

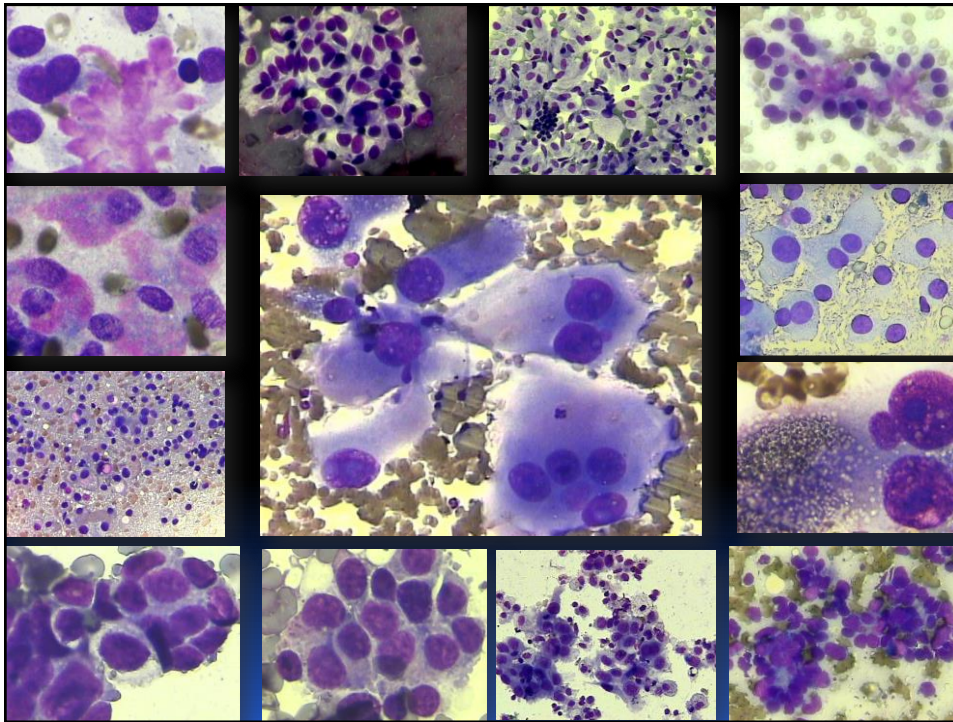
Научно-практическая конференция «Опухоли головы и шеи»
г. Москва, 16 ноября 2019 год

Цитологическая диагностика медуллярного рака щитовидной железы (8345|3)

Савостикова М.В., Федосеева Е.С., Фурминская Е.Ю.

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ

Папиллярная карцинома		Классификация цитопатологии щитовидной железы (The Bethesda System, 2010)			Медуллярная карцинома	
Диагностическая категория		Риск озлокачествления	Стандартная тактика лечения			
	1. Материал неинформативный	-	Повторная ТИАБ через 2-3 месяца под контролем УЗИ			
	2. Доброкачественный процесс (коллоидный зоб, тиреоидит и т.д.)	0-3%	Эндокринологический и УЗИ мониторинг			
	3. Атипия неясного значения/Изменения фолликулярного эпителия неопределенного значения	5-15%	Динамическое наблюдение за пациентом с повторной биопсией через 3 месяца			
	4. Фолликулярная опухоль/подозрение на фолликулярную опухоль (аденома-рак?)	15-30%	Операция выбора - гемитиреоидэктомия			
	5. Подозрение на злокачественное поражение	60-75%	Тиреоидэктомия, за исключением случаев неходжкинской лимфомы и вторичной (метастатической) карциномы			
	6. Злокачественное опухолевое поражение щитовидной железы	97-99%	Тиреоидэктомия, за исключением случаев неходжкинской лимфомы и вторичной (метастатической) карциномы			



Медуллярный рак

Развивается из С-клеток щитовидной железы.

Типичная локализация - средняя треть доли щитовидной железы.

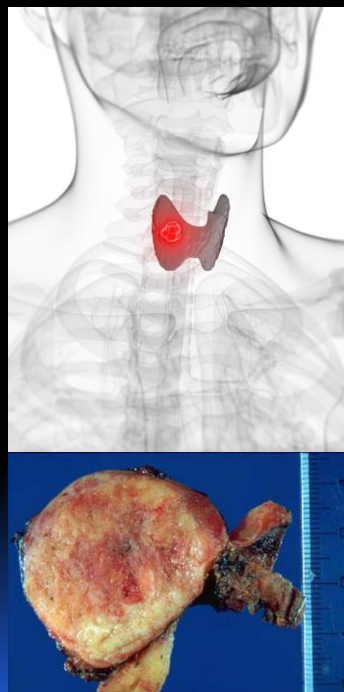
Иногда за первичные медуллярные раки ошибочно принимают очаги метастатического поражения.



Медуллярный рак

(С-клеточный, нейроэндокринный) рак щитовидной железы

- ❑ 3-4% всех злокачественных опухолей щитовидной железы
- ❑ 25% случаев приходится на врожденные, часто множественные опухоли, обусловленные мутацией RET протоонкогена (синдромы множественной эндокринной неоплазии — МЭН 2А, 2В и семейная форма медуллярного рака).
- ❑ Распространенность МЭН 2 приблизительно 1 на 30 000 человек.
- ❑ Опухоли, выявляемые у пациентов с МЭН 2В, проявляются в младенчестве и раннем детстве, тогда как опухоли, ассоциированные с МЭН 2А — у юношей и молодых взрослых.
- ❑ Спорадические случаи медуллярного рака чаще в пятом десятилетии жизни.



Первичная диагностика медуллярного рака щитовидной железы

- ❑ УЗИ узлового образования
- ❑ ТИАБ и цитологическое исследование
- ❑ Определение базального уровня кальцитонина, РЭА, кальция (ионизированного и/или общего)
- ❑ Исследование мутации RET

[Cancer Cytopathol.](#) 2018 Mar 26. doi: 10.1002/cncy.21990. [Epub ahead of print]

Barriers to the recognition of medullary thyroid carcinoma on FNA: Implications relevant to the new American Thyroid Association guidelines.

[Dyhdalo KS](#)¹, [Chute DJ](#)¹.

Abstract

BACKGROUND:

The 2016 American Thyroid Association guidelines recommend multiple endocrine neoplasia testing and evaluation for pheochromocytoma before thyroidectomy after a thyroid fine-needle aspiration biopsy (FNA) is positive for medullary thyroid carcinoma (MTC). In the current study, the authors examined the reasons why FNA was unable to definitively diagnose MTC preoperatively, with attention to morphologic patterns that can be misleading.

METHODS:

Cases of MTC diagnosed on thyroid surgical resection for which there was a prior FNA and slides available for review were included (**28 cases**). Clinicopathologic data were collected. Slides were reviewed for numerous features blinded to the original FNA interpretation. Morphologic features were compared between concordant cases (20 cases) ("positive for MTC" or "suspicious for MTC") and discordant cases (4 cases) (any other interpretation). Three cases of microscopic MTC (measuring <1 cm) were excluded from statistical analysis, as was 1 case of sampling error (benign thyroid tissue).

RESULTS:

Nine men and 19 women were diagnosed with MTC. Four patients ultimately were diagnosed with multiple endocrine neoplasia, and 1 had bilateral pheochromocytomas. At the time of surgical excision, the mean tumor size was 2.3 cm (range, 0.1-7.5 cm). Review of morphologic features demonstrated that the discrepant cases were significantly more likely to have limiting factors (air-drying artifact/excess blood), a cohesive pattern, or to lack plasmacytoid morphology. None of the discordant cases had pseudo-inclusions or amyloid (finding was not statistically significant).

CONCLUSIONS:

The majority (86%) of thyroid FNAs from patients with MTC are concordant (positive/suspicious for MTC). Patterns of failure include sampling error and limited typical morphologic features, particularly a lack of plasmacytoid morphology and cellular dyshesion. A high level of suspicion for MTC is critical to ensure patients receive appropriate preoperative testing. *Cancer Cytopathol* 2018. © 2018 American Cancer Society.

