



Морфологическая диагностика патологии околощитовидных желез

Воронкова Ия Александровна

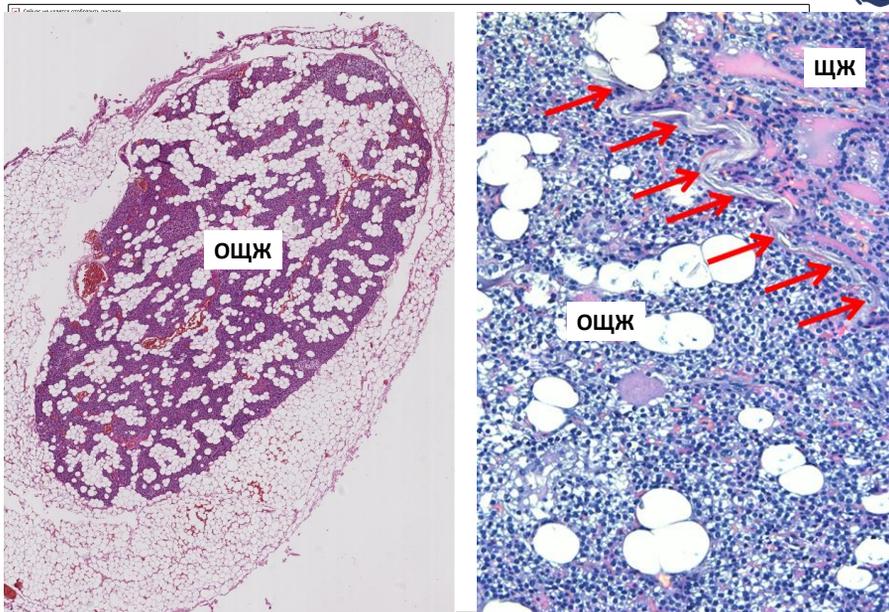
к.м.н., отделение патологии околощитовидных желез

- ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
- ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского

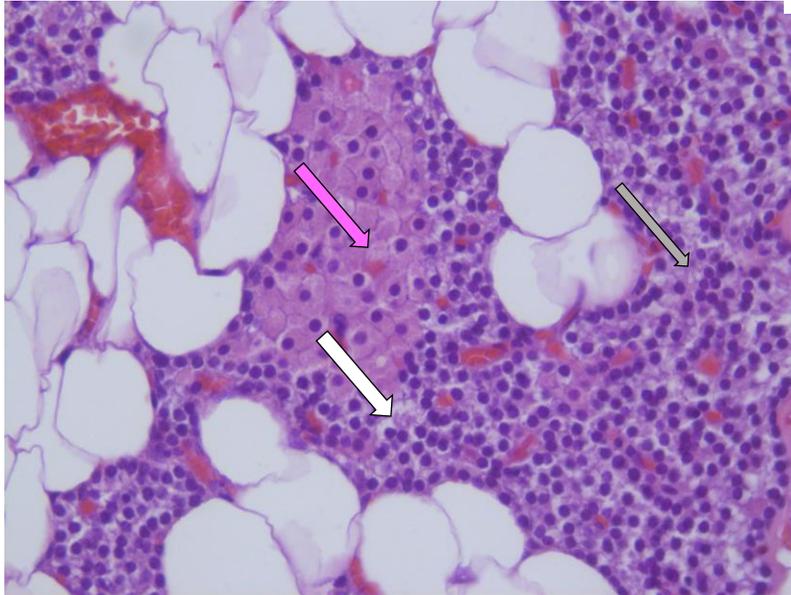
С благодарностью сотрудникам отдела фундаментальной патоморфологии и отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, отделения патологической анатомии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского

Москва 2019

Нормальное строение ОЩЖ



Нормальное строение ОЦЖ



Эпидемиология ПГПТ



Данные о распространенности ПГПТ зависят от периода исследования, выборки и популяционных особенностей.

В одном из масштабных исследований, частота ПГПТ колебалась от 34 до 120 на 100 000 человеко-лет (Me 66) среди женщин; и от 13 до 36 (Me 25) на 100 000 человеко-лет среди мужчин (1995–2010 гг.; 13 799 наблюдений; США)

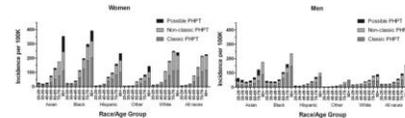


Figure 3. Incidence of primary hyperparathyroidism (PHPT) by race and age group, all years, women and men. PHPT, primary hyperparathyroidism.

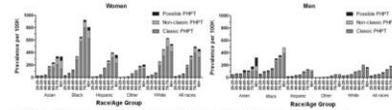


Figure 5. Prevalence of primary hyperparathyroidism (PHPT) by race and age group, all years, women and men. PHPT, primary hyperparathyroidism.

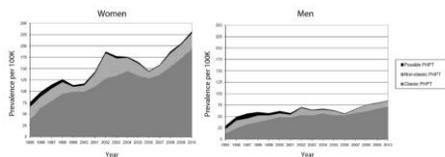


Figure 4. Age-adjusted prevalence of primary hyperparathyroidism by year, women and men. PHPT, primary hyperparathyroidism.

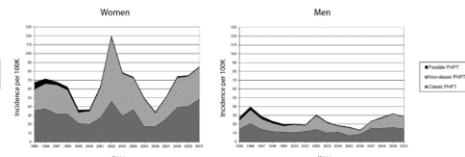


Figure 2. Age-adjusted incidence of primary hyperparathyroidism by year, women and men. PHPT, primary hyperparathyroidism.

Yeh MW, 2013.

Морфологические изменения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе



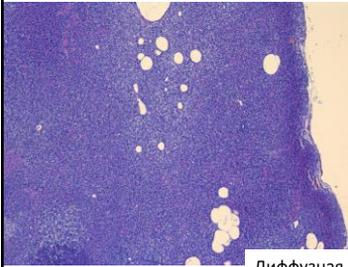
- солитарная аденома ОЩЖ (73–89%)
- множественные аденомы (4–5%)
- гиперплазия ОЩЖ (6–17%)
- рак ОЩЖ (0,5–5%)



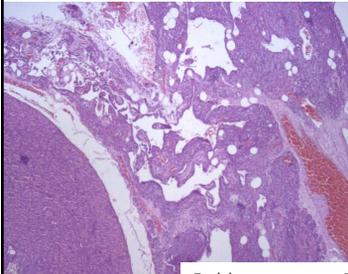
Морфологическая диагностика



Первичная гиперплазия ОЩЖ



Диффузная ПГ



Диффузно-узловая ПГ

Первичная гиперплазия (ПГ) - увеличение массы паренхимы *ОЩЖ во всех или нескольких железах при отсутствии видимой причины гиперсекреции ПТГ*

Выделяют **2 варианта** первичной гиперплазии:

1. первичная гиперплазия главных клеток
2. светлоклеточная (водянисто-светлоклеточная гиперплазия).

