

ДИАГНОСТИКА РАКА ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ АНАЛИЗА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ

Животов В.А.¹, Павлов Н.П.*¹, Джайн М.²

DOI: 10.25881/20728255_2026_21_3_124

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический
 Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

² Университетская клиника Медицинского научно-образовательного
 института МГУ им. М.В. Ломоносова

Резюме. Рак околощитовидной железы (РОЩЖ) – это редкое злокачественное новообразование, на долю которого приходится менее 1% всех наблюдений первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Выявляемость РОЩЖ на ранних стадиях неуклонно возрастает, вероятно, в силу расширенного скрининга уровня кальция в сыворотке крови. Хирургическое вмешательство является основным и единственным эффективным методом лечения как при первичной опухоли, при рецидивах и отдаленных метастазах, однако выбор объема первичной операции остается открытым. На сегодняшний день не существует специфических маркеров РОЩЖ. Вопрос установления диагноза РОЩЖ на дооперационном этапе остается нерешенным. Все большее значение придается топической диагностике данных образований, однако на практике все методы топической диагностики имеют свои ограничения, в частности ультразвуковая диагностика является крайне специалист-зависимой методикой. В данном обзоре представлены современные достижения в области предоперационной диагностики РОЩЖ, а также их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: рак околощитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, лабораторная и инструментальная диагностика, хирургическое лечение.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). ПГПТ проявляется полиорганными нарушениями различной степени выраженности и, как следствие, может приводить к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти [1].

ПГПТ в 80–85% случаев обусловлен солитарной (ОЩЖ); в 10–15% случаев – множественными изменениями ОЩЖ (множественными аденомами и гиперплазией нескольких/всех ОЩЖ). В 90–95% случаев ПГПТ является спорадическим, около 5% случаев ПГПТ составляют наследственные формы, проявляющиеся либо как изолированное заболевание, либо в сочетании с другими клиническими состояниями. Для ПГПТ в рамках наследственных заболеваний характерно множественное поражение ОЩЖ [2].

Среди аденом ОЩЖ отдельно выделяют группу клинически агрессивных новообразований, ассоциированных с более тяжелым течением заболевания, выраженной гиперкальциемией и неуточненным злокачественным потенциалом. В настоящее время нет четких критериев, которые

DIAGNOSIS OF PARATHYROID CARCINOMA: INSTRUMENTAL METHODS AND PROSPECTS FOR MOLECULAR AND GENETIC BIOMARKERS ANALYSIS

Zhivotov V.A.*¹, Pavlov N.P.*¹, Jain M.²

¹ Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

² University Clinic Medical Research and Educational
 Institute Lomonosov Moscow State University

Abstract. Parathyroid carcinoma (PC) is a rare malignant neoplasm that accounts for less than 1% of all cases of primary hyperparathyroidism (PHPT). The detection of early-stage PC is steadily increasing likely due to expanded screening of serum calcium levels. Surgical intervention is the primary and only effective treatment for primary tumor as well as for recurrent and metastatic PC. However, the optimal extent of the primary surgical procedures remains unclear. There are no specific biomarkers for PC currently. The issue of preoperative PC diagnosis remains unresolved. Topical diagnosis of these neoplasms is increasingly important, however, in practice such methods have certain limitations. In particular, ultrasound requires special training of specialists. This review presents current advances in preoperative diagnosis of PC and examines their advantages and limitations.

Keywords: parathyroid carcinoma, primary hyperparathyroidism, laboratory examinations and diagnoses, operative surgical procedures.

помогли бы на дооперационном этапе дифференцировать атипическую аденому (АА) от рака ОЩЖ (РОЩЖ) и от «классической» аденомы [3]. Диагноз АА устанавливается по результатам морфологического исследования, при наличии подозрительных в отношении злокачественного потенциала признаков: фиброзные тяжи, некрозы, высокая митотическая активность (>5/50 полей зрения при большом увеличении), ядерная атипия, солидный или трабекулярный тип строения, сращение с соседними структурами (без прорастания), наличие опухолевых клеток в окружающей капсуле при отсутствии достоверных признаков инвазии. Следует отметить, что в новом издании «Классификация опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения 2022 г. (5-е издание)» термин «атипическая аденома» была заменена на «атипическую опухоль» (АО), что подчеркивает ее неопределенный злокачественный потенциал [4].

Рак околощитовидной железы (РОЩЖ) – это редкая эндокринная злокачественная опухоль, на долю которой приходится менее 1% всех случаев ПГПТ [5]. В соответствии с результатами различных крупных ретроспективных исследований и анализа популяционной статистики заболеваемость РОЩЖ варьируется от 0,005% до 0,02% в общей популяции, с частотой 0,5–5% среди пациентов с ПГПТ [6]. По данным ряда исследований заболеваемость

* e-mail: pavlovnp@pirogov-center.ru

РОЩЖ с 1974 г. увеличилась с 2 до 11 случаев на 10 млн. человек, с 2001 г. частота развития РОЩЖ оставалась стабильной в течение последнего десятилетия [7]. Расширенный скрининг уровня кальция в крови вероятно влияет на повышение выявляемости новообразований ОЩЖ [6; 8; 9].

РОЩЖ отличается довольно высокой агрессивностью. По данным европейского реестра RARECARE (период наблюдения с 1978 по 2002 гг.) Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составляет около 80% [10]. В аналогичном регистре SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) и национальной базе данных США (период наблюдения с 1988 по 2003 гг.) было продемонстрировано, что 10-летняя ОВ варьирует от 49,1 до 70% [6; 11].

Несмотря на достаточно оптимистичные показатели ОВ пациентов с РОЩЖ, частота рецидивов после хирургического вмешательства наблюдается более чем в половине случаев. Основной причиной летальности является неконтролируемая гиперкальциемия, приводящая к тяжелым системным осложнениям [12].

