

## СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА, ОБУСЛОВЛЕННОГО РАКОМ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Александров Ю.К.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России», Ярославль, e-mail: yka2000@mail.ru

Представлен клинический случай успешного лечения пациентки с раком околощитовидной железы относительно редкой патологии с различными вариантами клинического течения. Обращается внимание на сложности диагностики опухоли околощитовидной железы ввиду полисиндромного характера заболевания. Заболевание протекало с полиорганными нарушениями с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата (болезнь Реклингаузена), что объясняет длительное и безуспешное лечение у врачей–травматологов. Несмотря на выполненное расширенное обследование (методы лабораторной и лучевой диагностики), верный диагноз не был поставлен в течение трех лет. Включение в комплекс обследования ТАПБ в силу недостаточной квалификации цитолога не дало достоверного ответа о природе опухоли, а усложнило выбор тактики. Но клинические и лабораторные данные не соответствовали предварительному диагнозу дегенеративно-дистрофического поражения костей и указывали на иной патологический процесс, носящий системный характер. Ввиду неэффективности лечения больная была направлена в эндокринологическое отделение, где был поставлен диагноз, определен план обследования и ведения больной. Удаление злокачественной опухоли околощитовидной железы устранило гиперпаратиреоз и позволило добиться регресса патологических процессов в костно-суставной системе. При раке околощитовидных желез постановка верного диагноза возможна лишь на основании комплексного использования современных лабораторных и визуализирующих методов с привлечением специалистов различных специальностей.

Ключевые слова: околощитовидная железа, рак, гиперпаратиреоз, дифференциальная диагностика.

## DIFFICULTIES IN DIAGNOSING PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM CAUSED BY PARATHYROID CANCER

Aleksandrov Y.K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBEI HE «Yaroslavl State Medical University», Yaroslavl, e-mail: yka2000@mail.ru

The article presents a clinical case of successful treatment of a patient with parathyroid cancer, a relatively rare pathology with different clinical course options. Attention is drawn to the difficulty of diagnosis of tumors of the parathyroid glands, multi-syndrome course of the disease. The disease occurred with multiple organ disorders with mainly damage to the musculoskeletal system (Recklinghausen's disease), which explains the long and unsuccessful treatment by orthopaedist. Despite the extensive examination performed (laboratory and radiation diagnostic methods), the correct diagnosis was not made for three years. The inclusion of FANB in the complex examination due to the insufficient qualification of the cytologist did not give a reliable answer about the nature of the tumor, but complicated the choice of tactics. But the clinical and laboratory data did not correspond to the preliminary diagnosis of degenerative-dystrophic bone damage and indicated a different pathological process, which is of a systemic nature. Due to the ineffectiveness of treatment, the patient was sent to the endocrinology department, where a diagnosis was made, a plan for examination and management of the patient was determined. Removal of a malignant tumor of the parathyroid gland eliminated hyperparathyroidism and allowed for the regression of pathological processes in the bone and joint system. In parathyroid cancer, the correct diagnosis is possible only on the basis of the complex use of modern laboratory and imaging methods with the involvement of doctors of various specialties.

Keywords: parathyroid gland, cancer, hyperparathyroidism, differential diagnosis.

По данным литературы, в структуре первичного гиперпаратиреоза [1] и вторичного гиперпаратиреоза [2] рак околощитовидной железы (ОЩЖ) встречается очень редко – менее чем в 1% случаев [3]. Низкая распространенность и трудности диагностики делают его сложной задачей не только для врачей общеклинической практики [4], но и для специалистов. Клиническая картина рака ОЩЖ полисиндромна, нестандартна и сложна для