Морфология

Диффузная ПГ (нет неизменной ткани ОЩЖ, есть включения жира как правило пестрый клеточный состав)

Узловая ПГ («псевдоаденома»)

Диффузно-узловая ПГ

Морфологические изменения околощитовидных желез при наследственные формы первичного гиперпаратиреоза

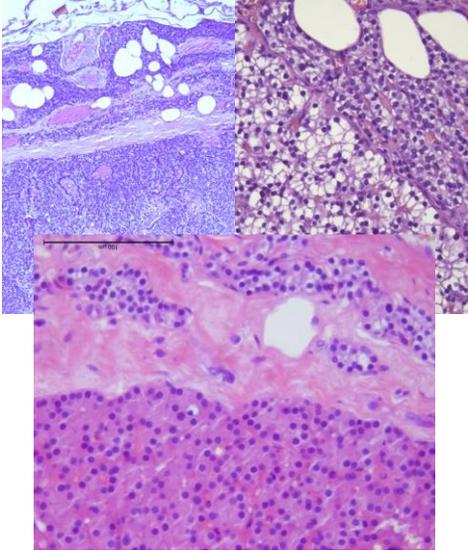


Синдром	Ген	Патология ОЩЖ
МЭН-1	<i>MEN1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • гиперплазия (90%)* • редко карцинома
МЭН-2А	<i>RET</i>	<ul style="list-style-type: none"> • гиперплазия (30%) • редко карцинома
МЭН-4	<i>CDKN1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • гиперплазия, • аденома
тяжелый неонатальный гиперпаратиреоз (NSHPT — neonatal severe primary hyperparathyroidism)	<i>CASR</i>	<ul style="list-style-type: none"> • гиперплазия главных клеток • описаны случаи водянисто-светлоклеточной гиперплазии
синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (HPT-JT — hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome)	<i>HRPT2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • аденома с кистозными изменениями, • множественные аденомы возникающие синхронно или метакронно, • гиперплазия • карцинома (15% случаев)
семейный изолированный гиперпаратиреоз (FIHP — familial isolated hyperparathyroidism)	<i>MEN1; CoSR; HRPT2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • гиперплазия, • аденома (или множественные аденомы) • карцинома
семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (FHH — familial hypocalciuric hypercalcemia)	<i>CASR</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ОЩЖ не изменены или слегка увеличены, • редкие случаи наличия аденомы и гиперплазии при данном синдроме

*Хотя термин «гиперплазия» традиционно используется для описания поражения ОЩЖ при МЭН-1, молекулярные исследования показывают клональную дифференцировку в этих образованиях, что более характерно для аденом.

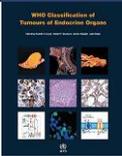
Адаптировано из DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. Mod Pathol. 2011; P. 78-93. doi: 10.1038/modpathol.2010.132.

Аденома ОЩЖ



Аденома ОЩЖ - доброкачественное новообразование ОЩЖ состоящее из главных клеток, онкоцитов или транзитных онкоцитов или имеющая смешанный клеточный состав.

Аденома ОЩЖ

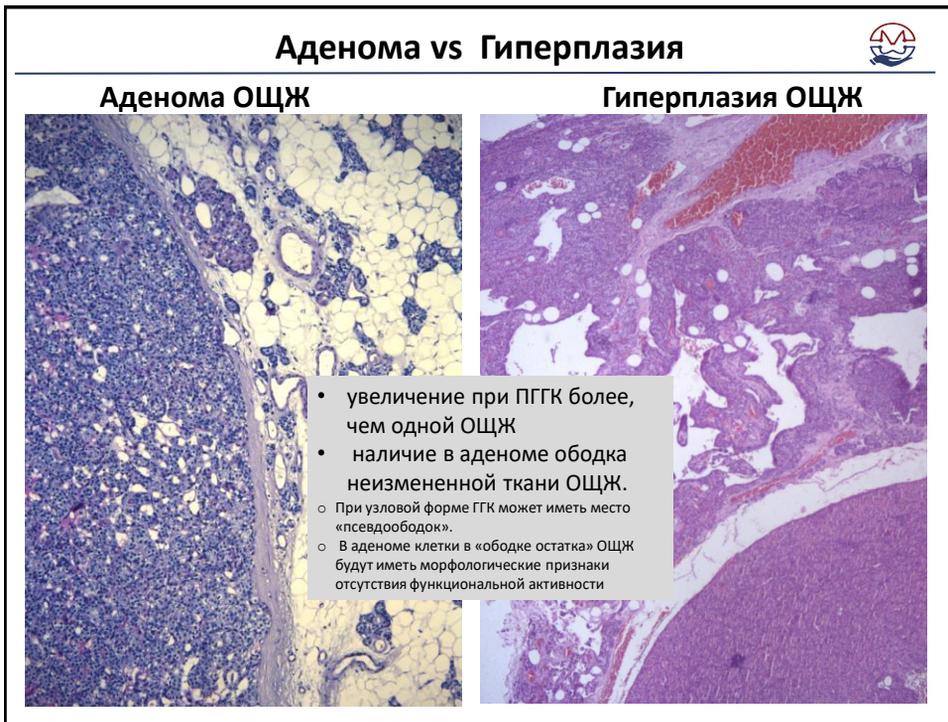
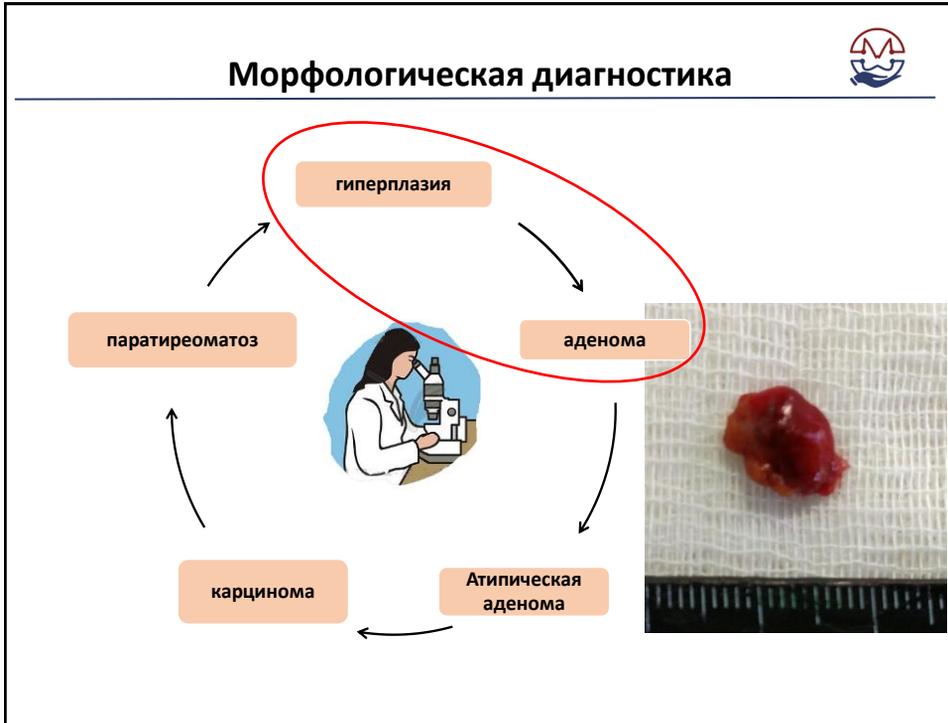


Классификация ВОЗ опухолей эндокринных органов, 2017

- Варианты аденом:*
- ❖ из главных клеток
 - Онкоцитарная (оксифильная)
 - Липоаденома (гамартома)
 - Водянисто-светло клеточная
 - Атипическая

Из главных клеток	Онкоцитарная (оксифильная)	Водянисто-светло клеточная	Липоаденома (гамартома)
ок 70-80%	3-6%	крайне редко	крайне редко

данное фото любезно предоставлено проф. Казацовой И.А.