В крупнейшее исследование Sadler и соавт. было включено 1022 пациента с РОЩЖ, их средний возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировал в пределах 44–65 лет [11]. В отличие от доброкачественных форм ПГПТ, РОЩЖ встречался с одинаковой частотой у мужчин (505 наблюдений, 49,4%) и у женщин (517 наблюдений, 50,6%). По данным различных источников литературы для заболеваемости РОЩЖ не наблюдается значимых ассоциаций между этнической принадлежностью, географическим регионом или социально-экономическим уровнем [9; 11].

Дифференциальная диагностика РОЩЖ с АО затруднена по причине наличия схожих характеристик – высокие уровни Ca^{2+} в крови, альбумин-скорректированного кальция, ПТГ, щелочной фосфатазы (ЩФ), большой диаметр и объем образования ОЩЖ. Окончательный диагноз устанавливается только по результатам гистологического заключения [13; 14]. О низком злокачественном потенциале АО сообщается в ряде исследований, в которых продемонстрирована весьма высокая безрецидивная выживаемость при подобных новообразованиях. Так, в исследовании Galani и соавт. проанализированы результаты лечения 10 пациентов с АО в течение всего периода наблюдения (60 месяцев) рецидив заболевания не был выявлен ни у одного пациента [13].

Лабораторная и инструментальная диагностика

Гиперкальциемия может являться первым классическим диагностическим признаком ПГПТ или опухоли ОЩЖ (РОЩЖ, АО). Она обусловлена бесконтрольной секрецией ПТГ, референсные значения: 15–65 пг/мл. Этот гормон играет важную роль в регуляции обмена кальция, в результате его дисрегуляции уровень этого иона в организме постоянно повышается. У пациентов с РОЩЖ по сравнению с пациентами, у которых опухоль ОЩЖ имеет доброкачественный потенциал, отмечается

более значительное повышение концентрации кальция и ПТГ [15; 16].

В исследовании Chen и соавт. у 131 пациента с ПГПТ и новообразованиями ОЩЖ, среди которых 20 пациентов имели РОЩЖ, уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови были значительно выше (845 ± 243 МЕ/л), чем в группе с доброкачественными новообразованиями ОЩЖ (423 ± 33 МЕ/л) [17]. Учитывая ограниченные литературные данные по исследованию ЩФ у больных с РОЩЖ, данная тема требует проведения дополнительных исследований для оценки клинической значимости.

В работе Zou и соавт. в качестве дополнительного метода диагностики ОЩЖ была предложена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с анализом ПТГ в смывах [18]. Она может быть полезна в дифференциальной диагностике, например, при подозрении на интратиреоидную опухоль ОЩЖ или другие новообразования шеи. Чувствительность и специфичность ТАБ с определением ПТГ в смыве с иглы ОЩЖ достигают 100% [18; 19]. Важно учитывать, что выполнение ТАБ с дальнейшим цитологическим исследованием является сложной задачей даже перед опытным цитологом ввиду неоднозначности морфологических характеристик данных опухолей [19].

В исследовании Пампутис и соавт., куда вошли данные 67 пациентов выполнялась ТАБ ОЩЖ с последующим цитологическим исследованием, результаты были следующие: 40,54% были обнаружены элементы АИТа, в 35,14% был обнаружен жидкий коллоид (жидкостью, содержащей гормоны), единичные тироциты, фолликулярный эпителий, в 13,51% – коллоидный зоб и зоб с признаками регрессивных изменений, в 8,1% – фолликулярная опухоль и в 2,7% – рак щитовидной железы [20].

В настоящее время нет четких критериев, которые помогли бы на дооперационном этапе дифференцировать аденомы ОЩЖ от РОЩЖ. Различные лабораторные и инструментальные данные в совокупности могут быть полезны на предоперационном этапе, но это зависит от оснащенности клиники [3].

Топическая диагностика

Топическая диагностика занимает лидирующее место в современных медицинских исследованиях и практических методах диагностики, она позволяет получить более точные критерии для установления правильного диагноза, такого как РОЩЖ или аденома ОЩЖ.

УЗИ является методом выбора первой линии при диагностике у пациентов с ПГПТ. УЗИ является неинвазивным и безопасным методом, который позволяет получить визуальную информацию о структуре и наличии патологических изменений при новообразованиях ОЩЖ [2]. В современной литературе авторы отмечают, что размеры аденом ОЩЖ могут составлять от 1 до 3 см в диаметре, а размеры РОЩЖ могут быть больше, превышая 3 см [14; 21; 22]. Впрочем, в случаях эктопии ОЩЖ, УЗИ будет не эффективно.

Эктопированное расположение ОЩЖ может приводить к трудностям в диагностике, в связи с чем может быть применена КТ с внутривенным контрастированием. Точность КТ составляет около 87% в диагностике новообразований ОЩЖ, однако такие недостатки КТ как высокая лучевая нагрузка (более 10,4–13,8 мЗв) и невозможность применения у пациентов с нефропатией являются существенными ограничениями данного метода [23; 24]. Таким образом, КТ, вероятно, не является целесообразным методом в качестве первой линии диагностики.

В ежедневной практике наибольшее распространение получила сцинтиграфия ОЩЖ с Тс-99М-технетрилом. Клетки новообразований ОЩЖ содержат большое количество митохондрий, в связи с чем в данных клетках накапливается этот радиофармпрепарат (РФП). В случаях диагностики солитарных опухолей ОЩЖ точность метода составляет в среднем 88%, однако при поиске множественных новообразований ОЩЖ этот показатель оказывается ниже 33%. Точность метода снижается при интратиреоидном расположении ОЩЖ, наличии сопутствующих заболеваний щитовидной железы (узлового зоба, аутоиммунных заболеваний), шейной лимфаденопатии, распространенных опухолевых процессах (лимфоме и др.). При выраженных костных изменениях, характерных для длительного ПГПТ (гиперпаратиреоидная остеодистрофия, наличие «бурых опухолей»), возможно очаговое накопление ^{99m}Tc -МИБИ в костях скелета, что в ряде случаев может быть расценено как множественное поражение костей скелета вторичного характера [25; 26].