оценки и интерпретации, поскольку складывается не только из симптомов и синдромов, обусловленных гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) и различной, подчас парадоксальной, реакцией органов и тканей на дискальциноз. Помимо этого, имеется достаточно интенсивный инвазивный рост злокачественной опухоли, проявляющийся компрессией соседних анатомических образований и органов, появлением метастазов в регионарных лимфатических узлах, легких, печени и костях и сложной перестройкой метаболических процессов. По мнению большинства специалистов [5], в сравнении с аденомами ОЩЖ карциномы ОЩЖ имеют значительно больший потенциал роста и прогрессивное нарастание гормонопродуцирующего клеточного пула. Работы, оценивающие динамику гормональных нарушений при раке ОЩЖ, единичны [6; 7]. Метаанализа работ, посвященных сравнительной динамике роста аденом и рака ОЩЖ, в современной научной литературе на сегодняшний день нет. Считается, что рак ОЩЖ, в сравнении с аденомами ОЩЖ, быстрее достигает большого размера и в 30-70% случаев становится доступным не только для исследования инструментальными методами (УЗИ), но и для пальпации [8]. По данным анализа публикаций, проведенного Quaglino F. с соавторами [9], утверждается, что уровни общего и ионизированного кальция и паратгормона в крови при раке ОЩЖ значительно выше, чем при аденоме ОЩЖ. Кроме того, существует мнение, что для первичного гиперпаратиреоза, развивающегося у больных с раком ОЩЖ, характерна костная форма, протекающая с преимущественным поражением костей и суставов. Данные изменения в опорно-двигательном аппарате обуславливают пристальное внимание ортопедов к этой группе больных. А вот поражение почек (мочекаменная болезнь) часто не указывается в числе проявлений гиперпаратиреоза при раке ОЩЖ. Длительное и неэффективное лечение этих больных в травматологических и урологических клиниках приводит к тому, что к специалистам эндокринной хирургии пациенты попадают поздно [10], когда безуспешное лечение заставляет травматологов и урологов более настойчиво искать истинные причины заболевания.

Цель исследования: показать сложности дифференциальной диагностики рака околощитовидных желез. На основе ретроспективного анализа случая дается оценка специфических маркеров, позволяющих заподозрить рак околощитовидных желез на дооперационном этапе. Проанализировать клинический случай, на его примере изучить этапы диагностики, сопоставить с ранее опубликованными данными.

**Материалы и методы исследования.** С января 2006 года по декабрь 2020 года в клинике (ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ярославля) прошли лечение 869 пациентов с гиперпаратиреозом. У 753 человек (86,65%) по данным патоморфологического исследования были установлены аденомы ОЩЖ, у 113 (13,00%) - гиперплазия ОЩЖ, у трех

(0,35%) - рак ОЩЖ. В работе представлен один из клинических случаев рака ОЩЖ, который был наиболее сложен в диагностическом плане. Несмотря на проведенное углубленное обследование в различных клиниках, правильный клинический диагноз удалось установить спустя длительное время. Также были проанализированы этапы лечебно-диагностического процесса (история болезни: анамнез, данные клинического обследования, инструментальных и лабораторных методов исследования, проведенного лечения и реабилитации) у пациентки с раком ОЩЖ, позволяющие выработать тактику, акцентированную на раннюю эффективную послеоперационную реабилитацию.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Больная М., 50 лет, жительница удаленного региона, поступила в хирургическое отделение ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ярославля 10.08.2016 г. с жалобами на постоянные боли средней интенсивности в обеих ногах, умеренную отечность левой нижней конечности, резкую слабость, апатию, недомогание, невозможность выполнения минимальных физических нагрузок из-за быстрой утомляемости.

При сборе анамнеза установлено, что в 2013 году у пациентки был диагностирован компрессионный перелом грудного отдела позвоночника (ThXI–XII), травму пациентка отрицает. В 2014 году был установлен перелом шейки левого бедра (как результат падения с малой высоты), по поводу чего она была оперирована в травматологической клинике. Было выполнено протезирование левого тазобедренного сустава. Восстановление после операции проходило очень тяжело. Пациентка считает, что полного восстановления не наступило. Длительное время страдает мочекаменной болезнью, наблюдается у уролога. С 09.12.2014 г. по 26.01.2015 г. находилась на лечении в ревматологическом отделении ЯОКБ с диагнозом «Полиартроз с преимущественным поражением коленных, тазобедренных суставов. Синозит коленных суставов, рецидивирующее течение. ФНСIII. ФКII. Системный выраженный идиопатический остеопороз с компрессионным переломом ThXI–XII. Распространенный остеохондроз позвоночника. Сопутствующий: мочекаменная болезнь. Аномалия развития почек: удвоение правой почки. Хронический вторичный пиелонефрит, обострение. Симптоматическая артериальная гипертензия. Диффузное увеличение щитовидной железы I степени. Эутиреоз. Хронический эрозивный гастрит, обострение. Хронический дуоденит, обострение. Хроническая железodefицитная анемия. Состояние после надвлагалищной ампутации матки без придатков от 02.2014 г.».

