

Abstract

Romanjuk A.M., Moskalenko R.A.,
Rieznik A, V.,* Gapchenko A. V.
Sumy State University,
2 Rymskogo-Korsakova St., Sumy,
40007, Ukraine

CALCIFICATION OF THE THYROID GLAND: SPREAD, PATHOLOGY, OCCURRENCE MECHANISMS AND DIAGNOSTIC VALUE (REVIEW)

Resume. In thyroid gland calcifications are found in benign as well as in malignant pathology, which are diagnosed by ultrasound investigation of the organ. The resulting diagnostic information about calcified objects in the thyroid gland are missed often by physicians or they have minimal clinical significance (Khoo M.L. et al, 2002).

The aim of the work is to analyze the scientific literature data for establishing the spread, mechanisms of origin and diagnostic value of pathological biomineralization in the thyroid gland.

The patient's age, sex, size and histological tumor affiliation, the presence of metastatic affection outside the thyroid gland, lymph node status are the significant markers for prognosis in patients with thyroid cancer (TC) (Bai Y. et al, 2008). Calcification is detected the most often by papillary thyroid carcinoma (PTC) among all thyroid diseases. However, the clinical value of calcification, including the clinical manifestations' correlation, the impact on patient's survival and molecular mechanisms, which are responsible for tumor tissue calcification, are unidentified. Thyroid calcifications were divided psammoma bodies (PBs), stromal calcification and bone tissue formation (ossification), in the works of Bai Y., et al, (2009), based on clinical pathological features of biomineralization. Most of authors consider the PBs presence as diagnostic feature of PTC. PBs are characterized as spherical calcified foci, that are constructed by concentric plates (LiVolsi V. et al., 2004, Johanessen J.V. et al., 1980). There are different views about the origin of PBs. Johanessen J.V. et al., (1980) consider PBs as a result of dystrophic tumor thrombuses' calcification in the lymphatic and blood vessels' lumen. According to the views of other authors PBs are formed by the intracellular calcifications in viable cells as the nidus. Cell degeneration and necrosis, which lead to the disappearance of tumor cells, are found only around the PBs, but not around predecessors. Based on these facts, the authors present the PBs as an active biological process, that leads to the death of tumor cells and prevents their growth and spread (Das D.K, 2009). There is also an original hypothesis of the PBs origin in the tumors of thyroid gland and ovaries, in which the participation of gram-negative nanobacterium (Chlamidia) in the biomineralization process are proved, these bacteriums are capable for calcium precipitation (Hudelist G. et al., 2004). Ossification or bone formation were found in the cases, in which bone matrix and osteocytes were identified (Bai Y. et al, 2008). All calcifications, that didn't approach to the definitions of PBs and ossification, were considered as stromal calcification, including also psammoma like calcifications - round without a layered structure but

with uneven borders. Stromal calcification is caused by calcium phosphate deposition in fibrous stroma. Bone formation proteins (bone morphogenetic protein - BMP) 1, 2, 4, 9 and 11, osteopontin, ALK1, TGF- β 1 take part in pathological processes of thyroid gland biomineralization at the molecular level.

Thus, signs of pathological biomineralization (calcification) may be an important differential diagnostic criteria of thyroid gland tumors as during ultrasound, and pathohistological study. This touches on especially patients with solitary calcified node, calcification of neck lymph nodes, microcalcifications in older patients (over 45 years) and coarse node calcification. Pathologists should pay particular attention to the PBs in the thyroid gland, which are not associated with tumor pathology, because it may be a sign of hidden PTC (microcarcinoma) or metastasis from the opposite gland lobe.

Key words: thyroid gland, calcification, psammoma bodies, ossification, diagnostic

Corresponding author: *hirurg911@yandex.ru

Резюме

Романюк А.М., Москаленко Р.А.,
Рєзнік А.В., Гапченко А.В.
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, Суми, 40007, Україна

КАЛЬЦИФІКАЦІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: ПОШИРЕННЯ, ПАТОЛОГІЯ, МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ ТА ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. У щитоподібній залозі (ЩЗ) кальцифікати зустрічаються як при доброякісній, так і за умов злоякісної її патології. Отримана діагностична інформація про кальцифіковані об'єкти у ЩЗ часто не береться до уваги клініцистами або їй надається мінімальне клінічне значення (Khuo M.L. et al, 2002).

Метою роботи є проведення аналізу даних наукової літератури для встановлення поширення, механізмів виникнення та діагностичне значення патологічної біомінералізації у щитоподібній залозі.

