

Фрейнд Г.Г., Крючков А.Н., Губанова А.Б.

Дифференциальная диагностика узлового зоба и фолликулярной аденомы щитовидной железы

Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России, кафедра патологической анатомии с биопсийно-секционным курсом, г. Пермь

Freynd G.G., Kruchkov A.N., Gubanova A.B.

Differential diagnostic of thyroid nodule and follicular adenoma of thyroid gland

Резюме

Изучен операционный материал щитовидных желёз 72 больных с солитарной фолликулярной аденомой щитовидной железы, развившейся в интактной железе без фоновых изменений в виде узлового зоба или тиреоидита Хасимото и 27 с узловым зобом. В результате макроскопического и гистологического исследования выявлено, что основными различиями фолликулярных аденом и аденоматоидных узелков при зобе являются размеры тиреоидных фолликулов, высота клеток фолликулярного эпителия, состояние их ядер, площадь стромы, а также характер вторичных изменений.

Ключевые слова: фолликулярная аденома, гиперпластические узелки, зоб, морфологическая диагностика

Summary

Surgical material from thyroid glands of 72 patients with solitar follicular adenoma of thyroid glands, matured in intact gland without background changes as thyroid nodule or Hashimoto disease, and of 27 patients with thyroid nodule. In the issue of macroscopic and histological investigations were revealed, that main differences between follicular adenoma and adenomatoid goiter nodules are sizes of thyroid follicle, height of follicular epithelial cells, state of their nucleus, area of stroma, as well as the nature of secondary changes.

Key words: follicular adenoma, hyperplastic nodule, goiter, morphologic diagnostic

Введение

Фолликулярная аденома щитовидной железы (ФАЩЖ) является одной из наиболее распространённых доброкачественных опухолей: её частота составляет 4-7% [1,2,5]. ФАЩЖ развивается как в интактном органе, так и на фоне узлового зоба и хронического аутоиммунного тиреоидита [1,4,10]. Фолликулярную аденому необходимо дифференцировать с гиперпластическими (аденоматоидными, клеточными, коллоидными) узелками, выявляемыми при узловом зобе (УЗ), поскольку данная опухоль малигнизируется наиболее часто [6,7,8,11,14], а её развитие, как правило, не связано с дефицитом йода [9,13].

Морфологическая диагностика ФАЩЖ затруднена при наличии нескольких опухолевых узлов и/или фонового процесса. Дифференциальные критерии диагностики аденомы и микроинвазивной фолликулярной карциномы детально разработаны, тогда как чёткие критерии морфологической диагностики ФАЩЖ и аденоматоидных узелков разработаны недостаточно [12,15].

Целью работы явилось изучение структурных особенностей паренхимы и стромы фолликулярной аденомы

щитовидной железы, а также аденоматоидных узелков узлового коллоидного зоба для разработки дифференциальных морфологических критериев данной патологии.

Материалы и методы

Изучен операционный материал щитовидных желёз 109 больных. Основную группу составили 72 случая солитарной ФАЩЖ, развившейся в интактной железе, без фоновых изменений в виде узлового зоба или тиреоидита Хасимото. В группу сравнения включены 27 наблюдений УЗ. Все больные оперированы в Пермском краевом онкологическом диспансере в 2006-2008 гг. В работе использован сплошной метод выборки случаев аденомы и зоба до набора достаточного количества наблюдений в каждой группе. В основной группе выделено две подгруппы: микрофолликулярная аденома (38 наблюдений), макрофолликулярная аденома (34). С целью проведения адекватной сравнительной оценки структуры аденомы и зоба в исследование включены только случаи с типичной морфологией данных заболеваний, позволявшей однозначно диагностировать ФАЩЖ и УЗ. Больным проводились два типа операций: лобэктомия с истмусэктомией и субтотальная тиреоидэктомия.

Материал изучали макро- и микроморфологическими методами. Гистологические препараты готовили по общепринятой методике, окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, фукселином по Вейгерту, по Перлсу для выявления гемосидерина в участках кровоизлияний. PAS-метод, альциановый и толудиновый синий использовали для изучения особенностей коллоида и стромы. Ретикулиновые волокна выявляли при помощи импрегнации нитратом серебра. Патологоанатомическая диагностика варианта фолликулярной аденомы проводилась согласно критериям современного руководства ВОЗ (2004) [12].