Во время нахождения в ревматологическом отделении пациентка получала симптоматическое лечение, направленное на нормализацию метаболизма, повышение содержания уровня эритроцитов и гемоглобина. При лабораторном исследовании: уровень общего кальция в сыворотке крови составлял 2,1 ммоль/л (норма 2,25-2,67 ммоль/л), уровень

фосфора – 0,92 ммоль/л (норма 0,87-1,45 ммоль/л). При рентгенографии стоп (17.12.2014) установлен остеопороз зернистого характера, нечеткость и неровность контуров головок IV, V плюсневых костей справа, III – V слева и оснований I – V плюсневых костей с обеих сторон, сужение суставных щелей и узурация в I – плюснево – плюснево – фаланговых суставах слева. На РКТ Th9 – L1 (24.12.2015) клиновидные переломы, деформация тел Th11–12 позвонков вследствие резко выраженного остеопороза, остеохондроза и дегенеративно–дистрофических процессов. Вторичный спондилоартроз. На РКТ коленных суставов (14.01.2015) в латеральном надмышелке левой бедренной кости округлое образование с четкими, ровными контурами 16x18x9 мм пониженной плотности, полостной структуры с внутренним содержимым, по плотности близкое к жиру. В латеральном надмышелке правой бедренной кости - подобное образование, но менее интенсивной плотности и размера. Вторичный артроз коленных суставов с остеопорозом. Заключение: изолированные кисты латеральных надмышелков обеих бедренных костей. Рентгенография органов грудной клетки – без патологии. Пациентка консультирована эндокринологом, поставлен диагноз «Диффузное увеличение щитовидной железы I ст. Эутиреоз». При выписке из ЯОКБ сохранялись боли в коленных и тазобедренных суставах, грудном и поясничном отделе позвоночника. Больная признана стойко нетрудоспособной, нарушена способность к самообслуживанию, пациентка нуждалась в постороннем уходе. В начале мая 2016 года у больной произошел повторный перелом шейки левого бедра, по поводу чего с 05.05.2016 г. по 27.07.2016 г. она находилась на лечении в травматологической клинике с диагнозом «Патологический перелом шейки левого бедра, перипротезный патологический перелом левого бедра III типа». При УЗИ органов шеи (13.05.2016) щитовидная железа увеличена в объеме за счет левой доли, в которой на границе с перешейком выявлен узел размером 49 x 31 мм, с интранодулярным кровотоком, мозаичного строения, с единичными кальцинатами в капсуле. Заключение УЗИ: «Загрудинный зоб больших размеров». Во время пребывания в стационаре при обследовании выявлен уровень общего кальция 3,14 ммоль/л (норма 2,25-2,67 ммоль/л) и ПТГ – 466,2 пг/мл (норма 10-75 пг/мл). Больная консультирована ревматологом, поставлен диагноз «Вторичный системный остеопороз с множественными переломами. Вторичный гиперпаратиреоз?». Пациентке рекомендовано дальнейшее лечение в условиях эндокринологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ярославля.

На момент поступления в эндокринологическое отделение (10.08.2016) состояние пациентки расценено как относительно удовлетворительное. При осмотре обращает на себя внимание вынужденное положение, причиной чего, по-видимому, являлся перелом шейки левого бедра, умеренная пастозность левой ноги. При пальпации щитовидная железа

расположена типично, увеличена незначительно, подвижная при глотании. При пальпации щитовидная железа плотная, неровная, бугристая. По остальным органам и системам при осмотре патологии не выявлено.