Вік пацієнта, стать, розмір та гістологічна належність пухлини, наявність метастатичного ураження поза ЩЗ, стан лімфатичних вузлів є значимими маркерами для прогнозу у пацієнтів з раком ЩЗ (РЩЗ) (Bai Y. et al, 2008). Серед усіх захворювань ЩЗ найбільш часто кальцифікація виявляється при папілярному раку щитоподібної залози (ПРЩЗ). Однак, клінічне значення кальцифікації, включаючи співвідношення клінічних проявів, вплив на виживання пацієнта та молекулярні механізми, які відповідають за кальцифікацію тканини пухлини, залишається невстановленим. Грунтуючись на клінічних особливостях патологічної біомінералізації, Bai Y., et al., (2009) кальцифікати ЩЗ поділили на псаммомні тільки (ПТ), стромальну кальцифікацію та ектопічне формування кісткової тканини (осифікацію). Присутність ПТ більшість авторів вважає діагностичним критерієм ПРЩЗ. ПТ характеризується як сферичні кальцифіковані осередки побудовані з концентричних пластинок (LiVolsi V. et al., 2004, Johanessen J.V. et al., 1980). Осифікація або формування кістки, фіксувалася у випадках, коли ідентифікувався кістковий матрикс та остеоцити (Bai Y. et al., 2009). Всі кальцифікати, які не підходили під визначення ПТ та осифікації, вважалися стромальною

кальцифікацією, включаючи також псаммомоподібні кальцифікати – округлі без пошарової структури та пошаровані, але з нерівними краями. Стромальна кальцифікація виникає внаслідок відкладення депозитів фосфату кальцію у фіброзну строму. У процесах патологічної біомінералізації ЩЗ на молекулярному рівні беруть участь кісткоутворювальні білки (bone morphogenetic protein - BMP) 1, 2, 4, 9 та 11, остеопонтин, АЛК1, TGF- β 1.

Таким чином, ознаки патологічної біомінералізації (кальцифікації) можуть бути важливим диференційно-діагностичним критерієм пухлин ЩЗ як при ультразвуковому дослідженні, так і при патогістологічному дослідженні. Це особливо стосується пацієнтів з солітарним кальцифікованим вузлом, кальцифікацією лімфатичних вузлів шиї, мікрокальцинатами у пацієнтів старшого віку (більше 45 років) та грубою кальцифікацією вузлів. Особливу увагу патологам необхідно звернути на псаммомні тільця ЩЗ не пов'язані з пухлинною патологією, так як це може бути ознакою прихованого ПРЦЗ (мікрокарцинома) або метастазу з протилежної частки залози.

Ключові слова: щитоподібна залоза, кальцифікація, псаммомні тільця, осифікація, діагностика.

Резюме

Романюк А.М., Москаленко Р.А., Резнік А.В., Гапченко А.В.

Сумський державний університет, ул. Римського-Корсакова, 2,
Сумы, 40007, Україна

КАЛЬЦИФИКАЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РАСПРОСТРАНЕНИЕ, ПАТОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. В щитовидной железе (ЩЖ) кальцификаты встречаются как при доброкачественной, так и при злокачественной патологии, часто диагностируются при ультразвуковом исследовании органа. Полученная диагностическая информация о кальцифицированных объектах в ЩЖ часто пропускается клиницистами или ей уделяется минимальное клиническое значение (Khuo M.L. et al, 2002).

Целью работы является проведение анализа данных научной литературы для установления распространения, механизмов возникновения и диагностическое значение патологической биоминерализации в щитовидной железе.

Возраст пациента, пол, размер и гистологическая принадлежность опухоли, наличие метастатического поражения вне щитовидной железы, состояние лимфатических узлов являются значимыми маркерами для прогноза у пациентов с раком щитовидной железы (РЩЖ) (Bai Y. et al, 2008). Среди всех заболеваний щитовидной железы наиболее часто кальцификация наблюдается при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЦЗ). Однако, клиническое значение кальцификации, включая соотношение клинических проявлений, влияние на выживание пациента и молекулярные механизмы, отвечающие за кальцификацию ткани опухоли, остаются неустановленными. Основываясь на клинических особенностях патологической биоминерализации, в работе Bai Y., et al, (2009), кальцификаты ЩЖ были разделены на псаммомные тельца, стромальную кальцификацию и формирование костной ткани (осификация).