Эпидемиология рака ОЩЖ



Карцинома ОЩЖ - злокачественное новообразование, развивающееся из клеток паренхимы ОЩЖ

Доля рака ОЩЖ среди всех злокачественных новообразований составляет 0,005% в Северной Америке и большинстве стран западной Европы и менее 1% в структуре ПГПТ
[Favia G, 1998; Lee PK 2007].

в Китае - 5-7% всех случаев ПГПТ [Wang O, 2006],
в Италии 5,2% случаев [Favia G, 1998],
в Японии 5% [Obara T, 1997].

По данным американского регистра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), в США за 16 лет наблюдения (с 1988 по 2003 год) было зафиксировано увеличение заболеваемости раком ОЩЖ с 3,58 до 5,73 на 10 000 000 населения [Peter K. Lee, 2007].

Аналогичную тенденцию следует ожидать и в других странах.

Crude Incidence Rates of Parathyroid Cancer by Four-year Groupings, 1988-2003 (N = 224)

Incidence (per 10,000,000 population)				
1988-1991	1992-1995	1996-1999	2000-2003	P*
3.58	3.11	4.57	5.73	.046

* Cochrane-Armitage trend test.

[Peter K. Lee, 2007].

Клинические факторы, позволяющие заподозрить злокачественный потенциал образования ОЩЖ



1. Интраоперационное подозрение на инвазивный рост или региональное метастазирование
2. Альбумин-скорректированный уровень кальция >3
3. Пальпируемое образование шеи (>3 см)
4. Кальцификация или инфильтрация по УЗИ
5. Подозрение на наличие метастазов по данным КТ или сцинтиграфии
6. Молодой пациент
7. Наличие у пациента или родственников компонентов НРТ-ЖТ синдрома (с-м гиперпаратиреоза с опухолью челюсти)
8. Наличие мутации в гене-супрессоре опухолевого роста *CDC73*

Kai Duan, 2015

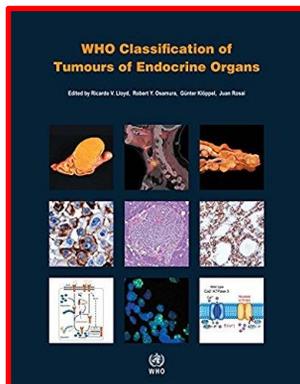
Нормативно-правовая база



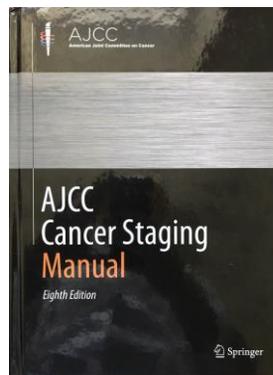
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
ПРИКАЗ
от 24 марта 2016 г. N 179н
О ПРАВИЛАХ ПРОВЕДЕНИЯ ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

11. Биопсийный (операционный) материал направляется в патолого-анатомическое бюро (отделение) лечащим врачом или медицинским работником, осуществившим взятие биопсийного (операционного) материала, с приложением направления на прижизненное патолого-анатомическое исследование по форме согласно приложению N 2 к настоящему приказу (далее - Направление), выписки из медицинской документации пациента, содержащей результаты проведенных лабораторных, инструментальных и иных видов исследований, описания медицинских вмешательств (мануальных, операций), диагноза заболевания (состояния) с указанием кода заболевания (состояния) в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (далее - МКБ).

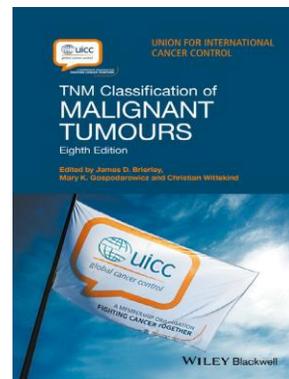
Классификации



Классификация ВОЗ опухолей
эндокринных органов
4 издание, 2017

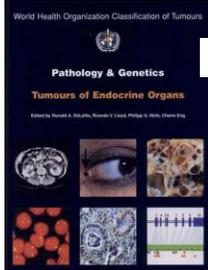


Классификация TNM
Американского Объединенного
Комитета по Раку
8 издание, 2017

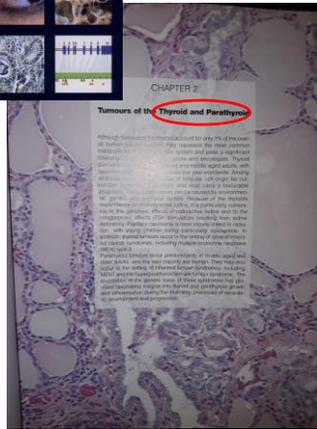


Классификация TNM
Союза по Международному
Контролю Рака
8 издание, 2017

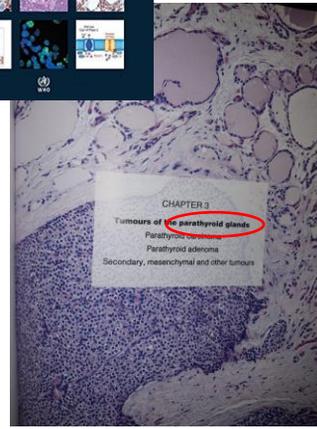
ВОЗ 2004 vs ВОЗ 2017



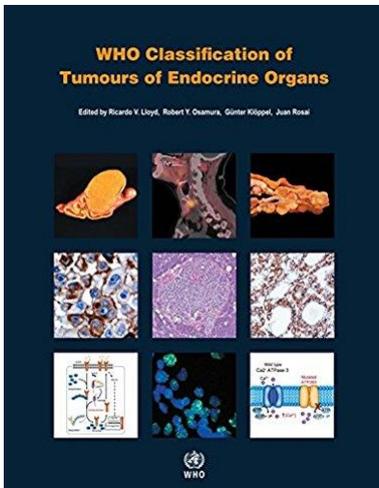
ВОЗ 2004



ВОЗ 2017



Морфологическая классификация ВОЗ опухолей ОЩЖ, 2017



	ICD-O* код
Рак ОЩЖ	8140/3
Аденома ОЩЖ	8140/0

Варианты аденом:

- ❖ из главных клеток
 - Онкоцитарная (оксифильная)
 - Липоаденома (гамартома)
 - Водянисто-светло клеточная
 - Атипическая

*Морфологический код ICD-O (International Classification of Diseases for Oncology)
 /0 — доброкачественная опухоль;
 /1 — неопределенный, пограничный или неизвестный потенциал злокачественности;
 /2- не инвазивный рак (карцинома in situ);
 /3 — злокачественное новообразование

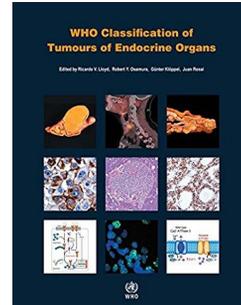
Морфологические критерии рака ОЦЖ



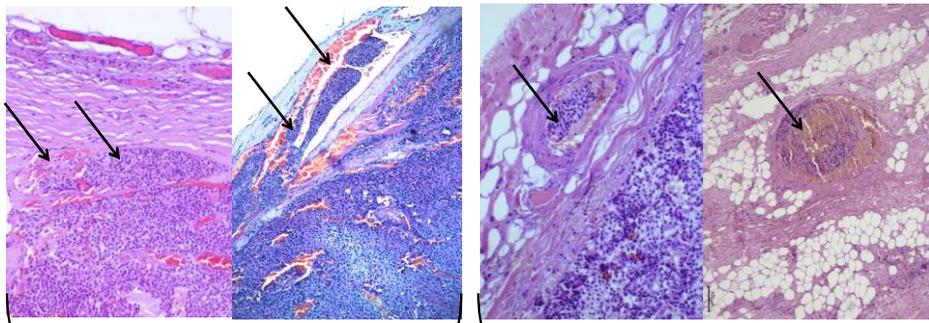
Карцинома ОЦЖ - злокачественное новообразование, развивающееся из клеток паренхимы ОЦЖ

