

Низкодифференцированная и анапластическая карцинома щитовидной железы. Комплексная морфологическая диагностика и первые шаги по пути успешного лечения

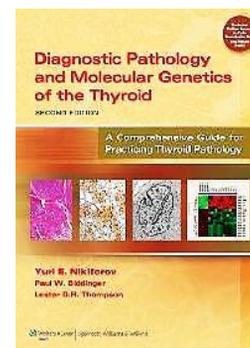
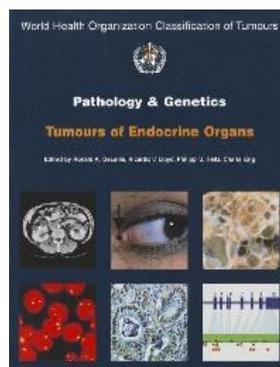
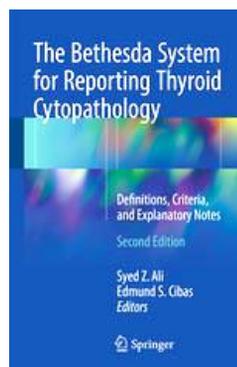
ВОРОБЬЕВ С.Л.

Национальный центр клинической морфологической диагностики

Санкт-Петербург

2021

2017: год классификаций и рекомендаций



Гистологическая классификация опухолей эндокринных органов (ВОЗ, 2017)

<u>Фолликулярная аденома</u>	8330/0
<u>Гиалинизирующаяся трабекулярная опухоль</u>	8386/1
<u>Другие инкапсулированные опухоли фолликулярного строения</u>	
<u>Фолликулярная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности</u>	8335/1
<u>Высокодифференцированная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности</u>	8348/1
<u>Неинвазивная фолликулярная тиреоидная неоплазия с папиллярно-подобными ядерными изменениями</u>	8349/1
<u>Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПК)</u>	
<u>Папиллярная карцинома</u>	8260/3
<u>Фолликулярный вариант ПК</u>	8340/3
<u>Инкапсулированный вариант ПК</u>	8343/3
<u>Папиллярная микрокарцинома</u>	8341/3
<u>Столбчатоклеточный вариант ПК</u>	8344/3
<u>Онкоцитарный вариант ПК</u>	8342/3
<u>Фолликулярная карцинома щитовидной железы (ФК), БДУ</u>	8330/3
<u>ФК минимально инвазивная</u>	8335/3
<u>ФК инкапсулированная ангиоинвазивная</u>	8339/3
<u>ФК широкоинвазивная</u>	8330/3
<u>Гюртле-клеточные (онкоцитарные) опухоли</u>	
<u>Гюртле-клеточная аденома</u>	8290/0
<u>Гюртле-клеточная карцинома</u>	8290/3
<u>Низкодифференцированная карцинома щитовидной железы</u>	8037/3
<u>Анапластическая карцинома щитовидной железы</u>	8020/3

Гистологическая классификация опухолей эндокринных органов (ВОЗ, 2017)

<u>Фолликулярная аденома</u>	8330/0
<u>Гиалинизирующаяся трабекулярная опухоль</u>	8386/1
<u>Другие инкапсулированные опухоли фолликулярного строения</u>	
<u>Фолликулярная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности</u>	8335/1
<u>Высокодифференцированная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности</u>	8348/1
<u>Неинвазивная фолликулярная тиреоидная неоплазия с папиллярно-подобными ядерными изменениями</u>	8349/1
<u>Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПК)</u>	
<u>Папиллярная карцинома</u>	8260/3
<u>Фолликулярный вариант ПК</u>	8340/3
<u>Инкапсулированный вариант ПК</u>	8343/3
<u>Папиллярная микрокарцинома</u>	8341/3
<u>Столбчатоклеточный вариант ПК</u>	8344/3
<u>Онкоцитарный вариант ПК</u>	8342/3
<u>Фолликулярная карцинома щитовидной железы (ФК), БДУ</u>	8330/3
<u>ФК минимально инвазивная</u>	8335/3
<u>ФК инкапсулированная ангиоинвазивная</u>	8339/3
<u>ФК широкоинвазивная</u>	8330/3
<u>Гюртле-клеточные (онкоцитарные) опухоли</u>	
<u>Гюртле-клеточная аденома</u>	8290/0
<u>Гюртле-клеточная карцинома</u>	8290/3
<u>Низкодифференцированная карцинома щитовидной железы</u>	8037/3
<u>Анапластическая карцинома щитовидной железы</u>	8020/3

Низкодифференцированная карцинома (PDTC): История. Эпидемиология

- Sakamoto et al. (1983, Япония) – исследовали 258 пациентов с опухолями ЩЖ солидного, трабекулярного строения с неблагоприятным клиническим течением.
- Carcangiu et al. (1984, Италия) – 25 пациентов с опухолями ЩЖ инсулярного строения
- Классификация ВОЗ (2004) – PDTC внесена в перечень опухолей из фолликулярного эпителия
- Турин (2007) – 12 патологов Европы, Японии, США сформулировали морфологические критерии диагностики PDTC
- Частота встречаемости – до 1% в Японии и 1,8% в США среди ЗНО щитовидной железы
- Ж:М – 2:1, чаще в возрасте 33-63 года, крайне редко у детей
- Продолжительность жизни 9-57 мес.
- 5-летняя выживаемость – 72%. 10-летняя – 46%
- Неблагоприятные факторы: возраст старше 45 лет, размер >4 см, высокая митотическая активность, распространенные некрозы опухоли; 3-4 стадии в момент выявления опухоли

PDTC – морфологические критерии диагностики

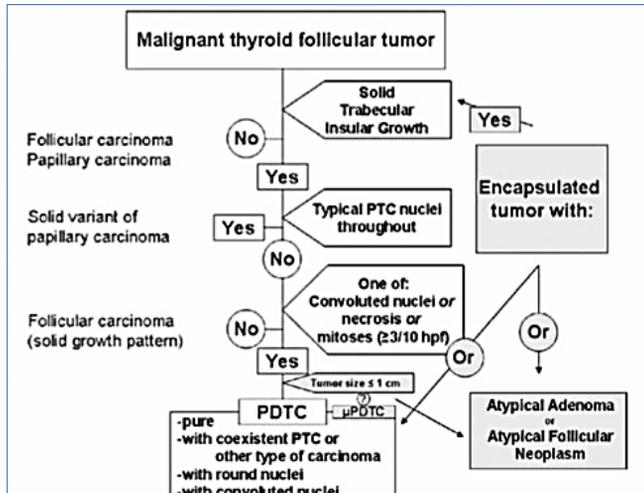
- Низкодифференцированная карцинома (Turin, 2008) – опухоль имеющая сочетание трех признаков:
 1. солидное/трабекулярное/тубулярное строение
 2. отсутствие цитологических ядерных признаков папиллярной карциномы
 3. «перекрученные» ядра в опухолевых клетках **или** митотическая активность выше 3 фигур в 10 полях зрения (увеличение x400)

PS. Как правило, отличается наличием некрозов (!!!)

Дополнительные ИГХ-критерии (основные):

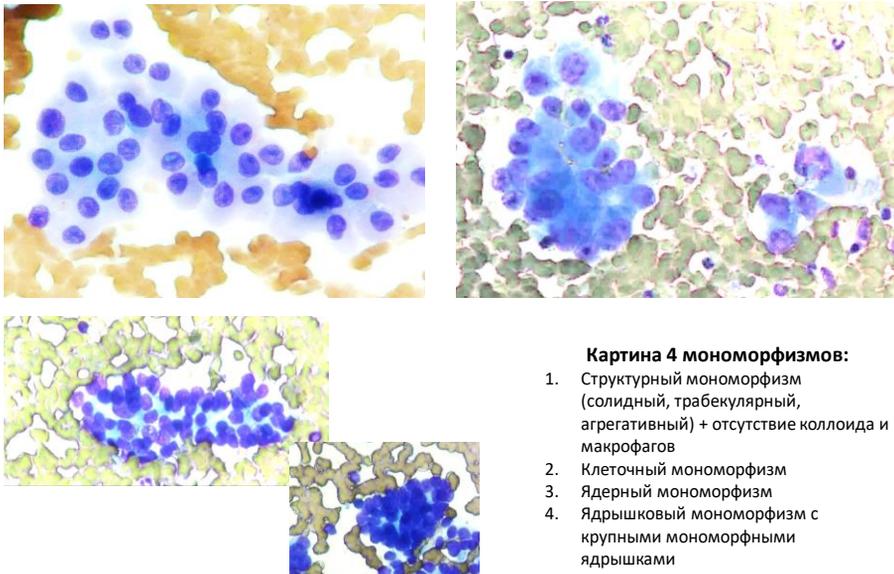
- Частичная утрата экспрессии тироцитами TTF-1, Tg
- Повышение экспрессии p53 (утрата апоптоза), утрата экспрессии p21
- Повышение индекса пролиферативной активности Ki67 до 10-15% и более

Алгоритм диагностики низкодифференцированной карциномы ЩЖ (PDTC)