Присутствие псаммомных телец (ПТ) большинство авторов считает диагностическим критерием ПРЩЗ. ПТ характеризуется как сферические кальцифицированные образования, построенные из концентрических пластинок (LiVolsi V. et al., 2004, Johannesen J.V. et al., 1980). Оссификация или формирование кости, фиксировалась в случаях, когда идентифицировался костный матрикс и остециты (Bai Y. et al., 2009). Все кальцификаты, которые не подходили под определение ПТ и оссификации, считались стромальной кальцификацией, включая также псаммомоподобные кальцификаты - округлые без послойной структуры и слоистые, но с неровными краями. Стромальная кальцификация возникает вследствие отложения депозитов фосфата кальция в фиброзную строму. В процессах патологической биоминерализации ЩЖ на молекулярном уровне участвуют костеобразующие белки (bone morphogenetic protein - BMP) 1, 2, 4, 9 и 11, остеопонтин, ALK1, TGF- β 1.

Таким образом, признаки патологической биоминерализации (кальцификации) могут быть важным дифференциально-диагностическим критерием опухолей щитовидной железы как при ультразвуковом, так и при патогистологическом исследовании. Это особенно касается пациентов с солитарными кальцифицированными узлами, кальцификацией лимфатических узлов шеи, микрокальцинатами у пациентов старшего возраста (более 45 лет) и грубой кальцификацией узлов. Особое внимание патологам необходимо обратить на псаммомные тельца ЩЖ, не связанные с опухолевой патологией, так как это может быть признаком скрытого ПРЩЗ (микрокарциномы) или метастаза с противоположной доли железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, кальцификация, псаммомные тельца, оссификация, диагностика.

Автор, відповідальний за листування: * hirurg911@yandex.ru

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) характеризуються надзвичайним поширенням серед населення і залежать від стану навколишнього середовища – забруднення полутантами, радіонуклідами, йододефіциту, тощо. Наприклад, зобом і пов'язаними з ним захворюваннями страждають не менше 200 млн. людей, що обумовлює великі медичні та медико-соціальні проблеми. За сумарною частотою у популяції захворювання ЩЗ виходять на перше місце серед ендокринної патології та зумовлюють клінічні прояви багатьох синдромів та важких розладів, в т.ч. серцево-судинних порушень [1].

У ЩЗ кальцифікати зустрічаються як при доброякісній, так і за умов злоякісної її патології. Отримана діагностична інформація про кальцифіковані об'єкти у ЩЗ часто пропускається клініцистами або їй надається мінімальне клінічне значення [2]. Проте існує багато повідомлень про високий ризик поєднання процесів біомінералізації (кальцифікації) з злоякісними

пухлинами. Ризик виявлення злоякісної пухлини ЩЗ значно зростає у солітарних вузлах [2]. У жителів США пальповані вузли ЩЗ виявляються у 4-7% населення [3]. Поширеність вузлів, які випадково виявляються при аутопсії або ультразвуковому дослідженні (УЗД), у людей, які ніколи не страждали на захворювання ЩЗ, досягає 20-65%. Вузли ЩЗ частіше виявляються у жінок, співвідношення жінок та чоловіків, за різними оцінками, коливається від 1,2:1 до 4,3:1 і з віком збільшується [4, 5, 6].

Оскільки вірогідність злоякісної пухлини існує, деякі клініцисти, особливо хірурги, рекомендують видаляти всі вузли без виключення. Інші, наприклад ендокринологи, вважають за краще запобігати непотрібним операціям. Тому питання про ведення і лікування таких хворих є дискусійним.

Метою роботи є проведення аналізу даних наукової літератури для встановлення поширення, механізмів виникнення та діагностичне значення патологічної біомінералізації у щитоподібній залозі.

Розрізняють різний ступінь ризику асоціації біомінеральних утворень ЩЗ з розвитком злоякісних пухлин у залежності від розмірів кальцифікатів. За даними тиреоїдної ультрасонографії процеси біомінералізації розділяють на макро- мікрокальцифікацію [7]. В окремих роботах, окрім двох зазначених видів кальцифікації, що виявляються при УЗД, виділяють ще ободову або кільцеву кальцифікацію [8]. Межа між мікро- та макрокальцифікацією на УЗ-дослідженні дорівнює 2 мм: об'єкт розміром ≤ 2 мм вважається мікрокальцифікатом, >2 мм – макрокальцифікатом [9]. У багатьох дослідженнях отримані результати про достовірну кореляцію мікрокальцифікатів з високим ризиком малігнізації, проте зв'язок макрокальцифікатів з раком ЩЗ залишається нез'ясованим. Біомінералізовані вузли ЩЗ з макрокальцифікацією у роботі Lee J. та співавт. (2013) поділені на 4 групи: гладенька повна кальцифікація (за типом яйцевої шкаралупки), гладенька часткова кальцифікація, нерівномірна кальцифікація та вузлова кальцифікація [4]. Часто кальцифікація вузлів зустрічається при багатовузловому зобі з кістозним переродженням, особливо якщо захворювання має тривалий перебіг. Діагностичну цінність тиреоїдних вузлів з макрокальцифікацією рекомендується визначати за допомогою цитологічного дослідження [5].