Достоверные признаки инвазивного роста

- В сосуды капсулы и/или сосуды окружающих мягких тканей
- периневральная инвазия
- в прилежащие анатомические структуры, такие как щитовидная железа и мягкие ткани
- и/или документированные метастазы



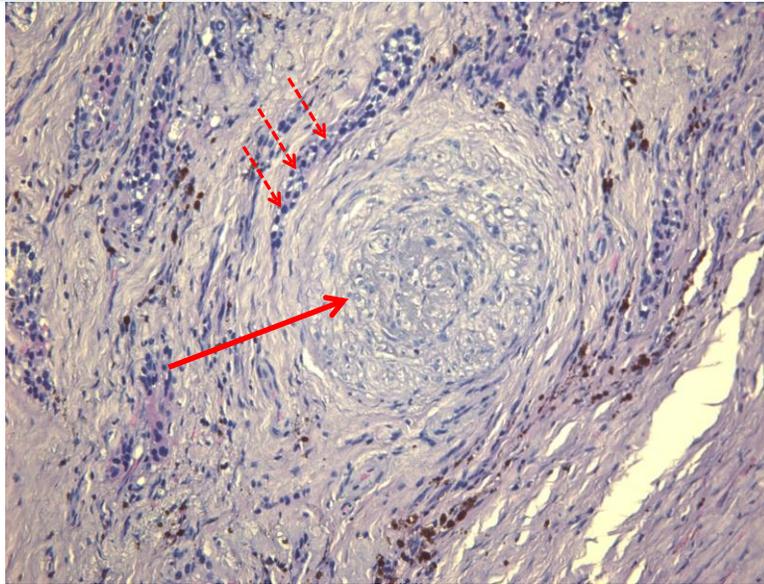
Сосудистая инвазия



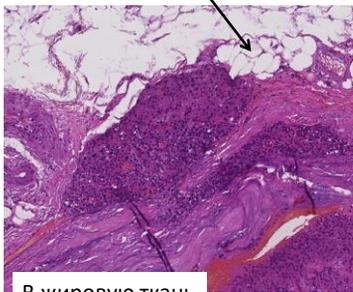
Инвазия сосудов капсулы

Инвазия сосудов окружающих мягких тканей

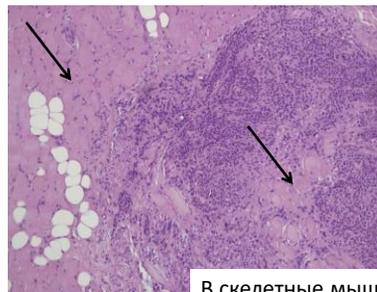
Периневральная инвазия



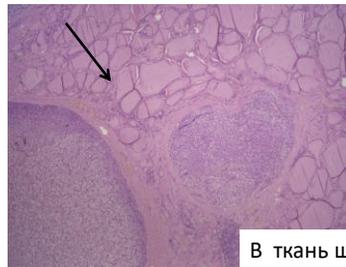
Рост в окружающие ткани



В жировую ткань



В скелетные мышцы



В ткань щитовидной железы

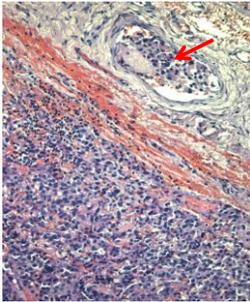
Метастазы



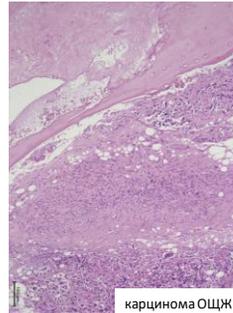
Метастазы распространяются как лимогенным так и гематогенным путем.

- легкие (15-40%),
- средостение (30%),
- печень (5-10%),
- кости скелета (10%),
- в единичных случаях в плевру, перикард и поджелудочную железу

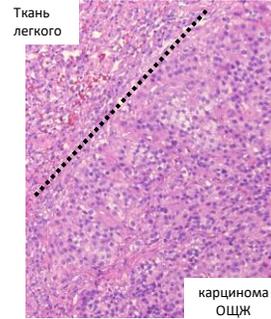
Метастаз рака ОЩЖ в шейный л/у с субтотальным замещением лимфоидной ткани



Метастаз рака ОЩЖ в кость



Метастаз рака ОЩЖ в ткань легкого



Shane E, 2001;
Fernandez-Ranvier GG, 2007

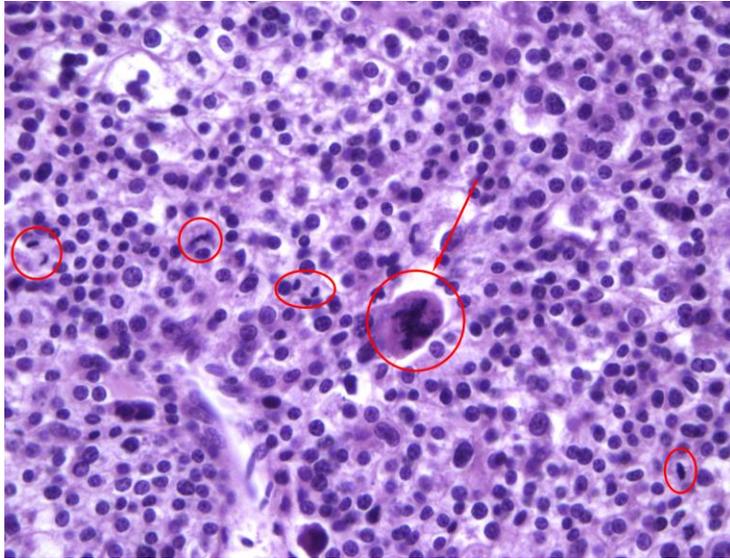
Морфологические характеристики карцином



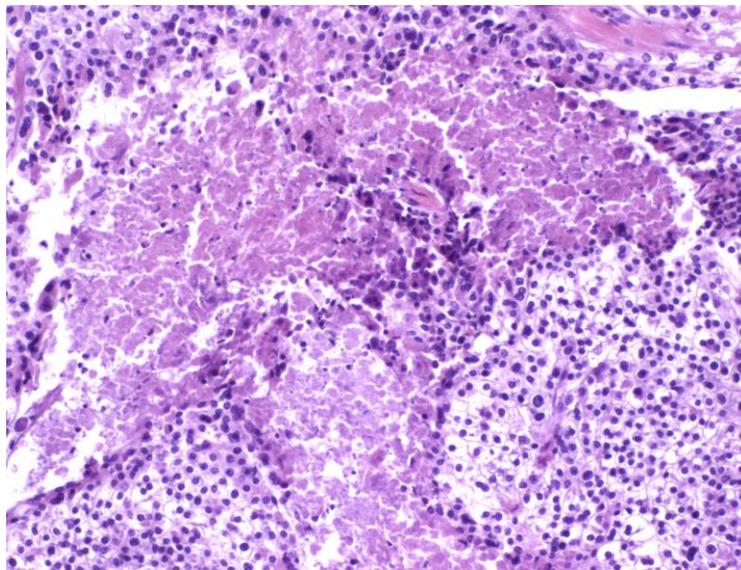
- Высокая клеточность
- Некроз
- Высокая митотическая активность 5 на 50 РПЗ
- Увеличение ядерно/цитоплазматического соотношения
- Ядерная атипия/крупные ядра
- Атипичские митозы
- Солидный тип роста
- Широкие фиброзные тяжи