Морфологическое исследование включало изучение фиброзной капсулы ФАЩЖ и гиперпластических узелков УЗ, фолликулов, фолликулярных клеток, коллоида и стромы. Морфометрическим методом проведено исследование диаметра тиреоидных фолликулов, высоты клеток фолликулярного эпителия и диаметра их ядер. При помощи микрометрической линейки измеряли десять структур (фолликулы, клетки и их ядра) и вычисляли среднее значение исследуемого параметра. Площадь стромы опухоли (SC) и очагов кровоизлияний (SK) исследовали при помощи окулярной палетки методом точечного счёта, при этом подсчёт точек проводили в десяти случайно выбранных полях зрения. Для оценки синтетической активности клеток фолликулярного эпителия проводили подсчёт количества нуклеол в 100 клетках при увеличении микроскопа 600. Нуклеолы диаметром более 1 мкм учитывали отдельно. Результаты морфометрического анализа представлены в таблице. Статистическая обработка материала проведена с использованием непараметрических критериев.

Результаты и обсуждение

Узел ФАЩЖ во всех случаях имел округлую форму, мягкую или мягко-эластичную консистенцию, окружён полной фиброзной капсулой (рис. 1 - *этой и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вкладке журнала - прим. ред.*). В изученном материале опухоль располагалась преимущественно в правой доле щитовидной железы: микрофолликулярная аденома – в 63,2% наблюдений, макрофолликулярная – в 55,9% и редкие формы – в 55,6% случаев. Диаметр узла составил от 0,7 до 7,0 см. Существенных различий в величине опухоли среди морфологических вариантов аденомы не выявлено: средний диаметр микрофолликулярной аденомы – 2,4 см, макрофолликулярной – 3,1 см, редких форм ФАЩЖ – 2,6 см. Ткань на разрезе обычно была светло-серой или серовато-розовой, значительно отличаясь от окружающей узел красно-коричневой ткани интактной части органа. Иногда встречались опухоли с желтоватым оттенком ткани. При наличии обширных кровоизлияний узел имел серо-красный цвет. Макроскопически заметные кровоизлияния встречались в основном в крупных аденомах, существенно чаще в опухолях макрофолликулярного строения.

Ткань щитовидной железы при узловом зобе во всех случаях имела красно-коричневый цвет, аналогичный

цвету нормальной ткани органа. Поверхность долей бугристая, на разрезе в долях и в перешейке обнаруживались узелки различной величины, в основном до 1,0 см в диаметре, тесно расположенные и обычно неинкапсулированные (рис. 2). Обширные кровоизлияния в гиперпластических узелках обнаруживались лишь в отдельных случаях.

Тиреоидные фолликулы как в аденоме, так и в структурах зоба различались по величине у одного и того же больного. Фолликулы имели округлую, овальную или слегка неправильную угловатую форму. Наибольший средний диаметр тиреоидных фолликулов выявлен в узловом зобе. Различия между показателями диаметра фолликулов при зобе и в ткани аденом достоверны ($p < 0,05$). Микрофолликулярная аденома образована в основном очень мелкими фолликулами, диаметр которых в среднем в 12,9 раза меньше таковых в ткани макрофолликулярной аденомы. Однако практически во всех изученных случаях микрофолликулярных аденом обнаруживались единичные крупные фолликулы или фолликулы, соответствовавшие по величине нормальным тиреоидным фолликулам (рис. 3).

Клетки фолликулярного эпителия в ткани аденомы в основном имели кубическую форму, уплощенные клетки встречались редко, даже в крупных фолликулах макрофолликулярных опухолей. Средняя высота эпителиоцитов в опухоли составила 5,7-5,9 мкм, не зависимо от варианта аденомы. В отличие от аденом, в гиперпластических узелках уплощенный эпителий обнаруживался часто, прежде всего в крупных фолликулах (рис. 4). Высота фолликулярного эпителия в структурах узлового зоба существенно меньше ($p < 0,05$), чем в аденоме. Несмотря на то, что среднее значение диаметра ядер клеток фолликулярного эпителия в микрофолликулярных аденомах меньше, чем в макрофолликулярных, различия между ними не достоверны ($p > 0,05$), в то же время различия между показателями диаметра ядер фолликулярных клеток при узловом зобе и макрофолликулярной аденоме достоверны ($p < 0,05$).