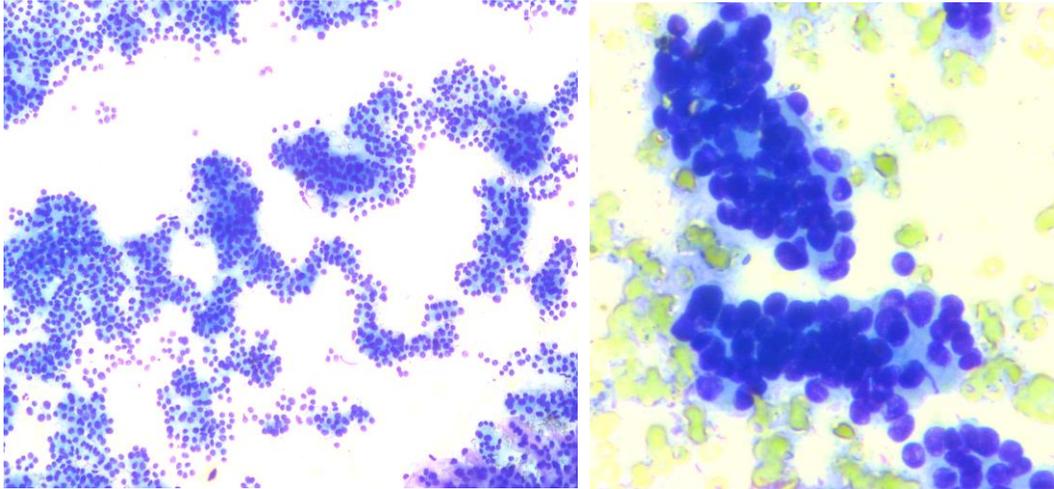


Y.Nikiforov et al., «Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid», third edition, 2020

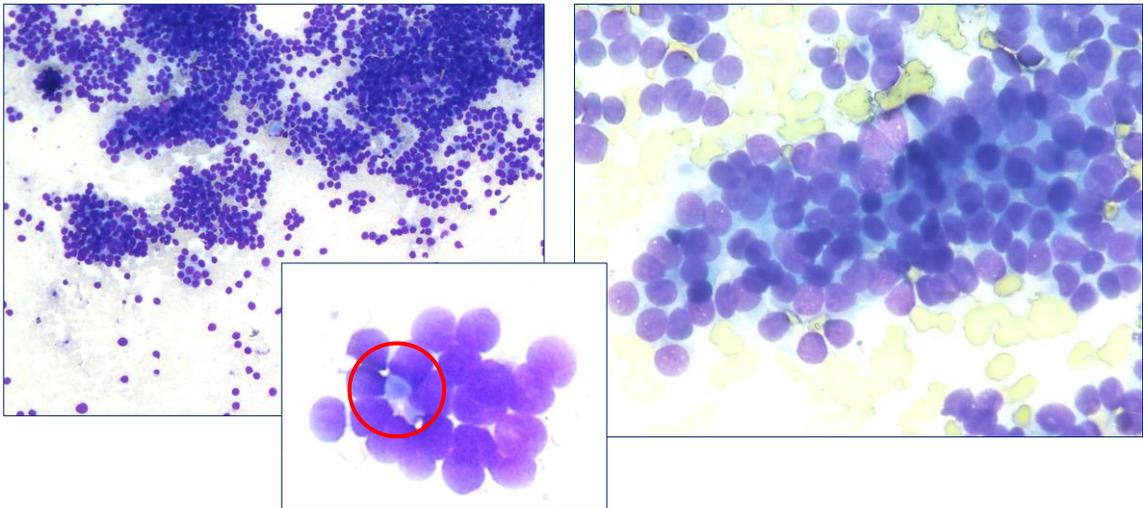
Case 1. Цитологический «портрет» низкодифференцированной карциномы ЩЖ



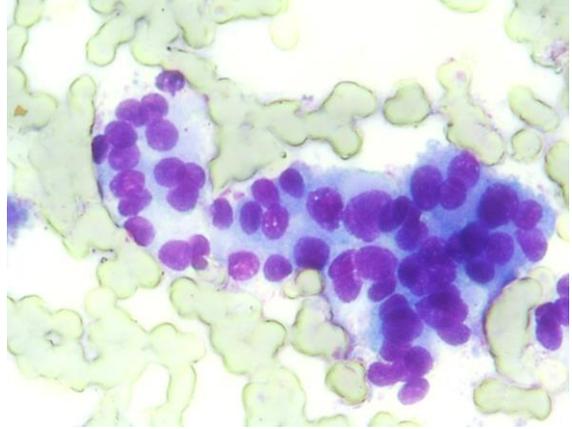
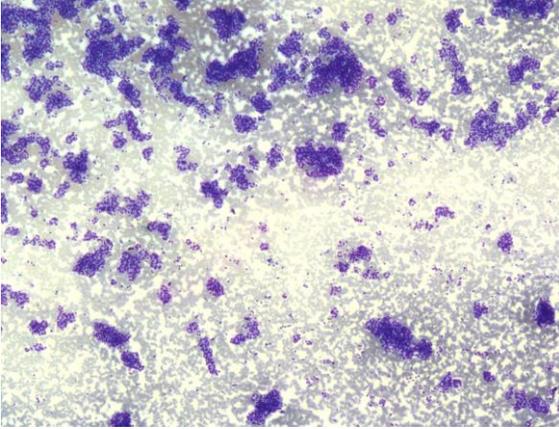
Case 2. Цитологический «портрет» PDTC: высокая клеточность, трабекулярность, отсутствие коллоида и макрофагов



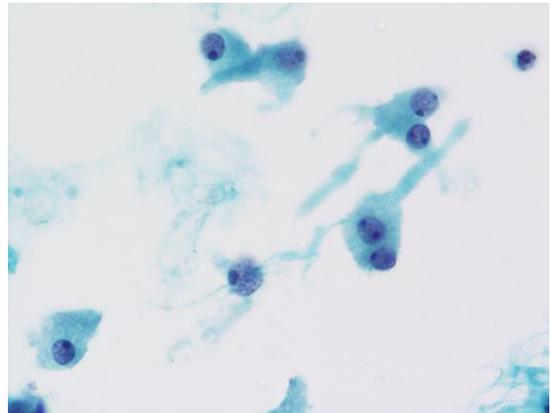
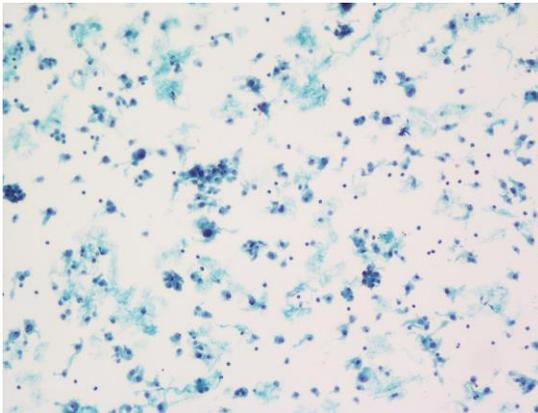
Case 3. Феномены PDTC: солидизация, коллоидные глобулы, интерпозиция коллоида; агрегативность или ... «корзина с яйцами»



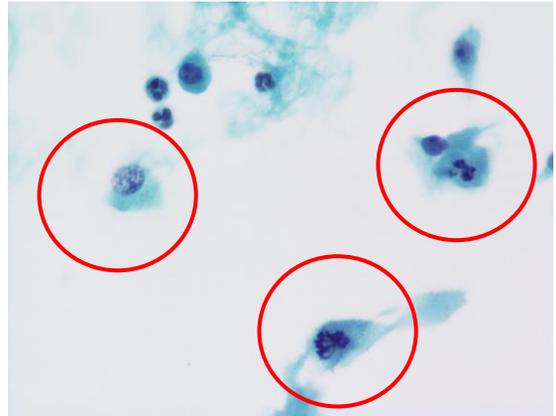
Case 4. Цитологические феномены PDTC



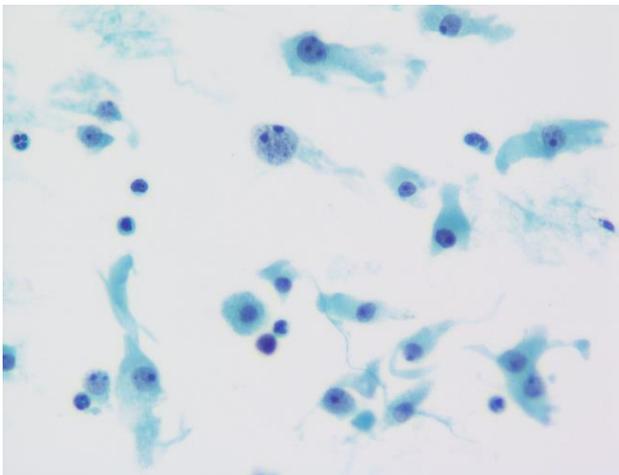
Case 5. Цитологические феномены PDTC (1) Деформированные клетки; «выступающие» ядрышки (ЖЦ, окраска по Папаниколау)



Case 5. Цитологические феномены PDTC (2)
митозы 1 и 3
(ЖЦ, окраска по Папаниколау)



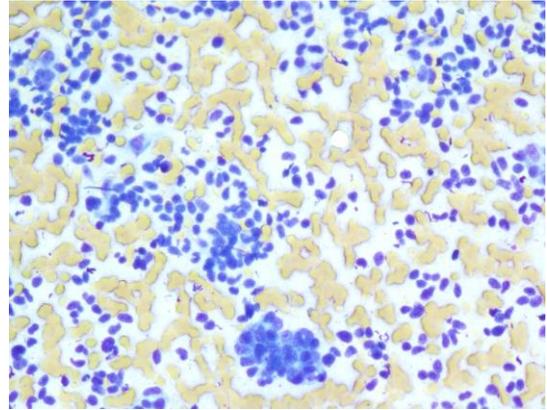
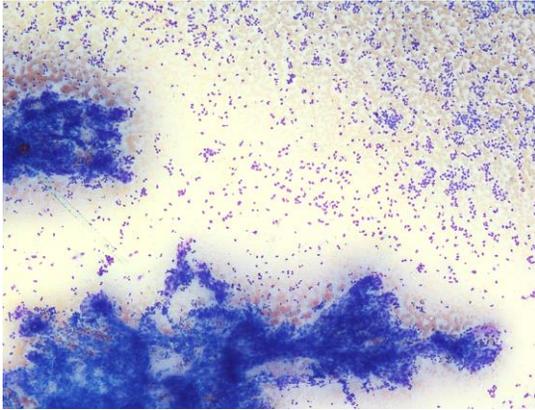
Case 5. Жидкостная Цитология (BD) Пар
артефициальная «веретеновидность» В-клеток