**ни один из этих критериев ни их комбинация не позволяет поставить диагноз «рак»*

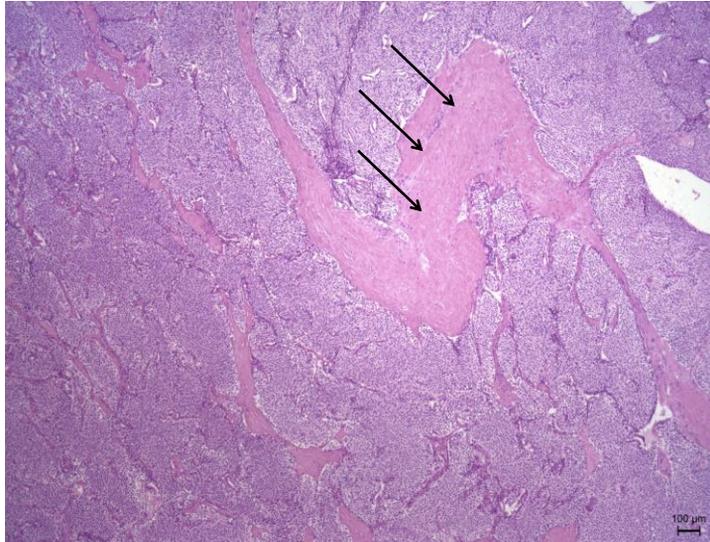
МИТОЗЫ



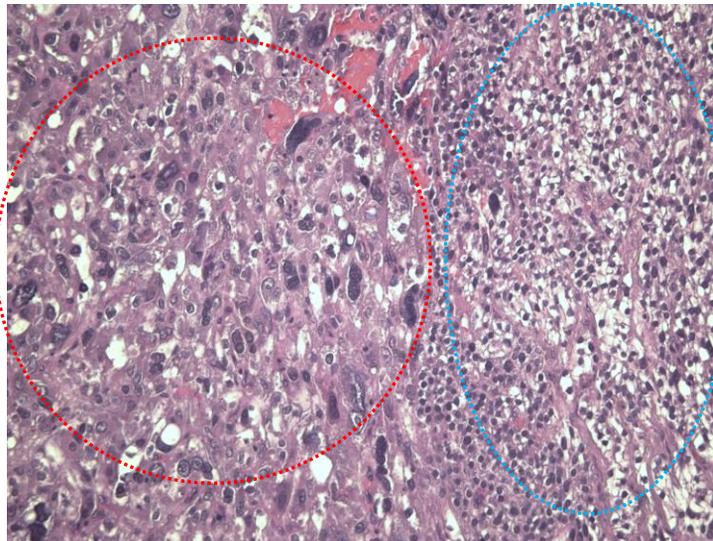
Некрозы



Широкие фиброзные тяжи



Ядерный полиморфизм и крупные ядра





Grade ?

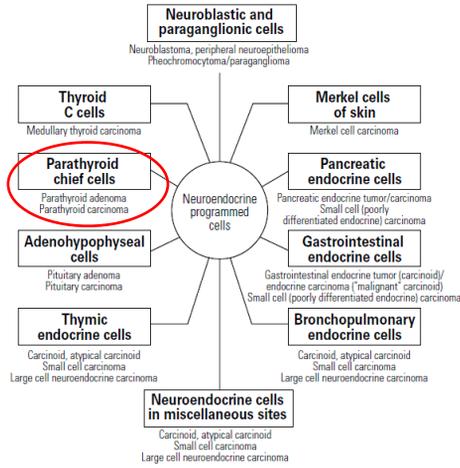
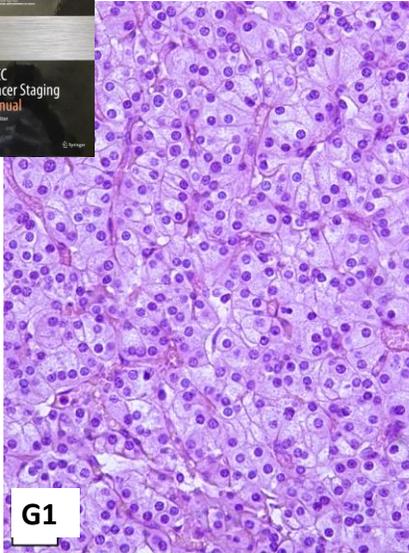
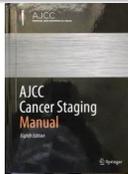


Figure 11 Spectrum of neuroendocrine programmed cells and associated tumors. Adapted from DeLellis and Tischler.¹⁵ The nomenclature for tumors of specific sites is discussed in the text in further detail.

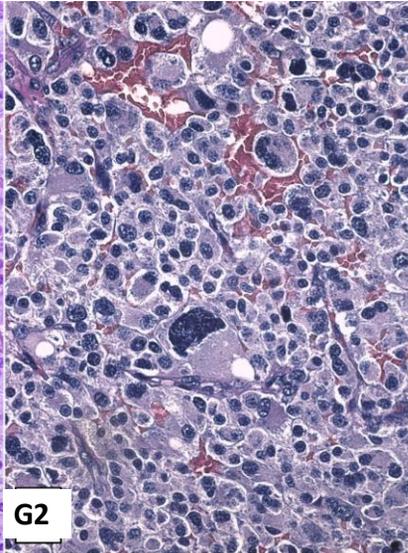
DeLellis R, 2001



Grade ?



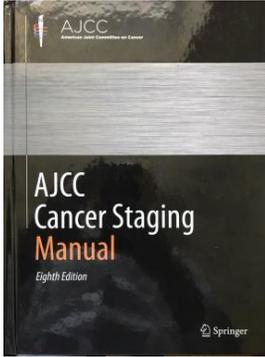
G1



G2

TNM классификация карцином ОЩЖ, 2017

Новая глава в 8 издании AJCC*



T категория	T критерии
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
Tis	Атипическое новообразование ОЩЖ (новообразование с неопределённым злокачественным потенциалом)*
T1	Локализованная в ОЩЖ, с инвазией ограниченной мягкими тканями
T2	Непосредственная инвазия в щитовидную железу
T3	Непосредственная инвазия в возвратный гортанный нерв, пищевод, трахею, скелетные мышцы, прилежащие лимфатические узлы или тимус
T4	Непосредственная инвазия в крупные кровеносные сосуды или позвоночник

* Опухоли, которые гистологически или клинически подозрительны в отношении злокачественности, но не имеют достоверных (инвазия и/или метастазы) признаков карциномы.

N категория	N критерии
NX	Регионарные узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные л/у
N1	Метастазы в регионарные л/у
N1a	Метастазы в л/у VI уровня (пре-, паратрахеальные, преларингиальные/Дельфийские л/у) или передние медиастинальные л/у (VII уровень)
N1b	Метастазы односторонние, двусторонние или контралатеральные шейные (уровень I, II, III, IV или V) или ретрофарингеальный л/у

M категория	M критерии
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

СТАДИИ ?

