

Т.В. Огрисько, О.О. Гузь, С.А. Шептуха, В.Г. Хоперія

## РАК ПРИЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

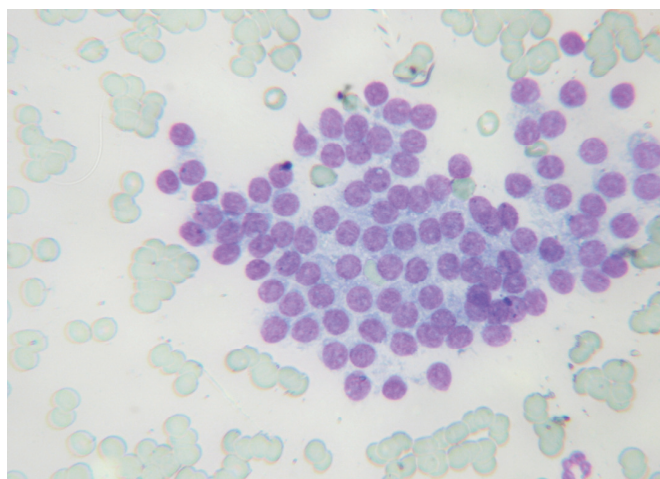
*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Рак прищитоподібної залози (РПЩЗ) є однією з найрідкісніших злоякісних пухлин людини, виявляється у 0,4-5,2% випадків первинного гіперпаратиреозу (ПГ) [1, 2]. Вперше випадок нефункціонуючого РПЩЗ описано Де Кервенном 1909 року. Уайлдером 1929 року вперше описано випадок РПЩЗ на тлі ПГ, а 1938 Армстронг вперше описав метастатичний РПЩЗ, асоційований із ПГ. Найчастіше дана патологія уражає пацієнтів жіночої статі віком 45-55 років [3-5]. До характерних ознак і симптомів РПЩЗ відносять наявність сечокам'яної, жовчнокам'яної хвороби, біль у кістках і животі, ознаки остеопорозу та втрату ваги. Під час клінічного дослідження РПЩЗ виявляється у ділянці шиї та асоціюється з підвищенням рівнів сироваткового кальцію та паратгормону. З огляду на рідкісність і можливі труднощі у цитологічній і гістологічній діагностиці наводимо випадок РПЩЗ із власної практики [6].

Пацієнтка Л., 1947 року народження, звернулася до консультативно-діагностичної поліклініки Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (УНПЦЕХ,ТЕОіТ) зі скаргами на загальну слабкість, зниження апетиту, біль у кістках і м'язах, надто в ногах і під час фізичного навантаження, періодичний біль у ділянці серця та підвищення артеріального тиску.

Під час обстеження пальпаторно виявлено збільшення щитоподібної залози (ЩЗ). Клінічно встановлено жовчнокам'яну хворобу, остеопороз, ІХС II А ступеня та ГХ II ступеня. Результати ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ від 26.09.2013 року: ЩЗ розташовано у типовому місці, збільшено за рахунок обох часток, капсулу залози не ущільнено. В обох частках ЩЗ визначаються вузли: у правій частці – декілька розмірами від 10 мм до 25 мм, у лівій – 2 вузла 9 мм і 21 мм. Додаткові вузли неправильної форми із чіткими межами. Ехоструктура вузлів є ізоехогенною, неоднорідною за рахунок чергування ділянок тканини звичайної та зниженої ехогенності. Додаткові утворення уздовж

судинно-нервового пучка праворуч і ліворуч не визначаються. Об'єм залози за Групп: ліва частка – 11,92 см<sup>3</sup>, права частка – 22,22 см<sup>3</sup>. З метою встановлення характеру вузлів ЩЗ 26.09.2013 року проведено тонкоігольову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) вузла правої частки ЩЗ (25 мм) і вузлів лівої частки ЩЗ (9 мм і 21 мм). Цитологічний висновок: вузол правої частки ЩЗ (25 мм) – цитологічна картина є характерною для мікрофолікулярних вузлів ЩЗ, визначається епітелій із вираженими ознаками проліферації та атипії. Аспірати із вузлів лівої частки ЩЗ (9 мм і 21 мм) є ідентичними. Цитологічні ознаки є характерними для макрофолікулярних вузлів ЩЗ. Фолікулярний епітелій – без ознак атипії. Під час цитологічного дослідження аспірату з вузла правої частки ЩЗ на тлі елементів крові та еозинофільної субстанції виявлено велику кількість клітин, переважно розташованих у вигляді двовимірних груп, також виявлялися поодинокі «голі ядра». Цитоплазма клітин – незначна із нерівними контурами, вакуолізована. Ядра епітеліальних клітин – невеликі за розмірами, округлі та овальної форми із гранульованим хроматином і помірним плейоморфізмом ядер. У препаратах колоїд не визначався (рис. 1).