Матисс. Эскиз к картине «Танец»

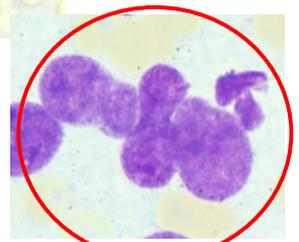
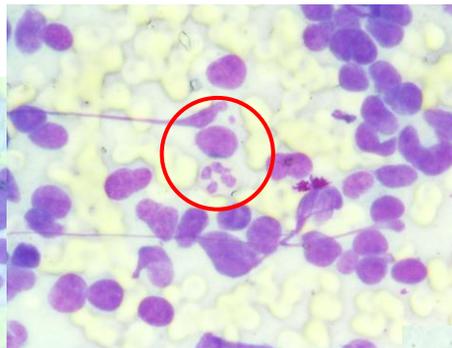
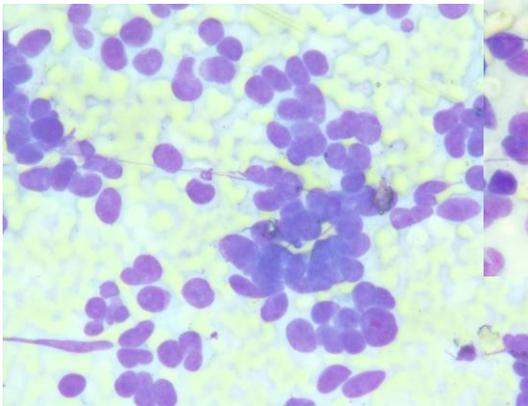
Case 6. Ж, 63 года, метастаз в ЛУ шеи (1).

В анамнезе 4 года назад тиреоидэктомия, ЦЛД по поводу PDTC



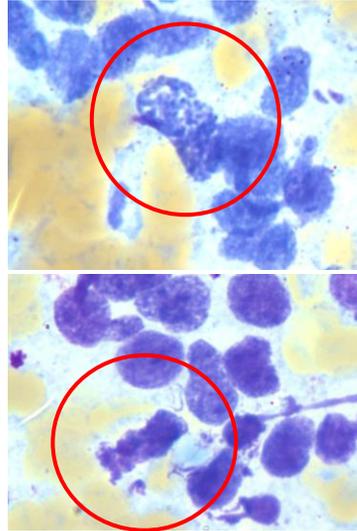
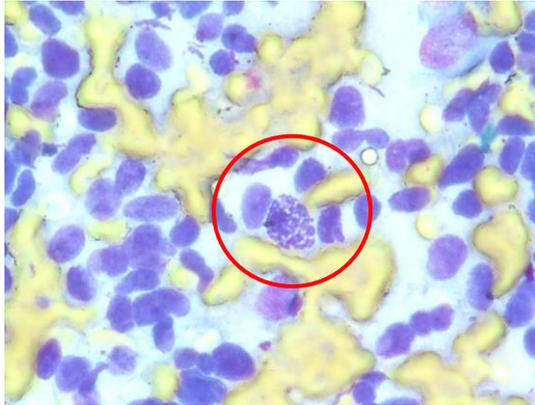
Case 6. Ж, 63 года, метастаз в ЛУ шеи (2).

В анамнезе 4 года назад тиреоидэктомия, ЦЛД по поводу PDTC

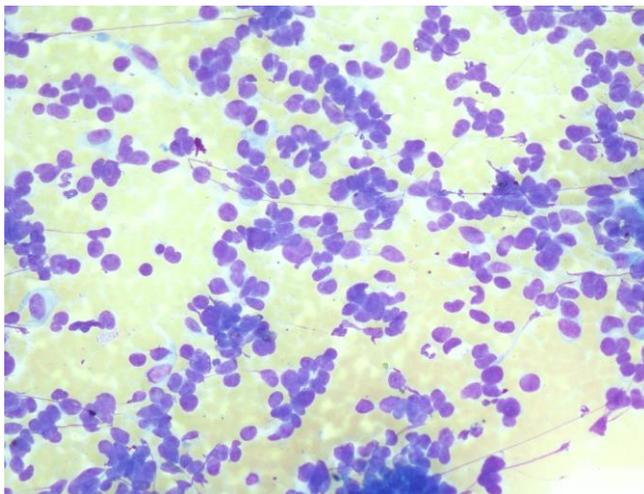
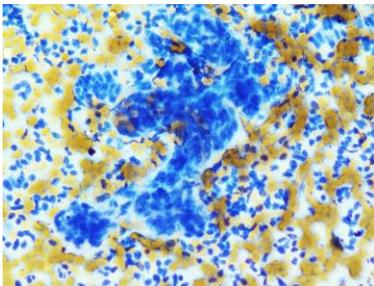


Case 6. Ж, 63 года, метастаз в ЛУ шеи (3).

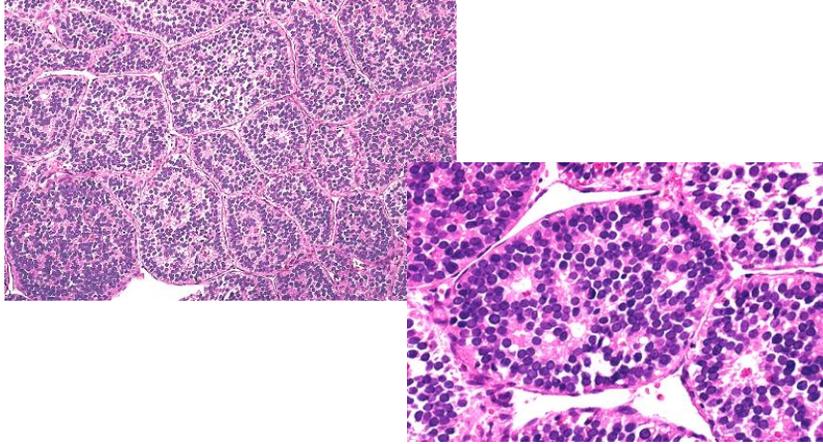
В анамнезе 4 года назад тиреоидэктомия, ЦЛД по поводу PDTC



Case 7. PDTC: солидные/трабекулярные структуры, дисконкомплексация (дисперстность клеток, «штифтиковые» ядра, «молдинги»), сходство с нейроэндокринной неоплазией

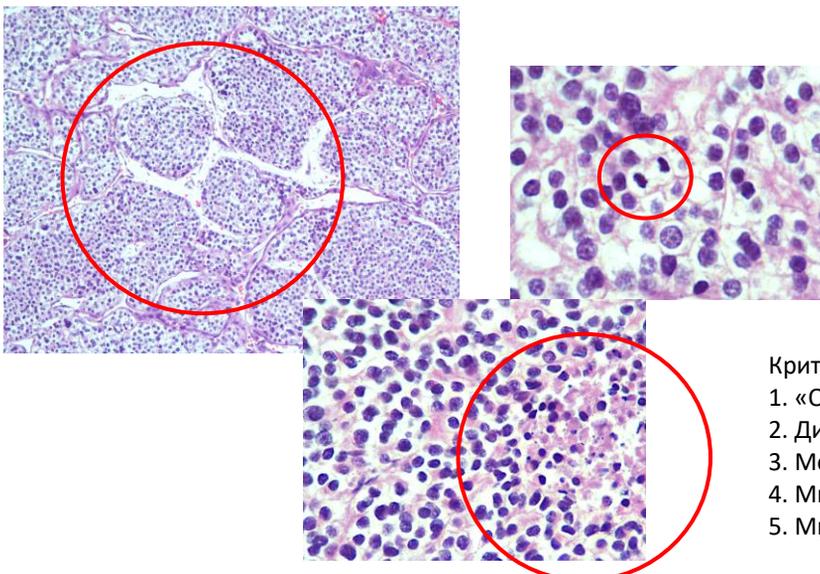


Низкодифференцированная карцинома, инсулярный вариант
(сходство с нейроэндокринной опухолью, «розетки»)



Rosai and Ackerman's, Surgical Pathology, eleventh edition, 2018

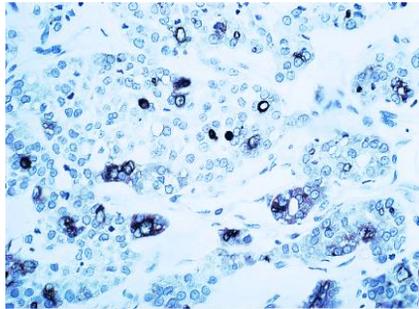
Case 8. PDTC: инсулярный вариант



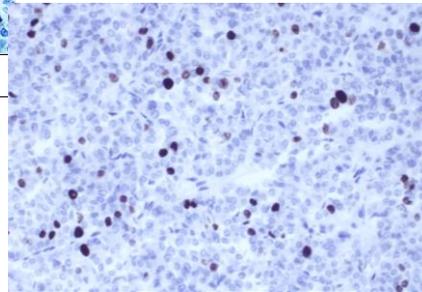
Критерии:

1. «Островковость»
2. Дискомплексація клеток
3. Мономорфизм ядер
4. Митозы >3/10 ПЗ
5. Микронекрозы

