;353(9150):370–373. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06469-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06469-1)
 43. Betea D, Bradwell AR, Harvey TC, et al. Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3413–3420. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031911>
 44. Sarquis M, Marx SJ, Beckers A, et al. Long-term remission of disseminated parathyroid cancer following immunotherapy. *Endocrine*. 2020;67(1):204–208. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02136-z>
 45. Dudley JC, Lin M-T, Le DT, et al. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):813–820. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1678>
 46. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):207–212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.12.009>
 47. Hino R, Kabashima K, Kato Y, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer*. 2010;116(7):1757–1766. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.24899>
 48. Cancer Research Institute. Timeline of progress. Available from: <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/timeline-of-progress> (accessed: 22.09.2019).
 49. Park D, Airi R, Sherman M. Microsatellite instability driven metastatic parathyroid carcinoma managed with the anti-PD1 immunotherapy, pembrolizumab. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9):e235293. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235293>
 50. Lenschow C, Fuss CT, Kircher S, et al. Case Report: Abdominal Lymph Node Metastases of Parathyroid Carcinoma: Diagnostic Workup, Molecular Diagnosis, and Clinical Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:643328. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.643328>
 51. Galon J, Lanzi A. Immunoscore and its introduction in clinical practice. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;64(2):152–161. doi: <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.20.03249-5>
 52. Hu Y, Cui M, Bi Y, et al. Immuncyte density in parathyroid carcinoma is correlated with disease relapse. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(10):1453–1461. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01224-6>
 53. Mirrakhimov A.E. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci*. 2015;7(11):483–493. doi: <https://doi.org/10.4103/1947-2714.170600>
 54. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3144–3152. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1001>
 55. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3803–3808. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0585>
 56. Koyano H, Shishiba Y, Shimizu T, et al. Successful Treatment by Surgical Removal of Bone Metastasis Producing PTH: New Approach to the Management of Metastatic Parathyroid Carcinoma. *Intern Med*. 1994;33(11):697–702. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.33.697>
 57. Iguchi T, Yasui K, Hiraki T, et al. Radiofrequency ablation of functioning lung metastases from parathyroid carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(3):462–464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.12.440>
 58. Tochio M, Takaki H, Yamakado K, et al. A Case report of 20 lung radiofrequency ablation sessions for 50 lung metastases from parathyroid carcinoma causing hyperparathyroidism. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(3):657–659. doi: <https://doi.org/10.1007/s00270-009-9730-4>
 59. Artinyan A, Guzman E, Maghami E, et al. Metastatic parathyroid carcinoma to the liver treated with radiofrequency ablation and transcatheter arterial embolization. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):4039–4041. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.9038>
 60. Montenegro FL, Chammas MC, Juliano AG, et al. Ethanol injection under ultrasound guidance to palliate unresectable parathyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(4):707–711. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000400019>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ким Екатерина Игоревна, врач-эндокринолог, аспирант [*Ekaterina I. Kim*, MD, PhD Student];
адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova str., 117036, Moscow, Russia];
e-mail: kat-alex2007@mail.ru, SPIN-код: 1628-2139, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>

Крупина Юлия Александровна, врач-эндокринолог, к.м.н. [*Julia A. Krupinova*, MD, PhD];
e-mail: j.krupinova@gmail.com, SPIN-код: 6279-8247, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7963-5022>

Белоусов Павел Владимирович, старший научный сотрудник [*Pavel V. Belousov*, Senior Research Associate];
e-mail: belousp@gmail.com, SPIN-код: 5531-6435, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8216-517X>

Трутнева Ксения Александровна, научный сотрудник, к.б.н. [*Kseniya A. Trutneva*, Researcher, PhD in Biology];
e-mail: trutneva-k@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4748-6362>

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [*Natalya G. Mokrysheva*, MD, PhD, Professor];
e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru, SPIN-код: 5624-3875, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>