

病例3 甲状腺

症例3

患者:40歳代 女性

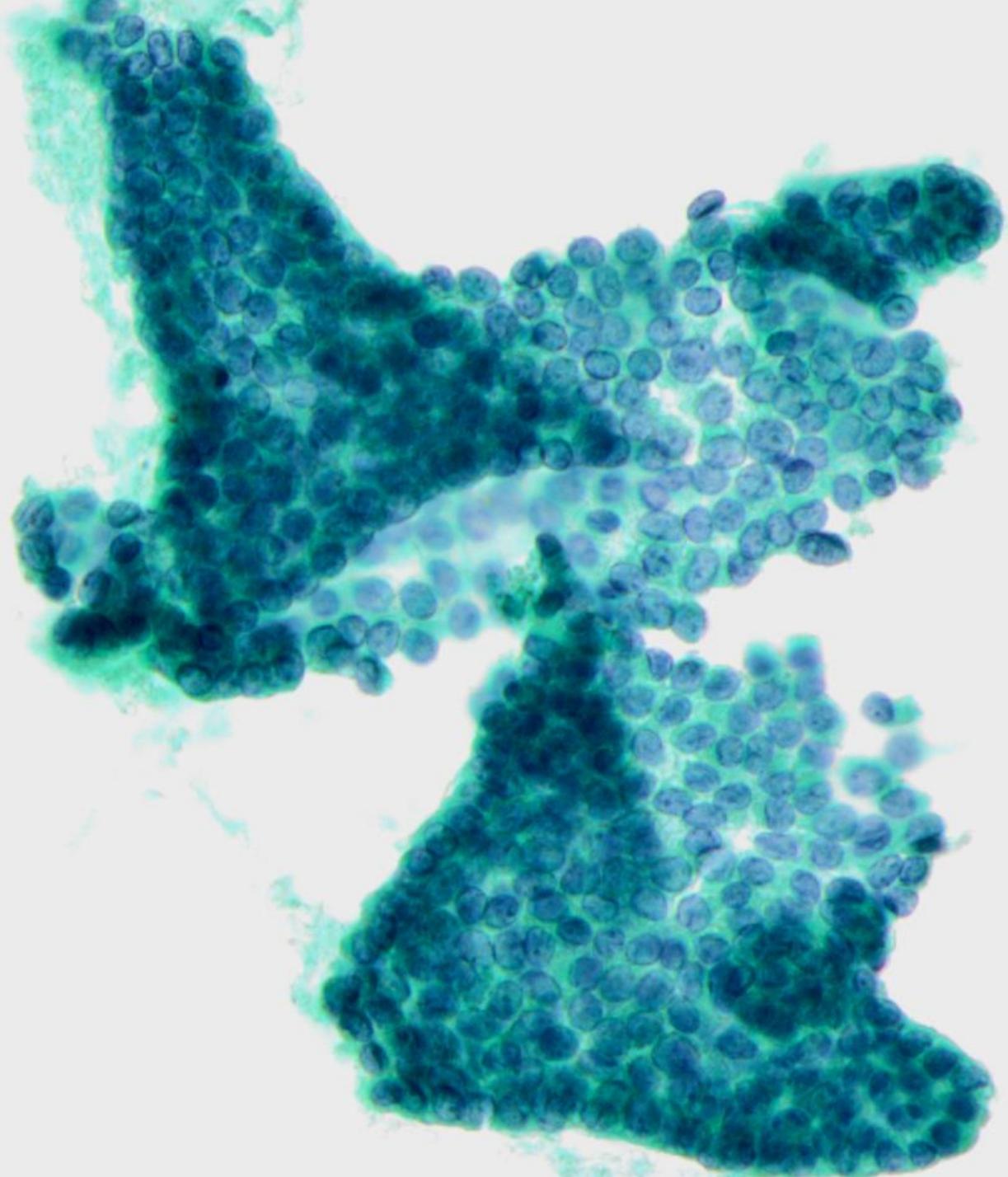
採取部位・採取方法:甲状腺左葉 穿刺吸引細胞診

経緯:人間ドックにて甲状腺腫瘍指摘

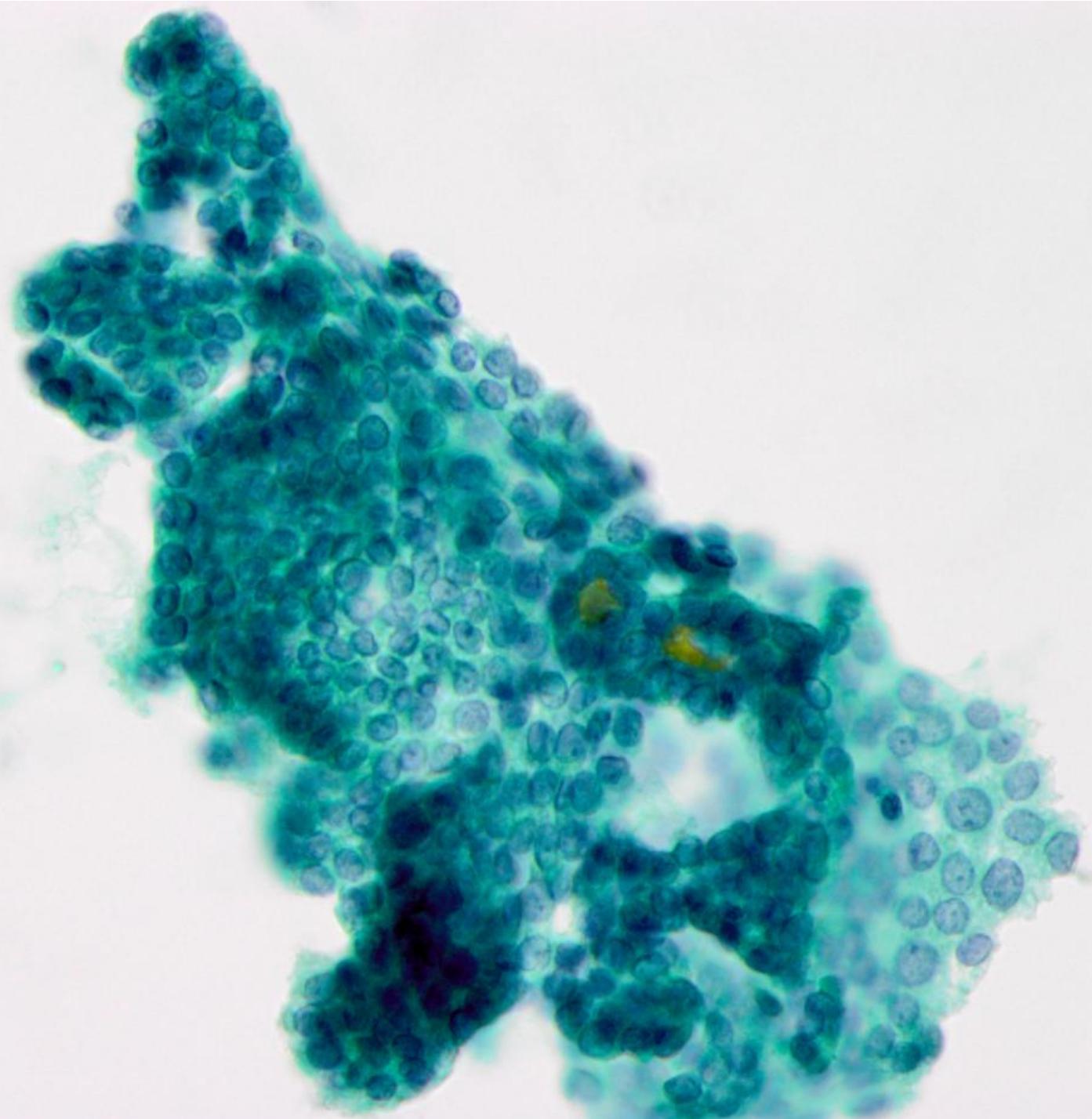
エコーにて左葉に20×33mmの腫瘍 境界明瞭

内部は比較的均一で高エコー

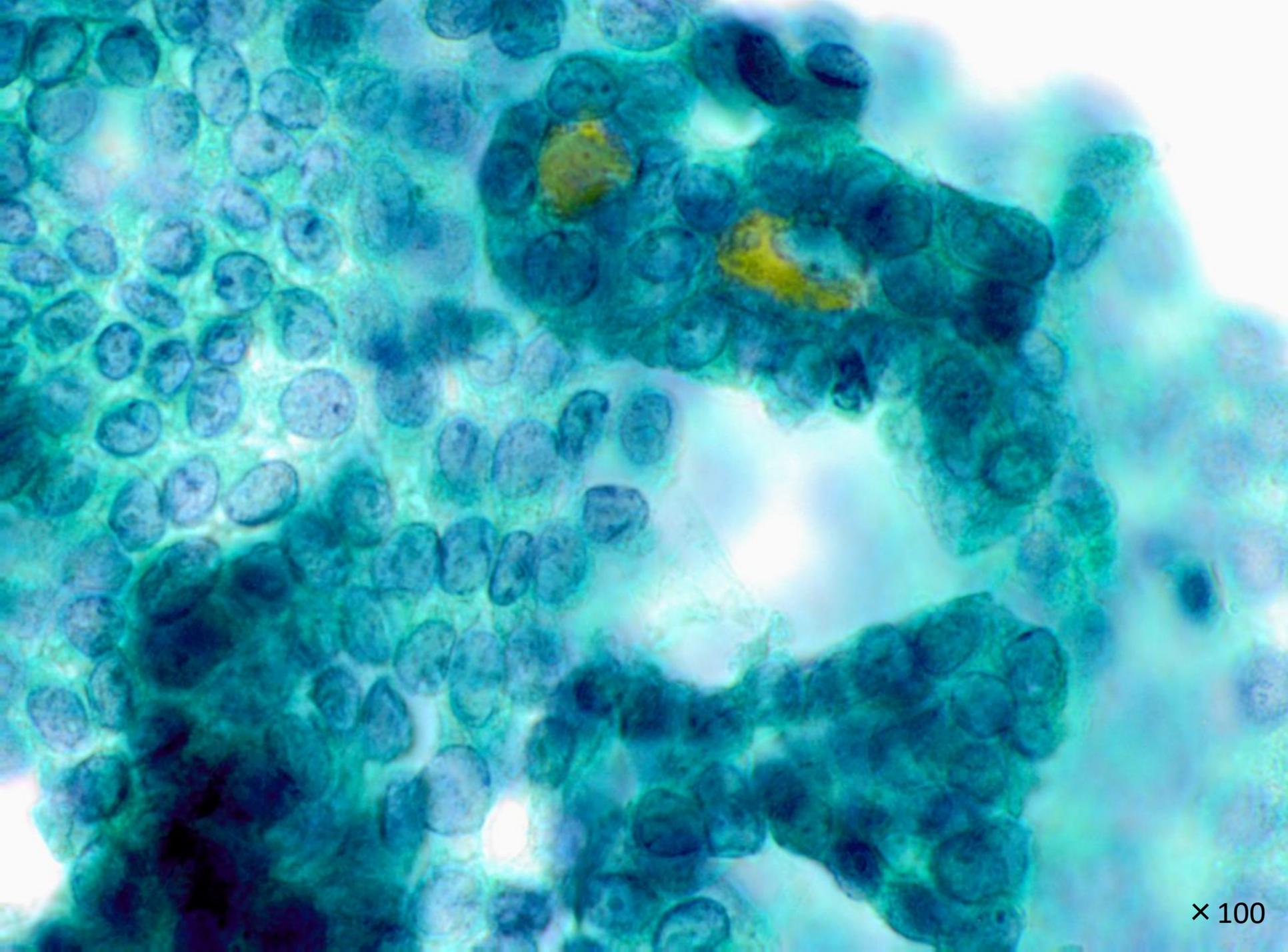
頸部CTにて被膜様構造への腫瘍浸潤やリンパ節
転移は指摘できない



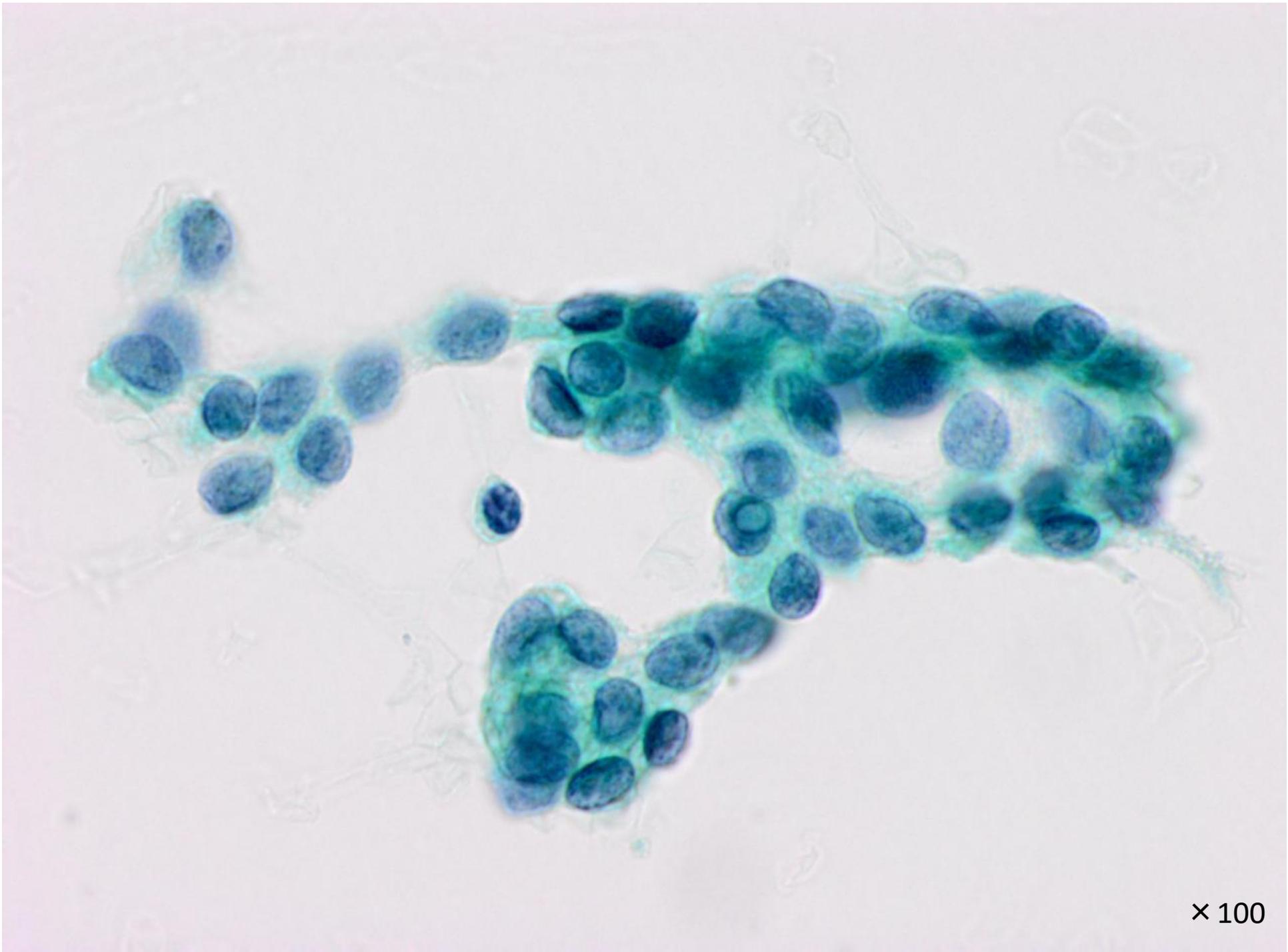
× 40



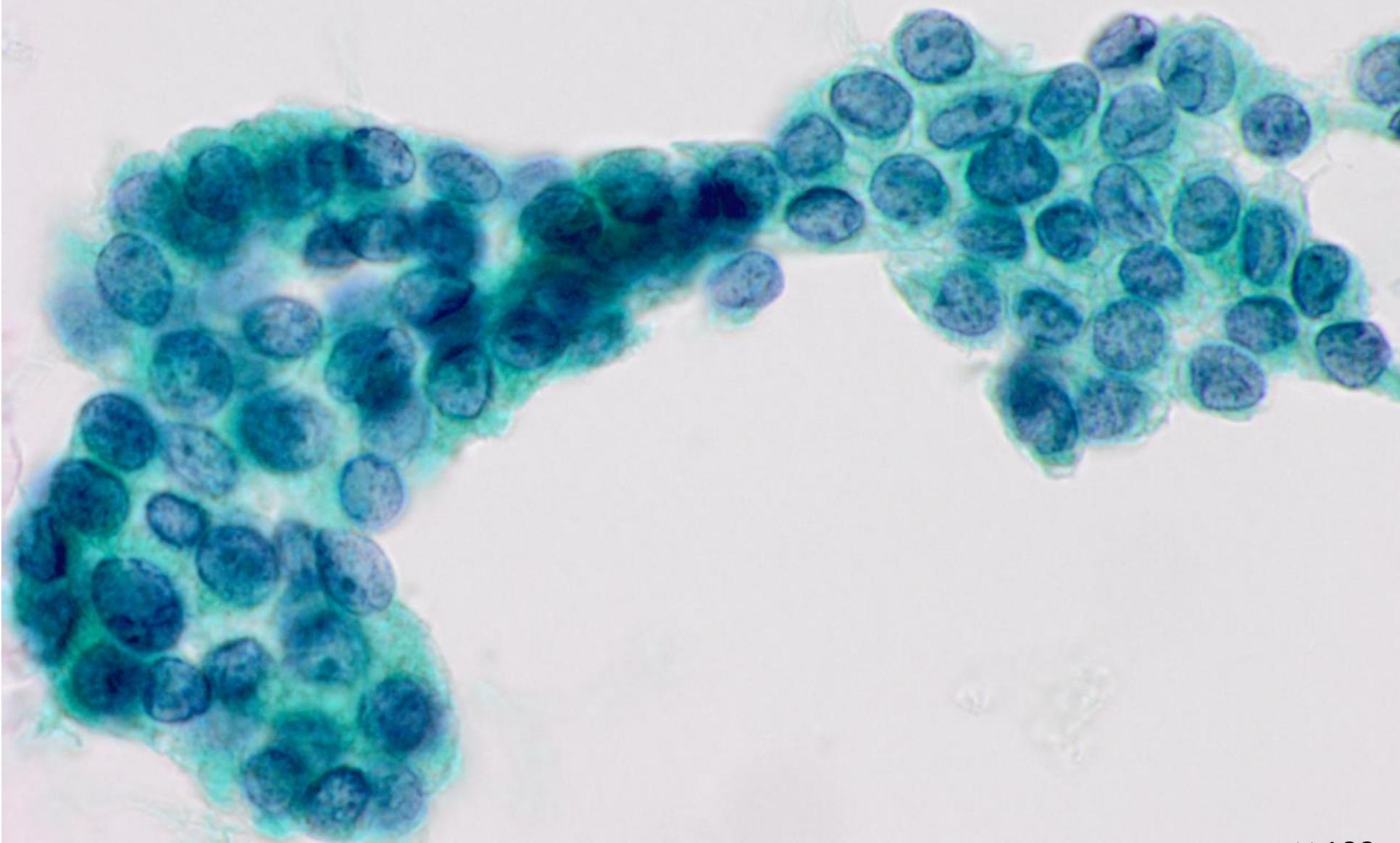
× 40



× 100



× 100



× 100

選擇肢

1. 腺腫樣甲狀腺腫(Adenomatous goiter)
2. 濾胞性腫瘍(Follicular neoplasm)
3. 濾胞型乳頭癌(Papillary carcinoma, follicular variant)
4. 髓樣癌(Medullary carcinoma)
5. 低分化癌(Poorly differentiated carcinoma)