Инструментом, обеспечивающим наибольшую точность диагностики, сегодня является однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ/КТ). Она объединяет преимущества радионуклидной визуализации и высокоточной КТ, эта комбинация способствует точной визуализации новообразований ОЩЖ, в частности тех, которые могут оставаться незамеченными на традиционных планарных снимках [26].

Точность ОФЭКТ/КТ при новообразованиях ОЩЖ составляет 95% [27]. Несмотря на все преимущества ОФЭКТ/КТ, данный метод имеет свои ограничения. К их числу относятся структурные особенности ОЩЖ – низкое количество оксифильных клеток. Кроме того, операции на щитовидной железе или ОЩЖ в анамнезе могут осложнять диагностику. Некоторые заболевания щитовидной железы, включая тиреоидит, тиреотоксикоз, и наличие интратиреоидных ОЩЖ, также усложняют интерпретацию полученных данных [26].

В последнее время возрастает интерес к дополнительным методам в топической диагностике новообразований ОЩЖ. Это связано с необходимостью повышения точности диагностики, особенно в ситуациях, когда традиционные методы визуализации оказываются недостаточными. К таковым относится позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией ПЭТ/КТ с С-метионином. Метионин – это

аминокислота, которая участвует в синтезе предшественников ПТГ и захватывается клетками аденом ОЩЖ. Преимуществом ПЭТ/КТ является то, что она, сочетая в себе две модальности, одновременно предоставляет информацию как об анатомических, так и о функциональных особенностях исследуемых структур [25]. Точность при солитарном новообразовании ОЩЖ составляет 83%, при мультигландулярном поражении ОЩЖ – 67%. Однако ПЭТ/КТ имеет свои ограничения, связанные с коротким периодом полураспада С-метионина, для его синтеза необходимо наличие в ПЭТ-центре циклотрона требующего значительных финансовых и технических ресурсов, а также специализированного оборудования и квалифицированного персонала [28].

Исследование Cuderman и соавт., в котором анализировали результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторхолин (^{18}F -ФХ) у пациентов с ПГПТ, продемонстрировало, что у 87 пациентов с солитарной аденомой ОЩЖ чувствительность составила 95,5%, а специфичность 99,7%, тогда как у 14 пациентов при множественных аденомах/гиперплазиях ОЩЖ чувствительность составила 88%, а специфичность 100% [29]. ПЭТ/КТ с (^{18}F -ФХ) показывает себя как перспективный метод диагностики, особенно когда другие методы топической диагностики не эффективны, впрочем, данная методика требует дальнейшего исследования и может рекомендоваться для выбора во второй линии диагностики в связи с высокой стоимостью. В исследовании Мокрышева Н.Г. и соавт. у 8 пациентов, которым выполнялась ПЭТ/КТ с (^{18}F -ФХ), SUVmax (стандартизированный уровень захвата) был зафиксирован в диапазоне 2,11–17,09. Визуализацию образований ОЩЖ с помощью ПЭТ/КТ с (^{18}F -ФХ) проводили по стандартной методике через 40 минут после внутривенного введения РФП (с предварительным соблюдением бесхолиновой диеты в течение 48 ч, натошак) [4].

Исследование выполненное в НМИЦ им. В.А. Алмазова было направлено на оценку диагностической точности ПЭТ/КТ, с использованием РФП ^{11}C метионин и ^{11}C холин у пациентов с ПГПТ. В исследование были включены 26 больных. Полученные результаты продемонстрировали высокую диагностическую эффективность обоих методов: ПЭТ/КТ с ^{11}C метионином показал чувствительность 92% и специфичность 89%; ПЭТ/КТ с ^{11}C холином продемонстрировал чувствительность 92% и специфичность 87%. Всем пациентам была успешно выполнена паратиреоидэктомия (ПТЭ), после которой наблюдалось значимое снижение уровня ПТГ до референсных значений или более чем на 50% относительно исходных показателей. По данным гистологического исследования, у всех пациентов подтверждена опухоль ОЩЖ: в 20 случаях выявлена одиночная аденома, у 6 пациентов диагностированы множественные аденомы и гиперплазия. Среди последних у двух больных был верифицирован синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, что обусловило необходимость проведения субтотальной ПТЭ.

Следует отметить, что, несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности, методы ПЭТ/КТ не исключают вероятности ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Основными причинами ложноотрицательных заключений являются малые размеры новообразований, их низкая функциональная активность, а также маскирующий эффект со стороны ткани щитовидной железы в случаях интра-тиреоидного расположения гиперфункционирующих ОЩЖ [49].

Перспективные генетические и эпигенетические маркеры РОЩЖ

Различные генетические маркеры, характерные для РОЩЖ, могут быть перспективными для диагностики. Исследования спорадических и наследственных форм показали генетические изменения половых и соматических клеток.

В основном РОЩЖ вызван мутациями в двух типах генов: ген-супрессор опухолей и протоонкоген (мутация в данном случае преобразует его в онкоген, способный вызывать клеточные изменения).