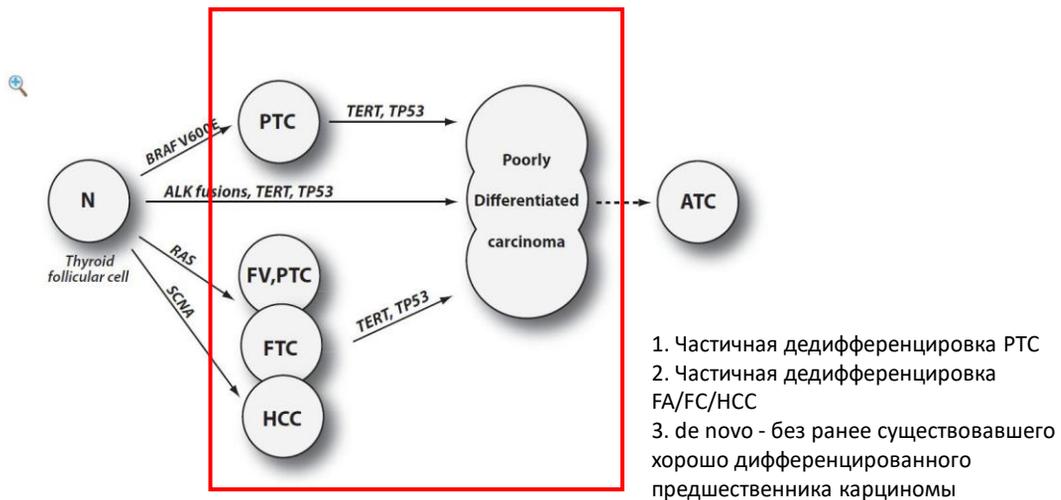
Case 8. PDTC: ИГХ-феномены



Повышение пролиферативной активности: Ki67 10-15%



Патогенетические пути возникновения PDTC



Y.Nikiforov et al., «Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid», third edition, 2020

Молекулярно-генетические аспекты FTC: ESMO (2020)

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES		
Tumour type	Morphology	Molecular markers
NIFTP	Encapsulated, clear nuclei, no papillae	RAS, BRAF K601E
Classical papillary carcinoma	Papillae and clear nuclei	BRAF V600E, RET/PTC fus, NTRK fus, ALK fus, 1q amp
Follicular papillary carcinoma	Follicles and clear nuclei	BRAF K601E, RAS, PAX8/PPAR, EIF1AX, THADA fus, 22q del
Tall, columnar, solid, hobnail papillary carcinoma	Special structural and cell features	BRAF V600E, 1q amp, TERT promoter, TP53, PIK3CA, CTNNB1
Follicular carcinoma	Capsular invasion (MI), vascular invasion > 4 blood vessels (angioinvasive), extrathyroidal invasion (WI)	RAS, PAX8/PPAR, PTEN, PIK3CA, TSHR, TERT promoter, CNA
Hürthle cell carcinoma	Capsular invasion (MI), vascular invasion > 4 blood vessels (WI)	RAS, EIF1AX, PTEN, TP53, CNA, mtDNA
Poorly differentiated carcinoma	Invasion, mitoses > 3, necrosis, convoluted nuclei	RAS, TERT promoter, TP53, PIK3CA, PTEN, CTNNB1, AKT1, EIF1AX, ALK fus, histone methyltransferases, SWI/SNF chromatin remodelling complex

WHO classification for differentiated follicular-derived thyroid carcinomas

Morphological parameters and molecular markers

Молекулярно-генетические аспекты FTC: ESMO (2020)

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES		
Tumour type	Morphology	Molecular markers
NIFTP	Encapsulated, clear nuclei, no papillae	RAS, BRAF K601E
Classical papillary carcinoma	Papillae and clear nuclei	BRAF V600E, RET/PTC fus, NTRK fus, ALK fus, 1q amp
Follicular papillary carcinoma	Follicles and clear nuclei	BRAF K601E, RAS, PAX8/PPAR, EIF1AX, THADA fus, 22q del
Tall, columnar, solid, hobnail papillary carcinoma	Special structural and cell features	BRAF V600E, 1q amp, TERT promoter, TP53, PIK3CA, CTNNB1
Follicular carcinoma	Capsular invasion (MI), vascular invasion > 4 blood vessels (angioinvasive), extrathyroidal invasion (WI)	RAS, PAX8/PPAR, PTEN, PIK3CA, TSHR, TERT promoter, CNA
Hürthle cell carcinoma	Capsular invasion (MI), vascular invasion > 4 blood vessels (WI)	RAS, EIF1AX, PTEN, TP53, CNA, mtDNA
Poorly differentiated carcinoma	Invasion, mitoses > 3, necrosis, convoluted nuclei	RAS, TERT promoter, TP53, PIK3CA, PTEN, CTNNB1, AKT1, EIF1AX, ALK fus, histone methyltransferases, SWI/SNF chromatin remodelling complex

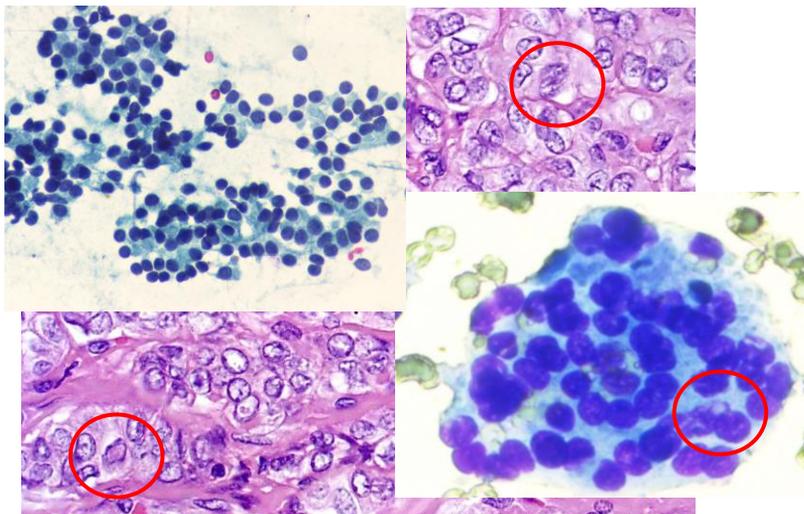
WHO classification for differentiated follicular-derived thyroid carcinomas

Morphological parameters and molecular markers

Дифференциальная диагностика PDTC

- Фолликулярная аденома (трабекулярный вариант, фолликулярная аденома с полиморфизмом ядер, токсическая аденома)
- Высокодифференцированная фолликулярная карцинома
- Гюртле-клеточная карцинома
- Медуллярная карцинома (солидный, светлоклеточный, параганглиомоподобный, фолликулярный варианты строения)
- Аденома/карцинома околощитовидной железы

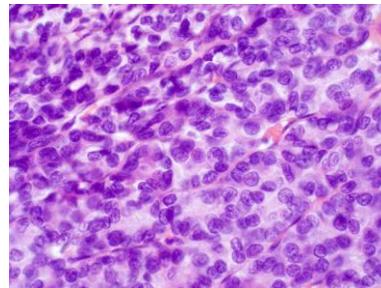
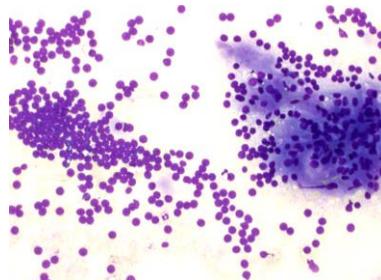
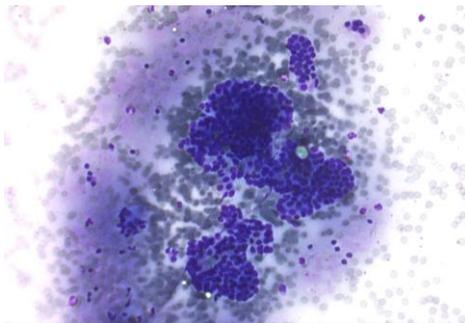
Case 9. Дифференциальная диагностика
низкодифференцированной и папиллярной карциномы
(солидный вариант)



Case 10. Трудности дифференциальной диагностики PDPC и РТС (солидный вариант)



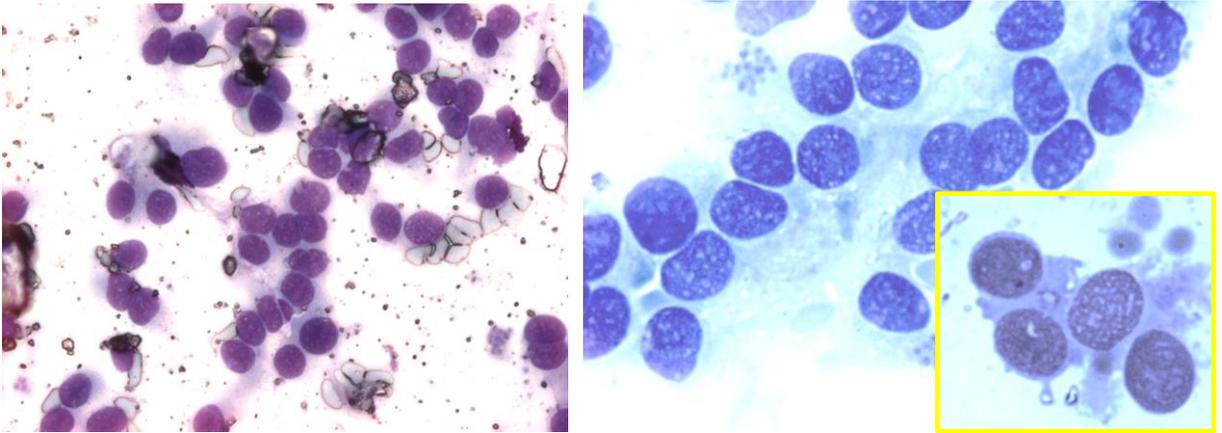
Case 11. Неоплазия околощитовидной железы