При оценке данных дополнительных методов исследований было установлено, что у пациентки имеется анемия (в общем анализе крови эритроциты –  $3,16 \times 10^{12}$ ; гемоглобин – 94 г/л). При биохимическом исследовании крови выявлен повышенный уровень общего и ионизированного кальция, сниженный уровень фосфора: Са общий – 2,8 ммоль/л (норма 2,25-2,67 ммоль/л), Са ионизированный – 2,0 ммоль/л (норма 1,13-1,32 ммоль/л), фосфор – 0,64 ммоль/л (норма 0,97-1,45 ммоль/л). Уровень паратиреоидного гормона в крови составлял 2849 пг/мл (норма 10-75 пг/мл). При амбулаторном УЗИ органов шеи, выполненном до госпитализации (28.07.2016), случайно выявлено образование, прилежащее к нижнему полюсу левой доли щитовидной железы, неоднородное, средней эхогенности 28x35x37 мм, с элементами кальцификации и жидкостной полостью 6x10x20 мм с кровотоком средней интенсивности. Увеличения лимфатических узлов шеи (паратрахеальных и по ходу сосудистых пучков шеи) и надключичных областей не выявлено. С учетом клинических проявлений образование расценено как «Аденома левой нижней околощитовидной железы в ортотопическом положении». 01.08.2016 г. амбулаторно была выполнена сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ щитовидной и околощитовидных желез. По данным исследования обнаружено накопление радиофармпрепарата в области уровня рукоятки грудины слева, предположительно за пищеводом, не исключалось новообразование околощитовидной железы. 03.08.2016 г. выполнена пункционная биопсия образования под контролем УЗИ. Результат цитологического исследования: «В полученном материале картина папиллярного рака щитовидной железы?». С предварительным диагнозом «Первичный гиперпаратиреоз. Подозрение на аденому левой нижней околощитовидной железы. Подозрение на рак щитовидной железы» пациентка переведена в хирургическое отделение для планового оперативного лечения. Операция выполнена 11.08.2016 года под интубационным наркозом. На операции: разрез Кохера в яремной вырезке длиной 6 см. После перевязки подкожных вен и разведения коротких мышц шеи выполнена ревизия. При осмотре левая доля щитовидной железы – 5,0x2,0x1,5 см, правая доля – 5,0x2,0x1,5 см. Обе доли мягкие, подвижные, пальпаторно и визуально узлы в ткани щитовидной железы не определяются. На 1 см ниже левой доли щитовидной железы на боковой поверхности трахеи обнаружено образование до 4 см в диаметре, серого цвета, плотное, неподвижное, фиксированное, плотно примыкающее к трахее, но без признаков инвазивного роста. Опухоль дорзально доходит до позвоночника на уровне С IV, оттесняя пищевод кзади и медиально, за трахею. Лимфатические узлы в паратрахеальной клетчатке не изменены. Имеются умеренные фиброзные

соединительнотканые изменения окружающей клетчатки. Тупым и острым путем опухоль этапно выделена из окружающих тканей и удалена с окружающей клетчаткой одним блоком. При дальнейшей ревизии на задней поверхности левой доли щитовидной железы у верхнего полюса обнаружена неизменная околощитовидная железа желтого цвета размерами 3x5 мм, при ревизии нижнего полюса правой доли также обнаружена неизменная околощитовидная железа размерами 3x5 мм. Рана ушита послойно. Оставлен перчаточный дренаж для оценки гемостаза. Макроскопически препарат представляет собой опухоль до 4 см в диаметре, плотная, на разрезе опухоль в выраженной капсуле, ткань грязно-серого цвета, неоднородная, с более плотными участками и кистозной полостью до 1,5 см в диаметре. Диагноз после операции: «Аденома (рак?) околощитовидной железы. Первичный гиперпаратиреоз. Фиброзно-кистозный остеоит (болезнь Реклингхаузена, паратиреоидная остеодистрофия)». Результат патоморфологического (гистологического) исследования: «Атипичная аденома околощитовидной железы с явлениями малигнизации (рак околощитовидной железы)». Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Швы были сняты на 5-е сутки после операции. При контрольном УЗИ – признаков гематомы или серомы в зоне операции не выявлено. Движения голосовых связок в полном объеме, симметричные, синхронные. На 13-е сутки после операции (24.08.2016) пациентка была выписана из стационара со снятыми швами.

В последующем пациентка отмечала некоторое улучшение самочувствия, значительно уменьшились боли и тугоподвижность в суставах и костях. Через месяц (12.09.2016) при обследовании установлено значительное снижение уровня паратгормона до 105 пг/мл (норма 10-75 пг/мл) и ионизированного кальция до 1,07 ммоль/л (норма 1,13-1,32 ммоль/л), улучшение минерализации костей. Вместе с тем полного восстановления опорной функции нижних конечностей за этот период добиться не удалось, больная передвигалась лишь на костылях и в каталке.

Следующий контроль пациентки был проведен через 6 месяцев после операции. Пациентка отмечала значительное улучшение самочувствия. Боли в суставах в покое отсутствуют, при движении - незначительные. Отеки нижних конечностей значительно уменьшились. Опорная функция нижних конечностей частично восстановилась, больная отказалась от костылей, ходит с палочкой. При обследовании (15.02.2017) установлено нормальное содержание паратгормона - 65 пг/мл (норма 10-75 пг/мл) и ионизированного кальция (Ca<sup>++</sup>) – 1,17 ммоль/л (норма 1,13-1,32 ммоль/л), улучшение минерализации костей по данным остеоденситометрии. При УЗИ органов шеи (18.02.2017) – щитовидная железа в размерах не увеличена, очаговые образования в ней отсутствуют. В зоне операции патологические объемные образования не определяются. В последующем пациентка сменила

место жительства и в связи с переездом в другой отдаленный регион страны перестала наблюдаться.