CDC73

Инактивация гена *CDC73* (от англ. Cell Division Cycle 73) в обоих аллелях или его мутация, вызывающая потерю функций, являются основными генетическими маркерами, указывающими на развитие злокачественного РОЩЖ. Данный ген-супрессор опухолей расположен на 1q31.2 хромосоме и кодирует белок парафибромин. В результате нонсенс-мутации или мутации сдвига рамки считывания в наследственных формах, часто выявляющихся у людей с ПГПТ (первичный гиперпаратиреоз), синтез кодируемого белка преждевременно останавливается. На инактивацию гена в большинстве наследственных и спорадических случаев указывает потеря гетерозиготности (LOH, от англ. Loss of Heterozygosity) в локусе гена [30].

Парафибромин является компонентом PAF1 комплекса, взаимодействующего с субъединицами РНК-полимеразы II, которая регулирует транскрипцию и процессинг РНК [31]. С-концевой домен парафибромина осуществляет взаимодействие между РНК-полимеразой II и PAF1 комплексом (от англ. Polymerase-Associated Factor 1 Complex), но в большинстве клинически значимых мутаций гена *CDC73* он отсутствует, что является причиной нарушений в экспрессии множества генов, регуляции клеточного цикла и реакции метаболизма [32]. Комплекс PAF1 также индуцирует модификацию гистонов, способствуя метилированию гистона H3, что приводит к репрессии гена *CCND1*, кодирующего белок циклин D1, что провоцирует остановку клеточного цикла при переходе из фазы G1 к S [33].

Соматическая мутация гена *CDC73* отмечается в 40–100% случаев спорадической карциномы ОЩЖ, при этом герминальная мутация встречается у 20–40% паци-

ентов со спорадической карциномой ОЩЖ. А потеря гетерозиготности в локусе гена *CDC73* отмечается в 50–55% случаев спорадической карциномы ОЩЖ [34].

PRUNE2

Ген *PRUNE2* (от англ. Prune Homolog 2 with BCH Domain), локализованный на 9q21.2 хромосоме, является геном-супрессором опухолей и кодирует белок, принадлежащий к семейству белковых факторов регуляторов апоптоза B-cell CLL/lymphoma 2 и Аденовирус E1B-19 кДа, являющегося гомологом и блокирующего индукцию апоптоза, опосредованную ФНО (фактор некроза опухоли).

Белок *PRUNE2* подавляет активность RhoA (от англ. Ras homolog family member A), ответственного за клеточное деление, адгезию, миграцию клеток и их онкогенную трансформацию. В результате миссенс-мутации или нонсенс-мутации (укорочение белка с потерей BCH-домена) гена нарушается функционирование белка *PRUNE2*, выступающего супрессором опухолевого роста [35].

Другие гены-супрессоры опухолей

По результатам исследований 17 случаев спорадического РОЩЖ были обнаружены мутации в двух генах – *AKAP9* (3 из 17 случаев), *FAT3* (2 из 17 случаев).

AKAP9 ген, расположенный на 7q21.2 хромосоме, кодирует якорный белок А-киназа (от англ. A-kinase anchoring protein 9), регулирующий заякоривание Протеинкиназы А, благодаря чему регулируются различные клеточные процессы, в том числе клеточный цикл. Мутации, обнаруженные при исследованиях, вызывают биаллельную инактивацию гена, что может играть роль в онкогенной трансформации.

FAT3 ген, расположенный на 11q14.3 хромосоме, кодирует белок FAT Атипичный Кадгерин 3. Роль самого белка до конца не изучена, однако он принадлежит к семейству белков опухолевых супрессоров – *FAT1* и *FAT4*. Обнаружение нонсенс-мутации в 2 из 7 случаев может свидетельствовать о роли *FAT3* в опухолевой супрессии при данном заболевании [35].

CCND1

CCND1 является протоонкогеном, расположенным на 11q13 хромосоме, и кодирует белок циклин D1, регулирующий фазой переход G1/S в клеточном цикле. Мутация данного гена ведет к гиперэкспрессии циклина D1, что вызывает гиперплазию желез, повышенную экспрессию ПТГ (паратиреоидный гормон) и играет роль в опухолевом процессе. По результатам экспериментов гиперэкспрессия циклина D1 сокращает фазу G1 клеточного цикла, что сопровождается активацией пути pRB/E2F (белок ретинобластомы контролирует активность транскрипционного фактора E2F) и увеличением экспрессии фактора роста фибробластов 1 (FGFR1), которые принимают участие в карциногенезе. Гиперэкспрессия циклина D1 встречается в 90% случаев [35; 36].

ZEB1

Ген, расположенный на 10p11.22 хромосоме, кодирует белок Zinc finger E-box-binding homeobox 1, выступающий в роли репрессора транскрипции, подавляя промотор E-кадгерина и инициируя эпителиально-мезенхимальный переход. Мутация данного гена была обнаружена в 3 из 17 случаев [35].

EZH2

Ген *EZH2* расположен на 7q36.1 хромосоме и кодирует белок Enhancer of zeste homolog 2, участвующий в метилировании гистонов (метилирование лизина 27 гистона 3) и транскрипционной репрессии. Данный белок входит в комплекс белков PCR2 (от англ. Polycomb Repressive Complex 2). Избыточная экспрессия *EZH2* подавляет ген *HIC1* (от англ. Hypermethylated In Cancer 1), являющийся геном-супрессором опухолей и регулятором роста ОЩЖ [37]. Помимо этого, гиперэкспрессия *EZH2* подавляет *AXIN2* (от англ. Axis Inhibition Protein 2), регулирующий стабильность β -катенина в сигнальном пути Wnt, что приводит к накоплению β -катенина в цитоплазме и последующему перемещению в ядро, что в конечном счете приводит к увеличению экспрессии циклина D1 и усилению пролиферации. Гиперэкспрессия *EZH2* встречается приблизительно в 60% случаев sporadic карциномы ОЩЖ [38].

Эпигенетика

Эпигенетические факторы являются важными регуляторами экспрессии генов и механизмов образования опухолей.