**Рис. 1.** Аспірат раку прищитоподібної залози. Забарвлення за методом Май-Грюнвальда-Гімзи,  $\times 200$ .

Біохімічний аналіз крові від 27.09.2013 року: білірубін – 13,1 мкмоль/л, сечовина – 3,0 ммоль/л, креатинин – 0,076 ммоль/л, глюкоза крові – 5,75 ммоль/л, паратгормон – 502 нг/л,  $Ca^{2+}$  – 1,78 ммоль/л, фосфор – 0,58 ммоль/л. Загальний аналіз сечі: відносна щільність – 1015, рН – 7,0, білок – немає, лейкоцити – 1-2 у полі зору.

01.08.2013 року проведено паратиреоцинтиграфію: осередкове утворення у проекції верхнього полюса правої частки ЩЗ ймовірно паратиреоїдного походження.

За результатами огляду отоларингологом виявлено обмеження рухливості правої голосової складки. На підставі даних проведеного клінічного та інструментального обстеження встановлено діагноз: первинний гіперпаратиреоз, змішана форма. Багатовузловий зоб II ступеня, евтореоїдна форма.

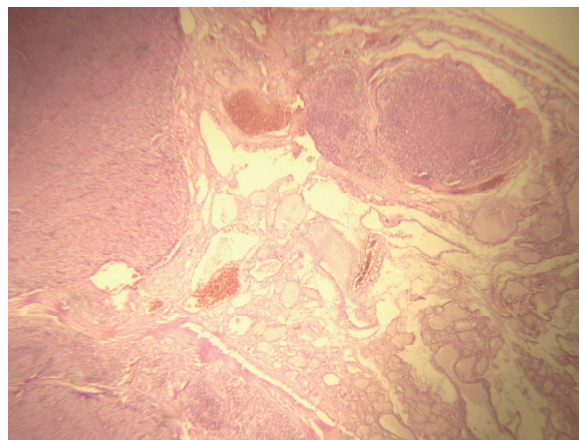
Пацієнтку 01.10.2013 року для планового хірургічного лікування госпіталізовано до хірургічного відділення УНПЦЕХ, ТЕОІТ. З огляду на очевидність діагнозу первинного гіперпаратиреозу 02.10.2013 року проведено хірургічне втручання: ревізія ПЩЗ, видалення пухлини правої верхньої ПЩЗ; екстрафасціальна тиреоїдектомія, центральна дисекція шиї, лімфаденектомія, декомпресія правого поворотного нерва. Інтраопераційне експрес-гістологічне дослідження: права верхня ПЩЗ – підозра на РПЩЗ. Результати макроскопічного дослідження: пухлина правої верхньої ПЩЗ розмірами 1,5×1,3×1,4 см щільно прилягає до верхнього полюса правої частки ЩЗ. На розрізі пухлина ПЩЗ інкапсульована, сіро-білого кольору із зонами крововиливів (рис. 2).

За результатами патогістологічного дослідження пухлина ПЩЗ мала змішану будову та утво-



**Рис. 2.** Рак прищитоподібної залози з фрагментом щитоподібної залози. Макроскопічний препарат.

рювалася основними клітинами ПЩЗ. Переважно визначалися зони солідної будови, а також зони трабекулярної будови, розділені широкими волокнистими тяжами. Клітини пухлини ПЩЗ – монотипні зі світлою цитоплазмою, розташовані в трабекулярних структурах і псевдорозетках, розділених тонкими кровоносними судинами. В ядрах клітин виявлялися мітози. Пухлину ПЩЗ оточено щільною фіброзною капсулою. Визначаються ознаки інвазії у поряд розташовану ЩЗ та ознаки екстраорганної інвазії у жирову клітковину. У досліджених лімфатичних вузлах центрального колектора метастазів не виявлено. Вузли правої та лівої частки ЩЗ утворено фолікулами великих розмірів, заповненими колоїдом і встеленими дистрофічно зміненими клітинами фолікулярного епітелію. Усі вузли ЩЗ оточено тонкою сполучнотканинною капсулою. Тканина ЩЗ поза вузлами – з гістологічними ознаками хронічного тиреоїдиту. Патогістологічний діагноз: рак прищитоподібної залози, ознаки екстраорганної інвазії. Багатовузловий зоб із супутнім хронічним тиреоїдитом (рис. 3).