症例3 甲状腺

ベテラン検査士

上皮細胞の有無，非上皮性のみかを確認し，検体が適正かをまず判断する。 上皮性細胞がみられた場合では，

集塊（・出現パターン・出現数・ヴァリエーション） 核（・構造）

細胞質（リポフスチン顆粒・好酸性顆粒・細胞質内隔壁空胞等）

背景（組織球・コロイド・アミロイド・砂粒体）

※以上を注視し診断を進める。

中堅検査士

核所見を重視する（・核溝・不正形核・小型核小体）の確認

集塊（乳頭状構造か？シート状なのか？ 核密度や重積性の観察）

背景（多核巨細胞やローピーコロイドの有無）等を詳しく観察する。

初級検査士

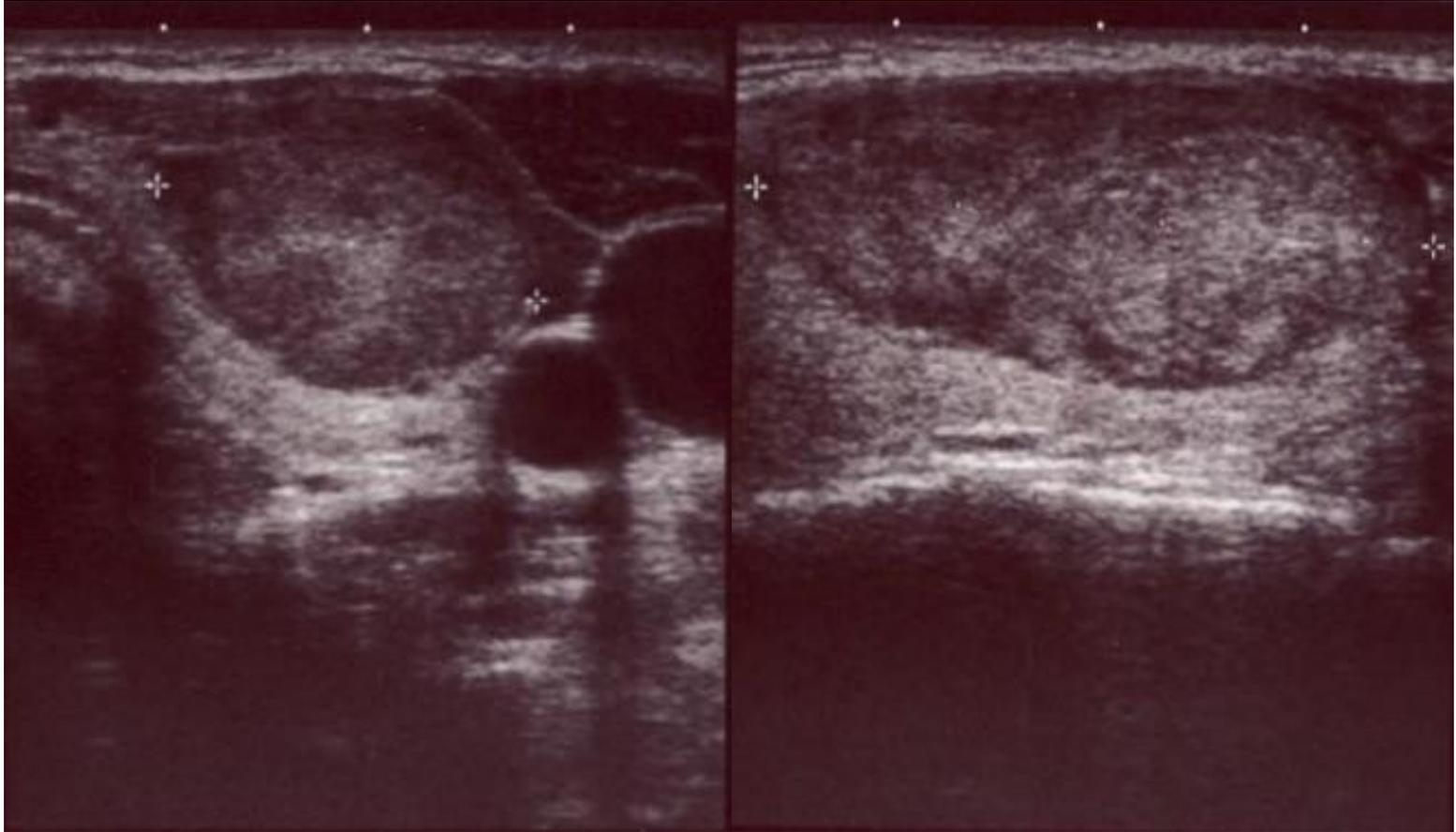
背景所見の観察（・壊死・血性・リンパ球）

核所見（・核内封入体・核溝の確認・）

集塊（濾胞状構造・重積集塊等）等を確認しながら鏡検する。

解説

エコー所見



左葉に20×33mmの境界明瞭な腫瘍
腫瘍内部は比較的均一で高エコー

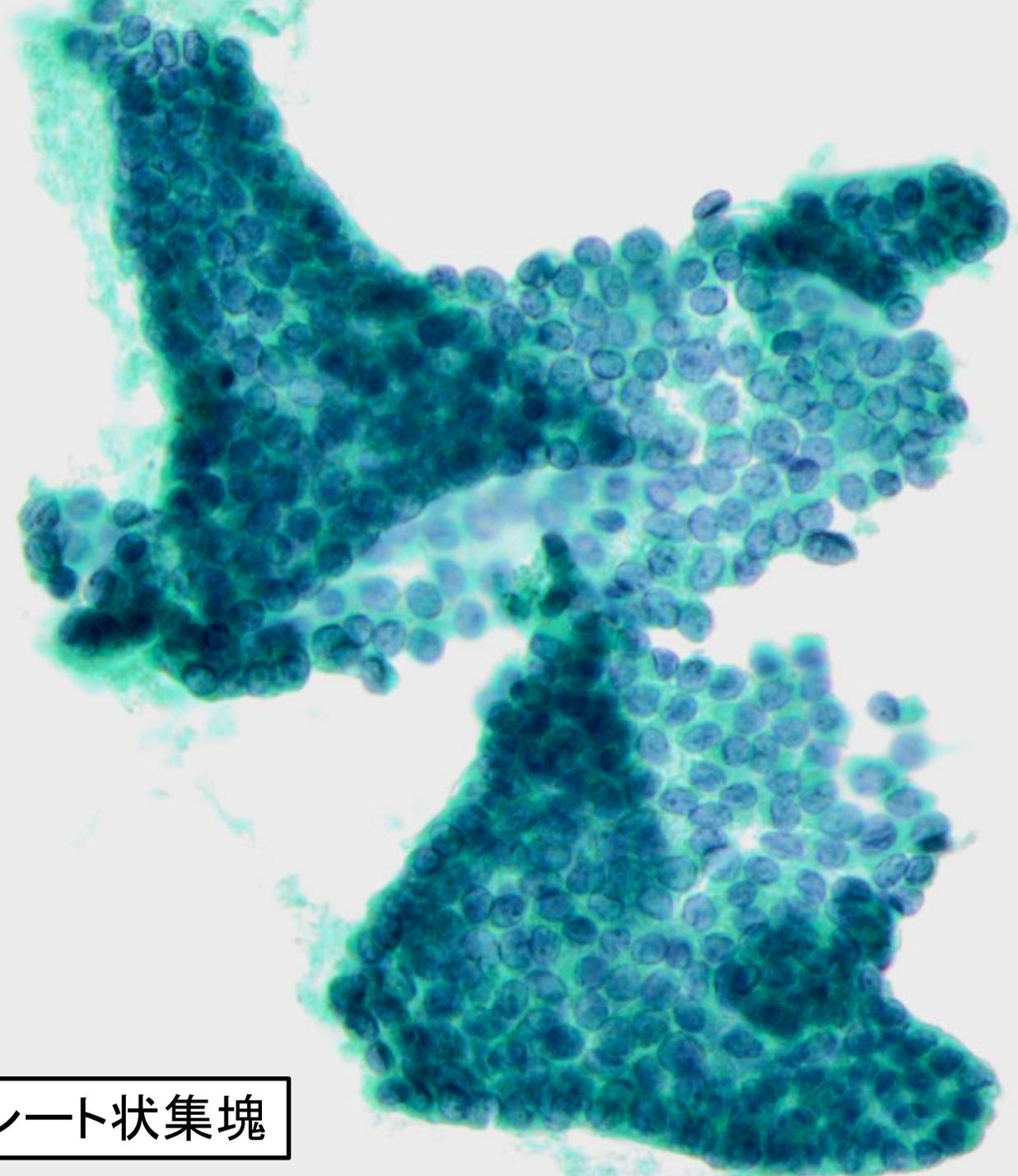
頸部CT所見



拡大



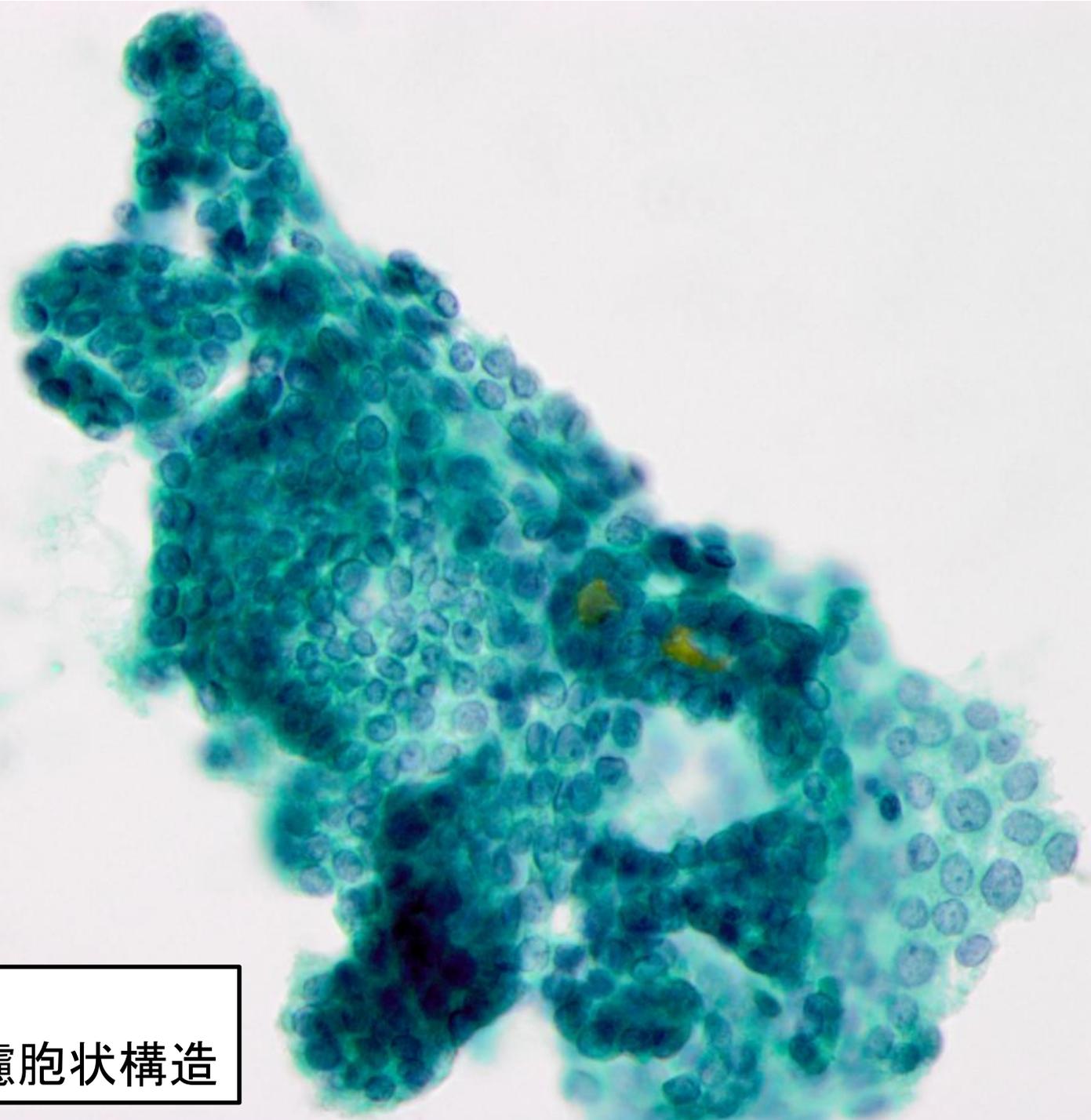
甲状腺左葉に長径2cm長の腫瘤
内部は充実性でほぼ均一に増強される腫瘤
被膜様構造への腫瘍浸潤、リンパ節転移は指摘できない