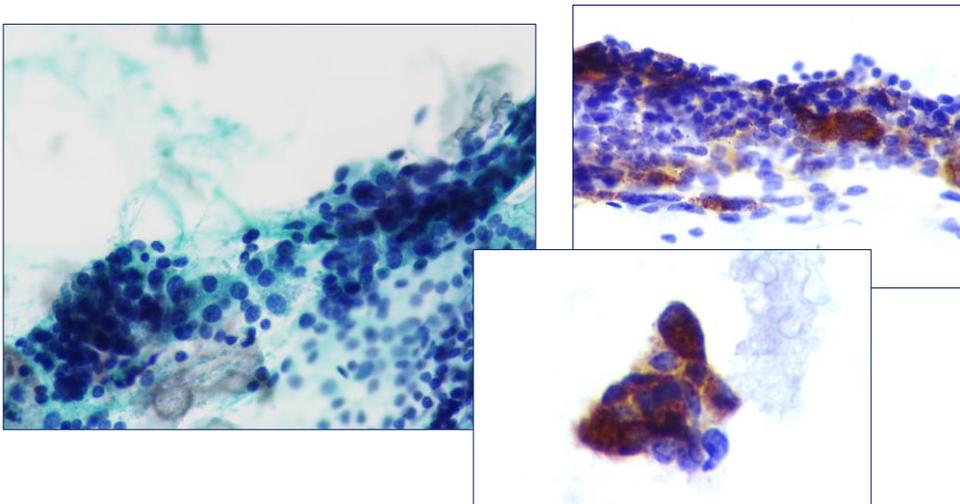
Сходный феномены:

1. Гиперклеточность
2. Агрегативность, солидизация, трабекулярность
3. Отсутствие коллоида и макрофагов
4. Клеточный и ядерный мономорфизм

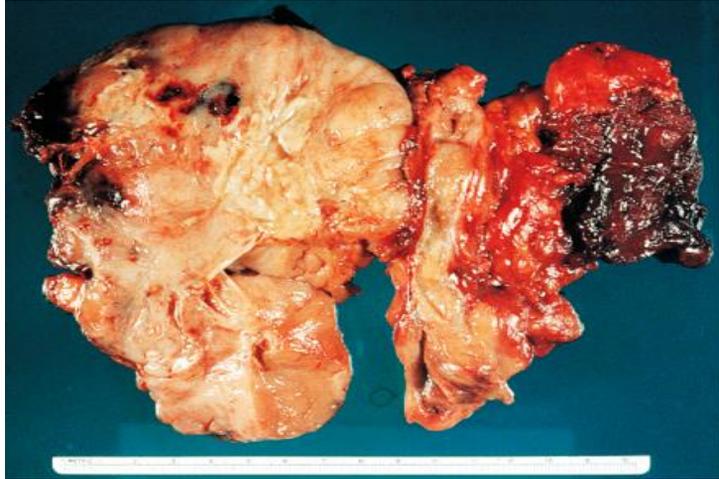
Case 12. Нейроэндокринная опухоль вблизи ЩЖ, 7 см



Case 13. Цитологическая картина опухоли из мелких клеток, оказавшаяся медуллярной карциномой BD; ИЦХ на кальцитонин (+)



Недифференцированная (анапластическая) карцинома щитовидной железы



Rosai and Ackerman's, Surgical Pathology, eleventh edition, 2018

Анапластическая карцинома (АТС) Эпидемиология

- Частота встречаемости – до 1 – 1,7% среди ЗНО щитовидной железы
- Ж:М – 2,5:1, пожилой возраст (лишь 13 -25% в возрасте до 60 лет), младше 40 лет – единичные случаи
- Медиана выживаемости - 3-6 месяцев, до 1 года – 20%
- Неблагоприятные факторы: возраст, размер > 5 см, экстра tireоидное распространение
- «Благоприятные» факторы: выявление опухоли в качестве участков анапластической трансформации в инкапсулированных доброкачественных неоплазиях, «малоклеточный» гистологический субтип опухоли

Недифференцированная карцинома: гистотипы

- **Веретеноклеточный (саркомоподобный)**

DDs: мягкотканная саркома, злокачественная лимфома

- **Сквамоидный**

DDs: медуллярная карцинома, фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома (в т.ч. с миксоматозом), ангиосаркома (ангиоперицитома, гемангиоэндотелиома), Mts плоскоклеточного рака,

- **Полиморфноклеточный (остеокластоподобный)**

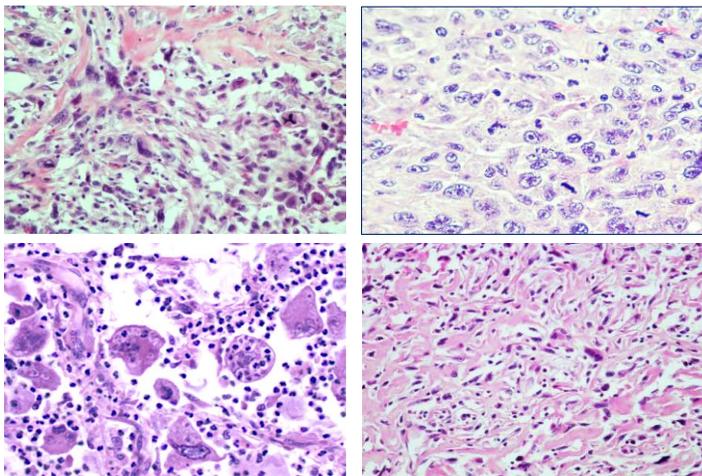
DDs: медуллярная карцинома, ЗФГ, рабдомиосаркома, злокачественная лимфома

- **Рабдоидный**

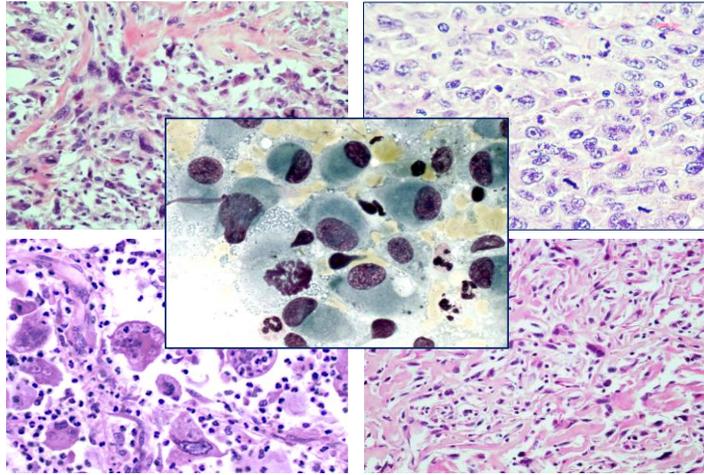
- **Малоклеточный**

- **Мелкоклеточный**

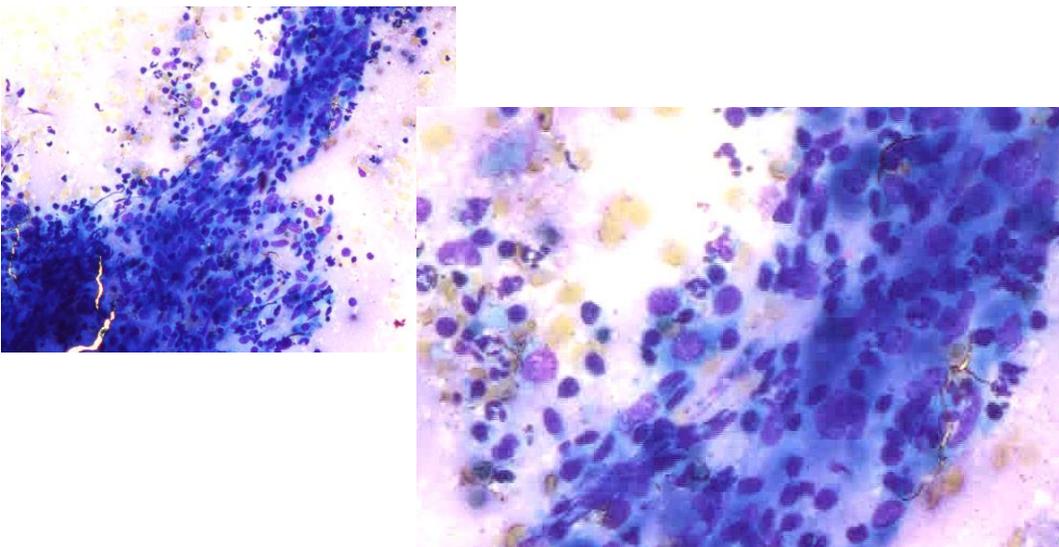
Анапластическая карцинома: гистотипы (веретено-/сквамоидно-/плеоморфно-/малоклеточные)



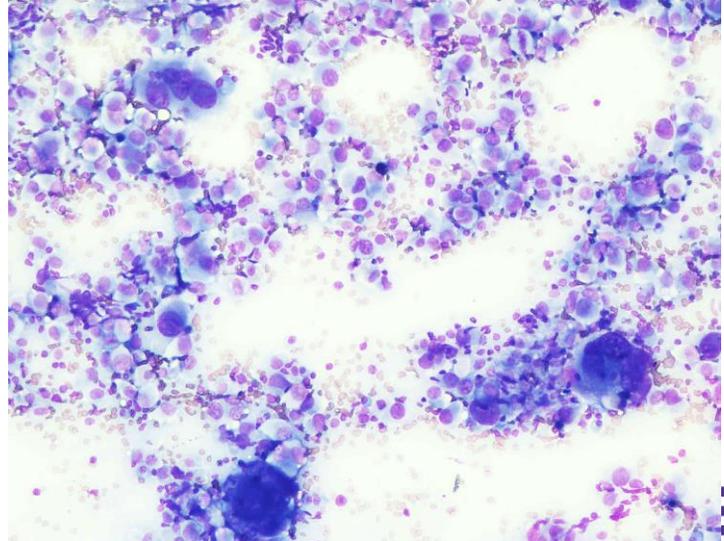
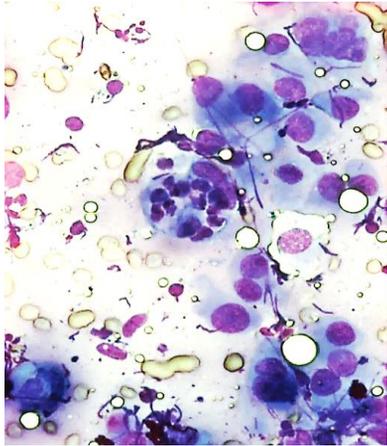
Анапластическая карцинома: гистотипы
(веретено-/сквамозно-/плеоморфно-/рабдоидноклеточные)