* AJCC - The American Joint Committee on Cancer

Атипичическая аденома ОЩЖ

Морфологические критерии

- ✓ Нет достоверных признаков инвазивного роста

- ✓ Морфологические изменения, подозрительные в отношении злокачественности:
 - широкие фиброзные тяжи
 - митозы
 - сращение с соседними структурами (но не прорастание в них)
 - наличие опухолевых комплексов в окружающей аденому капсуле
 - солидный или трабекулярный тип строения
 - ядерная атипия
 - четкие ядрышки

No? =

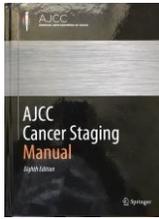
}

Атипичическая аденома

TNM классификация карцином ОЩЖ, 2017



Новая глава в 8 издании AJCC*



* AJCC - The American Joint Committee on Cancer

T категория	T критерии
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
Tis	Атипическое новообразование ОЩЖ (новообразование с неопределённым злокачественным потенциалом)
T1	Локализованная в ОЩЖ, с инвазией ограниченной мягкими тканями
T2	Непосредственная инвазия в щитовидную железу
T3	Непосредственная инвазия в возвратный гортанный нерв, пищевод, трахею, скелетные мышцы, прилежащие лимфатические узлы или тимус
T4	Непосредственная инвазия в крупные кровеносные сосуды или позвоночник

*Опухоли, которые гистологически или клинически подозрительны в отношении злокачественности, но не имеют достоверных (инвазия и/или метастазы) признаков карциномы.

ICD-O* код

Рак ОЩЖ

8140/3

Аденома ОЩЖ

8140/0

Варианты аденом:

- ❖ из главных клеток
 - Онкоцитарная (оксифильная)
 - Липоаденома (гамартома)
 - Водянисто-светло-клеточная
 - **Атипическая**

*Морфологический код ICD-O (International Classification of Diseases for Oncology)

/0 — доброкачественная опухоль;

/1 — неопределённый, пограничный или неизвестный потенциал злокачественности;

/2- не инвазивный рак (карцинома in situ);

/3 — злокачественное новообразование



Атипическая аденома ОЩЖ



- как группа, могут считаться опухолями с неопределённым злокачественным потенциалом
- большинство пациентов с атипическими аденомами ОЩЖ имеют хороший клинический прогноз, однако требуют более длительного и прицельного наблюдения



Эпидемиология атипических аденом ОЩЖ



Университет Питтсбурга (США)

период 1973 - 2014 гг.

4390 пациентов с ПГПТ

51 (1,2%) атипическая аденома

Surg. 2015 Oct;158(4):929-35. discussion 935-6. doi: 10.1016/j.surg.2015.06.022. Epub 2015 Jul 22.

The clinical importance of parathyroid atypia: is long-term surveillance necessary?

McCoy KL¹, Seethala RR², Armstrong MJ³, Nikiforova MN², Stang MT³, Carty SE³, Yip L³

Университет Техаса, США

291 пациент с МЭН1

1 (0,4%) атипическая аденома

Int J Surg. 2016 Jul;31:10-6. doi: 10.1016/j.ijvs.2016.05.005. Epub 2016 May 19.

Parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasms in MEN1 patients; A clinico-pathologic challenge. The MD Anderson case series and review of the literature.

Chroszak J¹, Busaidy NJ², Cole CL², Williams MD³, Hyde SA⁴, Silva Figueroa AM⁵, Keastampos L², Clarke CH⁶, Qiu W⁶, Lee JE¹, Perner NJ⁶

Университет Триеста (Италия)

период 2001-2016гг.

125 пациентов с ПГПТ

5 (4%) атипических аденома

Int J Surg. 2017 May;41 Suppl 1:S26-S33. doi: 10.1016/j.ijvs.2017.02.063.

Effectiveness of Intraoperative Parathyroid Monitoring (ioPTH) in predicting a multiglandular or malignant parathyroid disease.

Dibonna C¹, Santandrea G², Giacca M³, Stennet F⁴, Busico M⁵, de Manzoni M⁶

Прогноз при атипической аденоме ОЩЖ



Университет Сиднея (Австралия)

отдел эндокринной хирургический

период 1999-2012 годов

53 атипических аденомы

период наблюдения в среднем 52,2 (5–161)мес

Рецидив 3, 7% (2/53)

Krujiff S, Sidhu SB, Sywak MS, Gill AJ, Dalbridge LW. Negative parafibromin staining predicts malignant behavior in atypical parathyroid adenomas. *Ann Surg Oncol.* 2014 Feb;21(2):426-33. doi: 10.1245/s10434-013-3288-8.

Университет Питтсбурга (США)

период 1973 - 2014 гг.

4390 пациентов с ПГПТ

51 (1,2%) атипическая аденома

Период наблюдения в среднем

59 мес. (6–219; Me 45)

Рецидив 0%

Университет Хельсинки (Финляндия)

период 2000-2011 годов

28 атипических аденомы из них

4 были пере-классифицированы из рака ОЩЖ при пересмотре препаратов

Рецидив 3,5 % (1/28) через 23 мес. в том же месте

Персистенция ГПТ 3,5% (1/28) в следствие разрыва капсулы

Ре-классифицирована в рак 3,5% (1/28) после повторной операции

McCoy KL, Seethala RR, Armstrong MJ, Nikiforova MN, Stang MT, Carty SE, Yip L. The clinical importance of parathyroid atypia: is long-term surveillance necessary? *Surgery.* 2015 Oct;158(4):929-35; discussion 935-6. doi: 10.1016/j.surg.2015.06.022.

Ryhänen EM, Leijon H, Metso S et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol.* 2017 Jul;56(7):991-1003. doi: 10.1080/0284186X.2017.1306103.

Постоперационное ведение пациентов с атипическими аденомами ОЩЖ



Нет четких рекомендаций по ведению пациентов с атипическими аденомами ОЩЖ после паратиреоидэктомии.

- тщательное наблюдение (Kumari et al. 2016, Hu et al. 2018).
- тщательное наблюдение только за пациентами при опухолях больших размеров и / или полной утрате экспрессия парафибромина (Kruijff et al. 2014, Agarwal et al. 2016, Ryhänen et al. 2017, Gill et al. 2019).
- ежегодно биохимическое и УЗИ исследование в течении первых 5 лет после паратиреоидэктомии, после обследование каждые 2-3 года (Filomena Cetani et al 2019)