У дослідженні Wu et al. (2012), серед 383 пацієнтів з вузловою патологією ЩЗ на передопераційній комп'ютерній томографії у 135 хворих (35,2%) виявили ознаки кальцифікації залози. Після оперативних втручань шляхом гістологічної верифікації було встановлено, що частота виявлення злоякісних пухлин серед кальцифікованих вузлів була достовірно вищою, ніж некальцифікованих (48% проти 20%). Рак ЩЗ асоціювався з різними типами кальцифікації вузла з різною частотою: 22% вузлів з периферичною біомінералізацією, 21% випадків – з грубою мінералізацією, 58% вузлів з простою точковою кальцифікацією, 79% випадків – з множинною точковою кальцифікацією. У пацієнтів з солітарним кальцифікованим вузлом в 83% виявляли РЩЗ [6].

У роботі Gungor B et al. (2012) досліджували зв'язки між кальцифікацією та злоякісними

пухлинами ЩЗ шляхом порівняння результатів доопераційного УЗ-дослідження та гістопатологічного дослідження після тиреоїдектомії серед 169 пацієнтів. Ознаки патологічної біомінералізації були виявлені 32,54% (55 випадків). Відсоток злоякісної патології серед пацієнтів з кальцифікацією становив 30,91% (29 пацієнтів). Таким чином, показник пацієнтів із злоякісними пухлинами і кальцифікацією становив 58,62% (17/29), а показник пацієнтів із злоякісними пухлинами, але без ознак кальцифікації відповідно становив 10,52% (12/114), що статистично достовірно ($p < 0,001$) показувало зв'язок між кальцифікацією та ризиком виникнення злоякісних пухлин ЩЗ [10].

Вивчався також зв'язок між ультрасонографічними ознаками кальцифікації вузлів ЩЗ і результатами гістологічних досліджень [11]. Всього було досліджено 1431 вузол ЩЗ від 1078 пацієнтів, яким спочатку було виконано УЗ-дослідження, після чого була виконана тиреоїдектомія. За результатами УЗД у 38,6% вузлів (552 вузли) було виявлено ознаки біомінералізації, які були поділені на наступні типи: мікрокальцифікати, кільцеподібна периферична кальцифікація, півмісяцеподібна кальцифікація, груба внутрішньовузлова кальцифікація та точкова кальцифікація. За результатами гістологічного дослідження в 91,1% вузлів виявлено злоякісні пухлини і в 8,9% (126 вузлів) виявлена доброякісна патологія. Серед злоякісних пухлин частота кальцифікації сягала 40,2% (524 випадки), найпоширенішим типом кальцифікації були мікрокальцинати (42,9%), найменш поширеним типом – кільцева периферична кальцифікація (5,9%). У ході дослідження виявилось, що з усіх типів кальцифікації статистично достовірний зв'язок із злоякісними пухлинами мали мікрокальцифікація та груба внутрішньовузлова кальцифікація [11]. Сильний достовірний зв'язок мікрокальцифікатів та злоякісних пухлин ЩЗ (особливо мікропапілярної карциноми) підтверджується також у роботі Shi C et al (2012), специфічність мікрокальцифікатів досягає 96,5% [9]. Частота мікрокальцифікатів значно зростає у групі пацієнтів старше 45 років. У цьому дослідженні також було виявлено 12 випадків кальцифікації лімфатичних вузлів шиї. У всіх зразках гістологічно було встановлено метастази ПРЩЗ [9]. Подібні результати також зустрічаються в інших роботах [12, 13].

Злоякісні епітеліальні пухлини ЩЗ складають 1% від усіх злоякісних новоутворень, але є

найбільш розповсюдженими пухлинами органів ендокринної системи [1]. Відомо, що папілярний рак ЩЗ є однією з найпоширеніших форм диференційованого раку ЩЗ [14]. У структурі злоякісних пухлин ЩЗ папілярний рак (ПРЩЗ) складає 70% і його частка у структурі захворюваності останніми десятиріччями зростає у всьому світі [15]. Незважаючи на доволі сприятливий прогноз ПРЩЗ, близько 10% пацієнтів помирають від цього захворювання, а у 5-20% випадків виникають рецидиви [7]. Загальне виживання для більшості хворих зі злоякісними пухлинами ЩЗ залежить багато в чому від швидкості і точності встановлення правильного діагнозу та гістологічного типу пухлини.

Наразі актуальною є проблема диференційної діагностики злоякісних пухлин ЩЗ з проявами патологічної кальцифікації [7, 9, 10]. У зв'язку з цим, вивчення морфологічних особливостей патологічної біомінералізації при захворюваннях ЩЗ представлятиме практичний інтерес для клініцистів.

Вік пацієнта, стать, розмір та гістологічна належність пухлини, наявність метастатичного ураження поза ЩЗ, стан лімфатичних вузлів є значимими маркерами для прогнозу у пацієнтів з ПРЩЗ [15]. Однак значення патологічної біомінералізації (кальцифікації) як гістологічної ознаки ПРЩЗ нехтується патологами та клініцистами. УЗД ЩЗ широко використовується для виявлення кальцифікатів під час передопераційної підготовки пацієнтів з вузлами ЩЗ [16]. Ознаки патологічної біомінералізації присутні як у доброякісних, так і в злоякісних захворюваннях ЩЗ. В окремих дослідженнях вказується на асоціацію раку ЩЗ і кальцифікації [16, 17, 18].

Серед усіх захворювань ЩЗ найбільш часто кальцифікація виявляється при ПРЩЗ. Однак, клінічне значення кальцифікації, включаючи співвідношення клінічних проявів, вплив на виживання пацієнта та молекулярні механізми, які відповідають за кальцифікацію тканини пухлини, залишається невстановленим. Грунтуючись на клінічних особливостях патологічної біомінералізації, у роботі Bai Y., et al, (2009), кальцифікати ЩЗ були поділені на псаммомні тільця, стромальну кальцифікацію та формування кісткової тканини (осифікацію) [7].

Псаммомні тільця (ПТ) характеризуються як сферичні кальцифіковані осередки, побудовані з концентричних пластинок [19, 20]. Присутність ПТ більшість авторів вважає діагностичним

критерієм ПРЩЗ, але повідомляється також про випадки їх виявлення при інших типах РЩЗ [21]. У роботі J. Hunt and E.L.Barns (2003) вивчалися 29 випадків не асоційованих з пухлинами ПТ, виявлених у ЩЗ та перитиреоїдальних лімфовузлах. За детального клінічного та гістологічного дослідження тканини обох часток ЩЗ було встановлено наявність карцином в 27 випадках з 29: в 25 хворих виявлено різні типи ПРЩЗ та у 2 пацієнтів карциному з клітин Гюртле. Важливо наголосити, що в 15 випадках ПТ виявлялися у протилежній частці ЩЗ, що утруднювало виявлення основної пухлини [22].

ПТ зазвичай знаходяться всередині стромі ракових сосочків ПРЩЗ. У випадках, коли ПТ виявляються у ЩЗ поза пухлиною, їх можна знайти в міжфолікулярній та міжчасточковій стромі, так як там знаходяться кровоносні та лімфатичні судини [22]. Окрім ЩЗ, ПТ спостерігаються в менінгіомах, папілярних серозних цистаденокарциномах яєчника, і рідше – в інших пухлинних і не пухлинних захворюваннях [23].

Про походження ПТ існують різні погляди. Наприклад, Johannessen J.V et al. (1980) ПТ вважають результатом дистрофічного звапнення пухлинних тромбів у просвіті лімфатичних та кровоносних судин. Ультроструктурні дослідження ПРЩЗ показують потовщення базальної мембрани судин пухлинних сосочків з тромбозом, кальцифікацією і некрозом пухлинних клітин, що призводить до формування ПТ [20]. За поглядами інших авторів ПТ формуються як внутрішньоклітинні кальцифікати в життєздатних клітинах, які розташовані вогнищево [7]. Дослідження серозних цистаденокарцином яєчника та менінгіом показало, що продукція колагену пухлинними клітинами і наступна кальцифікація є відповіддю на формування ПТ [23]. Про можливе існування попередників ПТ повідомлялося для менінгіом та ПРЩЗ, вони описувалися у вигляді позаклітинних великих і малих гіалінових глобул, коротких гіалінових циліндрів, які оточені диференційованими пухлинними клітинами або у вигляді невеликої кількості внутрішньо цитоплазматичних тілець (включень), виділених з інтактних пухлинних клітин [23]. Також було виявлено численні позаклітинні еозинофільні відкладення, які відповідали некальцифікованим псаммомним тільцям, при низькодиференційованій аденокарциномі підшлункової залози [24]. Клітинна дегенерація і некроз, які призводять до зникнення пухлинних

клітин, виявляються тільки навколо ПТ, але не навколо попередників. Базуючись на зазначених фактах, автори представляють ПТ як активний біологічний процес, який призводить до загибелі пухлинних клітин і попереджує їх ріст та поширення [23].