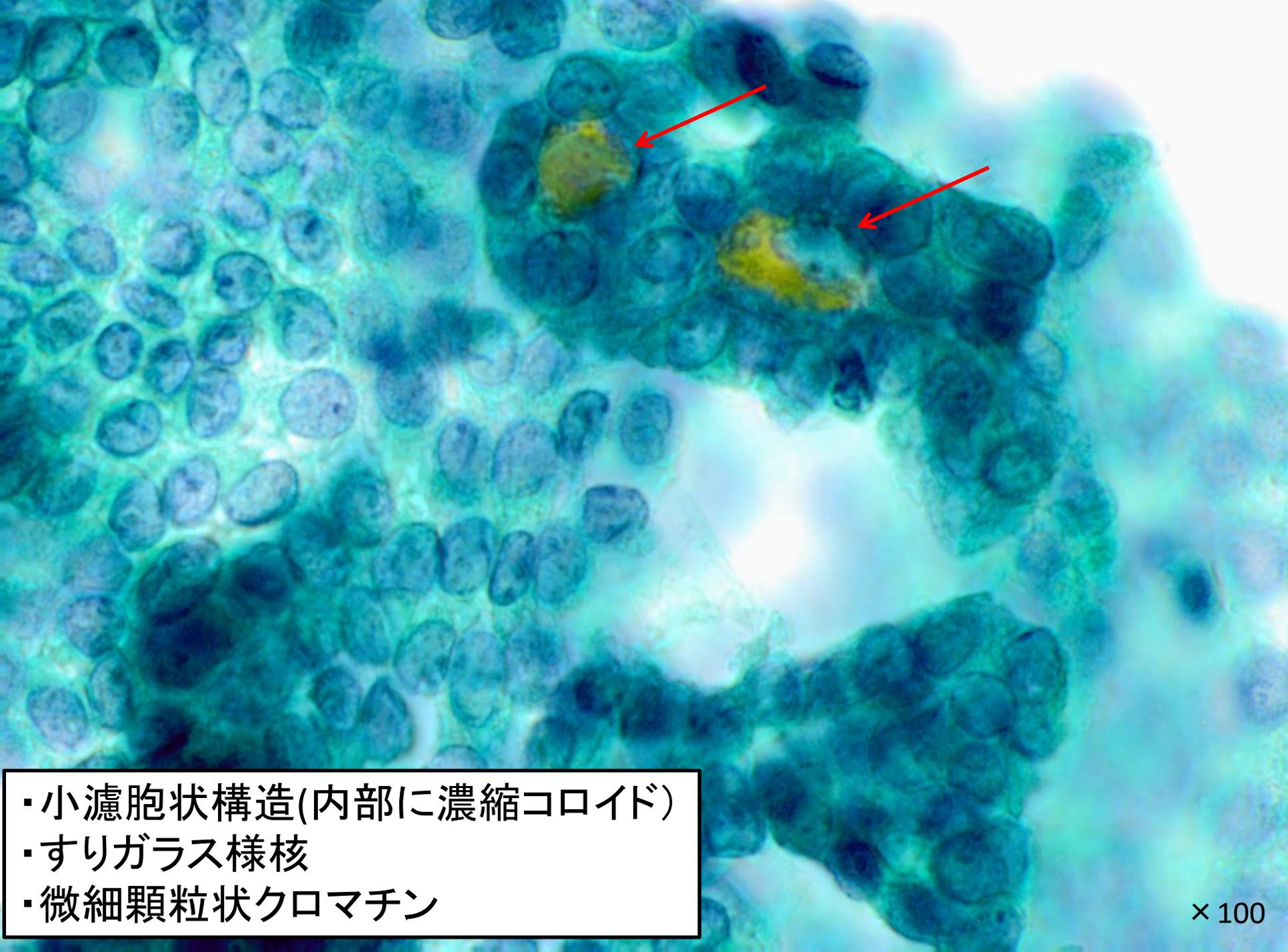


・平面的シート状集塊

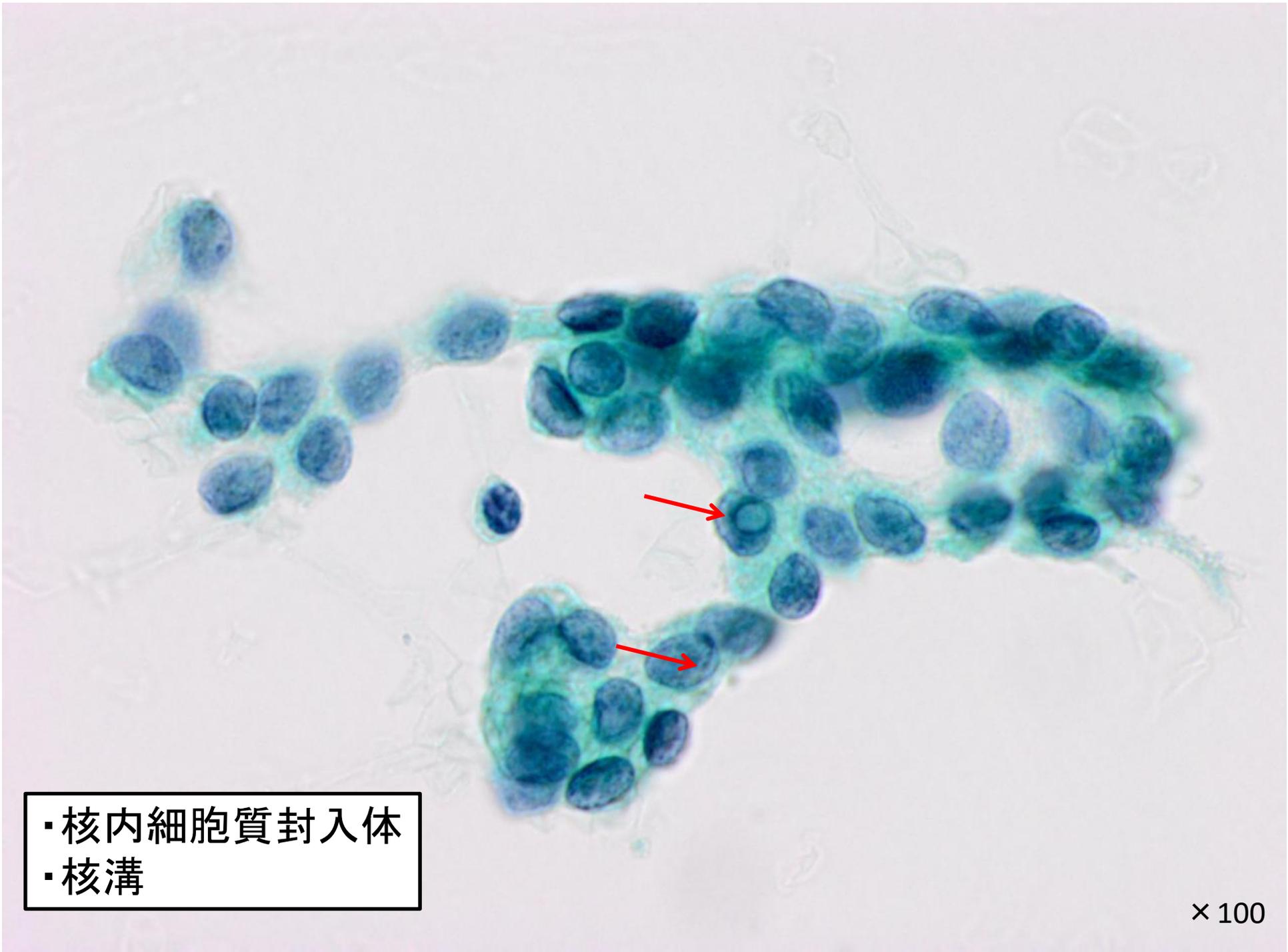
- 管状集塊
- 集塊内に濾胞状構造

× 40

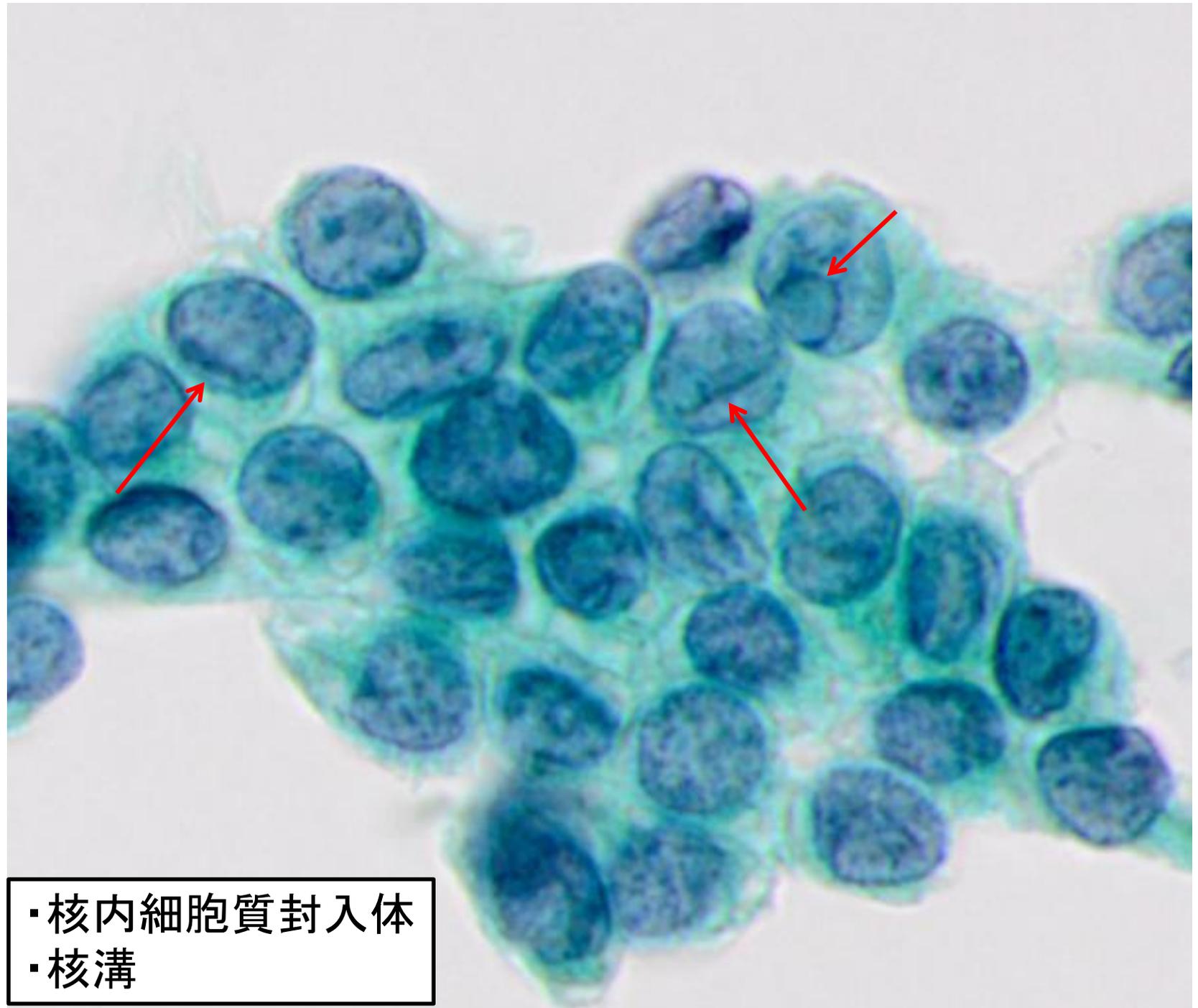




- ・小濾胞状構造(内部に濃縮コロイド)
- ・すりガラス様核
- ・微細顆粒状クロマチン

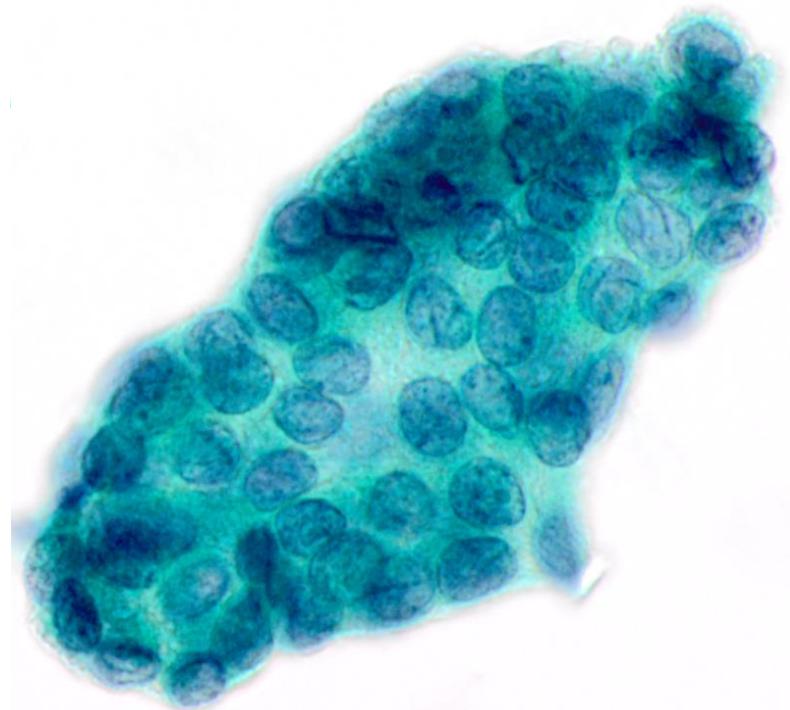
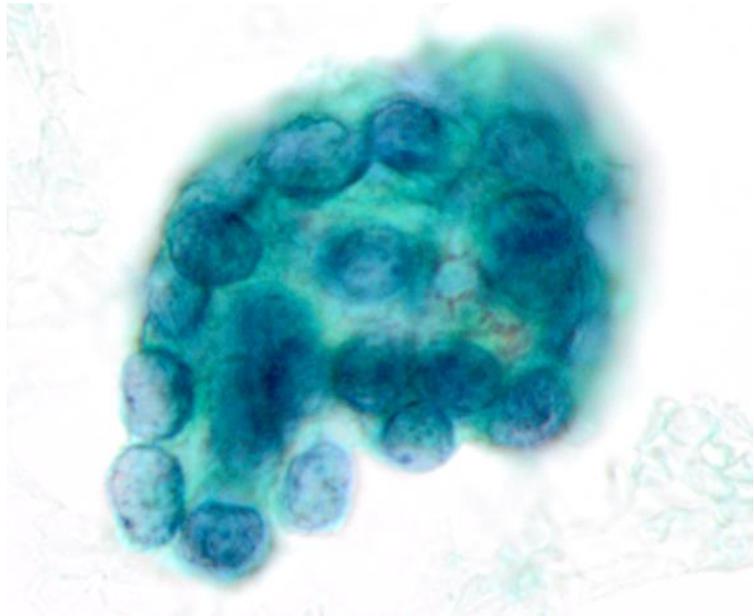
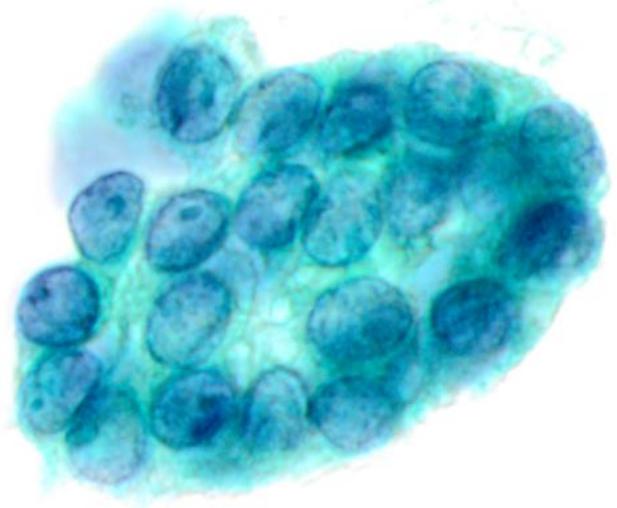
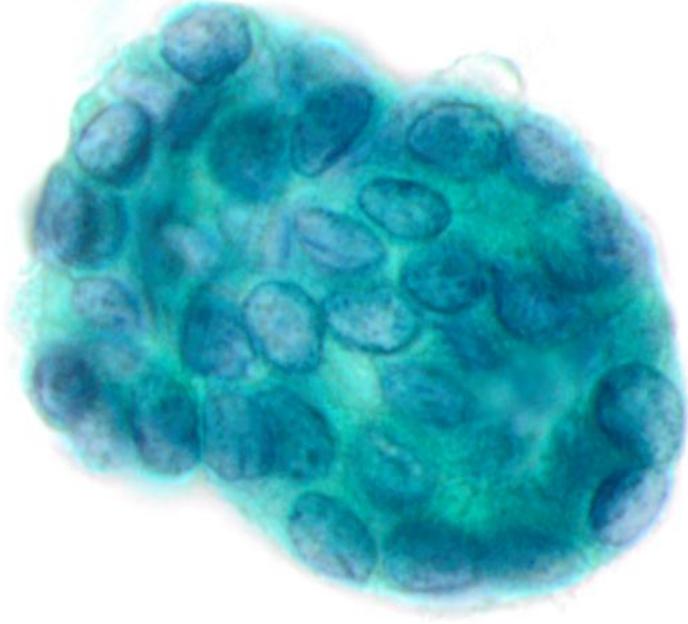


- 核内細胞質封入体
- 核溝



- ・核内細胞質封入体
- ・核溝

・濾胞状構造を示す小集塊



本症例の所見

- 軽度重積した平面的シート状、管状集塊
- 濾胞状構造を示す小集塊
- 集塊内に小濾胞状構造
- 濾胞内部に濃縮されたコロイド
- 核溝、核内細胞質封入体、すりガラス様核

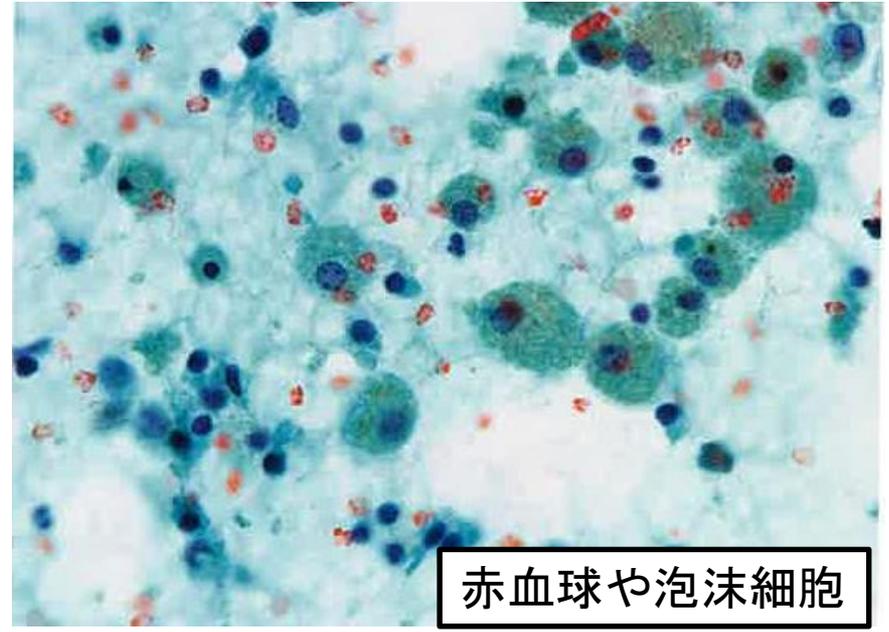
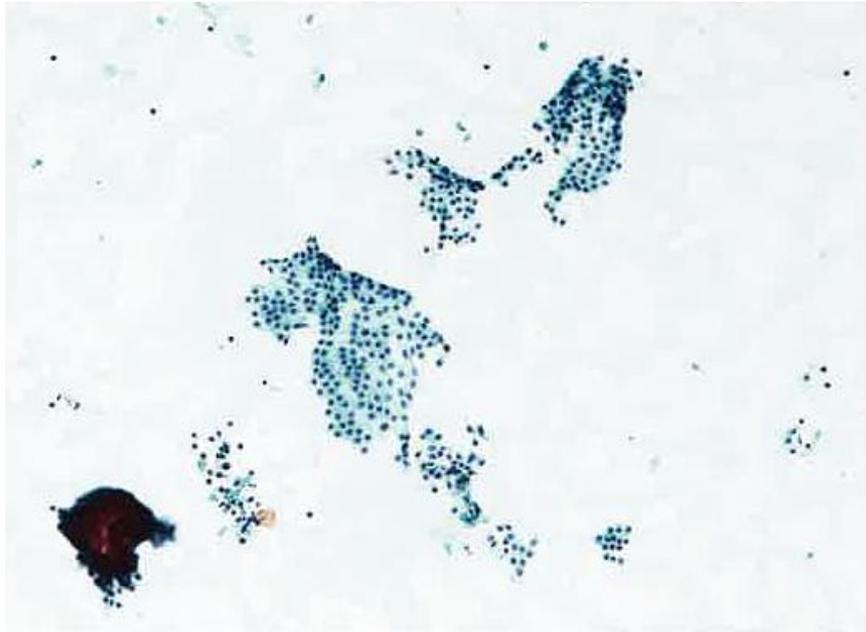
鑑別点

選擇肢

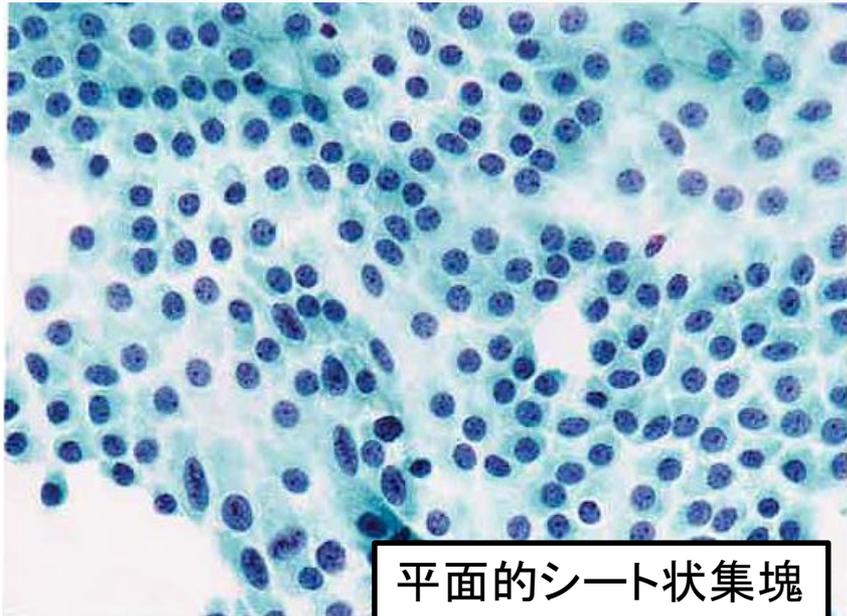
1. 腺腫樣甲狀腺腫(Adenomatous goiter)
2. 濾胞性腫瘍(Follicular neoplasm)
3. 濾胞型乳頭癌(Papillary carcinoma, follicular variant)
4. 髓樣癌(Medullary carcinoma)
5. 低分化癌(Poorly differentiated carcinoma)

腺腫様甲状腺腫(Adenomatous goiter)

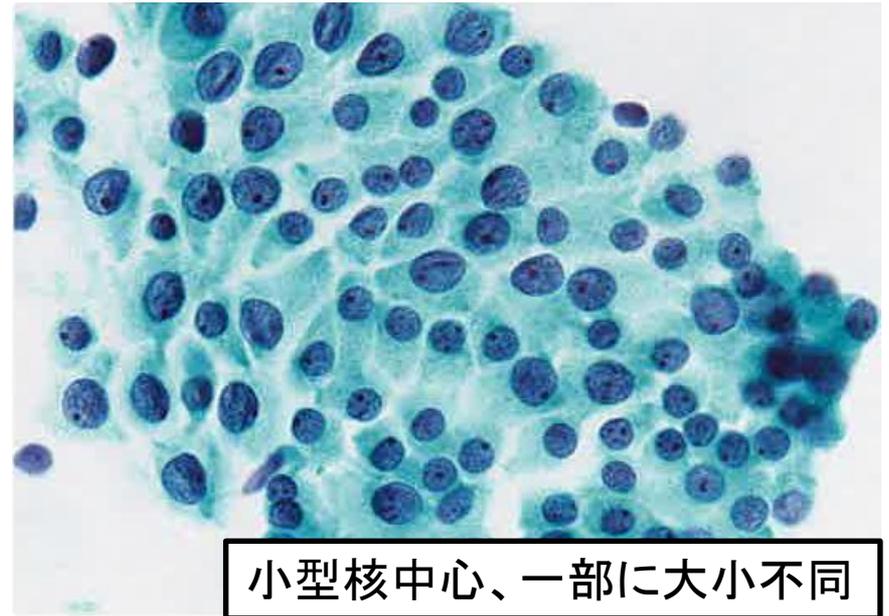
細胞診ガイドラインより抜粋



赤血球や泡沫細胞



平面的シート状集塊



小型核中心、一部に大小不同

腺腫様甲状腺腫 (Adenomatous goiter)

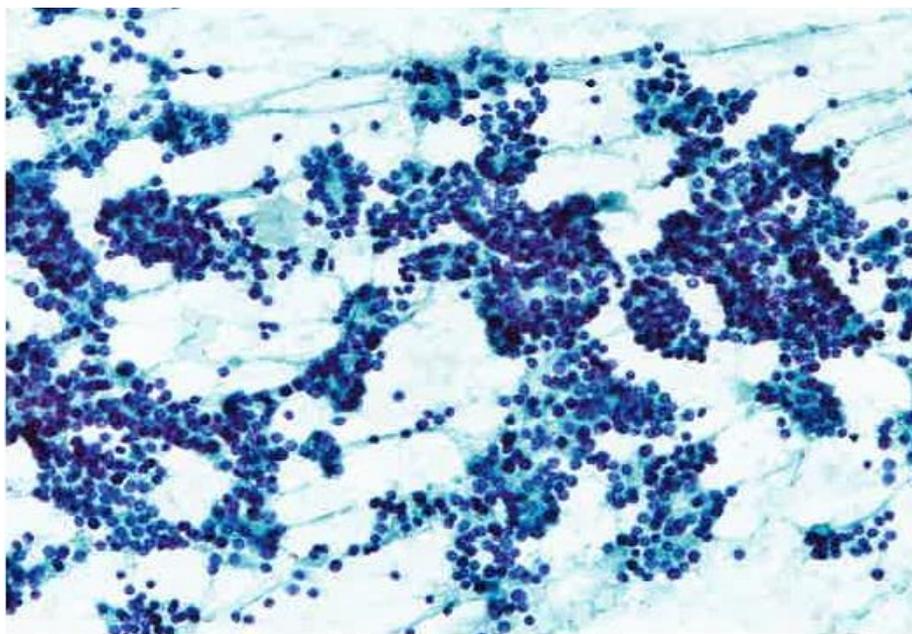
- ・背景に赤血球や泡沫細胞、コロイド
- ・**平面的、シート状に出現**
- ・集塊の核密度は低く、細胞異型は軽度
- ・濾胞上皮細胞は小型核中心で、一部に大小不同
- ・核所見に核溝や核内細胞質封入体、すりガラス様核は見られない

→ 本症例と一致しない

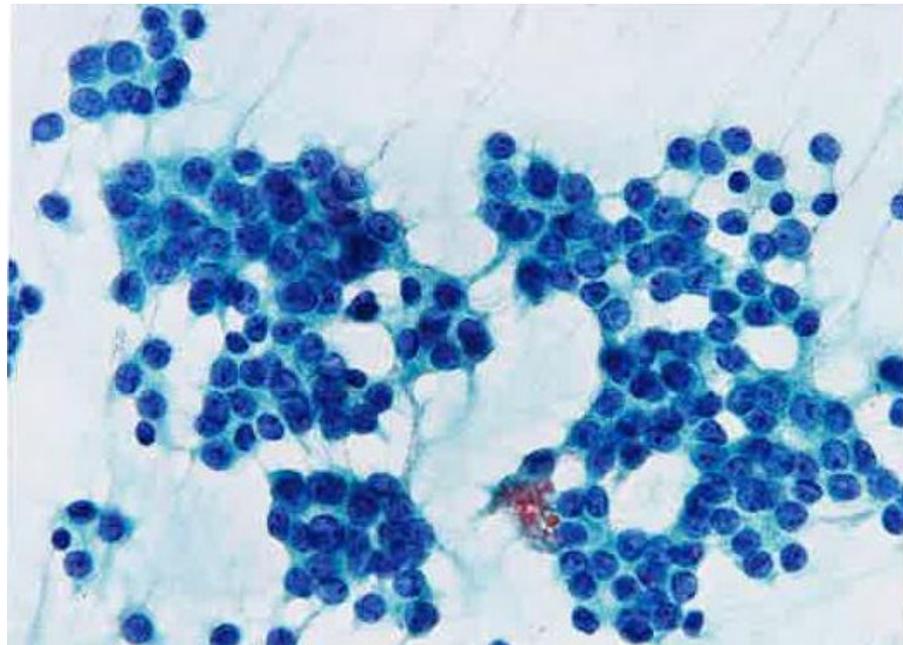
選擇肢

1. 腺腫樣甲狀腺腫(Adenomatous goiter)
2. 濾泡性腫瘍(Follicular neoplasm)
3. 濾泡型乳頭癌(Papillary carcinoma, follicular variant)
4. 髓樣癌(Medullary carcinoma)
5. 低分化癌(Poorly differentiated carcinoma)

濾胞性腫瘍 (Follicular neoplasm)



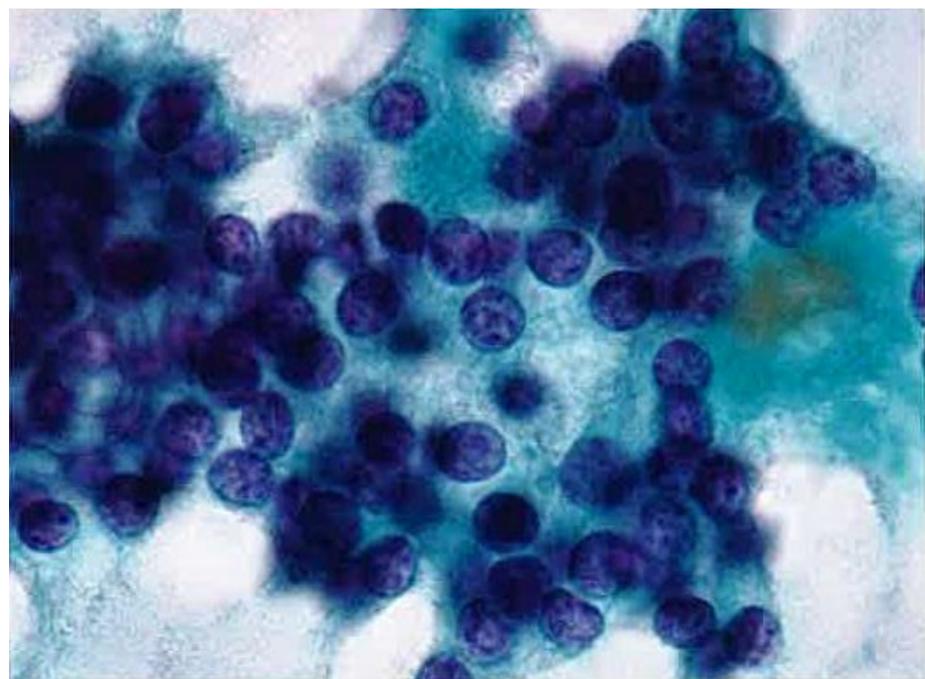
細胞診ガイドラインより抜粋



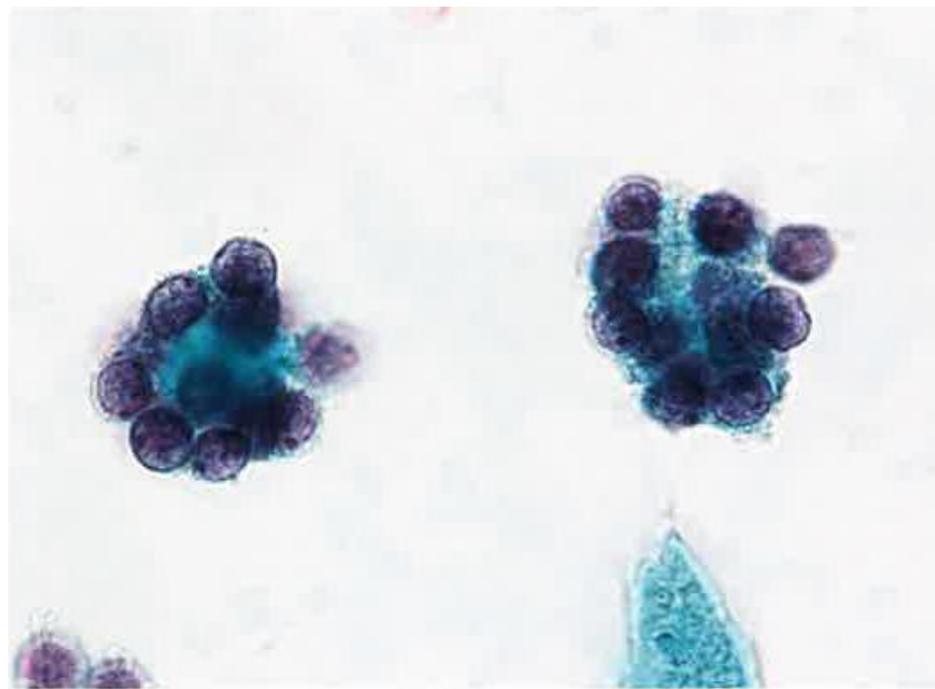
細胞診ガイドラインより抜粋

- ・細胞量が多く、単調
- ・出現パターン: 小濾胞状、ロゼット状、合胞状、索状
- ・立体的な小濾胞状集塊

濾胞性腫瘍 (Follicular neoplasm)



細胞診ガイドラインより抜粋



細胞診ガイドラインより抜粋

- ・濾胞内に濃縮した球形コロイド
- ・立体的な小濾胞状集塊
- ・核は類円形で軽度腫大、細顆粒状クロマチン

濾胞性腫瘍 (Follicular neoplasm)

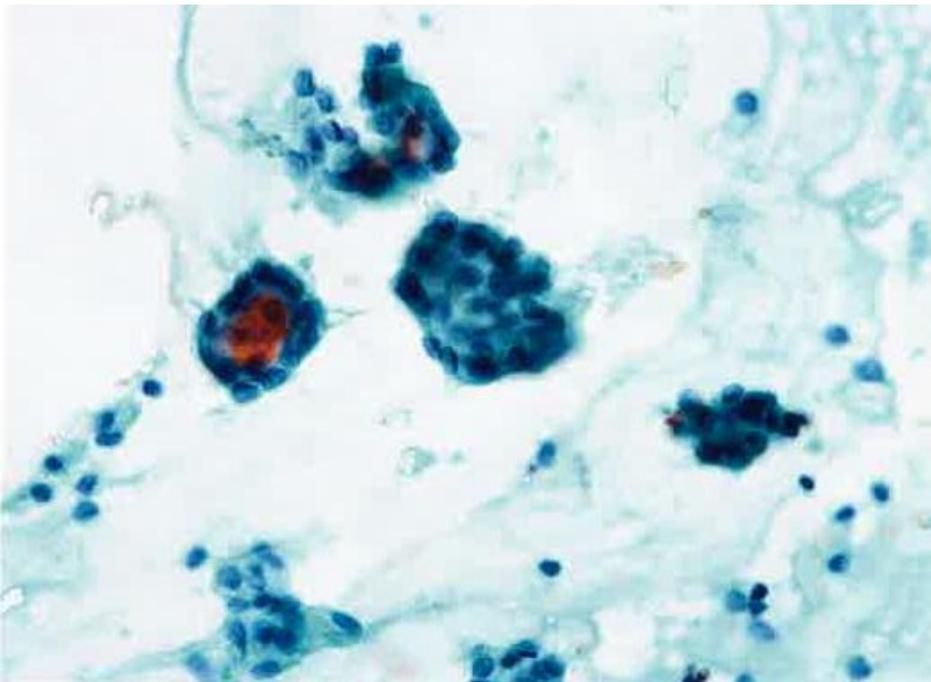
- 出血性で泡沫細胞は目立たない
- 細胞量が多く、単調
- 出現パターン: **小濾胞状**、ロゼット状、合胞状、索状
- **濾胞内に濃縮した球形コロイド**
- **立体的な小濾胞状集塊**
- 核は類円形で軽度腫大、細顆粒状クロマチン
- 核所見に核溝や核内細胞質封入体、すりガラス様核は見られない

→ 本症例と一致しない

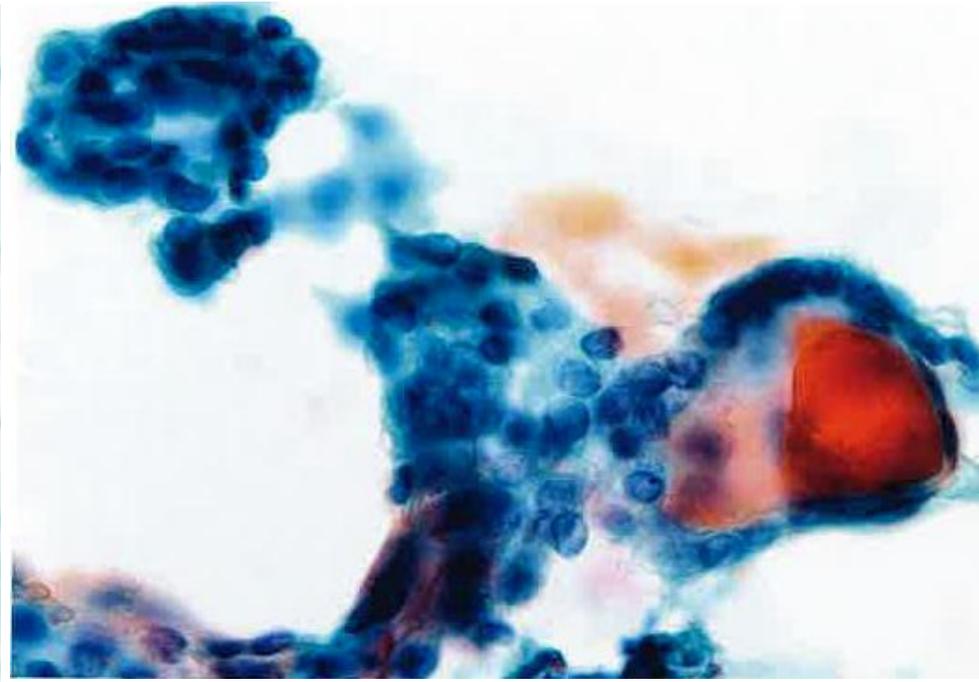
選擇肢

1. 腺腫樣甲狀腺腫(Adenomatous goiter)
2. 濾胞性腫瘍(Follicular neoplasm)
3. 濾胞型乳頭癌(Papillary carcinoma, follicular variant)
4. 髓樣癌(Medullary carcinoma)
5. 低分化癌(Poorly differentiated carcinoma)

濾胞型乳頭癌(Papillary carcinoma, follicular variant)



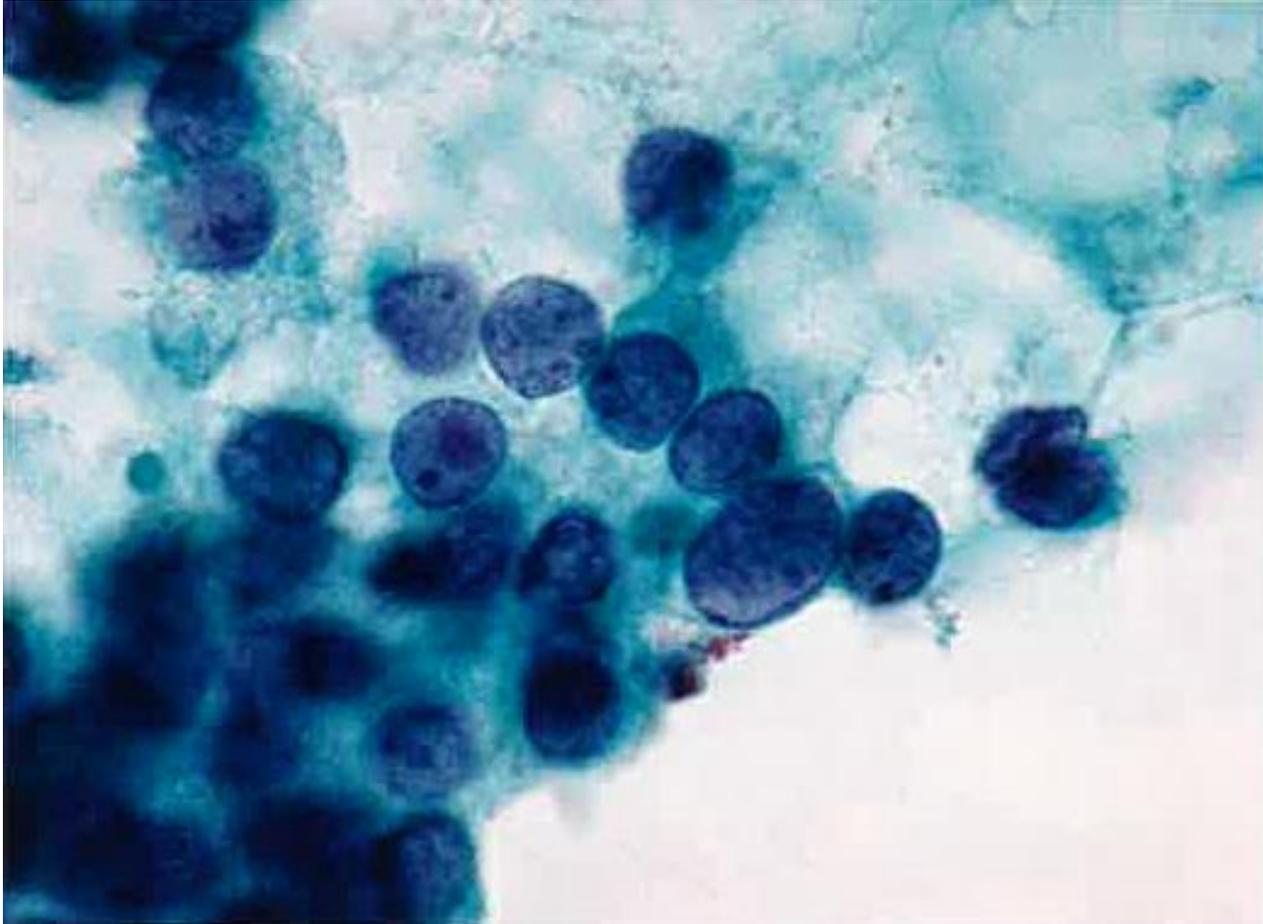
細胞診ガイドラインより抜粋



細胞診ガイドラインより抜粋

- 濾胞状構造を伴う集塊で出現
- 濾胞内部に濃縮したコロイド
- 通常型乳頭癌のような間質を伴った乳頭状集塊はみられない

濾胞型乳頭癌(Papillary carcinoma, follicular variant)



細胞診ガイドラインより抜粋

- すりガラス様核、微細顆粒状クロマチン
- 核溝、核内細胞質封入体

濾胞型乳頭癌

(Papillary carcinoma, follicular variant)

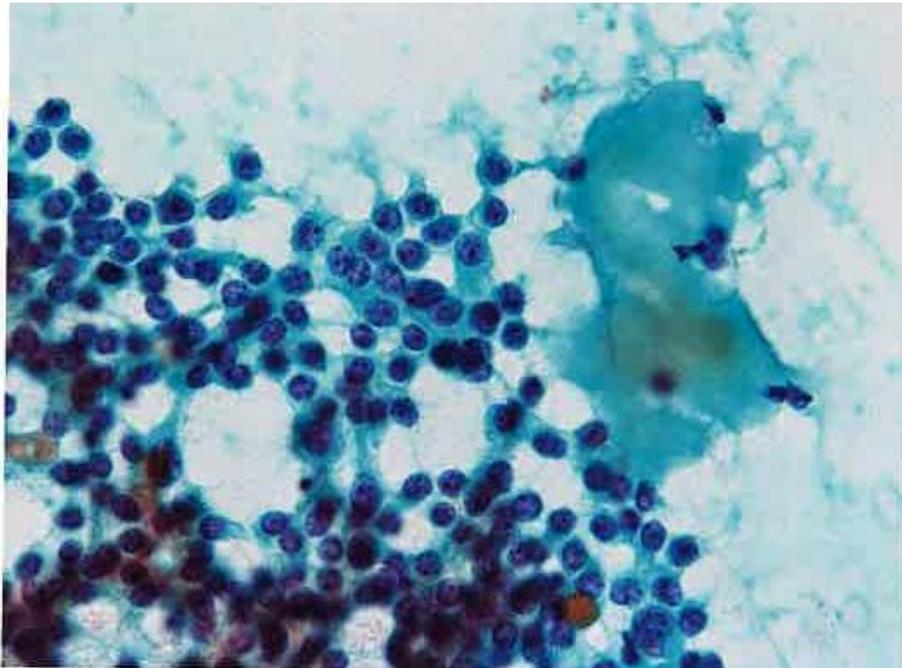
- 濾胞状構造を伴う集塊で出現
- 濾胞内部に濃縮したコロイド
- 通常型乳頭癌のような間質を伴った乳頭状集塊は見られない
- 微細顆粒状クロマチン、すりガラス様核
- 核溝、核内細胞質封入体

→ 本症例と一致

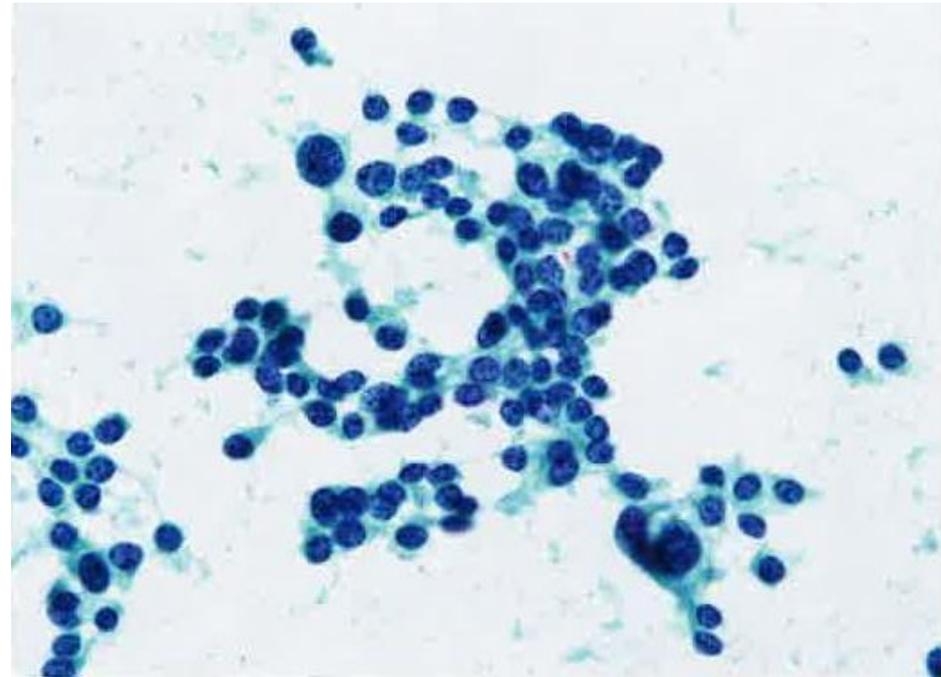
選擇肢

1. 腺腫樣甲狀腺腫(Adenomatous goiter)
2. 濾胞性腫瘍(Follicular neoplasm)
3. 濾胞型乳頭癌(Papillary carcinoma, follicular variant)
4. 髓樣癌(Medullary carcinoma)
5. 低分化癌(Poorly differentiated carcinoma)

髓様癌(Medullary carcinoma)



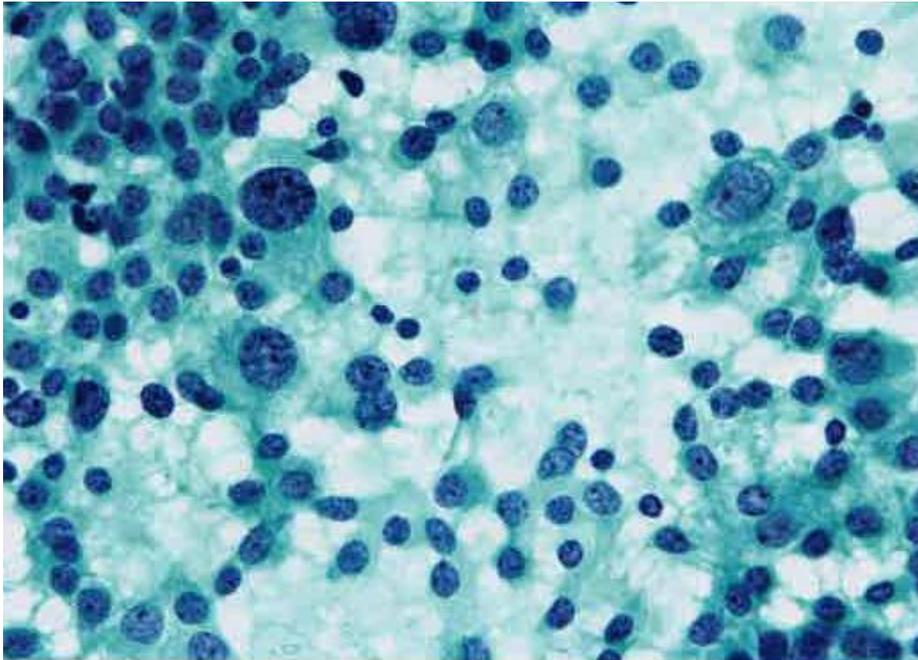
細胞診ガイドラインより抜粋



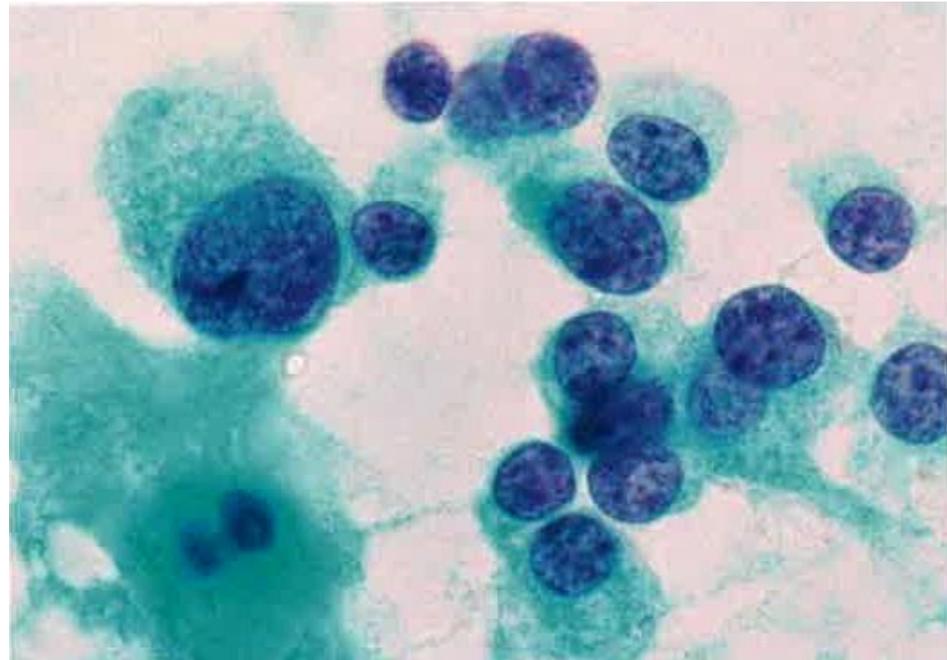
細胞診ガイドラインより抜粋

- ・背景にコロイドは見られず、多くの症例でアミロイド
- ・細胞の結合性が弱く、疎な結合性や孤立散在性
- ・シート状、濾胞状、乳頭状集塊は見られない

髓様癌(Medullary carcinoma)



細胞診ガイドラインより抜粋



細胞診ガイドラインより抜粋

- 核は円形～紡錘形で偏在傾向
- 粗大顆粒状のクロマチン(ゴマ塩状クロマチン)
- 過染性核や核内細胞質封入体が見られること有り

髓様癌 (Medullary carcinoma)

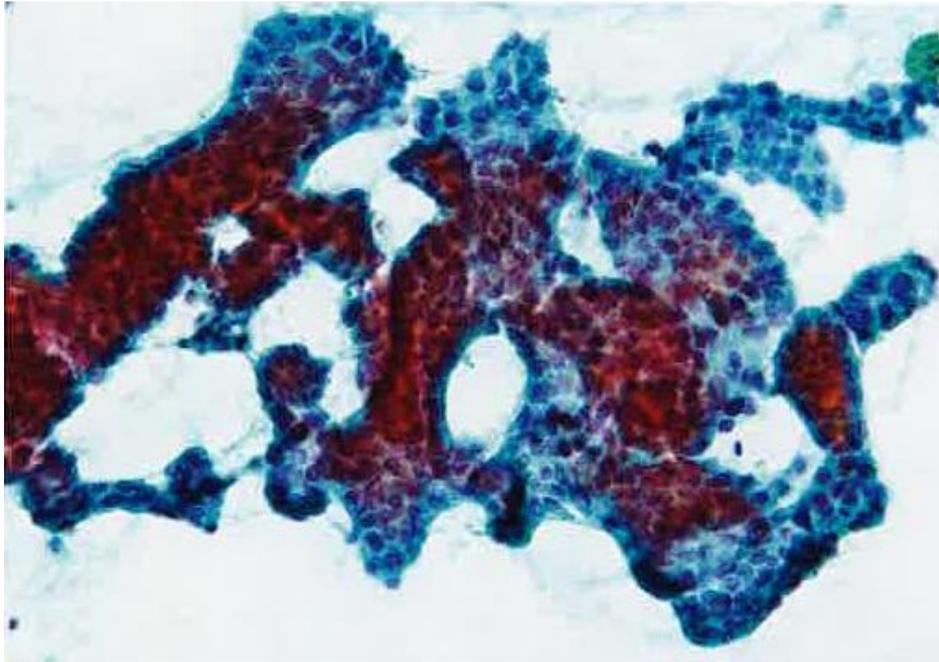
- ・細胞の結合性が弱く、疎な結合性や孤立散在性
- ・シート状、濾胞状、乳頭状集塊は見られない
- ・核は円形～紡錘形で偏在傾向
- ・粗大顆粒状のクロマチン(ゴマ塩状クロマチン)
- ・過染性核や核内細胞質封入体が見られること有り
- ・背景にコロイドは見られず、多くの症例でアミロイド

→本症例に一致しない

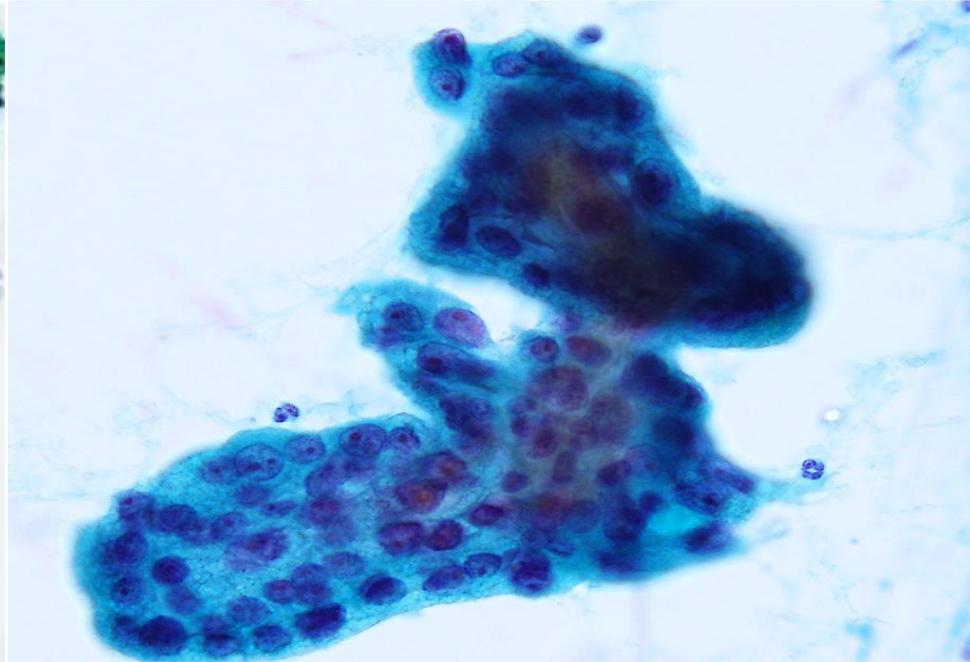
選擇肢

1. 腺腫樣甲狀腺腫(Adenomatous goiter)
2. 濾胞性腫瘍(Follicular neoplasm)
3. 濾胞型乳頭癌(Papillary carcinoma, follicular variant)
4. 髓樣癌(Medullary carcinoma)
5. 低分化癌(Poorly differentiated carcinoma)

低分化癌(Poorly differentiated carcinoma)



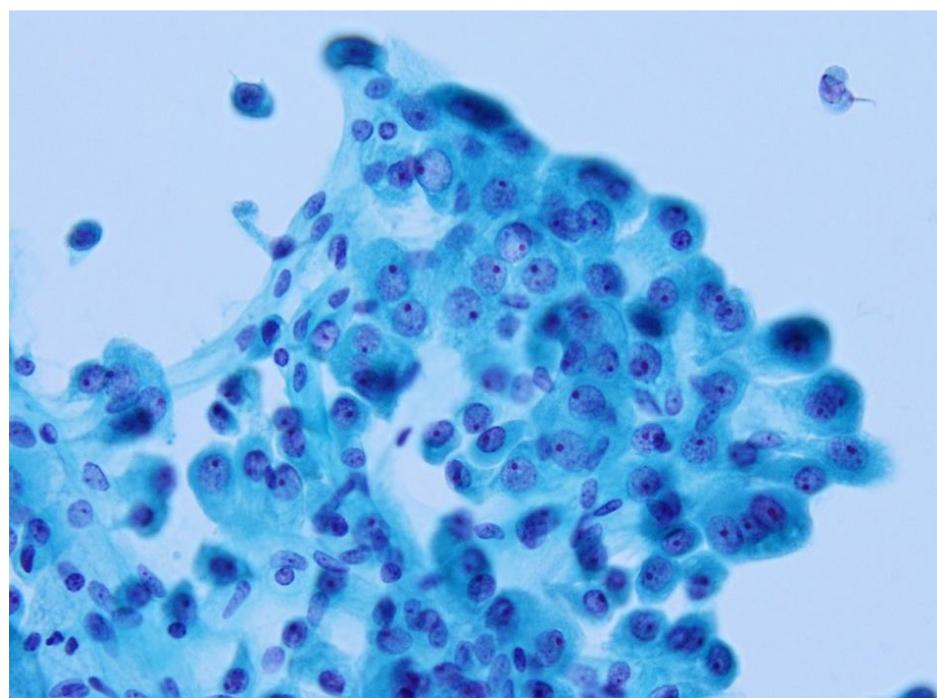
細胞診ガイドラインより抜粋



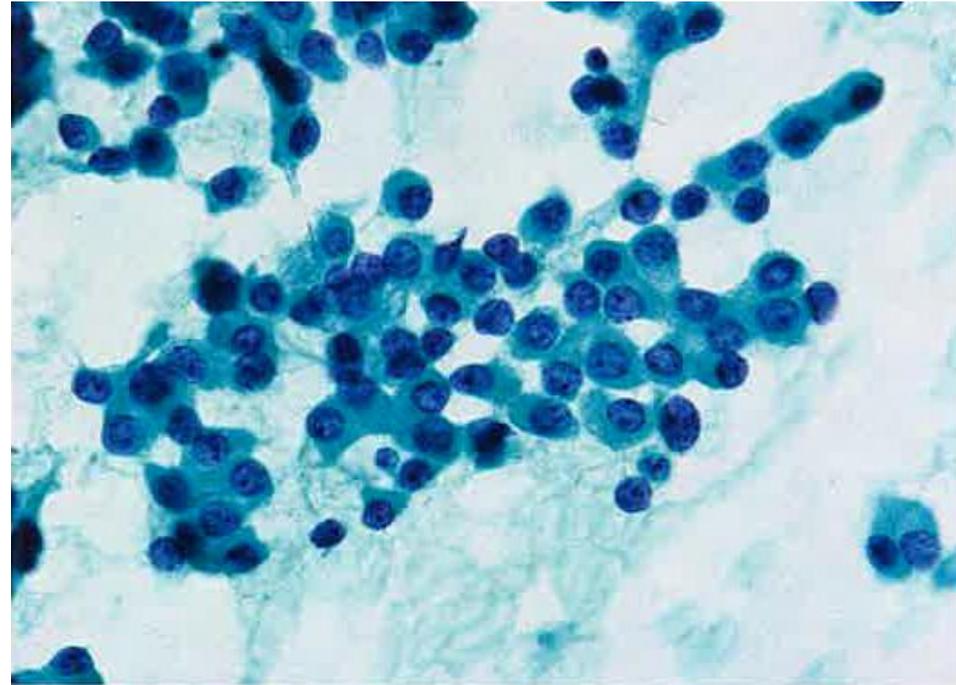
東海大学医学部附属八王子病院 提供

- 採取細胞量が多い
- 島状(境界明瞭な充実性集塊)
- 索状(畝のような細長い細胞集塊の盛り上がり)

低分化癌(Poorly differentiated carcinoma)



東海大学医学部附属八王子病院 提供



細胞診ガイドラインより抜粋

- ・充実性(疎な結合性)
- ・高分化癌(乳頭癌、濾胞癌)より細胞異型が強く核クロマチン増量や核形不整、核小体腫大を呈す

低分化癌(Poorly differentiated carcinoma)

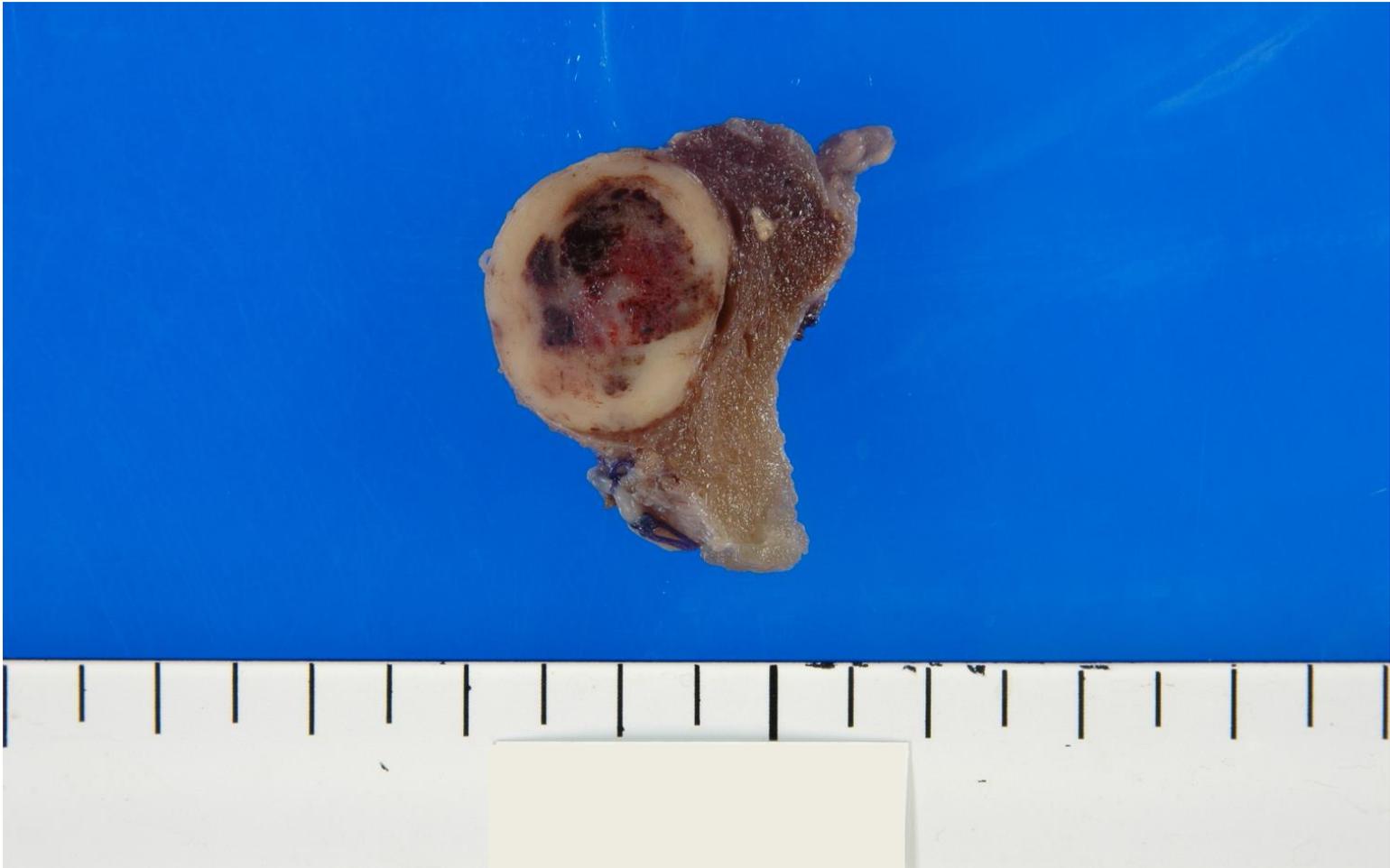
- ・採取細胞量が多い
- ・充実性(疎な結合性)や島状(境界明瞭な充実性集塊)索状(畝のような細長い細胞集塊の盛り上がり)に出現
- ・乳頭癌に特徴的な核所見(核溝、核内細胞質封入体、すりガラス様核)はみられない
- ・高分化癌(乳頭癌、濾胞癌)より細胞異型が強く、核クロマチン増量や核形不整、核小体腫大を呈す

→本症例と一致しない

細胞診断

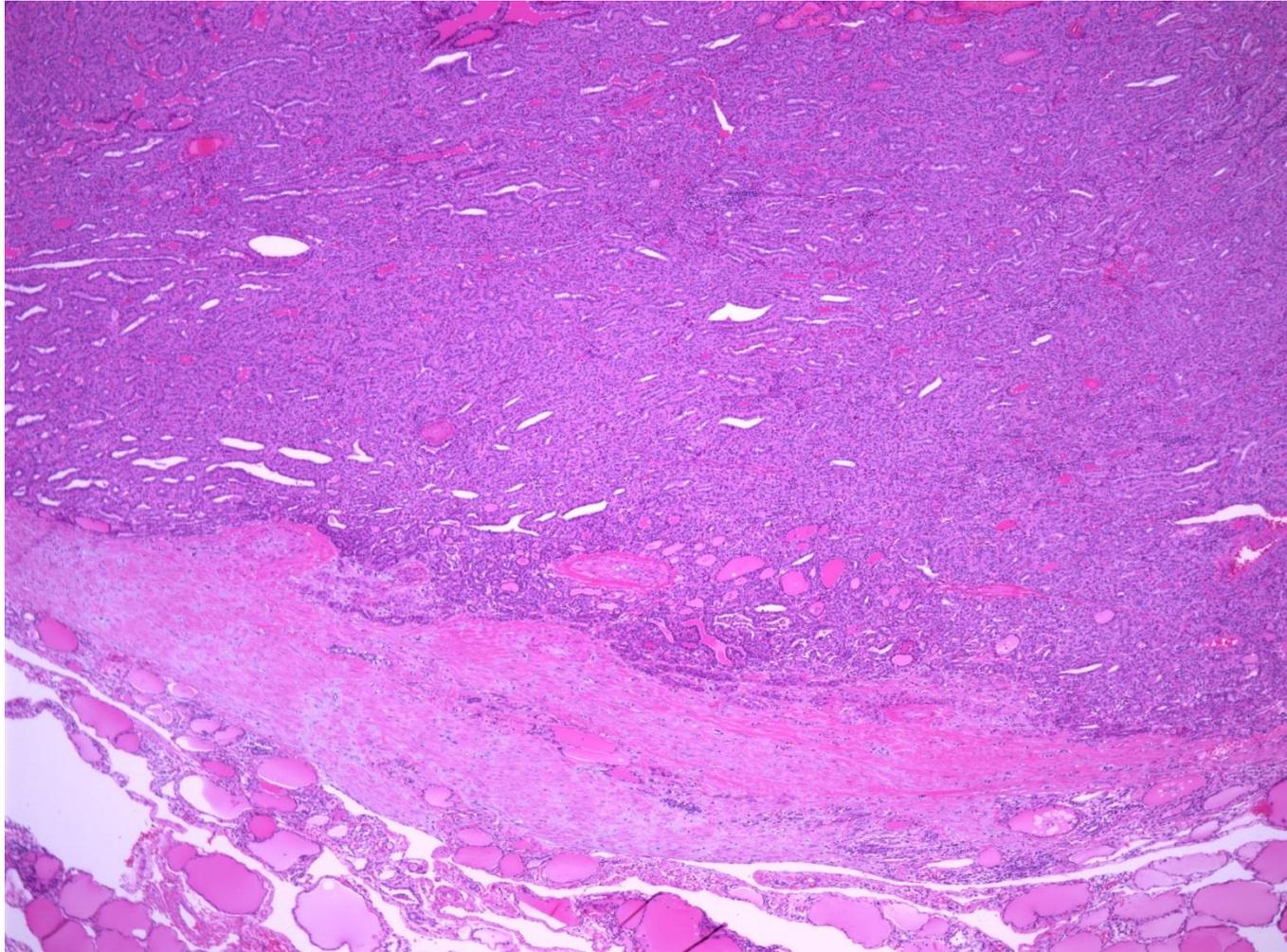
Papillary carcinoma

甲状腺左葉切除検体の断面像

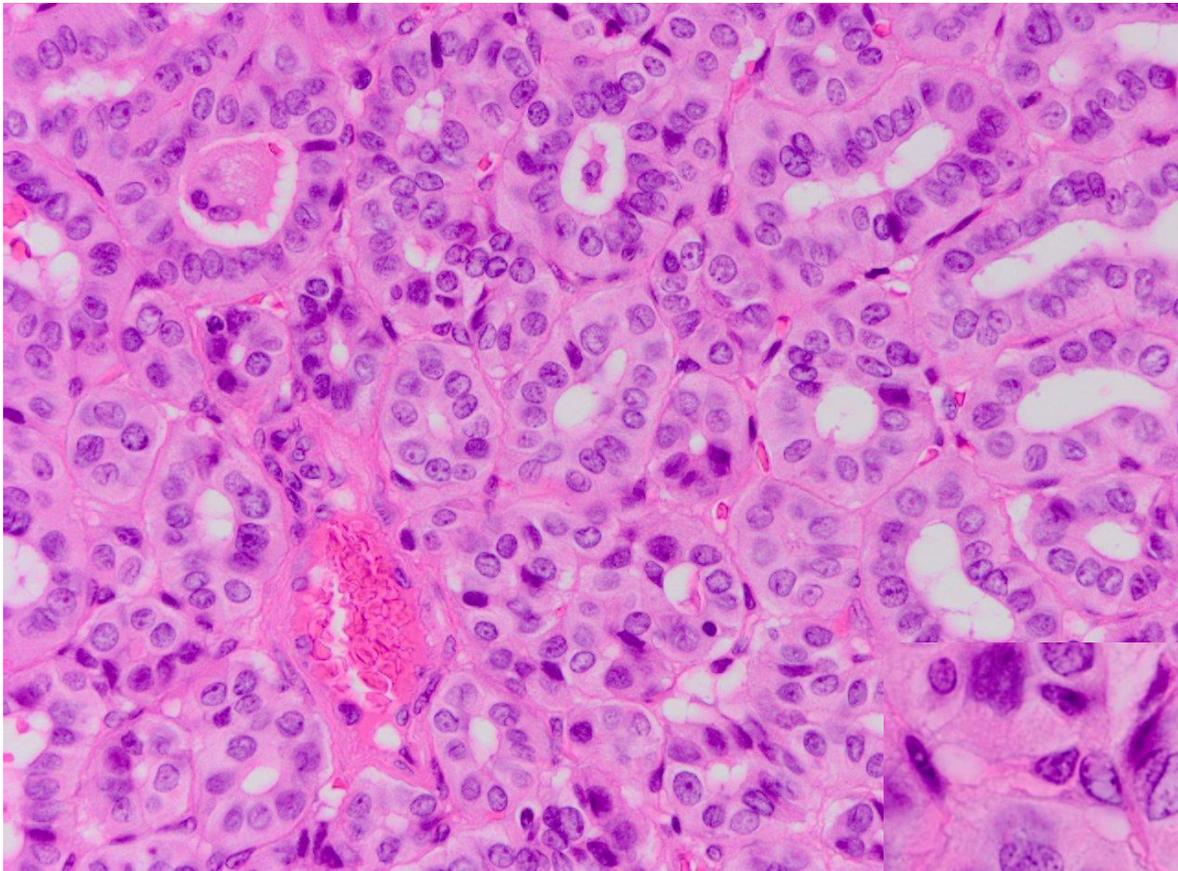


断面で18×13mmの被膜を有し、境界明瞭な黄白色の病変
内部には暗赤色調を呈した部分を認める

組織像



線維性被膜に囲まれた境界明瞭な腫瘤
大小の濾胞構造から成る腫瘤
血管浸潤や被膜浸潤は見られない



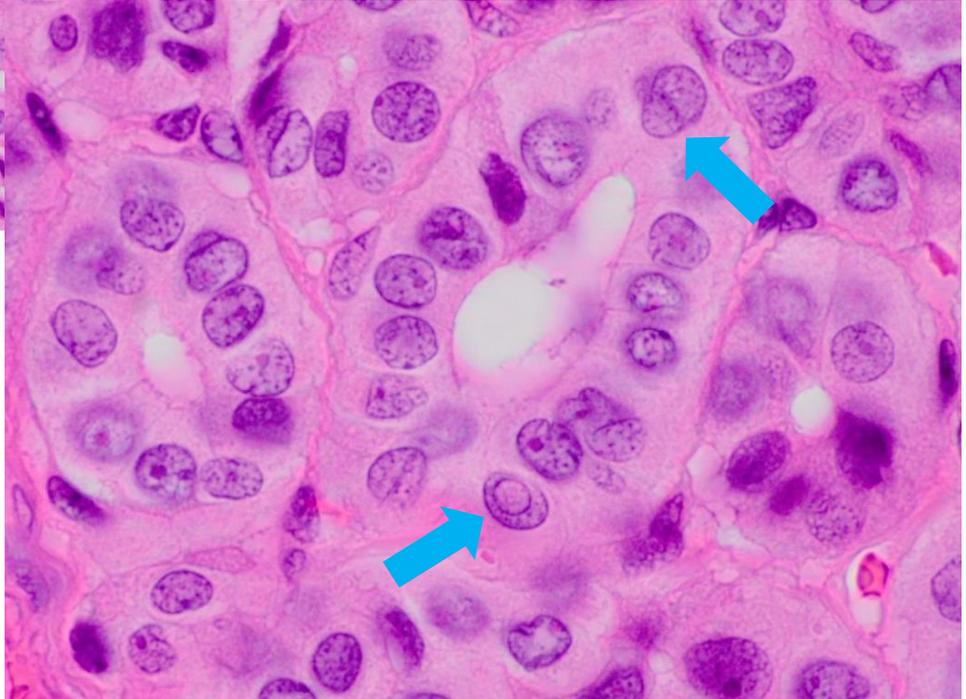
密な濾胞構造

すりガラス様核

微細顆粒状のクロマチン

核溝

核内細胞質封入体



組織診断

Papillary carcinoma, follicular variant

18 × 13mm, pT1b, pEx0, ly(-), v(-), n(0/2)

選擇肢

1. 腺腫樣甲狀腺腫(Adenomatous goiter)
2. 濾胞性腫瘍(Follicular neoplasm)
3. 濾胞型乳頭癌(Papillary carcinoma, follicular variant)
4. 髓樣癌(Medullary carcinoma)
5. 低分化癌(Poorly differentiated carcinoma)

2017年に甲状腺WHO分類が 改訂されたことで・・・

- ・本症例はWHO分類改訂前に診断された症例であるため濾胞型乳頭癌の診断であった
- ・17年改訂の第4版WHO分類に新たな分類が採用（境界悪性病変(前駆腫瘍)の登場）

その結果・・・

改訂前は癌の診断を行っていた症例でも、改訂後では同じ症例でも癌の表記を行わない診断名となる

第4版WHO分類改訂後

組織診断

Non-invasive follicular thyroid neoplasm
with papillary-like nuclear features : NIFTP

乳頭癌核を有する非浸潤性濾胞性腫瘍

濾胞型乳頭癌の諸問題

線維性被膜を有する濾胞型乳頭癌encapsulated follicular variant of papillary carcinoma(efvPC)では通常型乳頭癌に比べて予後が良好特に浸潤性増殖を伴わないnon-invasive efvPCではリンパ節転移、再発、死亡の可能性が極めて少ない

Liu(2006), Piana(2010)

non-invasive efvPCでは再発、転移はみられず、死亡例は皆無

non-invasive efvPCを極めて低リスクの腫瘍と分類し

乳頭癌核を有する非浸潤性濾胞性腫瘍Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features(NIFTP)を提唱

Nikiforov(2016)

NIFTPの提唱

2017年に改訂されたWHO分類第4版で、それまで甲状腺腫瘍分類になかった境界悪性病変が新たに採用され、その一つが乳頭癌
様核を有する非浸潤性甲状腺濾胞性腫瘍 Noninvasive follicular
thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features(NIFTP)である
これは2016年Nikiforovらが発表した甲状腺腫瘍の新しい疾患概念
を受けての変更で、これまで乳頭癌に分類されていた「非浸潤性
被包型濾胞型乳頭癌」を「NIFTP」と命名し、患者の心的負担を
減らし、また癌としての過剰治療を避ける目的で癌の名称は診断
名から除かれた

第3版WHO分類より抜粋

Thyroid carcinomas		Other thyroid tumours	
Papillary carcinoma	8260/3	Teratoma	9080/1
Follicular carcinoma	8330/3	Primary lymphoma and plasmacytoma	
Poorly differentiated carcinoma		Ectopic thymoma	8580/1
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma	8020/3	Angiosarcoma	9120/3
Squamous cell carcinoma	8070/3	Smooth muscle tumours	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Peripheral nerve sheath tumours	
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia	8430/3	Paraganglioma	8693/1
Mucinous carcinoma	8480/3	Solitary fibrous tumour	8815/0
Medullary carcinoma	8345/3	Follicular dendritic cell tumour	9758/3
Mixed medullary and follicular cell carcinoma	8346/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Spindle cell tumour with thymus-like differentiation	8588/3	Secondary tumours	
Carcinoma showing thymus-like differentiation	8589/3		
Thyroid adenoma and related tumours		Parathyroid tumours	
Follicular adenoma	8330/0	Parathyroid carcinoma	8140/3
Hyalinizing trabecular tumour	8336/0	Parathyroid adenoma	8140/0
		Secondary tumours	

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {664} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

2017年発行 第4版 WHO分類より抜粋

Follicular adenoma	8330/0	Ectopic thymoma	8580/3
Hyalinizing trabecular tumour	8336/1	Spindle epithelial tumour with thymus-like differentiation	8588/3
Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours		Intrathyroid thymic carcinoma	8589/3
Follicular tumour of uncertain malignant potential	8335/1*		
Well-differentiated tumour of uncertain malignant potential	8348/1*	Paraganglioma and mesenchymal/stromal tumours	
Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features	8349/1*	Paraganglioma	8693/3
		Peripheral nerve sheath tumours (PNSTs)	
Papillary thyroid carcinoma (PTC)		Schwannoma	9560/0
Papillary carcinoma	8260/3	Malignant PNST	9540/3
Follicular variant of PTC	8340/3	Benign vascular tumours	
Encapsulated variant of PTC	8343/3	Haemangioma	9120/0
Papillary microcarcinoma	8341/3	Cavernous haemangioma	9121/0
Columnar cell variant of PTC	8344/3	Lymphangioma	9170/0
Oncocytic variant of PTC	8342/3	Angiosarcoma	9120/3
		Smooth muscle tumours	
Follicular thyroid carcinoma (FTC), NOS		Leiomyoma	8890/0
FTC, minimally invasive	8330/3	Leiomyosarcoma	8890/3
FTC, encapsulated angioinvasive	8335/3	Solitary fibrous tumour	8815/1
FTC, widely invasive	8339/3*		
	8330/3	Haematolymphoid tumours	
Hürthle (oncocytic) cell tumours		Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Hürthle cell adenoma	8290/0	Rosai-Dorfman disease	
Hürthle cell carcinoma	8290/3	Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
		Primary thyroid lymphoma	
Poorly differentiated thyroid carcinoma		Germ cell tumours	
Anaplastic thyroid carcinoma	8337/3	Benign teratoma (grade 0 or 1)	9080/0
		Immature teratoma (grade 2)	9080/1
Squamous cell carcinoma		Malignant teratoma (grade 3)	9080/3
Medullary thyroid carcinoma	8345/3		
Mixed medullary and follicular thyroid carcinoma	8346/3	Secondary tumours	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3		
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia	8430/3		
Mucinous carcinoma	8480/3		

Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours

Follicular tumour of uncertain malignant potential 8335/1*

Well-differentiated tumour of uncertain malignant potential 8348/1*

Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features 8349/1*

WHO分類第4版では **新たに境界悪性病変(前駆腫瘍)が導入された**

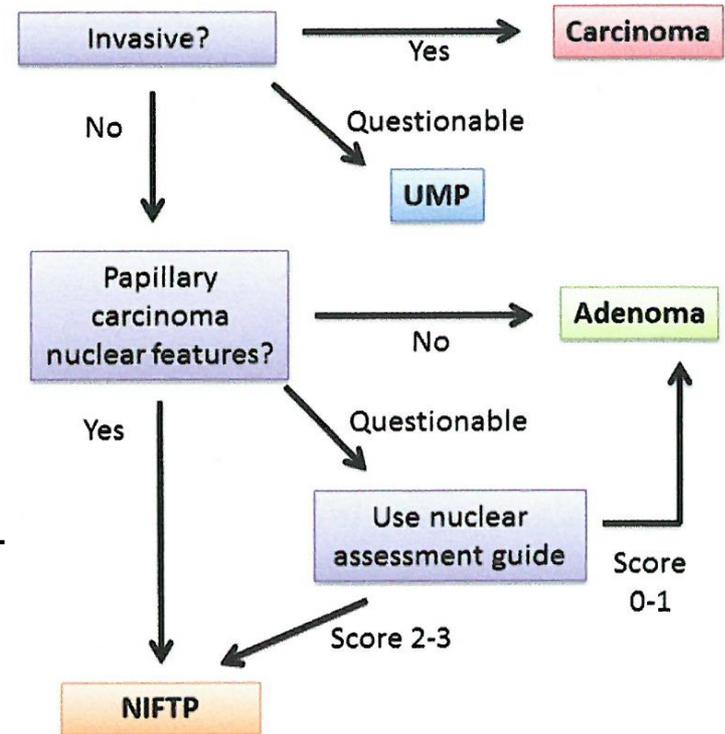
良性でもない悪性でもない腫瘍と定義され、摘出により再発の可能性がほとんどない、癌としての治療が必要ない病変とされた

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (989A). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

*These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

NIFTPの診断基準

- 被包化された境界明瞭な結節
- 濾胞構造からなる
- 乳頭癌に特徴的な核所見を有する
- 血管浸潤や被膜浸潤はない
- 腫瘍壊死はない
- 核分裂像 < 3 個 / 10HPF



第4版WHO分類より抜粋

NIFTPの可能性が考慮される所見

超音波画像、CT画像所見

- 形状整、境界明瞭平滑、微細高エコーなし
- 被膜浸潤や血管浸潤がみられない

細胞診所見

- 核溝、核内細胞質封入体、すりガラス様核など
乳頭癌特有の核所見
- 濾胞状集塊

細胞診との整合性

NIFTPと診断された症例の術前細胞診報告(ベセスダシステム判定)

	不適正	良性	意義不明	濾胞性腫瘍	悪性疑い	悪性
Maletta(96例)	0%	0%	15%	56%	27%	2%
Zhao(50例)	6%	4%	28%	26%	18%	18%
隈病院(41例)	4.9%	4.9%	12.2%	2.4%	9.8%	65.9%

これらの結果より、NIFTPは意義不明(AUS/FLUS)から悪性までと幅広い判定がされることが予想されており、現時点では日本では欧米に比べ悪性と報告される頻度が高い可能性がある

→本症例でも悪性の判定

まとめ

- 超音波検査で被包化された境界明瞭な結節で悪性を疑う所見はないが、細胞診は乳頭癌もしくは乳頭癌疑いであった場合はNIFTPの可能性も視野に入れておくことが必要である
- 現時点では難しいが、細胞集塊の所見や核所見のみならず、超音波画像所見やCT画像所見にも十分注意し、濾胞型乳頭癌やNIFTPの可能性について細胞診にて今後言及することが求められていくことが予想される