Метилирование ДНК

ДНК метилирование, катализируемое ДНК-метилтрансферазой, является обратимой ковалентной модификацией и заключается в введении метильной группы в 5'-позицию цитозина, состоящего в CpG -динуклеотиде. CpG метилирование в межгенных участках является важным механизмом регуляции экспрессии генов. CpG-островки содержатся приблизительно в 70% промоторов генов человека. При анализе метилирования CpG-островков выявлено 367 промоторов генов с различной степенью метилирования между аденомами ОЩЖ и нормальными ОЩЖ, а также 175 промоторов, отличающихся по степени метилирования, между карциномами ОЩЖ и нормальными тканями и 263 – между аденомами и карциномами ОЩЖ [39].

Гиперметилирование промоторов гена *Аденоматозного полипоза толстой кишки* (*APC* от англ. *Adenomatous Polyposis Coli*) и гена *семейства 1A с Ras-ассоциированным доменом* (*RASSF1A* от англ. *Ras-association Domain Family member 1A*), являющихся генами-супрессорами опухолей, было обнаружено в 100% проанализированных образцов

Табл. 1. Основные генетические факторы развития карциномы ОЩЖ

Ген	Тип гена	Локус гена	Функциональный белок	Частота встречаемости	Эффект от мутации
<i>CDC73</i>	Ген-супрессор опухолей	1q31.2	Парафибромин	Соматическая мутация гена <i>CDC73</i> 40–100% Герминальная мутация 20–40% Потеря гетерозиготности в локусе гена 50–55%	Нарушает экспрессию генов, регуляцию клеточного цикла, метаболизм нуклеиновых кислот, липидов, синтез белков из-за нарушения взаимодействия РНК-полимеразой II и PAF1 Приводит к метилированию гистонов
<i>PRUNE2</i>	Ген-супрессор опухолей	9q21.2	Prune Homolog 2 with BCH Domain	18% случаев sporadic карциномы ОЩЖ	Нарушение функционирования белка <i>PRUNE2</i> в результате миссенс-мутации/нонсенс-мутации Потеря контроля белковых факторов апоптоза и трансформации клеток
<i>AKAP9</i>	Ген-супрессор опухолей	7q21.2	A-kinase anchoring protein 9	17,6% случаев sporadic карциномы ОЩЖ	Нарушения функция Протеинкиназы А, клеточного цикла потеря возможной супрессорной опухолевой активности
<i>FAT3</i>	Ген-супрессор опухолей	11q14.3	FAT Atypical Cadherin 3	11,8% случаев sporadic карциномы ОЩЖ	Возможная супрессорная опухолевая активность
<i>CCND1</i>	Протоонкоген	11q13	Циклин D1	Гиперэкспрессия циклина D1 в 90% случаев	Гиперэкспрессия циклина D1, нарушения в клеточном цикле, активация пути pRB/E2F и увеличение экспрессии FGFR1
<i>ZEB1</i>	Протоонкоген	10p11.22	Zinc finger E-box-binding homeobox 1	17,6% случаев sporadic карциномы ОЩЖ	Возможная активация эпителиально-мезенхимального перехода из-за мутации
<i>EZH2</i>	Протоонкоген	7q36.1	Enhancer of zeste homolog 2	Приблизительно 60% случаев sporadic карциномы ОЩЖ	Гиперэкспрессия приводит к подавлению гена <i>HIC1</i> , являющийся геном-супрессором опухолей и регулятором роста ОЩЖ Подавление <i>AXIN2</i> , регулирующий стабильность β -катенина в сигнальном пути Wnt, как следствие увеличение экспрессии циклина D1 и усилению пролиферации.

Примечания: ОЩЖ – околощитовидная железа.

карцином ОЩЖ [39–41]. Подавление экспрессии гена *RASSF1A* и *APC* ведет к накоплению b-катенина и активации Wnt-регулируемой транскрипции генов, включая *CCND1*. Гиперметилирование промоторов гена *RASSF1A* было также обнаружено в 90% аденом ОЩЖ [42]. Кроме того гиперметилирование промоторов генов *Ингибитора Циклин-зависимой Киназы 2A* (*CDKN2A*, от англ. *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A*) и *Ингибитора Циклин-зависимой Киназы 2B* (*CDKN2B*, от англ. *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2B*) ведет к подавлению экспрессии гена, тем самым увеличивая клеточную пролиферацию [39]. *p16^{INK4a}* и *p15^{INK4b}* являются белками, которые кодируются *CDKN2A* и *CDKN2B* соответственно. *p16^{INK4a}* и *p15^{INK4b}* тормозят деление клеток за счет замедления перехода между фазами G1/S клеточного цикла. Связываясь с циклин-зависимой киназой 4 (*CDK4*, от англ. *cyclin-dependent kinase 4*) и циклин-зависимой киназой 6 (*CDK6*, от англ. *cyclin-dependent kinase 6*), они предотвращают активацию циклин-зависимых киназ киназ (*CDK kinases*) циклином D1. Исследования показали, что подавление гена *CDKN2A* и *CDKN2B* из-за гиперметилирования встречается в 50% случаев sporадического рака ОЩЖ. Несмотря на снижение экспрессии генов в 85% случаев аденом ОЩЖ, гиперметилирование *CDKN2A* и *CDKN2B* было обнаружено в меньшем количестве, что может свидетельствовать о существовании других механизмов регуляции экспрессии *CDKN2A* и *CDKN2B* [42].