ИГХ панель атипическая аденома vs карцинома



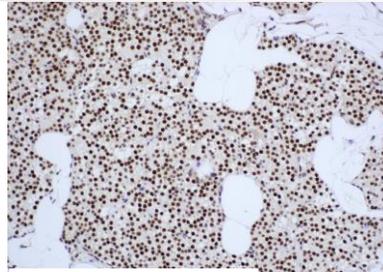
Маркер	Экспрессия	Характеристика
Парафибромин	«-»	продукт гена-супрессора эндокринных опухолей <i>CDC73</i>
pRb	«-»	протени ретинобластомы, ответственный за ингибцию клеточного цикла и усиленного роста клеток
p27	«-»	ингибитор циклин-зависимой киназы 1B, регулирует <u>клеточный цикл</u> , отвечает за его остановку в G1-фазе
Bcl-2a	«-»	регулирует апоптоз путем его подавления
mdm-2	«-»	"mouse double minute chromosome amplified oncogene" является важным отрицательным регулятором супрессора опухоли p53
APC	«-»	APC (<u>adenomatous polyposis coli</u>) - продукт гена супрессора опухолей, мутации которого связаны с <u>раком толстого кишечника у человека</u> . Белок APC помогает контролировать процесс деления клетки
галектин-3	«+»	белок, кодируемый геном <i>LGALS3</i> , имеет широкий спектр биологических функций: клеточная адгезия, клеточная активация и хемотаксис, клеточный рост, дифференцировка и апоптоз
p53	«+»	белок p53 выполняет функцию <u>супрессора опухолей</u>
PGP 9,5	«+»	белковый продукт гена <i>9.5</i> , также известный как убиквитин карбокси-терминальная гидролаза-1 (UCHL-1), экспрессируется в нейронах и клетках диффузной нейроэндокринной системы
Ki-67 (MIB-1)	>5%	индекс пролиферации Ki-67 (Ki-67 - антиген ядерного белка, экспрессирующегося во всех фазах клеточного цикла (G ₁ , S, G ₂ и M-фазы), кроме фазы покоя (G ₀ -фаза)).
«-» отсутствие экспрессии; «+» наличие экспрессии		

?

Парафибромин



Парафибромин - белок кодируемый геном-супрессором *CDC73*, также известный как *HRPT2*. Мутации в гене *CDC73* приводят к утрате экспрессии парафибромина



нет утраты экспрессии парафибромина



утрата экспрессии парафибромина

мета-анализ экспрессии парафибромина в раках ОЩЖ показал большой разброс в отношении **чувствительности** - от 29 до 100% (95% ДИ 49-82%) и **специфичности** этого маркера от 61 до 100% (95% ДИ 85-98%), что обусловлено, вероятнее всего, качеством используемых антител ($p < 0.001$) и методом оценки экспрессии маркер ($p < 0,05$)

[Hu Y et al, 2016]

Парафибромин: рак vs аденома ошж



Authors	Tissue samples	S/F	Ki-67 over-expression [†]	Parafibromin loss
Sungu et al. (2018)	AA (n = 14)	ns	36%	nd
	PC (n = 10)	ns	50%	nd
Ryhänen et al. (2017)	PA (n = 21)	ns	nd	29%
	AA (n = 28)	ns	Nd	43% ^{††}
Quinn et al. (2015)	PC (n = 32)	ns	Nd	13% ^{††}
	PA (n = 72)	ns	Nd	6% ^{††}
Ozolins et al. (2016)	AA (n = 34)	ns	3.9	21%
	PC (n = 18)	ns	6.8	58%
Hosny Mohammed et al. (2017)	AA (n = 10)	S	0%	2% ^{†††}
	PC (n = 8)	S	87%	100%
Kumari et al. (2016)	PA (n = ns)	S	0%	0%
	AA (n = 3)	S	67%	0%
Karaarslan et al. (2015)	PC (n = 21)	ns	86%	33%
	PA (n = 73)	ns	0%	1.4% ^{†††}
Agarwal et al. (2016)	AA (n = 19)	ns	Nd	32% ^{††}
	PC (n = 14)	ns	Nd	50% ^{††}
Kruijff et al. (2014)	PA (n = 194)	ns	Nd	10% ^{††}
	AA (n = 6)	S	17%	10%
Sulaiman et al. (2012a)	PC (n = 2)	ns	0%	100%
	PA (n = 84)	ns	1%	0%
Demiralay et al. (2011)	AA (n = 22)	S	Nd	96% (diffuse) ^{†††}
	PC (n = 9)	S	Nd	28% (focal)
Juhlín et al. (2010)	PA (n = 144)	S	Nd	55% (diffuse) ^{†††}
	AA (n = 54)	ns	Nd	13% (diffuse) ^{†††}
Fernandes-Ranvier et al. (2009)	PC (n = 27)	ns	Nd	37%
	AA (n = 13)	S and F	Nd	48%
Filomena Cetani et al 2019	PC (n = 15)	S	Nd	78% ^{†††}
	PA (n = 17)	S 2 F	Nd	67% ^{†††}
Juhlín et al. (2010)	AA (n = 2)	S	0%	18%
	AA (n = 2)	S	0%	100% (total) [†]
Juhlín et al. (2010)	AA (n = 2)	S	0%	18% (total) [†]
	PA (n = 17)	S	0%	29% (partial) [†]
Juhlín et al. (2010)	AA (n = 2)	ns	50%	nd
	PA (n = 13)	ns	38%	nd
Juhlín et al. (2010)	AA (n = 5)	S	20%	40% (partial) ^{††}
	PC (n = 1)	ns	Nd	100% (partial)
Juhlín et al. (2010)	PA (n = 54)	S 2 F	Nd	3.7% ^{††}
	AA (n = 2)	S	0%	0%
Juhlín et al. (2010)	PC (n = 16)	S	60%	31% ^{††}
	PA (n = 18)	S	6%	0%

гетерогенность утраты экспрессии парафибромина в диапазоне от 0 до 50% в атипических аденомах ОЩЖ и от 13 до 100% в карциномах

Filomena Cetani et al 2019

Парафибромин рак vs аденома ошж



ORIGINAL ARTICLE

OPEN

Parafibromin-deficient (HPT-JT Type, CDC73 Mutated) Parathyroid Tumors Demonstrate Distinctive Morphologic Features

Anthony J. Gill MD, FRCPA*†‡ Grace Lim, BSc.§ Veronica K.Y. Cheung, MChD,*†
 Juliana Andrici, PhD*† Joama L. Perry-Keene, FRCPA|| Julie Paik, FRCPA,*†
 Loretta Sioson, BSc,*† Adele Clarkson, BSc,*† Amy Sheen, BSc,*† Catherine Luxford, PhD,§
 Marianne S. Elston, PhD, FRACP,*# Goswin Y. Meyer-Rochow, PhD, FRACS#**
 M. Teresa Nano, FRACS†‡ Schelto Kruijff, PhD,‡‡ Anton F. Engelsman, MD, PhD,§§
 Mark Sywak, MMedSci, FRACS,‡§§ Stanley B. Sidhu, PhD, FRACS,‡§§
 Leigh W. Delbridge, MD, FRACS,‡§§ Bruce G. Robinson, MD, FRACP,‡|||
 Deborah J. Marsh, PhD,‡¶ Christopher W. Toon, FRCPA,*‡##
 Angela Chou, PhD, FRCPA,*‡***††† and Roderick J. Clifton-Bligh, PhD, FRACP,‡§|||

за 12 лет
 815 опухолей ОЩЖ (789 пациентов)
 «скомпрометированная» когорта
 иммуногистохимическое (ИГХ)
 исследование с антителами
 к парафибромину.

Утрата экспрессии в 43 опухолях
 (5,2%), у 40 пациентов (5,1%).
 16 карцином, 27 аденом.

Морфологические факторы прогноза при атипичических аденомах ОЩЖ



Университет Сиднея (Австралия)
 отдел эндокринной хирургический
 период 1999-2012 годов

53 атипичических аденомы
 период наблюдения в среднем 52,2 (5–161)мес

Рецидив 3, 7% (2/53)

Прогностические факторы:
 утрата экспрессии парафибромина



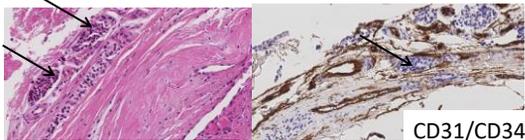
Kruijff S, Sidhu SB, Sywak MS, Gill AJ, Delbridge LW. Negative parafibromin staining predicts malignant behavior in atypical parathyroid adenomas. Ann Surg Oncol. 2014 Feb;21(2):426-33. doi: 10.1245/s10434-013-3288-8.