В качестве меры различия величины фолликулов использована средняя ошибка средней арифметической (m) для каждого случая аденомы и узлового зоба. В ткани как микрофолликулярной, так и макрофолликулярной аденомы различия в диаметре фолликулов были существенно меньшими ($p < 0,05$), чем в структурах узлового зоба. Аденомы образованы более мономорфными по величине фолликулами по сравнению с гиперпластическими узелками.

В целом ядрышки в фолликулярных клетках аденомы и узлового зоба встречались нечасто. В основном обнаруженные нуклеолы были мелкими (диаметром менее 1 мкм), гипербазофильными, округлыми или угловатыми. Ядрышки диаметром более 2 мкм выявлены лишь в единичных клетках аденом, в структурах узлового зоба они отсутствовали. Ядрышек диаметром более 3 мкм, характерных для высокозлокачественных опухолей, в исследованном материале не отмечено. В одном ядре практически всегда обнаруживалась одна нуклеола, изредка – две.

Таблица 1. Результаты морфометрического исследования ткани фолликулярной аденомы и гиперпластических узелков при узловом зобе.

| Признак | МикроФА | МакроФА | УЗ |
|---|----------|------------|------------|
| 1. Диаметр фолликулов, мкм | 24,7±9,9 | 318,7±41,7 | 430,3±64,8 |
| 2. Высота фолликулярных клеток, мкм | 5,7±1,0 | 5,9±0,9 | 4,2±0,5 |
| 3. Диаметр ядер фолликулярных клеток, мкм | 4,6±0,7 | 5,4±0,8 | 3,6±0,5 |
| 4. Общее количество нуклеол (на 100 клеток) | 13,7±5,4 | 11,0±3,2 | 4,1±2,2 |
| 5. Количество нуклеол диаметром более 1 мкм | 1,0±0,3 | 0,9±0,4 | 0,2±0,1 |
| 6. S_c , % | 20,8±5,6 | 8,9±1,9 | 4,3±1,2 |
| 7. S_k , % | 8,7±3,2 | 11,5±3,3 | 2,5±0,4 |

Примечания: МикроФА – микрофолликулярная аденома, МакроФА – макрофолликулярная аденома, УЗ – узловой зоб; S_c – относительная площадь стромы, S_k – относительная площадь очагов кровоизлияний.

Наиболее выраженный нуклеолярный рисунок выявлен в ткани микрофолликулярной аденомы. Достоверных различий между количеством нуклеол в клетках макро- и микрофолликулярной аденом не установлено ($p>0,05$). Аналогичная закономерность выявлена при количественном анализе нуклеол диаметром более 1 мкм.

Строма фолликулярной аденомы существенно более выражена, чем в аденоматозных узелках. Особенно высокие значения относительной площади стромы отмечены в случаях микрофолликулярной аденомы. Волокнистая ткань стромы опухоли нередко подвергается гиалиновой дистрофии, хотя часто обнаруживаются участки мукоидного набухания. Большой объем волокнистой соединительной ткани в фолликулярной аденоме можно объяснить индукцией стромы опухолевыми клетками (рис. 5).

Из разнообразных вторичных изменений в ткани аденомы и гиперпластических узелков наиболее важное значение имеют кровоизлияния. Макроморфологически различные геморрагические фокусы существенно чаще выявляются в опухолевых узлах, чем в нодулярных структурах узлового зоба. Крупные кровоизлияния с образованием кровяных кист особенно характерны для макрофолликулярных аденом. При морфометрическом изучении относительной площади очагов кровоизлияний показано, что в ткани зоба в 3,5–4,6 раза площадь участков геморрагической инфильтрации меньше, чем в аденомах. Значения данного параметра в макро- и микрофолликулярных аденомах существенно не различаются ($p>0,05$). Распространенные кровоизлияния в опухолевую ткань объясняются особенностями сети микрососудов в аденомах щитовидной железы: строма опухоли содержит многочисленные кровеносные сосуды. В структурах узлового зоба степень васкуляризации меньшая (рис. 6).