МикроРНК

МикроРНК (miRNA) представляют из себя маленькие некодирующие последовательности, которые регулируют таргетные мРНК через репрессию транскрипции или их деградацию. Для карцином ОЩЖ характерно существенное изменение количества некоторых микроРНК. Одним из важных маркеров является miR-517c, локализованная в C19MC микроРНК кластере в 19q13.42 хромосоме, ее экспрессия значительно повышается при карциномах ОЩЖ, в сравнении с уровнем экспрессии при аденомах и здоровых ОЩЖ, где уровень экспрессии примерно одинаковый. Таким образом miR-

517c может выступать в качестве диагностического биомаркера карцином ОЩЖ. Также уровень экспрессии miR-517c положительно коррелирует с концентрациями кальция, ПТГ и размерами опухоли, а снижение экспрессии miR-296-5p имеет диагностическую перспективу для дифференциации карцином ОЩЖ от здоровых тканей [43].

Длинные некодирующие РНК

Длинные некодирующие РНК (днкРНК, от англ. lncRNA) представляют из себя некодирующие РНК длиной более 200 нуклеотидов, регулирующие модификации хроматина и транскрипционную и посттранскрипционную экспрессию генов. Изменения в экспрессии днкРНК играют важную роль в развитии рака, активируя онкогенные пути [44].

Повышение экспрессии днкРНК PVT1 [45] и днкРНК BC200 [46] и снижение экспрессии днкРНК GLIS2-AS1 [47] тесно связаны с карциномой ОЩЖ. Также днкРНК BC200 может быть перспективна для дифференциации карцином ОЩЖ от аденом ОЩЖ [46].

Кольцевые РНК

Кольцевые РНК (circRNA) представляют собой молекулы РНК, 3' и 5' концы которых замкнуты с помощью ковалентной связи. Кольцевые РНК регулируют альтернативный сплайсинг микроРНК. Исследования 4 кольцевых РНК с соответствующими им мРНК показали повышенную экспрессию 4 кольцевых РНК (circRNA_0035563, circRNA_0017545, circRNA_0001687, circRNA_0075005) и 4 мРНК (MYC, FSCN1, ANXA2, AKR1C3) в карциномах ОЩЖ по сравнению с аденомами ОЩЖ, что может иметь важный дифференциально диагностический потенциал. Также было выявлено, что circRNA_0035563 коррелирует с мутациями гена CDC73, являющегося основным маркером развития злокачественного РОЩЖ [48].

Генетические и эпигенетические изменения, описанные в данном разделе, в основном были выявлены при анализе резекционного биоматериала пациентов с данным заболеванием, поэтому их пригодность для

Табл. 2. Роль гиперметилирования промоторов генов в развитии рака ОЩЖ

Ген	Функциональный белок	Функции белка	Частота	Эффект от гиперметилирования промотора
<i>APC</i>	Белок аденоматозного полипоза толстой кишки	Супрессор опухолей, регулятор пролиферации клеток и апоптоза	100% карцином ОЩЖ [39–41]	Подавление экспрессии генов, накопление b-катенина и активации
<i>RASSF1A</i>	Белок семейства 1A с Ras-ассоциированным доменом		100% карцином ОЩЖ [39–41] 90% аденом ОЩЖ [42]	Wnt-регулируемой транскрипции генов, усиление пролиферации клеток
<i>CDKN2A</i>	Ингибитора Циклин-зависимой Киназы 2A (<i>p16^{INK4a}</i>)	Подавляют деление клеток, замедляют переход между фазами G1/S клеточного цикла. Связываются с CDK4/6 и предотвращают активацию CDK киназ циклином D1	50% случаев sporадического рака ОЩЖ	Подавление экспрессии гена, увеличение клеточной пролиферации
<i>CDKN2B</i>	Ингибитора Циклин-зависимой Киназы 2B (<i>p15^{INK4b}</i>)		85% случаев аденом ОЩЖ, но возможно совместно с другими механизмами [42]	

Примечания: ОЩЖ – околощитовидная железа.

предоперационного установления злокачественности требует дополнительного изучения.

Перспективы генетических и эпигенетических биомаркеров для диагностики рака околощитовидных желез весьма обнадеживающие. Они могут повысить точность выявления типа опухоли, помочь в определении выбора оптимальной тактики лечения. В перспективе генетические и эпигенетические биомаркеры могут стать ключевыми в выборе диагностического критерия.

Заключение

РОЩЖ и аденомы ОЩЖ, АО, которые являются одними из основных причин ПГПТ, в значительной степени пересекаются по своим клиническим характеристикам, однако многие вопросы до сих пор остаются без окончательного ответа, особенно в отношении выбора методов диагностики.

В настоящее время нет четких критериев, которые помогли бы на дооперационном этапе дифференцировать АО, аденомы ОЩЖ от РОЩЖ. Различные лабораторные и инструментальные данные в совокупности могут быть полезны на предоперационном этапе, но это зависит от оснащенности клиники.

Генетические и эпигенетические биомаркеры способны стать основными ориентирующими критериями при определении наиболее эффективных методов диагностики. Впрочем, на сегодняшний день данные о диагностическом потенциале их анализа у пациентов с ПГПТ весьма ограничены.