**Рис. 3.** Рак прищитоподібної залози, ознаки інвазії у щитоподібну залозу. Забарвлення гематоксилін-еозином, ×100.

Біохімічний аналіз крові від 03.10.2013 року: паратгормон – 2 нг/л,  $Ca^{2+}$  – 1,17 ммоль/л. Поопераційний період перебігав без ускладнень, рана загоїлася первинним натягом. Пацієнтці рекомендовано визначення рівня сироваткового паратгормону та кальцію через 3 місяці.

Згідно з даними літератури, у 40-60% пацієнтів із РПЩЗ через 2-5 років після первинного оперативного втручання виникає рецидив захворювання [7, 8]. Розвитку рецидиву захворювання передують гіперкальціємія, тому необхідний постійний моніторинг прооперованих хворих. У 2/3 випадків реци-

див локалізується в м'яких тканинах шиї та лімфатичних вузлах шиї. Діагностику локальних рецидивів РПЩЗ у м'які тканини шиї часто ускладнено через малі розміри та мультифокальний ріст рецидивних депозитів. Віддалені метастази РПЩЗ виникають у 25% пацієнтів, у першу чергу в легенях, а також кістках і печінці [9, 10]. Макроскопічно РПЩЗ відрізняється від аденоми щільною, кам'янистою консистенцією, великими розмірами (до 3-3,5 см), твердою, волокнистою, сірувато-білою капсулою, яка інфільтрує прилеглі тканини. Основними патогномонічними ознаками злоякісного процесу ПЩЗ, як і інших ендокринних органів, вважають ознаки інвазії судин, капсули пухлини та прилеглих тканин [11]. Десятирічне виживання пацієнтів із РПЩЗ складає близько 50% [12]. Прогноз виживання пацієнтів із РПЩЗ залежить від ступеня розповсюдження злоякісного процесу (наявності ознак екстраорганної інвазії), наявності метастатичного ураження лімфатичних вузлів шиї та середостіння, віддалених метастазів, кількості рецидивів захворювання. Прогноз РПЩЗ не залежить від віку, статі, раси пацієнта, розмірів пухлини, часу з моменту виникнення першого рецидиву та часу з моменту первинного оперативного втручання.

РПЩЗ клінічно підозрюється у випадках із високими рівнями сироваткового паратгормону, кальцію та наявністю пухлини у ділянці шиї. Згідно з результатами деяких досліджень, діагноз РПЩЗ встановлюється за наявності сукупності патологічних критеріїв: полідипсія/поліурія у 38% випадків, міальгія/артралгія – у 27%, наявність утворення у ділянці шиї – у 14%, без клінічних ознак – у 7% [13]. У більшості випадків етіологія РПЩЗ залишається невідомою, проте інколи повідомляється про проведені генетичні дослідження. Так, мутації гена *HRPT2* (1q 25-31) викликають пухлинний синдром гіперпаратиреозу, приблизно у 15% випадків розвивається РПЩЗ [14]. Білок-супресор пухлини називається парафіброміном. Значна схожість цитологічних ознак пухлин ПЩЗ і ЩЗ значно ускладнює диференційну діагностику пухлин ПЩЗ, надто за відсутності клінічних даних, що дозволяють зробити припущення про паратиреоїдне походження пухлини. Проте наявність у цитологічних препаратах щільних скупчень клітин, розмірами менших від еритроцитів, із характерним гранульованим хроматином, вираженими ознаками проліферації судин і появою окремо розташованих клітин із «голими» ядрами, може наштотувати цитолога на думку про паратиреоїдне походження

аспірату [15]. Відсутність в аспіратах колоїду або макрофагів, відсутність одношарових пластів і мікрофолікулярних структур також непрямо можуть вказувати на паратиреоїдну етіологію аспірату. З метою диференційної діагностики ПЩЗ і вузлів ЩЗ необхідно використовувати на додаток до стандартного цитологічного дослідження імуноцитохімічне визначення щонайменше паратгормону та тиреоглобуліну на аспіратах ТАПБ. За клінічної підозри на паратиреоїдну патологію цитологи, які проводять дослідження аспіратів ТАПБ, можуть відрізнити вузли ЩЗ від ПЩЗ [16]. Проте наведені цитологічні критерії не можуть бути використаними, аби відрізнити нормальну ПЩЗ від гіперплазії, аденоми або РПЩЗ [17], хоча деякі дослідження доводять протилежне [18].