Представлен анализ наблюдения (истории болезни) пациентки с редкой патологией - раком околощитовидной железы. Несмотря на типичную клиническую картину (при ретроспективной оценке), больная прошла долгий путь от амбулаторного наблюдения у уролога и хирурга до неэффективного многократного лечения в травматологическом стационаре и ревматологическом отделении. Только через два года после манифестации заболевания она была госпитализирована по профилю - в эндокринологическое отделение. Диагноз «Первичный гиперпаратиреоз» установлен в крайне поздние сроки, через 2 года после развития значимых нарушений опорно-двигательного аппарата (паратиреоидной остеодистрофии). Такая длительная диагностика в первую очередь свидетельствует о неполном понимании данной проблемы и незнании патологии врачами смежных специальностей, таких как ревматология, травматология, функциональная диагностика. В описанном случае патологию околощитовидной железы можно было бы выявить в более ранние сроки, тем самым избежав описанных повреждений костей: позвоночника, бедренных костей, тазобедренных и коленных суставов. Симптомы мочекаменной болезни, хронической анемии, гастрита, которые имелись у пациентки на протяжении многих лет, скорее всего, также были проявлением гиперпаратиреоза [11]. Более внимательное и тщательное обследование и его анализ могли помочь в постановке верного клинического диагноза еще в 2016 году. Методы сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ и УЗИ помогли выявить локализацию опухоли левой нижней околощитовидной железы, но оказались малоинформативными в верификации аденомы или рака ОЩЖ. Выполнение пункционной биопсии не позволило установить верный диагноз, а частично ввело в заблуждение. Истинная морфологическая структура опухоли была выявлена только на операции и при патоморфологическом исследовании.

**Заключение.** Рак околощитовидных желез является редким заболеванием. Недостаточная информированность врачей смежных специальностей о возможности развития рака ОЩЖ не позволяет ставить правильный диагноз на начальном этапе. В выявлении рака ОЩЖ основную роль играют лабораторные методы (определение уровня ионизированного кальция и паратгормона) и методы лучевой диагностики (УЗИ околощитовидной железы, ОФЭКТ и сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ).

### Список литературы

1. 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. DOI: 10.14341/serg20173136-145.
2. Котова И.В., Воронкова И.А., Казанцева И.А. Рак околощитовидной железы, развившийся на фоне рецидива вторичного гиперпаратиреоза // Альманах клинической медицины. 2016. № 44 (4). С. 540-543. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-540-543.
  3. Duan K., Mete O. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. *Turk Patoloji Derg.* 2015. Vol. 31 (1). P. 80-97. DOI: 10.5146/tjpath.2015.01316.
  4. Betea D., Potorac I., Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015. Vol. 76 (2). P. 169-177. DOI: 10.1016/j.ando.2015.03.003.
  5. Оралов Д., Гансбургский А.Н., Александров Ю.К. Морфо-функциональные особенности аденом околощитовидных желез. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2012. 83 p.
  6. Чернышев В.А., Хамидуллин Р.Г., Рудык А.Н., Бусыгин М.А., Косова А.Л., Усманова Г.А. Опухоли околощитовидных желез в онкологической клинике // Поволжский онкологический вестник. 2017. № 4 (31). С. 67-77.
  7. Novosel T., Podzimek J. Parathyroid carcinoma: a rare and aggressive tumor. *HNO.* 2021. Jan 18. DOI: 10.1007/s00106-020-00986-y.
  8. Лапшина А.М., Воронкова И.А., Абросимов А.Ю., Молчков Р.В., Бельцевич Д.Г., Воскобойников В.В. Рак околощитовидной железы: случай из практики // Проблемы Эндокринологии. 2014. Vol. 60 (5). P. 26-28. DOI: 10.14341/probl201460526-28.
  9. Quaglino F., Manfrino L., Cestino L., Giusti M., Mazza E., Piovesan A., Palestini N., Lauro C., Castellano E. Parathyroid Carcinoma: An Up-to-Date Retrospective Multicentric Analysis. *Int J. Endocrinol.* 2020. Vol. 6. P. 7048185. DOI: 10.1155/2020/7048185.
  10. Ferraro V., Sgaramella L.I., Di Meo G., Prete F.P., Logoluso F., Minerva F., Noviello M., Renzulli G., Gurrado A., Testini M. Current concepts in parathyroid carcinoma: a single Centre experience. *BMC Endocr Disord.* 2019. Vol. 19 (1). P. 46. DOI: 10.1186/s12902-019-0368-1.
  11. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Первичный гиперпаратиреоз: клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr88.pdf> (дата обращения: 15.02.2021).