Дополнительная информация

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т.67. – №4. – С.94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Krupinova JA, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. Problems of Endocrinology. 2021; 67(4): 94-124. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl12801.
2. Дедов И.И. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // Проблемы Эндокринологии. – 2017. – Т.62. – №6. – С.40-77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics and methods of treatment. Problems of Endocrinology. 2017; 62(6): 40-77. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl124-6084.
3. Мокрышева Н.Г. и др. Атипичная аденома околощитовидной железы с клинически агрессивным течением первичного гиперпаратиреоза: наблюдение из практики // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т.12. – №1. – С.55-63. [Mokrysheva NG, et al. Atypical parathyroid adenoma with clinically aggressive course of hyperparathyroidism: clinical case report. Endocrine Surgery. 2018; 12(1): 55-63. (In Russ.)] doi: 10.14341/serg9587.
4. Мокрышева Н.Г. и др. Оценка особенностей метаболизма холинэстеразы альфа в новообразованиях околощитовидных желез. Пилотное исследование // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16. – №3. – С.94-103. [Mokrysheva NG, et al. Evaluation of the metabolism properties of choline kinase alpha in neoplasms of the parathyroid glands. A pilot study. Obesity and metabolism. 2019; 16(3): 94-103. (In Russ.)]
5. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Мирная С.С. Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околощитовидных желез // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т.11. – №3. – С.136-145. [Mokrysheva NG, Krupinova JA, Mirnaya SS. Clinical, laboratory and instrumental methods of pre-surgical diagnosis of the parathyroid glands cancer. Endocrine Surgery. 2017; 11(3): 136-145. (In Russ.)] doi: 10.14341/serg20173136-145.
6. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. 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: 10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3%3C538::aid-cnrcr25%3E3.0.co;2-k.
7. Lo WM, Good ML, Nilubol N, Perrier ND, Patel DT. Tumor Size and Presence of Metastatic Disease at Diagnosis are Associated with Disease-Specific Survival in Parathyroid Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2018; 25(9): 2535-2540. doi: 10.1245/s10434-018-6559-6.
8. Kebebew E. Parathyroid carcinoma. Curr Treat Options Oncol. 2001; 2(4): 347-354. doi: 10.1007/s11864-001-0028-2.
9. Roser P, Leca BM, Coelho C, et al. Diagnosis and management of parathyroid carcinoma: a state-of-the-art review. Endocr Relat Cancer. 2023; 30(4): e220287. doi: 10.1530/ERC-22-0287.
10. 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: 10.1016/j.ejca.2012.01.029.
11. Sadler C, Gow KW, Beierle EA, et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. Surgery. 2014; 156(6): 622-629; discussion 1629-1630. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.069.
12. Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, et al. Parathyroid cancer: An update. Cancer Treat Rev. 2020; 86: 102012. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102012.
13. Galani A, Morandi R, Dimko M, et al. Atypical parathyroid adenoma: clinical and anatomical pathologic features. World J Surg Oncol. 2021; 19(1): 19. doi: 10.1186/s12957-021-02123-7.
14. Крупинова Ю.А. Предоперационная диагностика рака околощитовидных желез и прогнозирование его рецидива с использованием математического моделирования и молекулярно-генетических параметров: Дисс. ... канд. мед. наук. – Москва; 2022. [Krupinova JA. Preoperatsionnaya diagnostika raka okoloshchitovidnykh zhelez i prognozirovanie ego retsidiva s ispol'zovaniem matematicheskogo modelirovaniya i molekulyarno-geneticheskikh parametrov. [dissertation] Moskva; 2022. (In Russ.)]
15. Aldinger KA, Hickey RC, Ibanez ML, Samaan NA. Parathyroid carcinoma: a clinical study of seven cases of functioning and two cases of nonfunctioning parathyroid cancer. Cancer. 1982; 49(2): 388-397. doi: 10.1002/1097-0142(19820115)49:2%3C388::aid-cnrcr2820490230%3E3.0.co;2-f.
16. Villar-del-Moral J, Jiménez-García A, Salvador-Egea P, et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study. Surgery. 2014; 156(5): 1132-1144. doi: 10.1016/j.surg.2014.05.014.
17. Chen Q, Kaji H, Nomura R, et al. Trial to predict malignancy of affected parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Endocr J. 2003; 50(5): 527-534. doi: 10.1507/endocrj.50.527.
18. Zou X, Shi L, Zhu G, et al. Fine-needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay to identify parathyroid gland in thyroidectomy. Medicine (Baltimore). 2020; 99(16): e19840. doi: 10.1097/MD.00000000000019840.
19. Пампутис С.Н., Лопатникова Е.Н. Дифференциальная диагностика образований шеи // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. XXII. – №4. – С.74-78. [Pamputis SN, Lopatnicova EN. Differential diagnosis of neck formations. Journal of New Medical Technologies. 2015; XXII(4): 74-78. (In Russ.)] doi: 10.12737/17028.
20. Пампутис С.Н., Лопатникова Е.Н. Цитологическое исследование при пункционной биопсии парашитовидных желез // Таврический медицинско-биологический вестник. – 2017. – Т.20. – №3-2. – С.212-220. [Pamputis SN, Lopatnicova EN. Cytologic research at puncture biopsy of parathyroid glands. Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2017; 20(3-2): 212-220. (In Russ.)]