Во всех случаях фолликулярные аденомы окружены капсулой из волокнистой соединительной ткани (рис. 7), в то время как меньшая часть исследованных гиперпластических узелков имела аналогичную структуру. В отличие от аденомы фиброзная капсула аденоматозных узелков была тонкой, нередко включала мелкие деформированные тиреоидные фолликулы. Капсула аденом

отличалась более плотным расположением волокнистых структур, отсутствием эластических и ретикулиновых волокон, наличием участков гиалиновой дистрофии и участков петрификации (рис. 8).

Заключение

Фолликулярная аденома и узловой зоб имеют существенные различия в строении паренхимы и стромы. Строма аденомы характеризуется наличием более выраженного стромального компонента и кровоизлияний.

Ведущими дифференциально-диагностическими признаками фолликулярных аденом и аденоматозных узелков при зобе являются размеры тиреоидных фолликулов, высота клеток фолликулярного эпителия, состояние их ядер, площадь стромы, а также характер вторичных изменений. Диаметр фолликулов разных типов фолликулярных аденом меньше диаметра фолликулов УЗ (диаметр фолликулов разных форм ФАЩЖ 24,7±9,9 мкм - 318,7±41,7 мкм, диаметр фолликулов УЗ 430,3±64,8 мкм). Высота фолликулярного эпителия разных типов ФАЩЖ больше, чем у УЗ (Высота фолликулярных клеток ФАЩЖ мкм 5,7±1,0 мкм - 5,9±0,9 мкм, высота фолликулярных клеток УЗ 4,2±0,5 мкм). Относительная площадь стромы разных типов ФАЩЖ больше, чем у УЗ (относительная площадь стромы разных типов ФАЩЖ 8,9±1,9 - 20,8±5,6, относительная площадь стромы УЗ 4,3±1,2). Относительная площадь очагов кровоизлияний разных форм ФАЩЖ больше такого же показателя УЗ (относительная площадь очагов кровоизлияний разных форм ФАЩЖ 8,7±3,2% - 11,5±3,3%, относительная площадь очагов кровоизлияний УЗ 2,5±0,4%).■

Г.Г. Фрейнд, д.м.н., А.Н.Крючков, к.м.н., А.Б.Губанова, аспирант, Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России, кафедра патологической анатомии с биопсийно-секционным курсом, г. Пермь; Автор, ответственный за переписку - Фрейнд Генриетта Герхардовна, 614069, Пермь, ул. Тимирязева, д. 59, кв. 3, +7 912 489 12 65, gfreynd@mail.ru

Литература:

1. Беляев, Л.Б. Хирургическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы в сочетании с хроническим аутоиммунным тиреоидитом / Л.Б. Беляев, В.М. Скоробогатов, А.В. Серeda // Военно-медицинский журнал.- 2004.- Т. 325.- № 4.- С. 24-27.
2. Морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика рака, аденом и окружающей ткани щитовидной железы / Пальцев М.А., Коган Е.А., Тунцова О.И. и др. // Арх патол.- 1998.- Т. 60.- № 3.- С. 5-10.
3. Нозологическая структура узловых образований щитовидной железы по данным аутопсий / О.В. Зайратьянц, В.В. Фадеев, М.М. Белоцерковская и др. // Арх. патол.- 2004.- Т. 66.- № 6.- С. 24-28.
4. Тонкоигольная пункционная биопсия и методы визуализации щитовидной железы в диагностике узловых форм зоба / С.Л. Внотченко, Т.А. Океанова, М.Е. Бронштейн и др. // Проблемы эндокринологии.- 1993.- Т. 39.- № 6.- С. 30-33.
5. Экспертная система для гистологической диагностики опухолей щитовидной железы / Д.Л. Ротин, Н.Н. Петровичев, А.И. Павловская и др. // Арх. патол.- 2004.- Т. 66.- № 2.- С. 47-51.
6. Analysis of P53 and P21WAF1 proteins expression in follicular thyroid tumors / T. Ferenc, A. Lewinski, D. Lange et al. // Pol. j. pathol.- 2004.- Vol. 55.- № 4.- P. 133-141.
7. Comparison of benign and malignant follicular thyroid tumours by comparative genomic hybridization / S. Hemmer, V.M. Wasenius, S. Knuutila et al. // Br. j. cancer.- 1998.- Vol. 78.- № 8.- P. 1012-1017.
8. Cytogenetic changes in benign thyroid gland hyperplasias and adenomas correlated with histology / G. Belge, L. Roque, B. Thode et al. // Verh. dtsch. ges. pathol.- 1997.- Vol. 81.- P. 151-156.
9. Gurleyik, E. Clinical importance of solitary solid nodule of the thyroid in endemic goiter region / E. Gurleyik, O. Coskun, A. Aslaner // Indian j. med. sci.- 2005.- Vol. 59.- № 9.- P. 388-395.
10. Kollur, S.M. Follicular thyroid lesions coexisting with Hashimoto's thyroiditis: incidence and possible sources of diagnostic errors / S.M. Kollur, S. El Sayed, I.A. El Hag // Diagn. cytopathol.- 2003.- Vol. 28.- 1.- P. 35-38.
11. Rodrigues-Serpa, A. Loss of heterozygosity in follicular and papillary thyroid carcinomas / A. Rodrigues-Serpa, A. Catarino, J. Soares // Cancer genet. cytogenet.- 2003.- Vol. 141.- № 1.- 26-31.
12. Rosai, J. Tumors of the thyroid gland / J. Rosai, M.L. Carcangiu, R.A. DeLellis.- Washington-Bethesda, 1992.- 338 p.
13. Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency / A. Belfiore, L. Sava, F. Runello et al. // J. clin. endocrinol. metab.- 1983.- Vol. 56.- P. 283-287.
14. Thyroid nodules in recurrent multinodular goiters are predominantly polyclonal / P. Harrer, M. Broecker, A. Zint et al. // J. endocrinol. invest.- 1998.- Vol. 21.- № 6.- P. 380-385.
15. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz, C. Eng (Eds.).- Lyon: IARC Press, 2004.- P. 98-102.