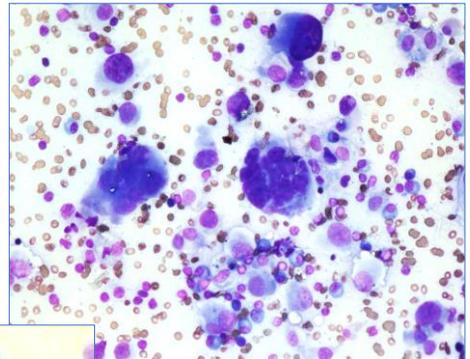
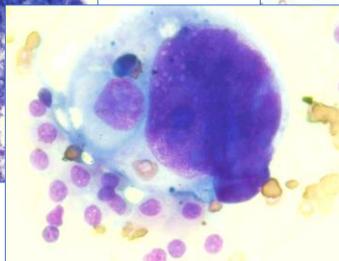
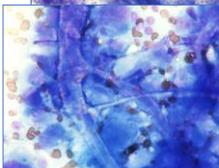
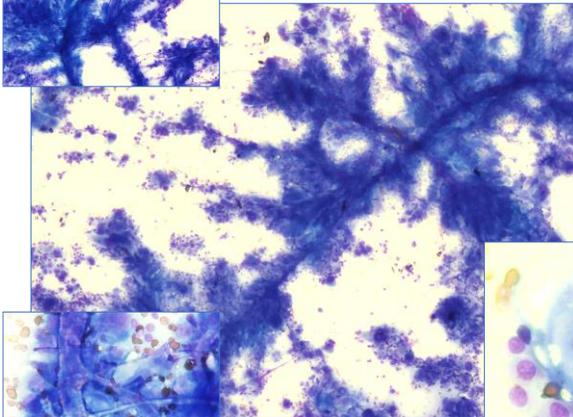
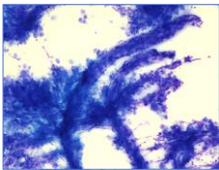
Case 14. Цитотип анапластической карциномы: веретенноклеточный



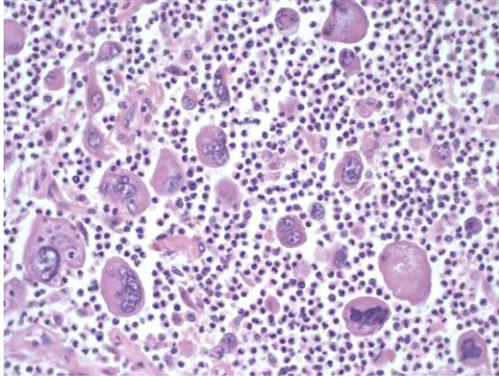
Case 15. Цитотип анапластической карциномы:
эпителиоидноклеточный



Case 16. Ж, 78 лет. Узел 8 см, быстрый рост.
Цитотип анапластической карциномы: плеоморфноклеточный



Case 16. Цитотип анапластической карциномы плеоморфноклеточный «остеокластоподобный»



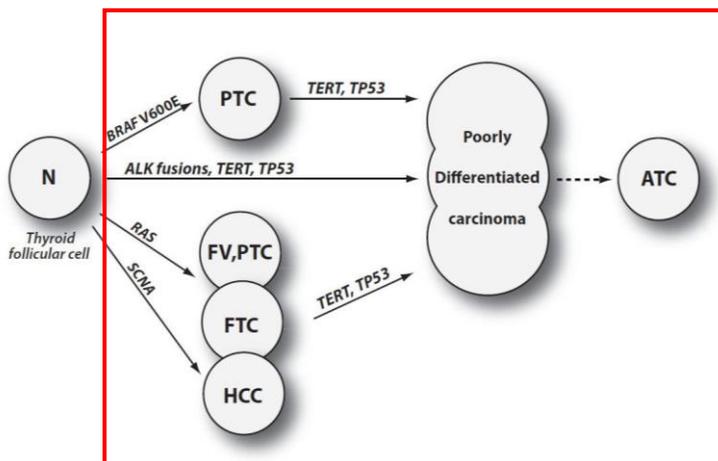
Феномены:

- многоклеточность
- разрозненные клетки
- плеоморфизм/атипия
- некроз, лейкоциты
- эмбриополез

+ клиника

**NB. Решение вопроса о
молекулярной генетике в
цитологическом
материале**

Патогенетические пути развития АТС



1. Частичная дедифференцировка PTC
2. Частичная дедифференцировка FA/FC/HCC
3. de novo - без ранее существовавшего хорошо дифференцированного предшественника карциномы

Y.Nikiforov et al., «Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid», third edition, 2020

Молекулярно-генетические аспекты развития неоплазий щитовидной железы

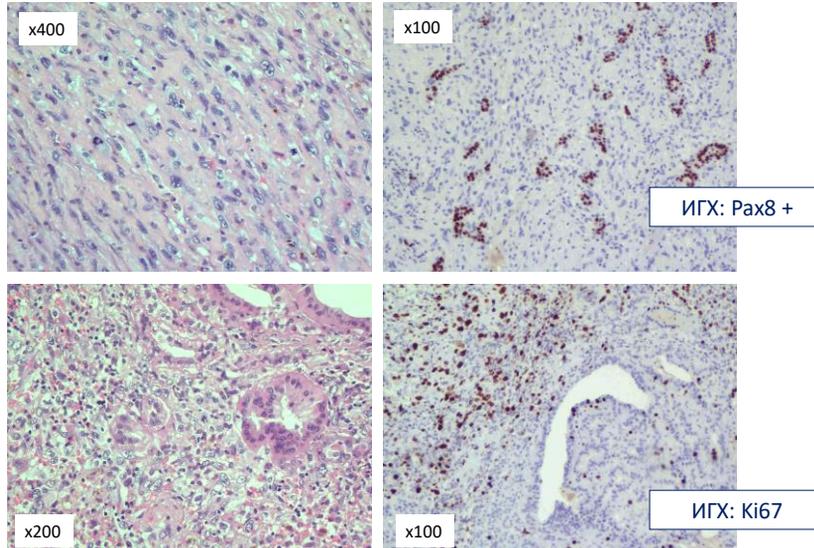
Table 8.2 Genetic pathology of thyroid tumors of follicular cells^a

FOLLICULAR ADENOMA	FOLLICULAR CARCINOMA	PAPILLARY CARCINOMA (CONVENTIONAL TYPES)	ENCAPSULATED FOLLICULAR VARIANT OF PAPILLARY CARCINOMA	POORLY DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA	ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA
<i>RAS</i> (20%–40%) ^b <i>PAX8/PPARG</i> (5%–20%) <i>TSHr</i> , <i>GNAS</i> , <i>EZH1</i> ^c Chromosomally unstable ^d (~35% to 65% karyotypes with simple abnormalities)	<i>RAS</i> (30%–50%) ^b <i>PAX8/PPARG</i> (20%–50%) <i>TERT</i> (10%–35%) <i>PIK3CA</i> (0%–10%) <i>PTEN</i> (0%–10%) Chromosomally abnormal karyotypes	<i>BRAF</i> p.V600E (40%–80%) <i>RET/PTC</i> (5%–25%) ^e <i>TERT</i> (5%–15%) <i>RAS</i> (0%–10%) ^f <i>NTRK</i> rearrangement (0–10%) ^g Chromosomally stable ^h	<i>RAS</i> (25%–45%) ^b <i>PAX8/PPARG</i> (0%–30%) <i>TERT</i> (5%–15%) <i>BRAF</i> p.V600E (0%–10%) <i>RET/PTC</i> (0–10%) <i>EIF1AX</i> (0%–5%) ⁱ Chromosomally unstable ^d (similar to follicular neoplasms)	<i>RAS</i> (20%–50%) ^b <i>TERT</i> (20%–50%) <i>TP53</i> (10%–35%) <i>BRAF</i> p.V600E (5%–35%) ⁱ <i>PTEN</i> (5–20%) <i>PIK3CA</i> (0%–15%) <i>EIF1AX</i> (5%–15%) ⁱ <i>ALK</i> rearrangement (0–10) <i>CTNNB1</i> (0%–5%) Chromosomally unstable ^d (karyotypes with complex abnormalities)	<i>TP53</i> (40%–80%) <i>TERT</i> (30%–75%) <i>RAS</i> (10%–50%) ^b <i>BRAF</i> p.V600E (10%–50%) <i>PIK3CA</i> (5%–25%) <i>PTEN</i> (10%–15%) <i>EIF1AX</i> (5%–15%) ⁱ <i>ALK</i> rearrangement (0–10) <i>CTNNB1</i> (0%–5%) Chromosomally unstable and highly aneuploid ^d

Rosai and Ackerman's, Surgical Pathology, eleventh edition, 2018

К вопросу об «опухолях-предшественницах» анапластической карциномы

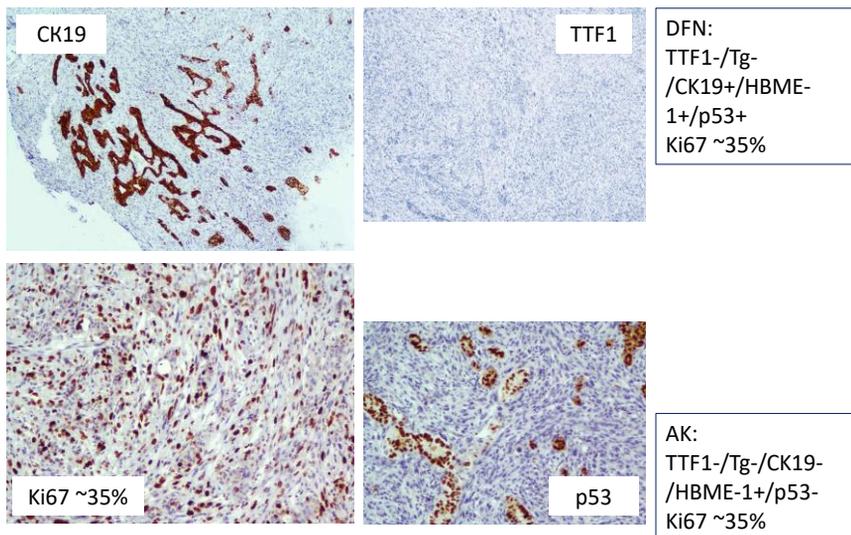
Case 17. Анапластическая карцинома
и предшественница Гюртле-клеточная неоплазия