Найбільш поширена загальноприйнята думка, що ПТ у ПРЦЗ пов'язані з пухлинними клітинами всередині лімфатичних судин або пухлинної строми [19]. Також існує оригінальна гіпотеза походження ПТ в пухлинах ЩЗ та яєчниках, в якій доводиться участь у процесах біомінералізації грам-негативних нанобактерій (*Chlamidia*), які здатні преципітувати (осаджувати) солі кальцію [25]. У поодиноких дослідженнях повідомляється про асоціацію ПТ з доброякісними гранулематозними реакціями на сторонні тіла (силікат алюмінію) [26].

Цікавим є дослідження Olivera-Merlin P.S., et al (2012) з приводу хімічного складу псаммомних тілець папілярних пухлин ЩЗ та яєчника, яке було виконане шляхом за допомогою плазмо-емісійної спектрофотометрії виділених з парафінових блоків кальцифікатів. Було встановлено, що ПТ містять у підвищених концентраціях такі неорганічні елементи, як мідь, кадмій, кальцій, залізо, магній та цинк, при чому, статистично достовірної різниці між показниками тканини ЩЗ та яєчників не виявлено [27].

Осифікація або формування кістки фіксувалася у випадках, коли ідентифікувався кістковий матрикс та остецити [7]. Всі кальцифікати, які не підходили під визначення ПТ та осифікації, вважалися стромальною кальцифікацією, включаючи також псаммомоподібні кальцифікати – округлі без пошарової структури та пошаровані, але з нерівними краями. Про механізми реагування на формування ПТ, стромальної кальцифікації та осифікації відомо мало.

Стромальна кальцифікація виникає внаслідок відкладення депозитів фосфату кальцію у фіброзну строму. У дослідженні Bai Y., (2009) 27 з 28 випадків осифікації супроводжувалися стромальною кальцифікацією [7]. Це легко пояснюється тим, що формування кістки відбувається з попередньо існуючого вогнища мінералізації, що призводить до кісткової метаплазії. Вважається, що для початку процесів ектопічного формування кістки та стромальної кальцифікації на молекулярному рівні необхідне залучення сигнального шляху кісткоутворювальних білків (bone morphogenetic protein - BMP). Сімейство кісткоутворювальних білків (BMP)

складається, щонайменше, з 30 молекул, які вперше виділені з демінералізованого кісткового матриксу. Білків BMP 1-7 здатні індукувати ектопічну осифікацію [28].

Про молекулярні основи утворення псаммомних тілець, стромальної кальцифікації та осифікації у ЩЗ відомо відносно небагато. Наприклад, лінія пухлинних клітин карциноми ЩЗ 8505C може продукувати BMP-1 та BMP-2 [29]. BMP-1 або проколаген-С-пепсидаза є ферментом-металопротеїназою, інші кісткоутворювальні білки, такі як BMP 2-7 є білками, подібними до β -трансформуючого фактора росту (TGF- β) [28]. BMP-1 може конвертувати попередники білків, таких як ламінін-5, проколаген, фактори росту і диференціації 8 та 11 і TGF- β 1, в їхні активні форми, що відіграють різнобічні ролі в адгезії клітини та регуляції мінералізації екстрацелюлярного матриксу твердих тканин [30]. BMP-1 також може активувати два інших білки сімейства BMP: BMP-2 та BMP-4, руйнуючи їх антагоніст, хордін [30]. Серед інших кісткоутворювальних білків за умов патології ЩЗ був досліджений BMP-9 [31], який є один з найбільш остеогенних субтипів кісткоутворювальних білків. У процесі дослідження було встановлено, що в умовах осифікації при ПРЦЗ значно посилювалася експресія BMP-9, чого не спостерігалося при відсутності ознак мінералізації тканини [31]. Також повідомляється про зв'язок утворення ПТ з експресією BMP-11 та остеопонтину. Відомо, що зазначені білки продукуються макрофагами [27].