Як і у випадку з більшістю ендокринних пухлин, диференційна діагностика доброякісних і злоякісних пухлин ПЩЗ є складною. Schantz A. і Castleman B. 1973 року [18] встановили низку гістологічних критеріїв для діагностики раку прищитоподібних залоз: 1) рівномірні пласти (зазвичай основних) клітин, розташовані у вигляді трабекулярних структур, розділені щільними фіброзними тяжами, 2) капсулярна або судинна інвазія і 3) мітотичні фігури в клітинах пухлини, які слід відрізнити від мітозів ендотеліальних клітин. На жаль, жоден із цих критеріїв не є патогномонічним, оскільки декілька з них час від часу виявляються за аденоми ПЩЗ [19]. Завичай ознаки клітинної атипії за РПЩЗ можуть бути невиразними, тому лише виявлені ознаки інвазії капсули/судин пухлини є підставою для диференційної діагностики від доброякісного процесу [20].

Проте ознаки інвазії капсули виявляються лише у 67% випадків РПЩЗ із ураженням ЩЗ [21]. У випадках, коли ознаки капсулярної інвазії відсутні, виявлено інші гістологічні критерії РПЩЗ [18], а саме пласти мноморфних клітин, розташованих у вигляді трабекулярних структур, розділених щільними фіброзними тяжами, та мітози в клітинах пухлини, вважаються діагностичними доказами злоякісності. Зазвичай в аденомі ПЩЗ класичні щільні волокнисті тяжі та мітотичні фігури виявляються зрідка. За результатами різних досліджень виявлено фокусну позитивну реакцію до нейронспецифічної енолази та хромогранину А в клітинах РПЩЗ. Проте активність цих молекул визначається як за аденоми, так і за гіперпластичних процесів ПЩЗ.

Незважаючи на рідкісність, РПЩЗ необхідно враховувати у диференційній діагностиці вузлового зоба. Часто, внаслідок діагностичних дилем,