21. Amaral S, Rego T, Palha A, et al. Preoperative Location Of Parathyroid Adenomas In Primary Hyperparathyroidism: The Role of Cervical Doppler Ultrasound. *Acta Med Port.* 2023;36(4):246-253. doi:10.20344/amp.18735
22. Liu F, Zang L, Li Y, et al. Application value of contrast-enhanced ultrasound in preoperative localization of microwave ablation for primary hyperparathyroidism. *J Appl Clin Med Phys.* 2022; 23(12): e13802. doi: 10.1002/acm2.13802.
23. Zafereo M, Yu J, Angelos P, et al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section update on parathyroid imaging for surgical candidates with primary hyperparathyroidism. *Head Neck.* 2019; 41(7): 2398-2409. doi: 10.1002/hed.25781.
24. Hunter GJ, Schellingerhout D, Vu TH, Perrier ND, Hamberg LM. Accuracy of four-dimensional CT for the localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Radiology.* 2012; 264(3): 789-795. doi: 10.1148/radiol.12110852.
25. Pogossian K, Karonova T, Ryzhkova D, et al. 11C-methionine PET/CT and conventional imaging techniques in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Quant Imaging Med Surg.* 2023; 13(4): 2352-2363. doi: 10.21037/qims-22-584.
26. Слащук К.Ю. и др. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы // Эндокринная хирургия. – 2020. – Т.13. – №4. – С.153-174. [Slashchuk KU, Degtyarev MV, Rummyantsev PO, Troshina EA, Melnichenko GA. Imaging methods of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Literature review. *Endocrine Surgery.* 2020; 13(4): 153-174. (In Russ.)] doi: 10.14341/serg12241.
27. Ветшев П.С. и др. Современный подход к диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №6. – С.26-34. [Vetshev PS, et al. Current approach to the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2019; 6: 26-34. (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgia201906126.
28. Saerens J, Velkeniers B, Keyaerts M, et al. Value of [11C]-Methionine PET/CT in Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas. *Horm Metab Res.* 2021; 53(7): 444-452. doi: 10.1055/a-1475-4600.
29. Cuderman A, Senica K, Rep S, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT in Primary Hyperparathyroidism: Superior Diagnostic Performance to Conventional Scintigraphic Imaging for Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands. *J Nucl Med.* 2020; 61(4): 577-583. doi: 10.2967/jnumed.119.229914.
30. Marini F, Giusti F, Palmini G, et al. Genetics and Epigenetics of Parathyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 834362. doi: 10.3389/fendo.2022.834362.
31. Yart A, Gstaiger M, Wirbelauer C, et al. The HRPT2 tumor suppressor gene product parafibromin associates with human PAF1 and RNA polymerase II. *Mol Cell Biol.* 2005; 25(12): 5052-5060. doi: 10.1128/MCB.25.12.5052-5060.2005.
32. Rozenblatt-Rosen O, Hughes CM, Nannepaga SJ, et al. The parafibromin tumor suppressor protein is part of a human Paf1 complex. *Mol Cell Biol.* 2005; 25(2): 612-620. doi: 10.1128/MCB.25.2.612-620.2005.
33. Yang YJ, Han JW, Youn HD, Cho EJ. The tumor suppressor, parafibromin, mediates histone H3 K9 methylation for cyclin D1 repression. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(2): 382-390. doi: 10.1093/nar/gkp991.
34. Cardoso L, Stevenson M, Thakker RV. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat.* 2017; 38(12): 1621-1648. doi: 10.1002/humu.23337.
35. Pandya C, Uzielov AV, Bellizzi J, et al. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas. *JCI Insight.* 2017; 2(6): e92061. doi: 10.1172/jci.insight.92061.
36. Alvelos MI, Mendes M, Soares P. Molecular alterations in sporadic primary hyperparathyroidism. *Genet Res Int.* 2011; 2011: 275802. doi: 10.4061/2011/275802.
37. Svedlund J, Koskinen Edblom S, Marquez VE, et al. Hypermethylated in cancer 1 (HIC1), a tumor suppressor gene epigenetically deregulated in hyperparathyroid tumors by histone H3 lysine modification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7): E1307-1315. doi: 10.1210/jc.2011-3136.
38. Svedlund J, Barazeghi E, Stålberg P, et al. The histone methyltransferase EZH2, an oncogene common to benign and malignant parathyroid tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2014; 21(2): 231-239. doi: 10.1530/ERC-13-0497.
39. Starker LF, Svedlund J, Udelsman R, et al. The DNA methylome of benign and malignant parathyroid tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011; 50(9): 735-745. doi: 10.1002/gcc.20895.
40. Sulaiman L, Juhlin CC, Nilsson IL, et al. Global and gene-specific promoter methylation analysis in primary hyperparathyroidism. *Epigenetics.* 2013; 8(6): 646-655. doi: 10.4161/epi.24823.
41. Svedlund J, Aurén M, Sundström M, et al. Aberrant WNT/β-catenin signaling in parathyroid carcinoma. *Mol Cancer.* 2010; 9: 294. doi: 10.1186/1476-4598-9-294.
42. Arya AK, Bhadada SK, Singh P, et al. Promoter hypermethylation inactivates CDKN2A, CDKN2B and RASSF1A genes in sporadic parathyroid adenomas. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 3123. doi: 10.1038/s41598-017-03143-8.
43. Vaira V, Elli F, Forno I, et al. The microRNA cluster C19MC is deregulated in parathyroid tumours. *J Mol Endocrinol.* 2012; 49(2): 115-124. doi: 10.1530/JME-11-0189.
44. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell.* 2011; 43(6): 904-914. doi: 10.1016/j.molcel.2011.08.018.
45. Zhang X, Hu Y, Wang M, et al. Profiling analysis of long non-coding RNA and mRNA in parathyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2019; 26(2): 163-176. doi: 10.1530/ERC-18-0480.
46. Morotti A, Forno I, Verdelli C, et al. The Oncosuppressors MEN1 and CDC73 Are Involved in lncRNA Deregulation in Human Parathyroid Tumors. *J Bone Miner Res.* 2020; 35(12): 2423-2431. doi: 10.1002/jbmr.4154.
47. Bartonicek N, Maag JLV, Dinger ME. Long noncoding RNAs in cancer: mechanisms of action and technological advancements. *Mol Cancer.* 2016; 15(1): 43. doi: 10.1186/s12943-016-0530-6.
48. Hu Y, Zhang X, Cui M, et al. Circular RNA profile of parathyroid neoplasms: analysis of co-expression networks of circular RNAs and mRNAs. *RNA Biol.* 2019; 16(9): 1228-1236. doi: 10.1080/15476286.2019.1622962.
49. Pogossyan KA, Karonova TL, Tsoi UA, Ryzhkova DV, Yudina OV, Grineva EN. Advantages of using PET/CT with 11C-choline compared with other methods of topical diagnosis of parathyroid adenomas. *Endocrine surgery.* 2023; 17(4): 79. doi: 10.14341/serg12901.