KEYWORDS:

В выявлении медуллярного рака ЩЖ (28 пациентов) цитологический метод показал высокую чувствительность – 86%. Случаи несовпадения диагноза главным образом были связаны с недостаточно информативным материалом ТИАБ, недостаточно типичной морфологией опухолевых клеток.

[Rev Med Chil.](#) 2013 Nov;141(11):1395-401. doi: 10.4067/S0034-98872013001100005.

[Medullary thyroid cancer: review of 28 patients].

[Pulgar B D](#), [Jans B J](#), [Petric G M](#), [León R A](#), [Camus A M](#), [Goñi E J](#), [Dominguez C F](#), [Droppelmann M N](#), [Claire S R](#), [González D H](#).

Abstract

BACKGROUND:

Medullary thyroid cancer (MTC) represents approximately 5% of all thyroid cancers. Surgery is the only curative treatment, which includes total thyroidectomy and in most cases, neck dissection.

AIM:

To report our 10-year experience with surgical treatment of MTC.

MATERIAL AND METHODS:

Review of medical records and pathology reports of a university hospital. We retrieved data from 28 patients aged 47.2 ± 16 years (21 women) operated for a MTC treated between June 2002 and June 2012.

RESULTS:

In 20 patients, MTC was diagnosed in the preoperative period. Total thyroidectomy was performed in all cases and included a neck dissection in 24 patients. Median follow-up was 48 (2-120) months. Twenty-five patients (89.2%) achieved complete remission of the disease and three had disease recurrence. There were no deaths during the follow up.

CONCLUSIONS:

The diagnosis of MTC is mainly based on cytology. Total thyroidectomy with neck dissection is the treatment of choice. An early-stage diagnosis is associated with low rates of recurrence and absence of mortality.

PMID:24718465 DOI:[10.4067/S0034-98872013001100005](#)

У 20 из 28 пациентов (71,4%) диагноз медуллярного рака ЩЖ был поставлен на дооперационном этапе. Всем пациентам была проведена тиреоидэктомия. При наблюдении в течение 48 месяцев (2-120) у 25 пациентов была достигнута полная ремиссия. Таким образом, диагностика медуллярного рака с помощью ТИАБ позволила добиться минимальной вероятности рецидива (в период наблюдения умерших больных не было).

[Endocr Pract.](#) 2013 Nov-Dec;19(6):920-7. doi: 10.4158/EP13143.OR.

Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone.

[Essig GF Jr](#), [Porter K](#), [Schneider D](#), [Debora A](#), [Lindsey SC](#), [Busonero G](#), [Fineberg D](#), [Fruci B](#), [Boelaert K](#), [Smit JW](#), [Meijer JA](#), [Duntas L](#), [Sharma N](#), [Costante G](#), [Filetti S](#), [Sippel RS](#), [Biondi B](#), [Topliss DJ](#), [Pacini F](#), [Maciel RM](#), [Walz PC](#), [Kloos RT](#).

Abstract

OBJECTIVES:

To evaluate the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) to preoperatively diagnose medullary thyroid cancer (MTC) among multiple international centers and evaluate how the cytological diagnosis alone could impact patient management.

METHODS:

We performed a retrospective chart review of sporadic MTC (sMTC) patients from 12 institutions over the last 29 years. FNAB cytology results were compared to final pathologic diagnoses to calculate FNAB sensitivity. To evaluate the impact of cytology sensitivity for MTC according to current practice and to avoid confounding results by local treatment protocols, changes in treatment patterns over time, and the influence of ancillary findings (e.g., serum calcitonin), therapeutic interventions based on FNAB cytology alone were projected into 1 of 4 treatment categories: total thyroidectomy (TT) and central neck dissection (CND), TT without CND, diagnostic hemithyroidectomy, or observation.

RESULTS:

A total of **313 patients** from 4 continents and 7 countries were included, **245 of whom underwent FNAB. FNAB cytology revealed MTC in 43.7% and possible MTC in an additional 2.4%**. A total of 113 (46.1%) patients with surgical pathology revealing sMTC had FNAB findings that supported TT with CND, while 37 (15.1%) supported TT alone. In the remaining cases, diagnostic hemithyroidectomy and observation were projected in 32.7% and 6.1%, respectively.

CONCLUSION:

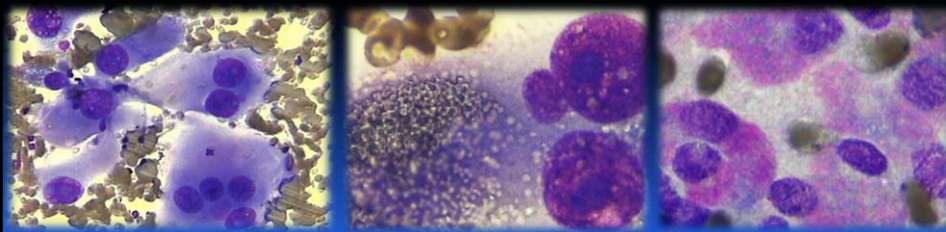
FNAB is an important diagnostic tool in the evaluation of thyroid nodules, but the low sensitivity of cytological evaluation alone in sMTC limits its ability to command an optimal preoperative evaluation and initial surgery in over half of affected patients.

PMID:23757627 DOI:10.4158/EP13143.OR

Из 313 пациентов со спорадическим медуллярным раком ЩЖ 245 были подвергнуты ТИАБ на дооперационном этапе. Цитологическое исследование выявило 43,7% медуллярных карцином, подозрение было высказано еще в 2,4% наблюдений. Таким образом, ТИАБ является важным, но недостаточным инструментом для выявления медуллярного рака ЩЖ.



По данным МНИОИ им. П.А.Герцена (Агамова К.А. с соавт., 2000г.) по цитологическому материалу ТИАБ медуллярный рак распознается как ЗНО более чем в 80% исследований. В 40% уверенное заключение о медуллярном раке.



По сводным литературным отечественным данным точность цитологической диагностики составляет от 50 до 86%.

- ❑ По данным Ильина А.А. , МРНЦ (Обнинск), МРЦЖ был заподозрен в 83%, но четко определена гистологическая структура опухоли лишь в 37% случаев.
- ❑ По данным Кондратьевой Т.Т., РОНЦ им. Н.Н. Блохина (Москва) уверенный диагноз МРЦЖ был установлен в 86% случаев.

Первичная диагностика медуллярного рака щитовидной железы

- ❑ УЗИ узлового образования
- ❑ ТИАБ и цитологическое исследование
- ❑ Определение базального уровня кальцитонина, РЭА, кальция (ионизированного и/или общего)
- ❑ Исследование мутации RET

Медуллярный рак

Нормы кальцитонина:

- Мужчины – до 12 пг/мл
- Женщины – до 5 пг/мл
- Дети до 6 месяцев – до 40 пг/мл
- Дети от 6 месяцев до 3 лет – до 15 пг/мл
- Дети старше 3 лет – нормы взрослых

Ложное повышение:

- ✓ курение,
- ✓ прием препаратов-ингибиторов протонной помпы (необходима отмена препаратов за месяц! до взятия анализа),
- ✓ ХПН (хроническая почечная недостаточность),
- ✓ ПГПГ (первичный гиперпаратиреоз),
- ✓ АИТ,
- ✓ мелко- и крупноклеточные раки легкого,
- ✓ рак простаты,
- ✓ НЭО (особенно при кальцитонинпродуцирующей аденоме поджелудочной железы!)

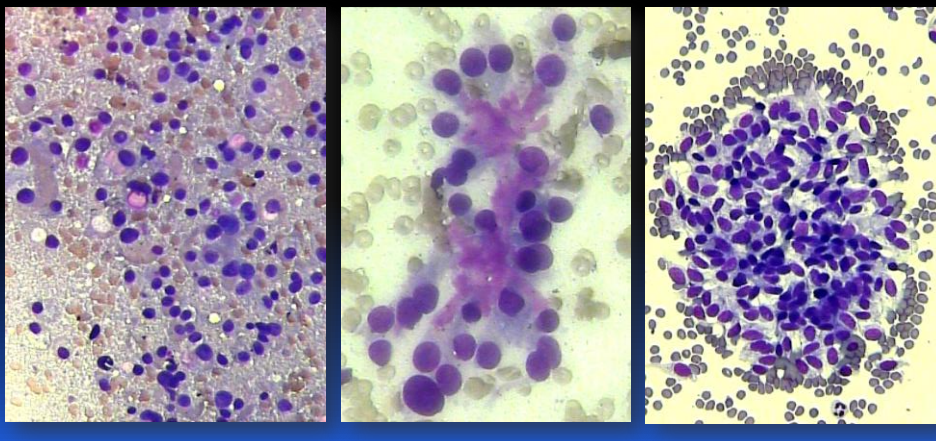
Синдром множественной эндокринной неоплазии

- МЭН 2 аутосомно-доминантный наследственный злокачественный синдром.
- 50% риск передачи по наследству.

МЭН 2А	МЭН 2В	Семейная форма МРЩЖ
20-40 лет	Младенцы, ранний детский возраст (ср.возраст клинической манифестации 10 лет)	Любой возраст
МРЩЖ (90%) Феохромоцитома (70%) Первичный гиперпаратиреоз (15-30%)	МРЩЖ Феохромоцитома Костно-мышечные нарушения (марфаноподобная внешность, полая стопа, воронкообразная грудная клетка, слабость проксимальных мышц), ганглионейромы губ, языка, конъюнктивы, миелинизация роговичного нерва, ганглионейроматоз, мальформация мочевого пузыря, мегаколон	МРЩЖ
Мутации в кодонах 609, 611, 618, 620 10-го экзона, 634 11-го экзона	Мутация М918Т в 16 экзоне, А883F в 15 экзоне	Мутации RET в 1, 8, 10,11,13,14 экзонах

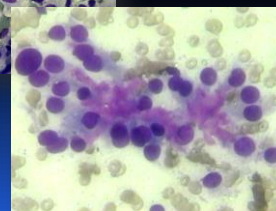
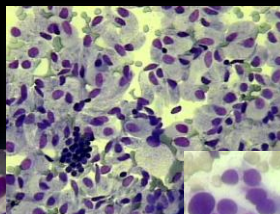
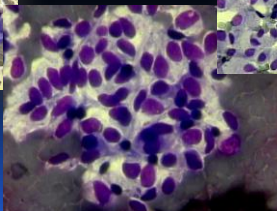
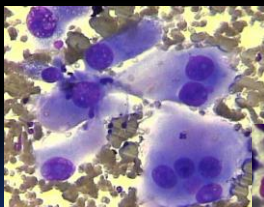
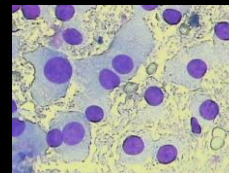
Медуллярный рак

- 1951 году R.C.Horn впервые описал опухоль как солидный рак с амилоидозом стромы.
- 1959 год J.Hazard et al. Описали детально гистологическое строение и ввели термин «медуллярный рак».
- 1965 год E.Williams доказал происхождение МР из С-клеток.
- 1968 год МРЩЖ описан в отечественной литературе.



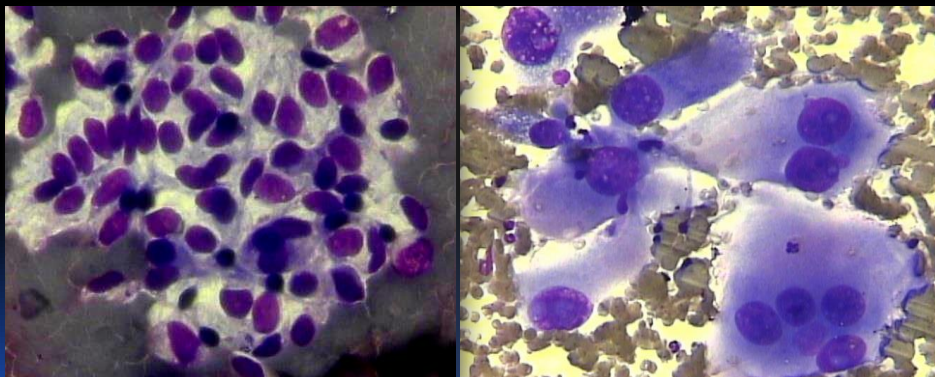
Характерные цитологические признаки медуллярного рака:

- обильный клеточный состав;
- клетки расположены разрозненно,
- в виде солидных, микропапиллярных, микрофолликулярных и трабекулярных структур;
- три вида клеток: мелкие округлые, крупные полигональные и веретенообразные.



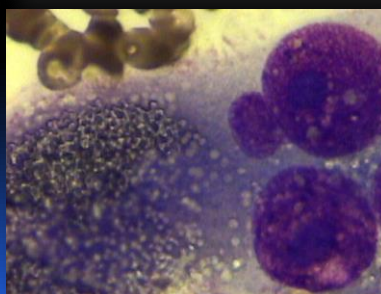
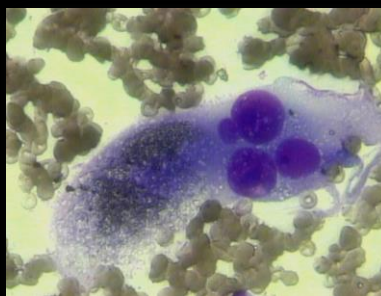
Характерные цитологические признаки медуллярного рака:

- полиморфизм клеточных элементов может быть выражен в разной степени: от мономорфного варианта до полиморфноклеточных форм



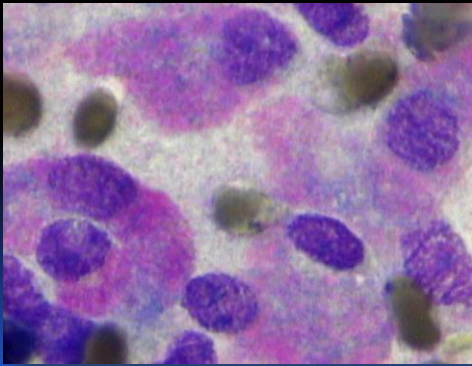
Характерные цитологические признаки медуллярного рака:

- ядра клеток округлой и овальной формы, чаще всего расположены эксцентрично, характерны двоядерные, иногда многоядерные клетки;
- встречаются внутриядерные включения, могут присутствовать ядрышки, хроматин зернистый;
- цитоплазма клеток от скудной до обильной розовой, часто с азурофильными или эозинофильными гранулами, редко может содержать меланин;

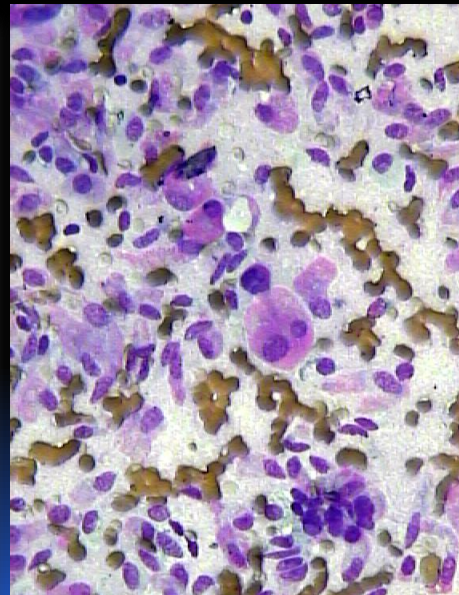
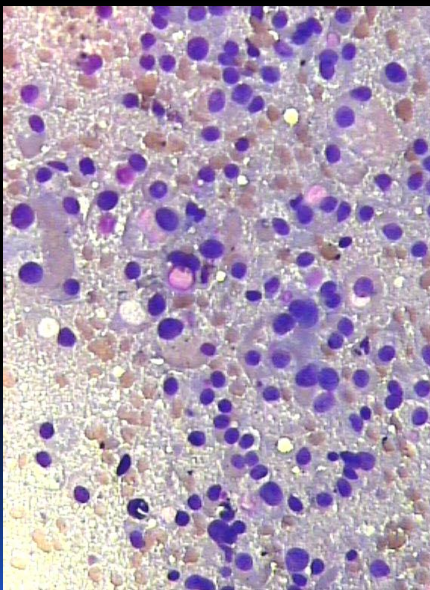


Характерные цитологические признаки медуллярного рака:

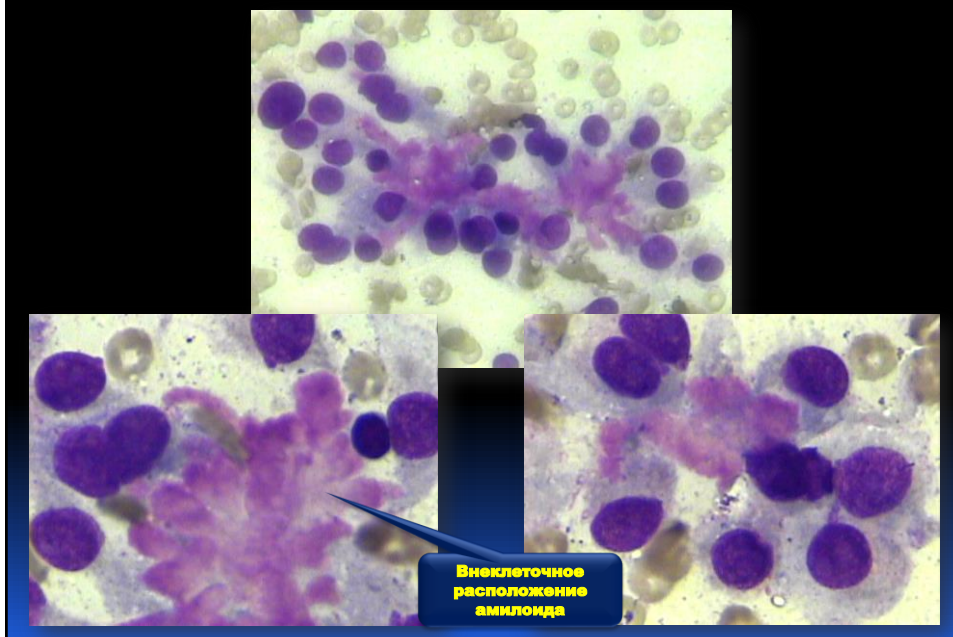
- в 80% наблюдений отмечается образование амилоида, который при окраске по Паппенгейму, в отличие от коллоида, имеет розовый цвет



Амилоид в медуллярном раке

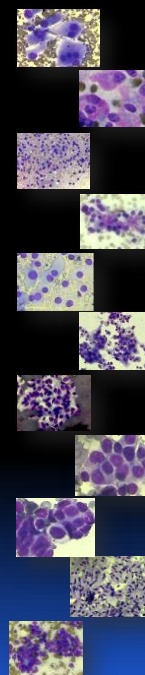


Амилоид в медуллярном раке

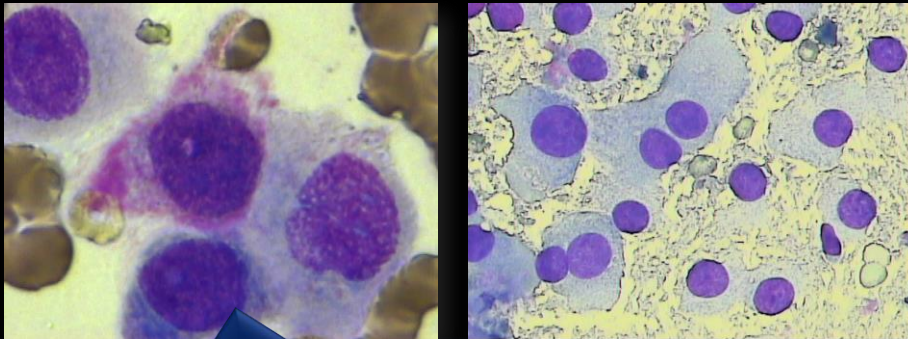


Морфологические варианты медуллярного рака

- ✓ фолликулярный;
- ✓ папиллярный (экспрессирует кальцитонин);
- ✓ веретенноклеточный;
- ✓ мелкоклеточный;
- ✓ гигантоклеточный;
- ✓ светлоклеточный
- ✓ меланин-продуцирующий;
- ✓ онкоцитарноклеточный;
- ✓ плоскоклеточный (не экспрессирует кальцитонин);
- ✓ амфикринный (продуцирует кальцитонин и муцин);
- ✓ параганглиомоподобный;
- ✓ ангиосаркомоподобный;
- ✓ нейробластомоподобный

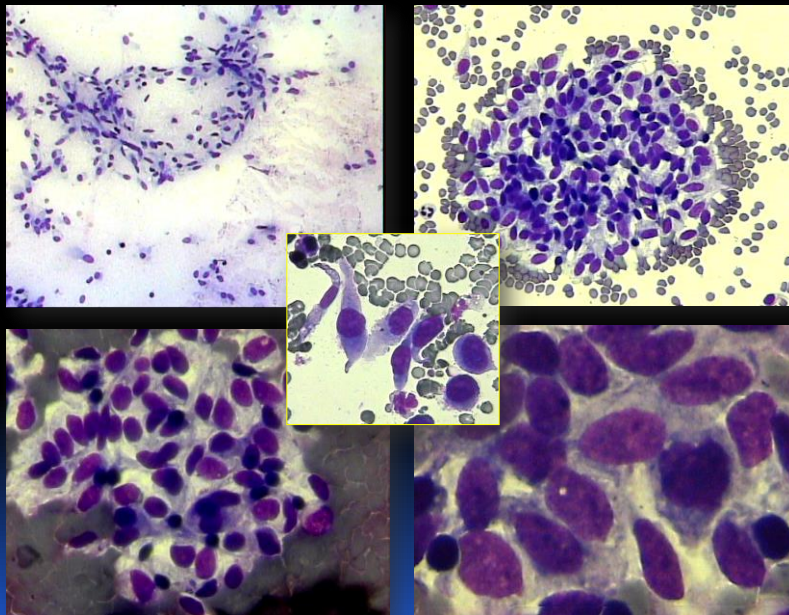


Классический солидный вариант МРЦЖ характеризуется мономорфным клеточным составом из полигональных клеток.

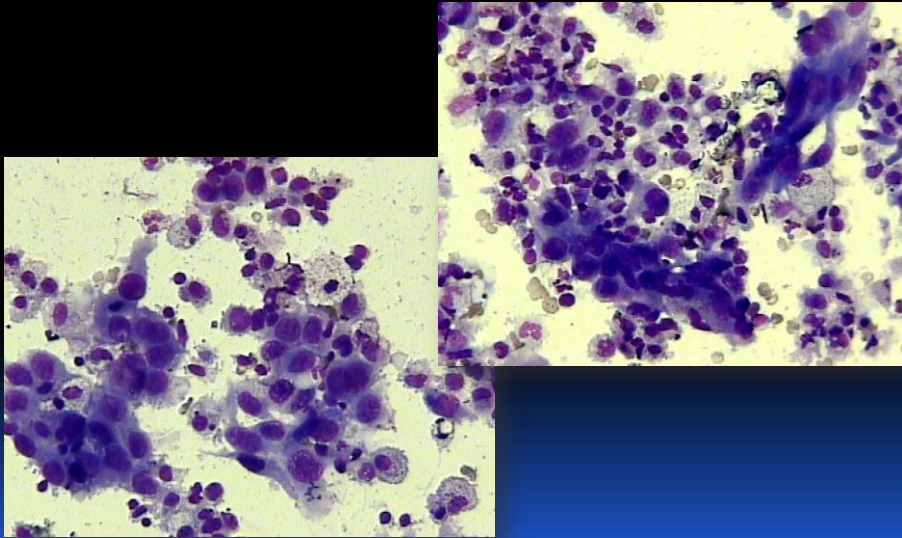


Относительно мономорфные клетки округлой формы, расположены преимущественно солидно, ядра клеток округлые, с неровными контурами, расположены в основном эксцентрично, содержат 2-3 ядрышка. Цитоплазма клеток часто с азурофильными или эозинофильными гранулами.

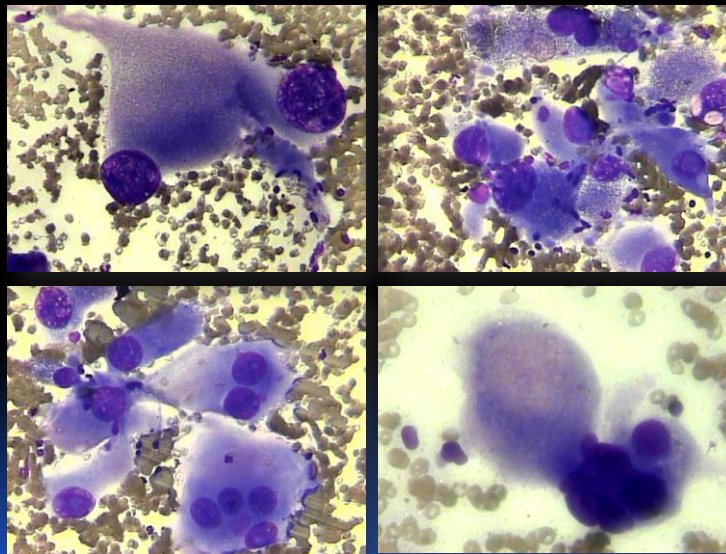
Веретенноклеточный тип МРЦЖ



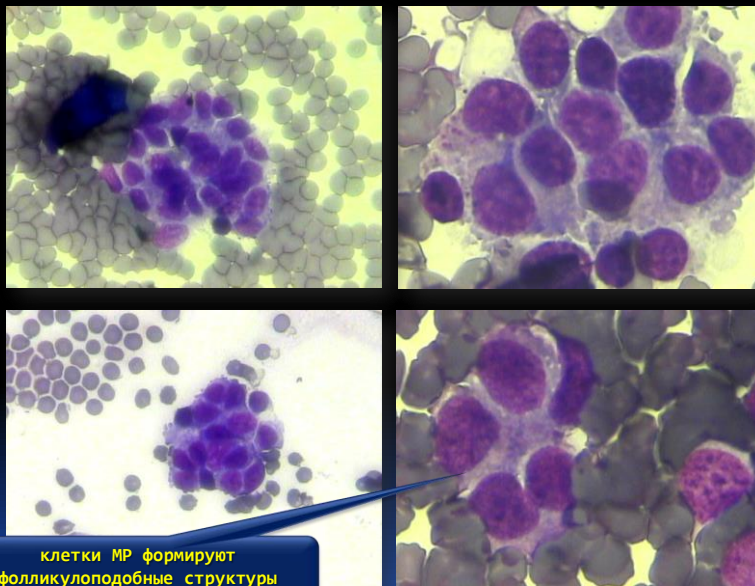
Полиморфноклеточный вариант МРЦЖ из комбинации мелких, крупных полигональных и веретенообразных, а также двух- и многоядерных клеток.



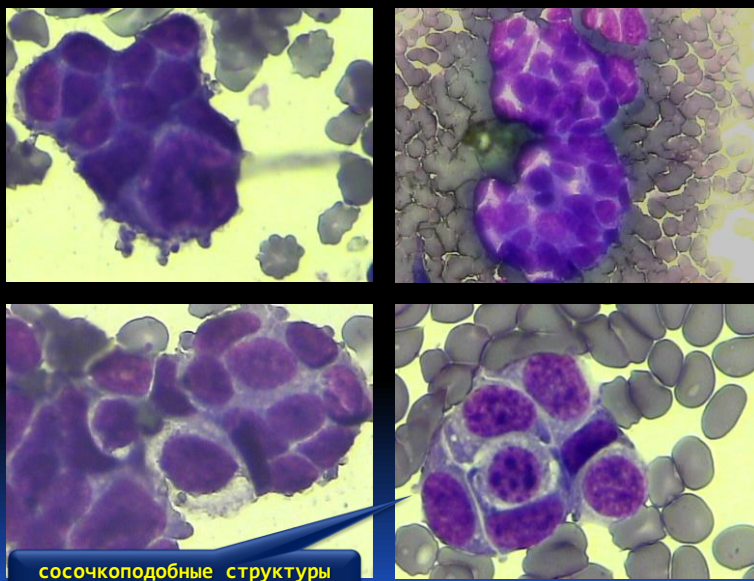
Полиморфноклеточный вариант МРЦЖ из комбинации мелких, крупных полигональных и веретенообразных, а также двух- и многоядерных клеток.



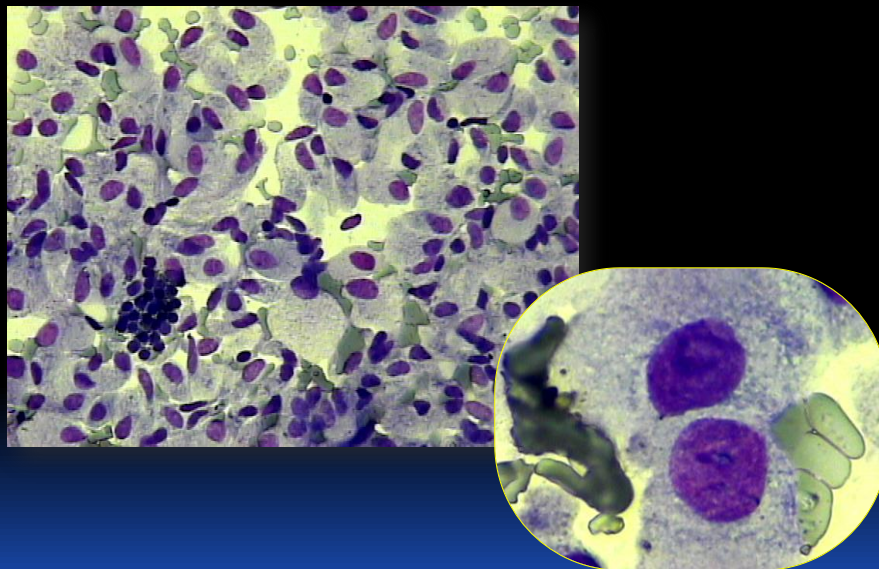
Фолликулярный вариант МРЩЖ



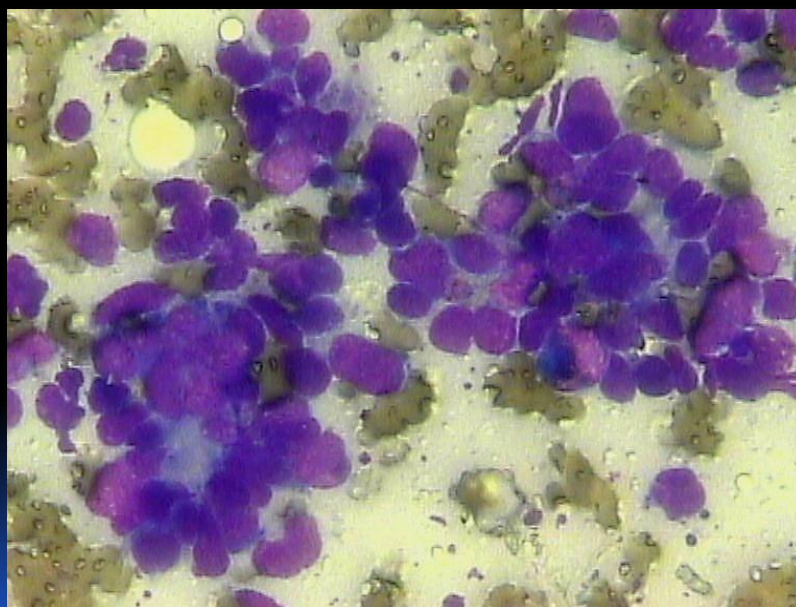
Папиллярный вариант МРЩЖ



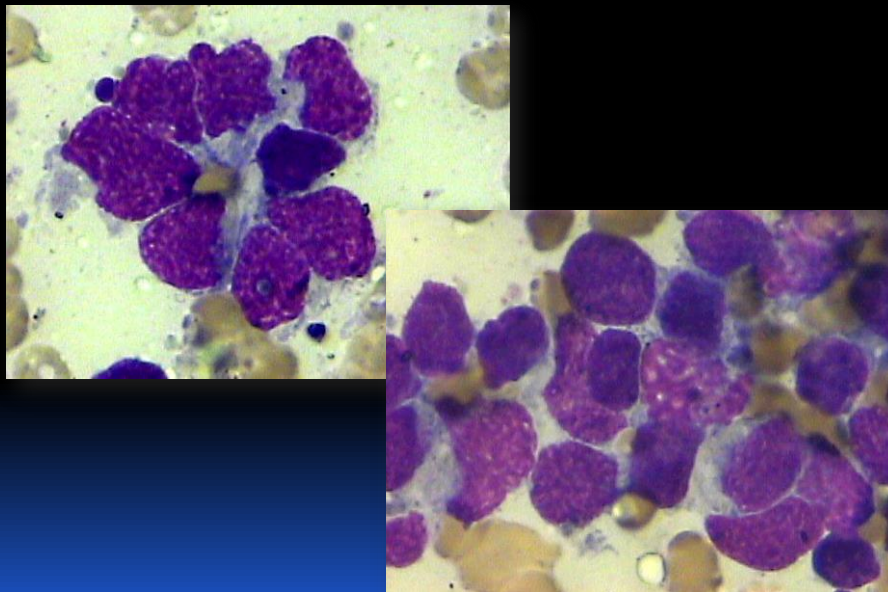
Онкоцитарный вариант МРЦЖ.



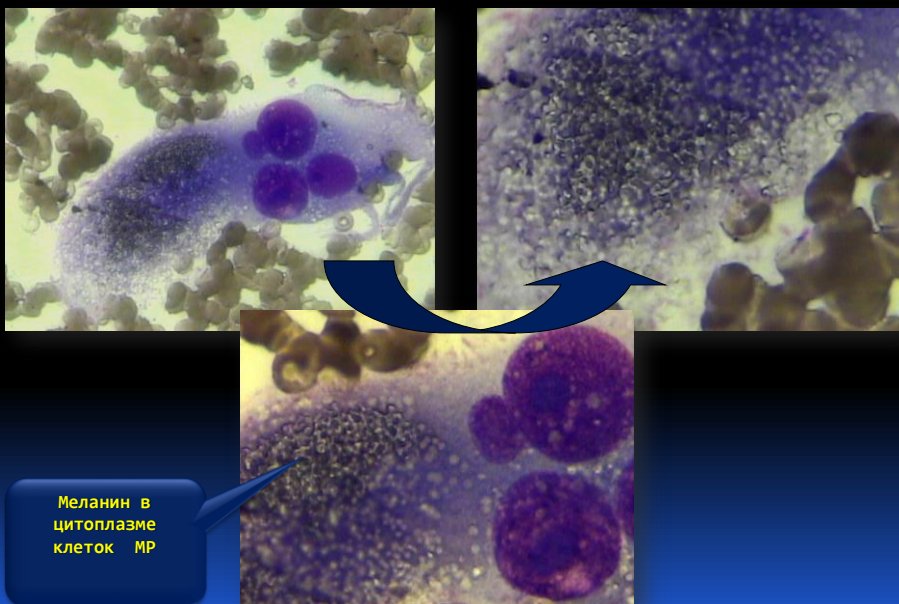
Мелкоклеточный вариант МРЦЖ.



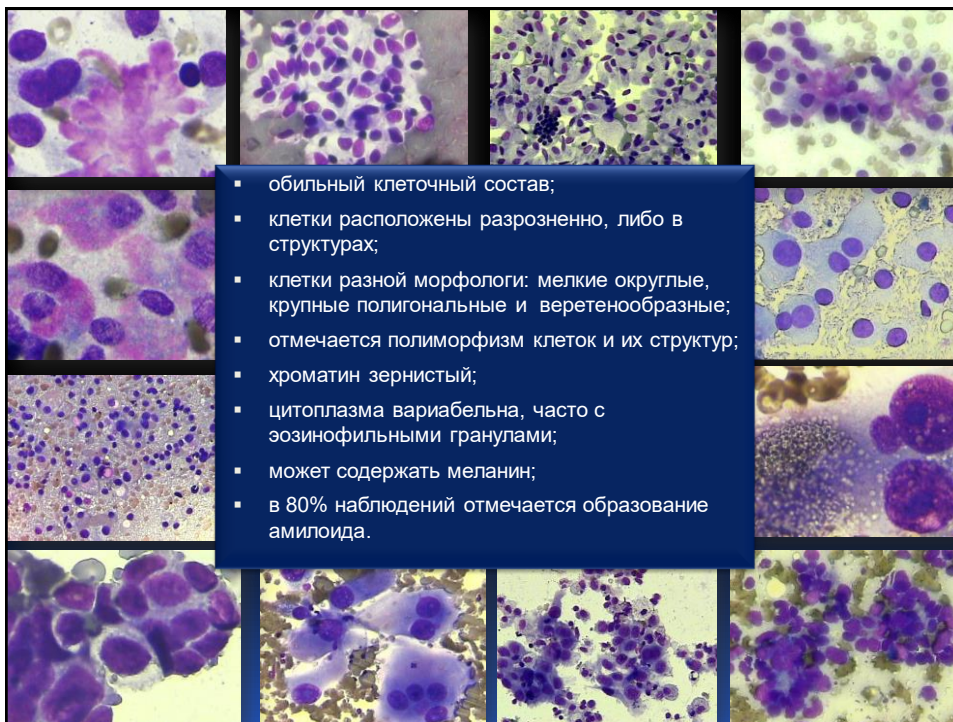
Мелкоклеточный вариант МРЦЖ.



Меланотический тип медуллярного рака



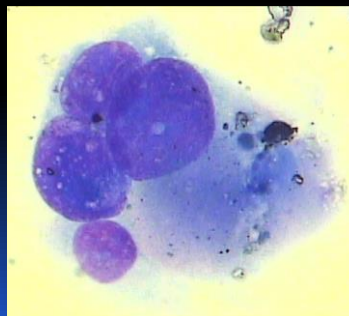
Меланин в
цитоплазме
клеток МР



- обильный клеточный состав;
- клетки расположены разрозненно, либо в структурах;
- клетки разной морфологии: мелкие округлые, крупные полигональные и веретенообразные;
- отмечается полиморфизм клеток и их структур;
- хроматин зернистый;
- цитоплазма переменна, часто с эозинофильными гранулами;
- может содержать меланин;
- в 80% наблюдений отмечается образование амилоида.

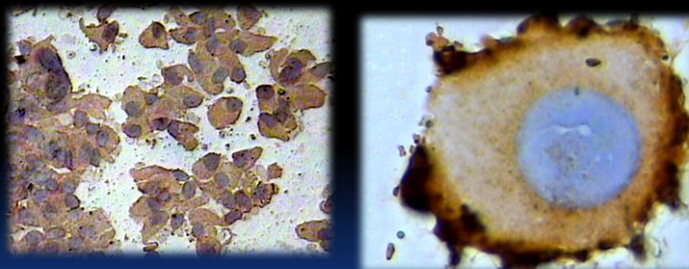
✓ **Метастазирует медуллярный рак** рано, обычно в лимфатические узлы, в 20% через гематогенное распространение метастазы встречаются в печени, легких, костях и иногда в мозге.

✓ **Дифференциальную морфологическую диагностику** следует проводить с другими НЭО, с папиллярным, фолликулярным и недифференцированным раком, веретеноклеточными саркомами, параганглиомами, меланомами. Мелкоклеточный вариант следует отличать от карциноида и лимфом, светлоклеточный – от метастаза почечно-клеточного рака.



Метастаз пигментной меланомы

- ✓ Медуллярный рак требует особой лечебной тактики, поэтому важна его четкая предоперационная диагностика. **Использование иммуноморфологических методов,** в частности **ИЦХ** исследования, повышает достоверность цитологического анализа в дифференциальной диагностике наиболее сложных гистологических форм медуллярного рака до **95%** (Волченко Н.Н., Савостикова М.В., 2007г).

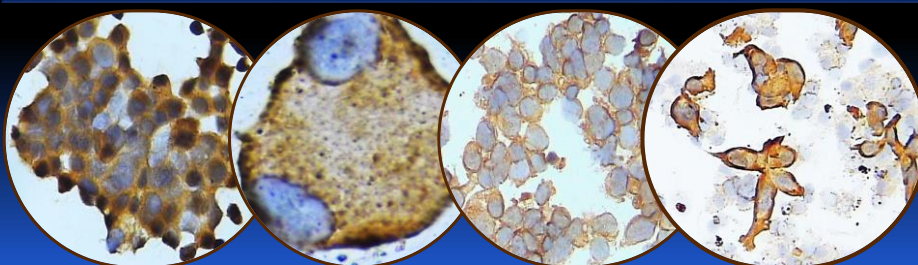


Экспрессия кальцитонина

При ИЦХ исследовании в клетках медуллярного рака выявляют экспрессию следующих антигенов:

МКАТ	% выявления
Кальцитонин	80-95%
Хромогранин А	80-100%
Синаптофизин	60-90%
ТТФ-1	90%
РЭА	90%

ИЦХ экспрессия кальцитонина



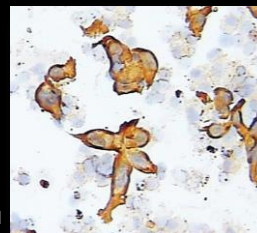
В диагностике медуллярного рака следует использовать панель

- **тиреоглобулин,**
- **кальцитонин,**
- **хромогранин А,**
- **синаптофизин,**
- **цитокератины,**

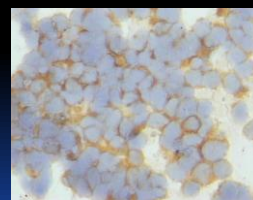
При дифференциальной диагностике с другими нейроэндокринными опухолями в нее рекомендуется включать спектр гормонов –

- **серотонин,**
- **соматостатин,**
- **АКТГ,**
- **гастрин**
- **и некоторые другие гормоны.**

Кальцитонин в медуллярном раке обычно выявляется при иммуногистохимическом и иммуноцитохимическом исследованиях, но иногда только методом гибридизации «in situ».



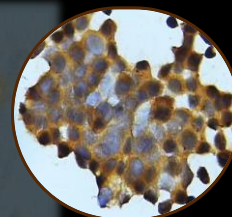
Кальцитонин(+)



Хромогранин А

В медуллярном раке наблюдается экспрессия:

- **СК7 и СК18 (77%) и СК19 (69%),**
- ядерная экспрессия **ТТФ-1.**
- **Раковый эмбриональный антиген (СЕА)** редко выявляется в папиллярном и фолликулярном раке, диффузная цитоплазматическая экспрессия этого маркера может наблюдаться в участках С-клеточной гиперплазии и в медуллярном раке.
- При иммуногистохимическом исследовании в клетках недифференцированных метастазов медуллярного рака не всегда выявляется экспрессия кальцитонина, но, как правило, выявляется СЕА.
- В 40-80% случаев sporadic медуллярного рака наблюдается вариабельная экспрессия **галектина-3**, а также увеличение интенсивности мембранной экспрессии **CD44.**
- Иммунореактивность к **СОХ-2** выявляется в низкодифференцированном, недифференцированном и медуллярном раке, но отсутствует в нормальных С-клетках.

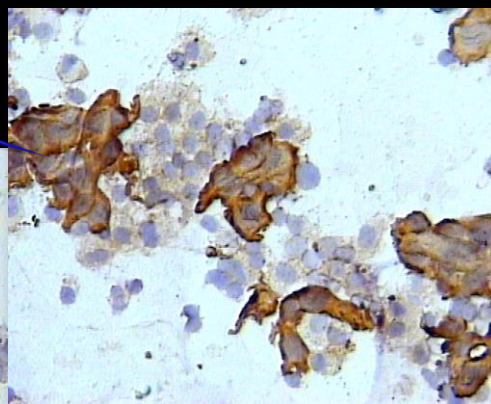
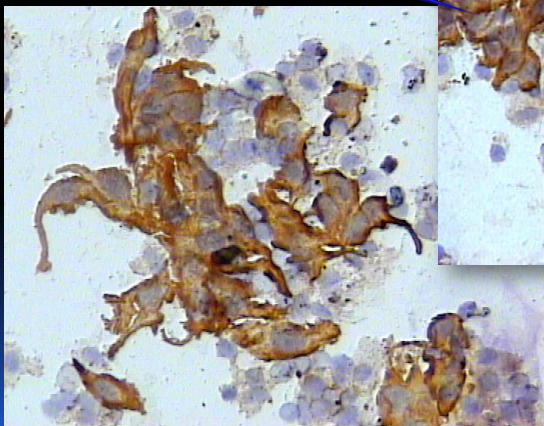


**Экспрессия кальцитонина в клетках медуллярного
рака щитовидной железы (веретеноклеточный вариант).
Метастаз в лимфатический узел.**

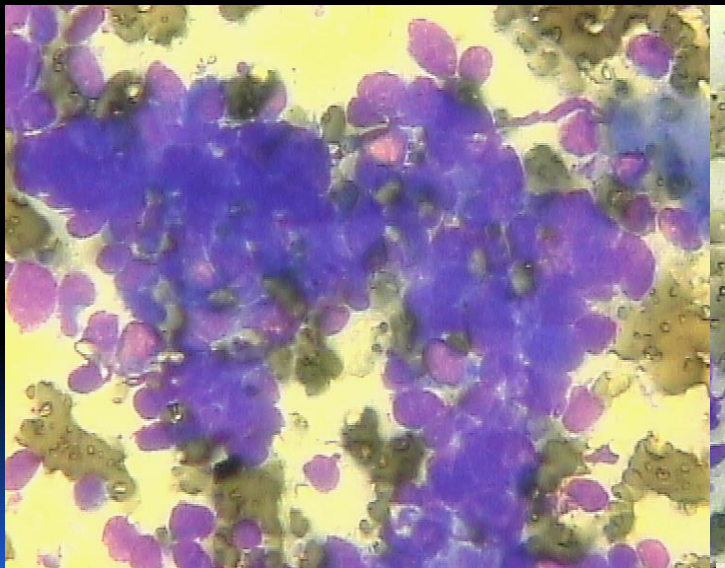


**Метастаз медуллярного рака щитовидной железы в
лимфатический узел шеи**

Кальцитонин (+)

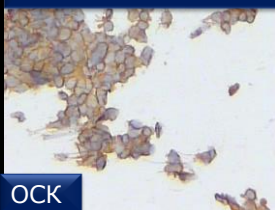


Цитологическое заключение: клеточный состав следует дифференцировать между метастазом МКР, мелкоклеточным вариантом медуллярного рака и лимфомой.

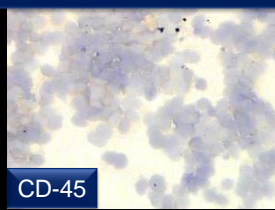


ИЦХ заключение: медуллярный рак щитовидной железы, мелкоклеточный вариант.

Гистологическое заключение: медуллярный (С-клеточный) рак из мелких клеток



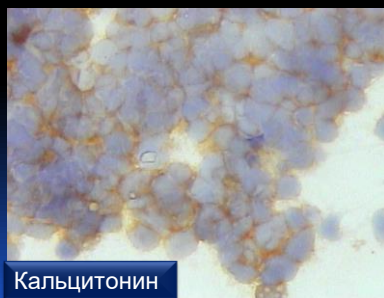
ОСК



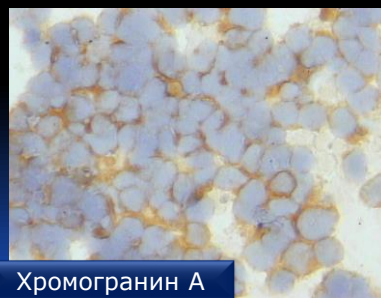
CD-45



ТТ



Кальцитонин



Хромогранин А

По материалам американских исследований, **5- и 10-летняя выживаемость** при медуллярном раке составила **83,2% и 73,7%** соответственно.

Клиническими факторами плохого прогноза считаются

- пожилой возраст,
- мужской пол,
- распространенная местная инвазия и
- отдаленные метастазы.

При семейном медуллярном раке прогноз ухудшается обычно при МЭН 2А с мутацией **в кодоне 634**.

Гистологическими факторами плохого прогноза считают

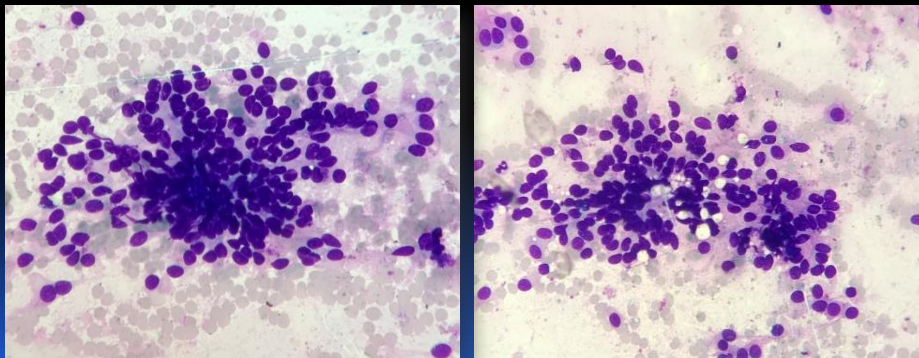
- некроз опухоли,
- плоскоклеточную метаплазию,
- наличие менее 50% кальцитонин-экспрессирующих клеток, иммунореактивность к СЕА при отсутствии реактивности к кальцитонину.

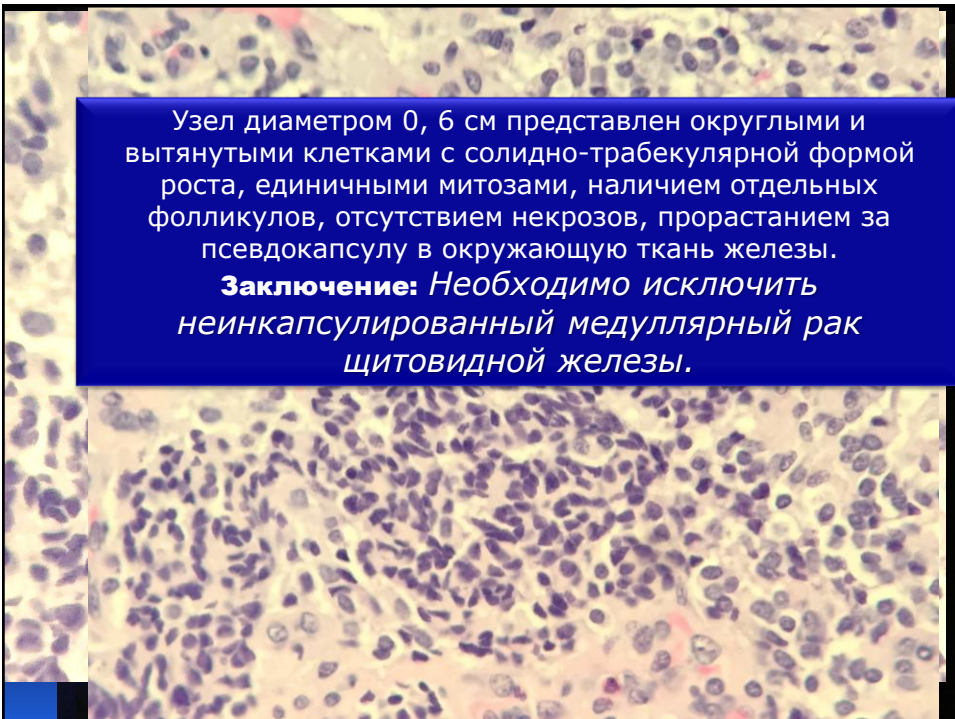
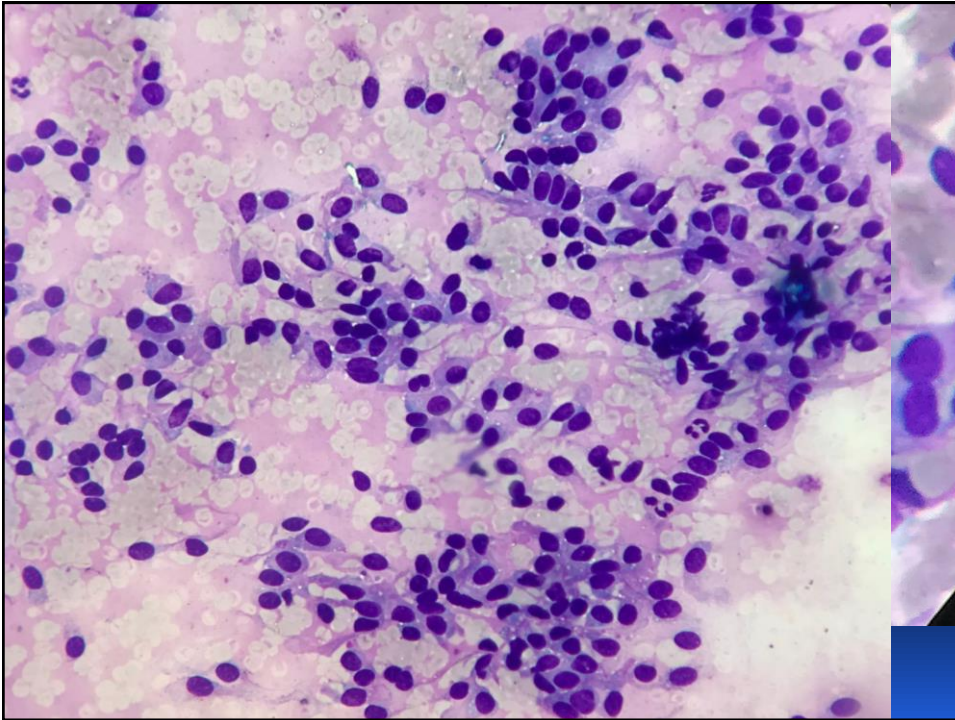
Клиническое наблюдение:

Пациентка К., 1978г.р.

Материал клеточный! Среди элементов крови определяются отдельные клетки, а также бесструктурные и розеткоподобные скопления относительно полиморфных, веретеновидных, одно-двухъядерных клеток с признаками умеренного полиморфизма, хроматином типа "соль-перец", в цитоплазме большей части клеток отмечаются обильные оксифильные включения амилоида.

Заключение: Цитограмма медуллярной карциномы щитовидной железы, веретеноклеточный вариант. По системе Bethesda категория VI "Злокачественное опухолевое поражение".





ИГХ: В клетках опухоли отмечается экспрессия синаптофизина, хромогранина А, ТТФ-1 и отсутствие экспрессии кальцитонина, РАХ-8, тиреоглобулина (при адекватном внутреннем позитивном контроле), РЭА. Кі 67 позитивен примерно в 3% опухолевых клеток, в "горячих точках" - до 5%.