дана патологія залишається невиявленою у передопераційний період. У пацієнтів із відповідними серологічними, гормональними результатами цитологічний висновок про підозру на рак відіграє основну роль у виборі правильної тактики лікування. Отже, діагностика РПЩЗ вимагає прийняття до уваги результатів клінічних, біохімічних, радіологічних, цитологічних, інтраопераційних і патогістопатологічних досліджень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Sandelin K., Clark O., Duh Q.-Y., Kebebew E. et al. Parathyroid carcinoma // Textbook of endocrine surgery. 2nd ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders. – 2005. – P. 549-553.
2. Givi B., Shah J.P. Parathyroid carcinoma // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). – 2010. – Vol. 22. – P. 498-507.
3. Dudley W.C., Bodenner D., Stack B.C. Parathyroid carcinoma // Otolaryngol. Clin. North Am. – 2010. – Vol. 43. – P. 441-453.
4. Owen R.P., Silver C.E., Pellitteri P.K., Shaha A.R. et al. Parathyroid carcinoma: a review // Head Neck. – 2011. – Vol. 33. – P. 429-436.
5. Fernandez-Ranvier G.G., Khanafshar E., Jensen K., Zarnegar R. et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? // Cancer. – 2007. – Vol. 110. – P. 255-264.
6. Harari A., Waring A., Fernandez-Ranvier G., Hwang J. et al. Parathyroid Carcinoma: A 43-Year Outcome and Survival Analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96 (12). – P. 3679-3685.
7. Anderson B.J., Samaan N.A., Vassilopoulou-Sellin R. et al. Parathyroid carcinoma: features and difficulties in diagnosis and management // Surgery. – 1983. – Vol. 94(6). – P. 906-915.
8. Sandelin K., Auer G., Bondeson L. et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases // World J. Surg. – 1992. – Vol. 16 (4). – P. 724-731.
9. Obara T., Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review // World J. Surg. – 1991. – Vol. 15 (6). – P. 738-744.
10. Sandelin K., Tullgren O., Farnebo L.O. Clinical course of metastatic parathyroid cancer // World J. Surg. – 1994. – Vol. 18(4). – P. 594-598.
11. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86(2). – P. 485-493.
12. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M. et al. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report // Cancer. – 1999. – Vol. 86(3). – P. 538-544.
13. Wynne A.G., Van Heerden J., Carney J.A., Fitzpatrick L.A. Parathyroid carcinoma: clinical and pathological features in 43 patients // Medicine. – 1992. – Vol. 71. – P. 197-205.
14. Sharretts J.M., Kebebew E., Simonds W.F. Parathyroid cancer // Semin. Oncol. – 2010. – Vol. 37. – P. 580-590.
15. Lieu D. Cytopathologist-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid lesions // Diagn. Cytopathol. – 2010. – Vol. 38. – P. 327-332.
16. Abati A., Skarulis M.C., Shawker T., Solomon D. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid lesions: A morphological and immunocytochemical approach // Hum. Pathol. – 1995. – Vol. 26. – P. 338-43.
17. Halbauer M., Crepinko I., Tomć Brzac H., Simonović I. Fine needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of ultrasonically enlarged parathyroid glands // Acta Cytol. – 1991. – Vol. 35. – P. 728-35.
18. Schantz A., Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases // Cancer. – 1973. – Vol. 31. – P. 600-605.
19. Levin K.E., Galante M., Clark O.H. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia // Surgery. – 1987. – Vol. 101. – P. 649-660.
20. Bondeson L., Sandelin K., Grimelius L. Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma // Am. J. Surg. Pathol. – 1993. – Vol. 17. – P. 820-829.
21. Evans H.L. Criteria for the diagnosis of parathyroid carcinoma. A critical study // Surg. Pathol. – 1991. – Vol. 4. – P. 244-65.

### РЕЗЮМЕ

**Рак паращитовидной железы: клинико-морфологические особенности**  
**Т.В. Огрызько, О.А. Гузь, С.А. Шептуха, В.Г. Хоперия**

Рак паращитовидной железы (РПЩЖ) – наиболее редкая злокачественная опухоль человека и причина первичного гиперпаратиреоза. Предоперационная диагностика данной патологии всегда вызывает трудности. Описан случай РПЩЖ, ассоциированного с гиперкальциемией. Интратиреоидная локализация опухоли стала причиной диагностической ошибки в предоперационный период. На основе повышенного уровня сывороточного паратгормона и результатов скинтиграфии проведено хирургическое вмешательство. Согласно патогистологическому исследованию подтвержден диагноз РПЩЗ. Таким образом, высокая частота диагностических ошибок в дифференциальной диагностике патологии паращитовидных желез и многоузлового зоба требует применения комплексного клинико-лабораторного диагностического подхода.

**Ключевые слова:** рак паращитовидной железы, диагностика, лечение.

### SUMMARY

**Parathyroid carcinoma: clinical and morphological features**  
**T. Ogrzyzko, O. Guz, S. Sheptuha, V. Kopperia**

Parathyroid carcinoma (PC) is the most rare hu-

man cancer and cause of primary hyperparathyroidism. Preoperative diagnosis of this disease is always a difficulty. We report a case of PC with hypercalcemia. Intrathyroid tumor localization was the cause of diagnostic error in the preoperative period. On the basis of elevated levels of serum PTH and the results of scintigraphy was operated. Final pathological report

confirmed the diagnosis of PC. Thus, the high frequency of diagnostic errors in the differential diagnosis of parathyroid disease and multinodular goiter requires a comprehensive clinical and laboratory diagnostic approach.

**Key words:** parathyroid cancer, diagnosis and treatment.

*Дата надходження до редакції 23.04.2014 р.*

---

---

## ОГОЛОШЕННЯ

**Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України оголошує конкурс на заміщення вакантних посад у відділах:**

**профілактики та лікування цукрового діабету**

молодший науковий співробітник – 1 місце

провідний науковий співробітник – 1 місце

**патофізіології, імунології та трансплантології**

завідувач відділу – 1 місце

**Документи на конкурс подавати за адресою:**

**01021, Київ, Кловський узвіз, 13а,**

**вченому секретарю.**

**Тел. для довідок: (044) 254-53-18.**