ИГХ в диагностике рака ОЩЖ

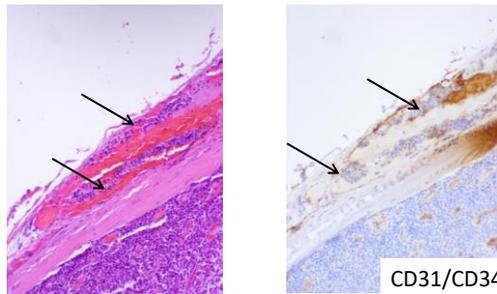


Подтверждение/опровержение сосудистой инвазии

Эндотелиальные маркеры CD31 и CD34

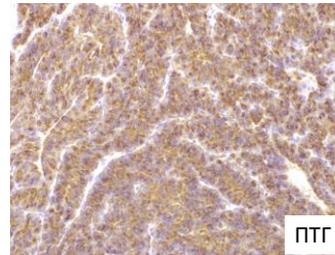


CD31/CD34

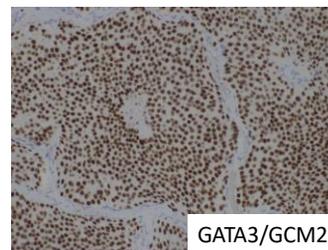


CD31/CD34

Определение тканеспецифичности



ПТГ



GATA3/GCM2

Паратиреоматоз

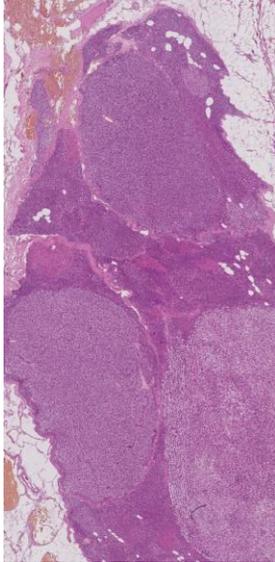


В основе развития паратиреоматоза лежит наличие эктопированной ткани ОЩЖ в мягких тканях шеи и средостения, часто в непосредственной близости от нормальной ОЩЖ. Существуют два основных пути развития паратиреоматоза.

Первичный: у пациентов с первичным или вторичным ГПТ остатки эмбриональной ткани (эктопии) так же могут подвергаться гиперплазии.

Вторичный: обсеменение операционного поля или неполное удаление ткани новообразования ОЩЖ во время хирургического лечения. Паратиреоматоз у пациентов после хирургического лечения характеризуется разрастаниями паратиреоматоидной ткани в скелетных мышцах и жировой клетчатке, высокой митотической активностью, фиброзом, как при аутотрансплантатах ОЩЖ. Однако, в отличие от рака ОЩЖ, в этих случаях отсутствует сосудистая инвазия и метастазы

Морфологические изменения околощитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе



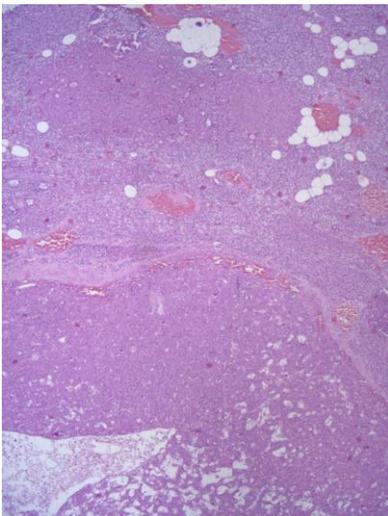
Вторичный гиперпаратиреоз — адаптивное увеличение паренхимы ОЩЖ в результате пролиферации главных клеток, онкоцитов и транзиторных онкоцитарных клеток в нескольких ОЩЖ в ответ на известный стимул гиперсекреции ПТГ.

ВГПТ морфологически характеризуются увеличением массы железы и ее клеточности.

Патоморфологическая картина:

- на ранних этапах заболевания преобладают ГК
- на поздних стадиях количество онкоцитарных клеток увеличивается вплоть до их преобладания
- наличие главных клеток с вакуолинизированной цитоплазмой
- При прогрессировании заболевания в ОЩЖ формируется множество узелков с фокусами кровоизлияний, кистозной трансформацией и очагами фиброза стромы

Морфологические изменения околощитовидных желез при третичном гиперпаратиреозе



Третичный гиперпаратиреоз (ТГПТ) характеризуется развитием автономной гиперсекреции ПТГ у пациентов с ранее документированным ВГПТ.

Патоморфологическая картина:

- до 5% аденома ОЩЖ
- 95% гиперплазия ОЩЖ:
 - 40% диффузная
 - 60% узловая

**Дифференциальный диагноз новообразований ОЩЖ
при подозрении на злокачественный потенциал**



<p style="text-align: center;">РАК</p> <p>достоверные признаки инвазивного роста:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ прилежащие структуры, такие как щитовидная железа и мягкие ткани ✓ сосуды капсулы и/или сосуды окружающих тканей ✓ периневральные пространства <p style="text-align: center;">и/или наличие документированных метастазов.</p>	<p style="text-align: center;">Атипичная аденома</p> <p>есть морфологические изменения, подозрительные в отношении злокачественности</p> <p style="text-align: center;">отсутствуют достоверные признаки инвазивного роста</p>
<p style="text-align: center;">Паратироматоз</p> <p style="text-align: center;">I</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Остатки зачатков ткани ОЩЖ в мягких тканях шеи и средостения в непосредственной близости от нормальной ОЩЖ <p style="text-align: center;">II</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ разрастаниями паратироматоидной ткани в скелетных мышцах и жировой клетчатке ✓ высокая митотическая активность ✓ фиброз. <p style="text-align: center;">в отличие от рака ОЩЖ, в этих случаях отсутствует сосудистая/ периневральная инвазия и метастазы</p>	<p style="text-align: center;">ВГПТ</p> <p>множество узелков с фокусами кровоизлияний, кистозной трансформацией и очагами фиброза стромы</p> <p style="text-align: center;">отсутствует сосудистая/ периневральная инвазия и метастазы</p> <p style="text-align: center;">Эктопическая продукция ПТГ опухолью непаратиреоидного происхождения</p> <p>Описано ок. 40 случаев эктопической продукции ПТГ (мелкоклеточным и плоскоклеточным раками легкого, тимомой, НЭО поджелудочной железы, НЭО яичника, гепатоцеллюлярным раком и др.)</p> <p style="text-align: center;">ИГХ</p> <p>тканеспецифические ядерные маркеры ОЩЖ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GCM-2 • GATA-3 <p style="font-size: small;">Kandil E, Noureldine S, Khalek MA et al. Ectopic secretion of parathyroid hormone in a neuroendocrine tumor: a case report and review of the literature. Int J Clin Exp Med. 2011;4(3):234-40</p>

нет инкапсулированного узла



Спасибо за внимание

Отделение патологии околощитовидных желез
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
Москва, ул.Дмитрия Ульянова, д.11
Тел. регистратуры 8(495)500-00-90
Тел. отделения:8(495)500-00-63
e-mail: Parathyroid_enc@gmail.com