Дифференциальная диагностика узлового зоба и фолликулярной аденомы щитовидной железы



Рис.1. Микрофолликулярная аденома щитовидной железы. Макропрепарат. Инкапсулированный узел желтоватого-серого цвета с обширным кровоизлиянием.



Рис. 2. Узловой зоб. Макропрепарат. Многочисленные узелки тесно прилежат друг к другу, некоторые из них окружены тонкой фиброзной капсулой.

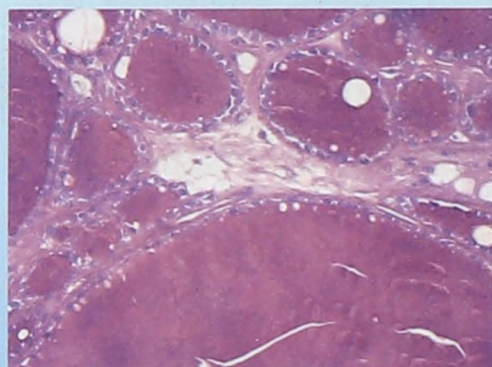


Рис. 3. Макрофолликулярная аденома. Коллоид интенсивно окрашивается реактивом Шиффа, содержит мелкие периферические и крупные центральные очаги резорбции. PAS-реакция. Ув. 400.

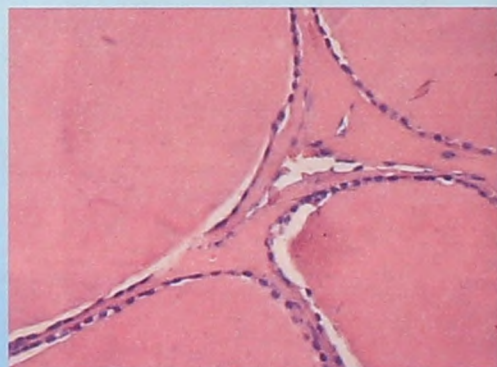


Рис. 4. Гиперпластический узелок при узловом зобе. Клетки фолликулярного эпителия уплощены, цитоплазма малоаметна. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

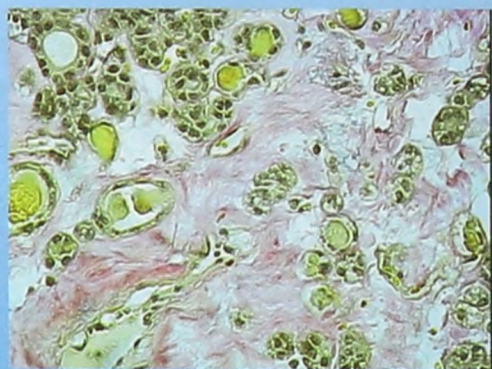


Рис. 5. Микрофолликулярная аденома. Пучки коллагеновых волокон в строме опухоли. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 400.

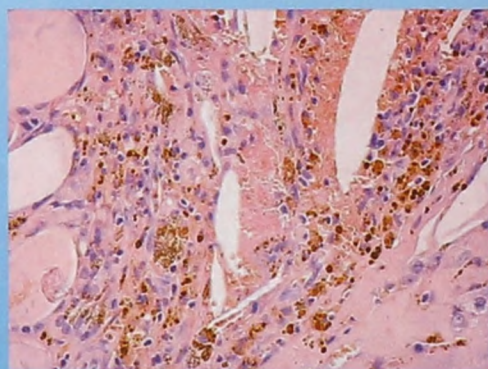


Рис. 6. Микрофолликулярная аденома. Гемосидерин в участке кровоизлияния в центральной зоне опухолевого узла. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

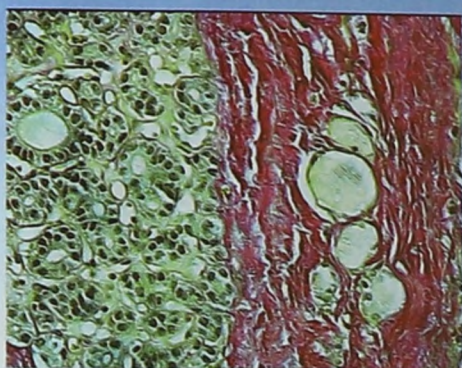


Рис. 7. Микрофолликулярная аденома. Группа нормальных тиреоидных фолликулов в толще капсулы аденомы. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 400.

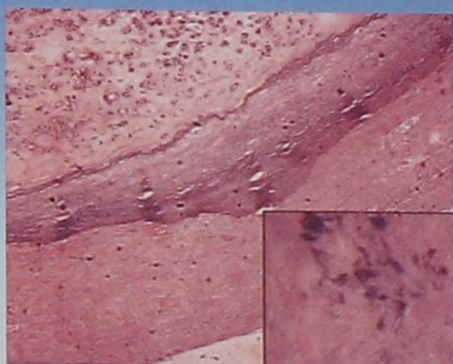


Рис. 8. Микрофолликулярная аденома. Петрификаты в соединительнотканной капсуле опухолевого узла. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Надеев А.П., Жукова В.А.

Редкий случай аденомы гортани у новорожденного

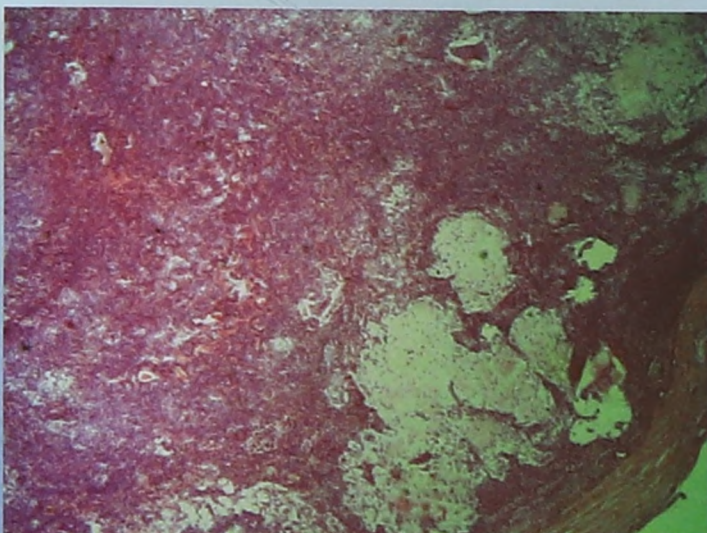


Рис. Плеоморфная аденома. В опухоли тяжи и пласты овальной и кубической формы эпителиальных клеток и беспорядочно расположенных желез тубулярного типа со зрелыми эпителиоцитами; часть желез имеет строение слюнных ацинусов с розовым секретом, среди которых располагались миксоидные и хондроидные зоны с клетками, напоминающие хондроциты (показано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 50.