Case 18. М, 51 год

УЗИ – узел 2 см, гиперэхогенный, толстый ободок Хало

Иммуногистохимическое исследование



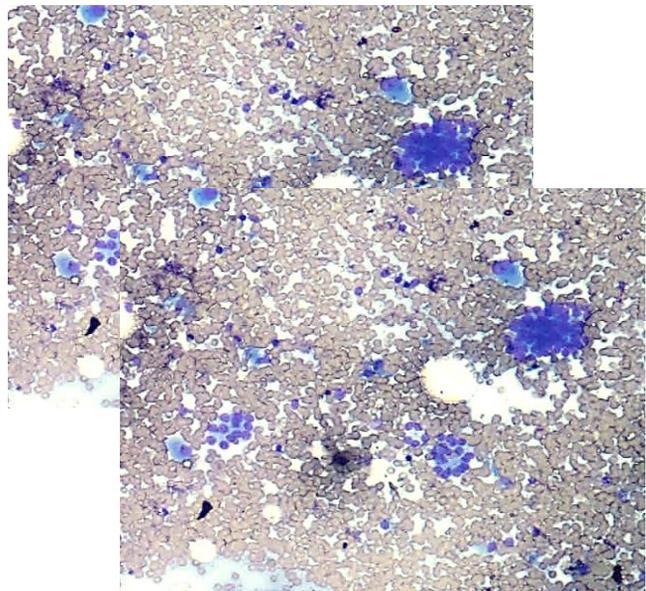
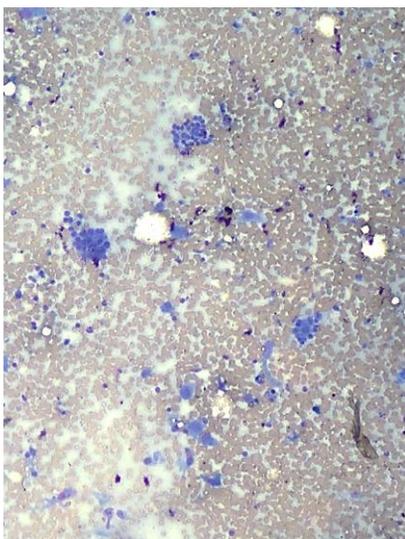
Case 19. Анапластическая карцинома,
плеоморфноклеточный вариант, на фоне
предшествовавшей высокодифференцированной
фолликулярной карциномы

Ж., 64 года, узел много лет, тенденция к росту

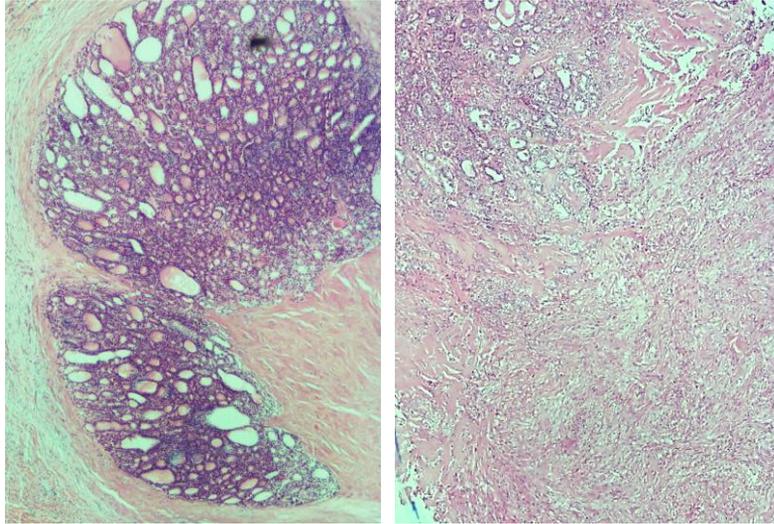
УЗИ - 2 см, неравномерная эхогенность и васкуляризация,
отчетливые границы (широкий Хало)

ТАБ: фолликулярная опухоль (Bethesda, 2010 – 4 группа)

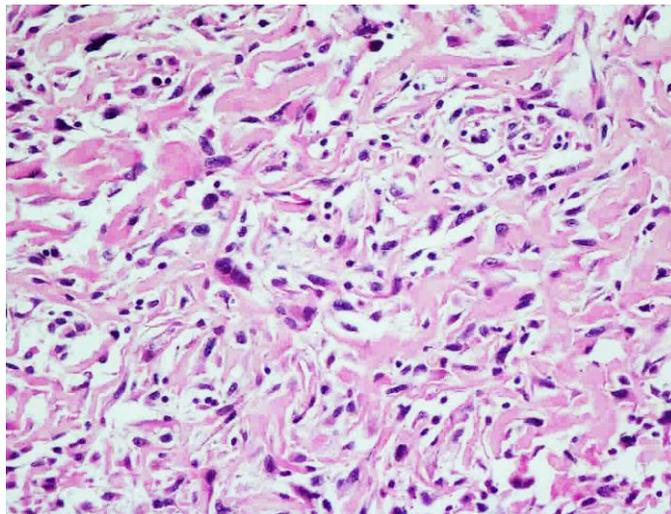
Case 19. Первичная цитология: ФО (Bethesda, IV)



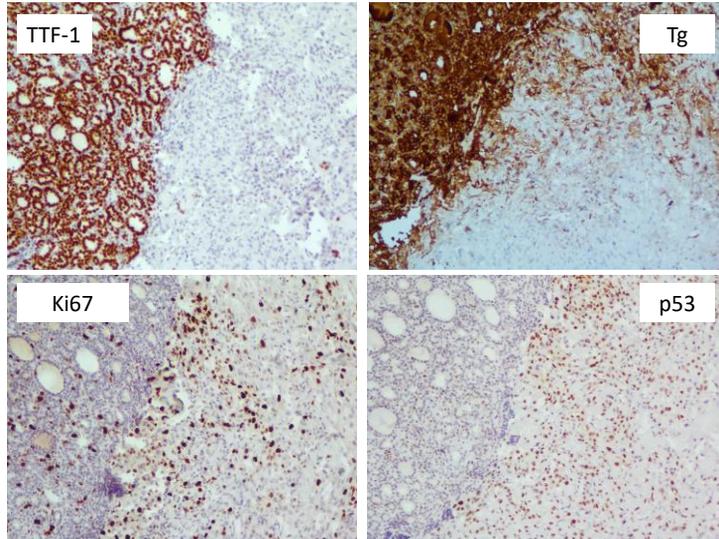
Case 19. Гемитиреоидэктомия: гистология



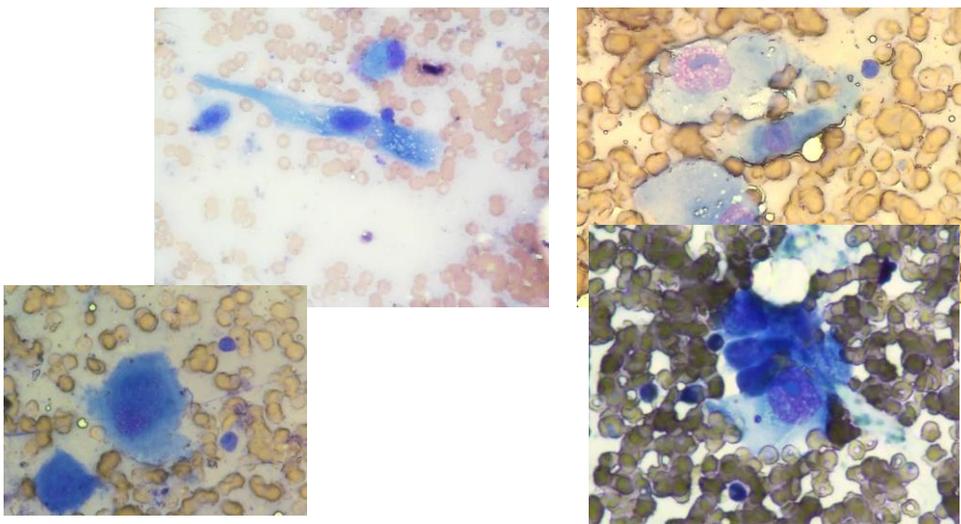
Case 19. Анапластическая карцинома: участок с т.н. малоклеточным гистологическим вариантом строения



Case 19. ИГХ профиль ФА: TTF-1(+); Tg(+); Ki67 10%; p53 8%
ИГХ профиль АС: TTF-1 (+/-) Ki67 30%; p53 60%