Остеопонтин (OPN) - кислий фосфопротеїн, що експресується у мінералізованих тканинах і інгібує утворення гідроксиапатиту, активує функцію остеокластів [32]. OPN пригнічує кальцифікацію, зв'язуючись з поверхнею кристалів [33]. Він являється прозапальним цитокіном, що підсилює ремоделювання судин і ангиогенез. Таким чином, проангіогенна дія розщепленого OPN полегшує мінералізацію матриксу, а повного фосфорильованого OPN - інгібує його. Також було показано, що OPN входить до складу ниркових каменів і, вірогідно, впливає на їх формування [34, 35].

Окрім білків сімейства BMP, TGF- β , остеопонтину, наявні повідомлення про участь у процесах біомінералізації диференційованих злякисних пухлин ЩЗ таких молекул, як Runx2, CD44v6, остеокальцину [36].

Таким чином, ознаки патологічної біомінералізації (кальцифікації) можуть бути важливим

диференційно-діагностичним критерієм пухлин ЩЗ як при УЗД, так і при патогістологічному дослідженні. Це особливо стосується пацієнтів з солітарним кальцифікованим вузлом, кальцифікацією лімфатичних вузлів шиї, мікрокальцинатами у пацієнтів старшого віку (більше 45 років)

та грубою кальцифікацією вузлів. Особливу увагу патологам необхідно звернути на псаммомні тільця, прямо не пов'язані з пухлинною патологією, так як це може бути ознакою прихованого ПРЩЗ (мікрокарцинома) або метастазу РЩЗ з протилежної частки залози.

References (список літератури)

1. Diseases of the thyroid/ Edited by Lewis E. Braverman. Humana Press, New Jersey. 2000; 432 pp.
2. Khoo M.L., Asa S.L., Witterick I.J., Freeman J.L. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2002; 24:651-655.
3. Mazzaferri E.L. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993; 328:553–559.
4. Lee J., Lee S.Y., Cha S.H., Cho B.S., Kang M.H., Lee O.J. Fine needle aspiration of thyroid nodules with macrocalcification. *Thyroid*. 2013.
5. Lyons R., Waters P.S., Sugrue C., Kerin M.J. An unusual presentation of calcified thyroid gland. *BMJ Case Rep*. 2012. pii: bcr2012007844. Doi:10.1136/bcr-2012-007844.
6. Wu C.W., Dionigi G., Lee K.W., Hsiao P.J., Paul Shin M.C., Tsai K.V., Chiang F.Y. Calcifications in thyroid nodule identified on preoperative computed tomography: patterns and clinical significance. *Surgery*. 2012. Vol. 151, 151(3): 464-70. Doi 10.2016/j.surg.2011.07.032.
7. Bai Y., Zhou G., Nakamura M., Ozaki T., Mori I., Taniguchi E., Miyauchi A., Ito Y., Kakudo K. Survival impact of psammoma bodies, stromal calcifications, and bone formation in papillary thyroid carcinoma. *Modern pathology*. 2009. 22, 887-894.
8. Yoo E.Y., Shin J.H., Ko E.Y., Han B.K. Contribution of the BRAF mutation analysis in calcified thyroid nodules. *Am J Roentgenol*. 2012; 198(4):891-5. doi: 10.2214/AJR.11.6866.
9. Shi C., Li S., Shi T., Liu B., Ding C., Qin H. Correlation between thyroid nodule calcification morphology on ultrasound and thyroid carcinoma. *J Int Med Res*. 2012; 40 (1):350-7.
10. Gungor B., Polat A.C., Polat C., Seren D., Erzurumlu K. Do the calcifications in the thyroid gland predict malignancy? *Bratisl Lek Listy*. 2012; 113 (9):552-5.
11. Kim B.K., Choi Y.S., Kwon H.J., Lee J.S., Heo J.J., Han Y.J., Park Y.H., Kim J.H. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr J*. 2013. 28;60 (2):155-60.
12. Chen G., Zhu X.Q., Zou X., Yao J., Liang J.X., Huang H.B., Li L.T., Lin L.X. Retrospective analysis of thyroid nodules by clinical and pathological characteristics, and ultrasonographically detected calcification correlated to thyroid carcinoma in South China. *Eur Surg Res*. 2009; 42 (3):137-42. doi:10.1159/000196506.
13. Liu H.F., Tang W.S., Yang Z.Y. [Thyroid nodules with calcification and thyroid carcinoma]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2003; 25(5):626-9 [Article in Chinese].
14. Kouvaraki M. A., et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*, 2003, 134.6: 946-954.



15. Bai Y., Kakudo K., Li Y. et al. Subclassification of non-solid-type papillary thyroid carcinoma identification of high-risk group in common type. *Cancer Sci.* 2008; 99:1908-1915.
16. Consorti F., Anello A., Benvenuti C et al. Clinical value of calcifications in thyroid carcinoma and multinodular goiter. *Anticancer Res.* 2003; 23:3089-3092.
17. Seiberling K.A., Dutra J.C., Grant T, et al. Role of intrathyroidal calcifications detected on ultrasound as a marker of malignancy. *Laryngoscope.* 2004; 114:1753-1757.
18. Triggiani V., Guastamacchia E., Licchelli B, et al. Microcalcifications and psammoma bodies in thyroid tumors. *Thyroid.* 2008; 18:1017-1018.
19. LiVolsi V.A., Mazzaferri E.L., Schneider A.B., Albores-Savedra J., Hay I. Papillary carcinoma. In: Delellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. editors. *World Health Organization Classification of tumors, pathology and genetics of tumors of endocrine organs.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2004, p. 57-66.
20. Johannessen J.V., Sobrinho-Simoes M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. *Lab. Invest.* 1980;43:287-96.
21. Park S.H., Suh E.H., Chi J.G. A histopathologic study on 1095 surgically resected thyroid specimens. *Jpn J Clin Oncol.* 1988;18:297-302.
22. Hunt J.L., Barnes E.L. Non-tumor-associated psammoma bodies in the thyroid. *Am J Clin Pathol.* 2003; 119:90-94.
23. Das D.K. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? *Diagn Cytopathol.* 2009. 37 (7):534-41. doi: 10.1002/dc.21081.
24. Schneider N.I., Bauernhofer T., Schollnast H., Ott A., Langner C. Pancreatic adenocarcinoma with multiple eosinophilic extracellular deposits consistent with noncalcified psammoma bodies. *Virchows Arch.* 2011; 459:623-625.
25. Hudelist G., Singer C.F., Kubista E., Manavi M., Mueller R., Pischinger K. et al. Presence of nanobacteria in psammoma bodies of ovarian cancer. Evidence for pathogenetic role in intratumoral biomineralization. *Histopathology.* 2004. 45: 633-7.
26. Li S., Boudousquie A.C., Baloch Z.W., Minda J.M., Gupta P.K. Aluminum silicate – containing psammoma bodies in a cervicovaginal smear (Pap): cytological, ultrastructural, and radiographic microprobe studies. *Diagn. Cytopathol.* 1999. 21: 122-4.
27. Merlin Olivera P.S., del C. Leyva Bohorquez P., Martinez-Cruz R., Canseco S.P., Hernandez P et al. A study on inorganic elements in psammomas from ovarian & thyroid cancer. *Indian J Med Res.* 2012; 135:217-220.
28. Hopkins D.R., Keles S., Greenspan D.S. The bone morphogenetic protein 1 / Tolloid-like metalloproteinases. *Matrix Biol.* 2007; 26:508-523.
29. Hatakeyama S., Gao Y.N., Ohara-Nemoto Y, et al. Expression of bone morphogenetic proteins of human neoplastic epithelial cells. *Biochem Mol Biol Intern.* 1997; 42:497-505.
30. Ge G., Greenspan D.S. BMP1 controls TGF-beta1 activation via cleavage of latent TGF-beta-binding protein. *J Cell Biol.* 2006; 175:111-120.



31. Sung J-Y., Na K.Y., Lee S.K., Jung W.W., Kim Y.W., Park Y.K. ALK-1 and BMP-9 overexpression as a cause of ossifying papillary thyroid carcinoma. *Virchovs Arch.* 2012; 461 (Suppl. 1): S 104.
32. Scatena M., Liaw L., Giachelli C.M. Osteopontin: A multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27:2302–2309.
33. Franzen A., Heinegard D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochemical J.* 1985; 232: 715-24.
34. Giachelli C.M., Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix. Biol.* 2000;19: 615-622.
35. Nemir M., De Vouge M.W., Mukherjee B.B. Normal rat kidney cells secrete both phosphorylated and nonphosphorylated forms of osteopontin showing different physiological properties. *J Biol Chem.* 1989; 25:264(30):18202-8.
36. Gong T., Wang J. [The analysis of the calcification in differentiating malignant thyroid neoplasm and the molecular mechanisms for the formation of the calcification]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2012;26(16):763-6. [Article in Chinese].

(received 04.11.2014, published online 23.12.2014)

(отримано 04.11.2014, опубліковано 23.12.2014)