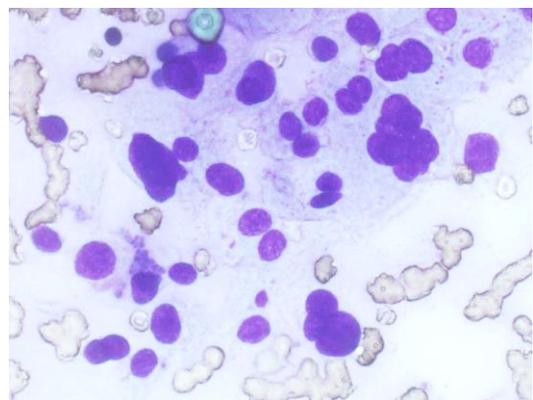
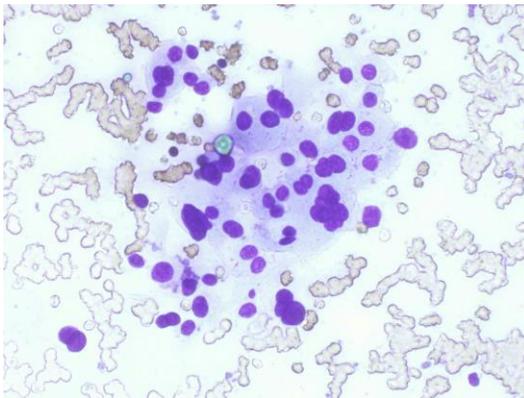
Case 19: повторная ТАБ из ложа опухоли через 3 месяца
после гемитиреоидэктомии - РЕЦИДИВ



Дифференциальная диагностика АТС

- Фолликулярная аденома (аденома с полиморфизмом ядер, веретенноклеточная аденома)
- Гюртле-клеточная карцинома с некрозами
- Медуллярная карцинома (сквамозидный, светлоклеточный, гигантоклеточный, ангиосаркомоподобный гистотипы)
- Карцинома околощитовидной железы с некрозами
- Метастазы анаплазированных ЗНО (карцинома, меланома, NL)

Case 20. Феномен «страшности» В-клеточного эпителия в узле при АИТ



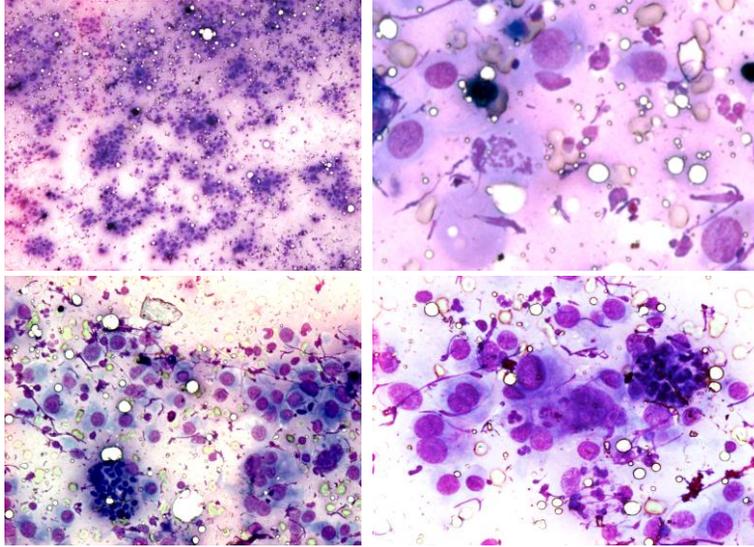
Сходные феномены:

Атипия клеточная и ядерная особенно

Благоприятные признаки:

Ровные контуры ядер, отсутствие лейкоцитов, митозов, детрита

Case 21. Метастаз карциномы легкого в ЩЖ (B6)
Дифференциальный диагноз с АТС



Case 22. Ж, 63 года, быстрый рост опухоли (4 месяца)

В анамнезе АИТ

Цитология мазка ТАБ – анапластическая карцинома (Bethesda system, 6 группа)

Молекулярно-генетический статус: BRAF+

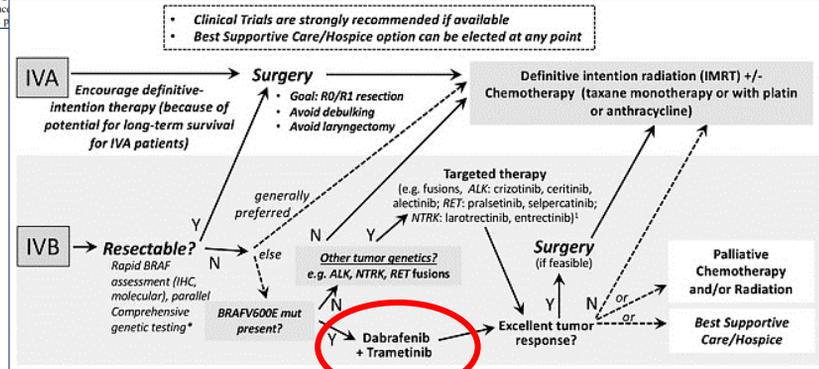


2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer

American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Task Force

Keith C. Bible¹, Electron Kebebew,² James Brierley,³ Juan P. Brito,⁴ Maria E. Cabanillas,⁵ Thomas J. Clark, Jr.,⁶ Antonio Di Cristofano,⁷ Robert Foote,⁸ Thomas Giordano,⁹ Jan Kasperbauer,¹⁰ Kate Newbold,¹¹ Yuri E. Nikiforov,¹² Gregory Randolph,¹³ M. Sara Rosenthal,¹⁴ Anna M. Sawka,¹⁵ Manisha Shah,¹⁶ Ashok Shaha,¹⁷ Robert Smallridge,¹⁸ and Carol K. Wong-Clark*

Background: Anaplastic thyroid cancer (ATC) is a rare but highly lethal form of thyroid cancer. Since the guidelines for the management of ATC, significant clinical and scientific advances have been made, and these advances have implications for clinicians, patients, and researchers on p...

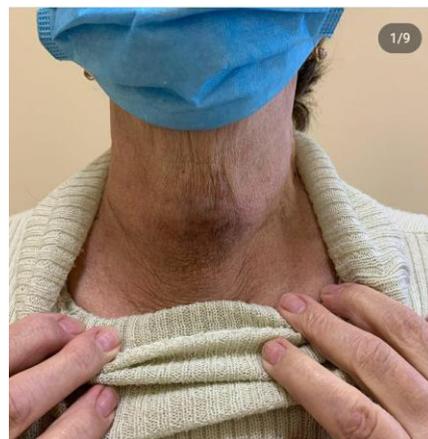
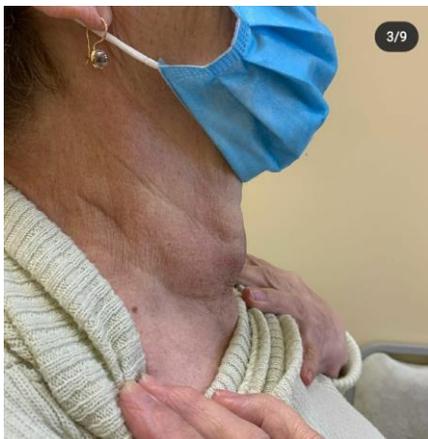


THYROID Volume 31, Number 3, 2021 © Mary Ann Liebert, Inc. ©
 American Thyroid Association DOI: 10.1089/thy.2020.0944

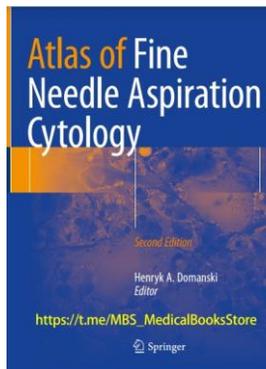
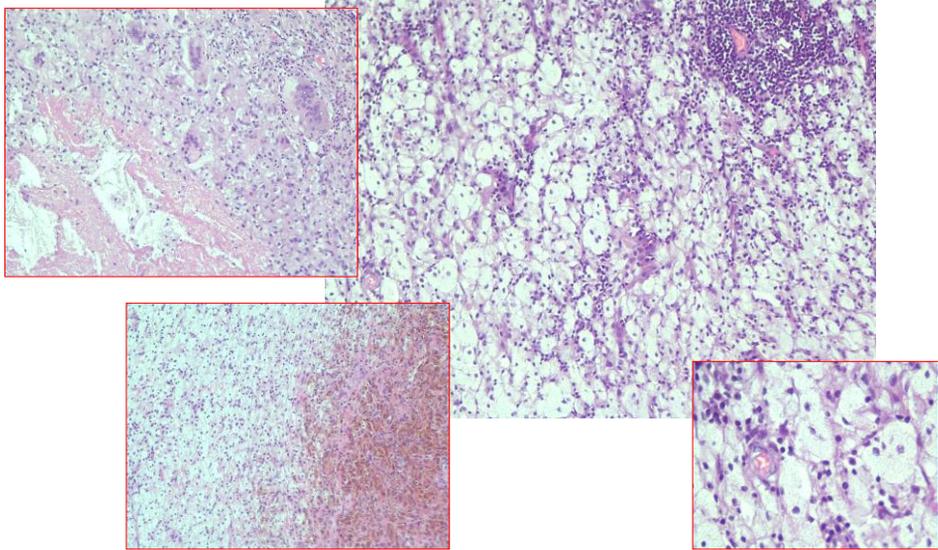
Case 22. Ж, 63 года

Анти-BRAF терапия 2,5 месяца: дабрафениб+траметиниб

Тиреоидэктомия



Case 22. Гистологическое исследование операционного материала щитовидной железы после анти-BRAF терапии



**Тонкоигольная
аспирационная биопсия**
Цитологический атлас

Под редакцией Х.А. Домански

Перевод с английского под редакцией
С.Л. Воробьева

Тонкоигольная аспирационная биопсия. Цитологический атлас / под ред. Х.А. Домански; пер. с англ. под ред. С.Л. Воробьева; [под ред. О.Л. Василевой, Е.С. Козорезовой, М.А. Боброва, М.А. Борисова, Э.В. Борисовой, А.И. Дауд, И.Н. Костючек, С.В. Кулешовой, Г.В. Лёшкиной, Т.А. Магась, К.К. Носковой, Е.Ю. Росляковой, Е.Ю. Фурминской]. — М.: Практическая медицина, 2022. — 740 с. : 638 ил.

ISBN 978-3-319-76979-0 (англ.)

ISBN 978-5-98811-677-6 (рус.)

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ**