



Oxyphilic and follicular thyroid tumors — the correlation between the cytopathologic diagnosis and the histopathologic examination

Dorota Ponikiewska, Bogna Szcześniak-Kłusek, Ewa Stobiecka, Magdalena Jaworska, Dariusz Lange

Department of Tumor Pathology, Comprehensive Cancer Center — MSC Memorial Institute, Gliwice Branch

Abstract

Introduction: Fine needle aspiration biopsy (FNAB) of the thyroid nodules generally allows to make the diagnosis and to choose the proper clinical management. In about 10% of cases cytopathologic features do not differentiate unequivocally benign and malignant lesions. In these cases the cytopathologic diagnosis of follicular tumor (FT) or oxyphilic tumor (OT) is most often made.

Materials and methods: From 2001 to 2002 in our Department of Pathology the cytopathologic diagnosis of FT and OT was made in 102 and 25 cases respectively. Histopathologic verification was possible in 39 (38%) patients with FT and in 19 (76%) patients with OT.

Results: Histopathological diagnosis of neoplasm was made in 48.7% (19/39) FT and 42% (8/19) OT. The risk of carcinoma was 12.8% in FT and 16% in OT group (surgical treated cases only).

Conclusions: These results show how difficult the diagnostics of follicular lesions in FNAB could be because of the frequent overlapping of the cytological features of benign and malignant lesions. Diagnosis of follicular tumor does

not mean carcinoma. Majority lesions are benign neoplastic on final histopathologic examination. The use of follicular/oxyphilic tumor in cytological diagnostic instead of follicular neoplasm seems more advisable. However FNAB in the correlation with clinical data may select the patients for the surgical treatment or the further observation.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 57 (supl. A): A7–A11)

Key words: follicular neoplasm/tumor, oxyphilic/oncocytic/Hurtel cell neoplasm/tumor, fine-needle aspiration biopsy (FNAB)



Dorota Ponikiewska, M.D.
Department of Tumor Pathology, Comprehensive Cancer
Center — MSC Memorial Institute, Gliwice Branch
Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice
phone: 032 278 94 14, fax: 032 278 94 15
e-mail: dponikiewska@io.gliwice.pl



Oksyfilny i pęcherzykowy guz tarczycy — korelacja rozpoznań cytologicznych i histopatologicznych

Dorota Ponikiewska, Bogna Szcześniak-Kłusek, Ewa Stobiecka, Magdalena Jaworska, Dariusz Lange

Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Streszczenie

Wstęp: Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) tarczycy jest uznaną i szeroko stosowaną metodą diagnostyczną guzów tarczycy. Rozpoznanie guza pęcherzykowego (FT, *follicular tumor*) lub oksyfilnego (OT, *oxyphilic tumor*) stanowi 10-procentowy margines badań, w których nie jest możliwe jednoznaczne zakwalifikowanie zmiany jako łagodnej lub złośliwej.

Materiał i metody: W latach 2001–2002 rozpoznano w BAC u 102 pacjentów FT, natomiast OT — u 25. Badaniem histopatologicznym zweryfikowano 39 (38%) chorych z rozpoznaniem FT i 19 (76%) chorych z rozpoznaniem OT.

Wyniki: Zmianę nowotworową rozpoznano w badaniu histopatologicznym w 48,7% (19/39) FT i 42% (8/19) OT. Ryzyko raka w FT wyniosło 12,8%, a w OT — 16% (ocena uwzględnia tylko przypadki leczone operacyjnie).

Wnioski: Powyższe dane wskazują na duży stopień trudności diagnostycznych i brak jednoznacznych kryteriów cytologicznych umożliwiających zróżnicowanie łagodnych i złośliwych zmian pęcherzykowych tarczycy w badaniu BAC. W związku z faktem, że większość rozpoznanych w BAC guzów pęcherzykowych w badaniu histopatologicznym

okazuje się być zmianą łagodną, nienowotworową, używanie określenia nowotwór pęcherzykowy jest bezzasadne. W to miejsce bardziej odpowiednim określeniem jest guz pęcherzykowy lub oksyfilny. Nie zmienia to faktu, że BAC tarczycy w korelacji z obrazem klinicznym jest cenną metodą pozwalającą na wytypowanie tych chorych, u których wskazany jest zabieg operacyjny lub dalsza diagnostyka.

(*Endokryinol Pol* 2006; (57) (supl. A): A7–A11)

Słowa kluczowe: guz/nowotwór pęcherzykowy, guz/nowotwór oksyfilny, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC)



Lek. med. Dorota Ponikiewska
Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii
— Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice
tel.: 032 278 94 14, faks: 032 278 94 15
e-mail: dponikiewska@io.gliwice.pl

Wstęp

Obecność guzków w tarczycy stwierdza się u 4–7% populacji ogólnej, przy czym częstość ich występowania znacznie wzrasta na obszarach z dużym niedoborem jodu [1–3]. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) w większości zmian guzowatych tarczycy umożliwia postawienie rozpoznania i ustalenie postępowania terapeutycznego. Cechy cytologiczne postaci klasycznej raka brodawkowatego, raka anaplastycznego i części raków rdzeniastych pozwalają w niemal pewny sposób rozpoznać prawidłowo nowotwór złośliwy. Niestety w przypadku rozrostów pęcherzykowych brak jest swoistych cech cytologicznych, które pozwalają na jednoznaczne określenie jego charakteru. Ta grupa przypadków, stanowiąca około 10% (5–29%), tradycyjnie w piśmiennictwie anglojęzycznym, jak również w większości publikacji krajowych, bywa określana jako nowotwór pęcherzykowy lub nowotwór oksyfilny. Z późniejszej weryfikacji histopatologicznej wynika,

że w pojęciu tym mieści się wiele stanów patologicznych tarczycy, a zatem zarówno zmiany łagodne, takie jak guzki koloidowe, guzki rozrostowe, gruczolaki pęcherzykowe i oksyfilne, jak również raki pęcherzykowe, raki oksyfilne i postać pęcherzykowa raków brodawkowatych [4–19].

Ocena mikroskopowa rozmazów cytologicznych guzów pęcherzykowych (FT, *follicular tumor*) i oksyfilnych (OT, *oxyphilic tumor*) wymaga dużego doświadczenia i korelacji z obrazem klinicznym oraz z wynikami badań dodatkowych, szczególnie z obrazem USG. W Centrum Onkologii w Gliwicach BAC tarczycy wykonuje się pod kontrolą USG przez patologów oceniających rozmazy, którzy posiadają również pełen dostęp do historii choroby i wyników badań dodatkowych.

Celem pracy jest ustalenie, czy przeprowadzenie BAC w optymalnych warunkach poprawia swoistość diagnostyczną metody i czy uzasadnione jest używanie określenia nowotwór pęcherzykowy/oksyfilny dla tego rodzaju zmian.

Materiał i metody

W latach 2001–2002 w Zakładzie Patologii Nowotworów Centrum Onkologii w Gliwicach FT rozpoznano u 102, natomiast OT u 25 pacjentów w wieku od 12 do 80 lat (śr. wieku: 49 lat). Średnica diagnozowanych zmian wynosiła od 0,4 do 6 cm (średnio 2,6 cm).

Za pomocą badania histopatologicznego zweryfikowano 39 (38%) chorych z rozpoznaniem FT i 19 (76%) chorych z rozpoznaniem OT.

Kryteria kwalifikujące rozmazy z BAC do rozpoznania FT lub OT odpowiadały klasycznym kryteriom „nowotworu pęcherzykowego” podawanym w literaturze angielskiej [5].

Nakłucia wykonywali patolodzy pod kontrolą USG przeprowadzonego przez drugiego lekarza klinicystę (aparatus Siemens Sonoline Prima; głowica liniowa 7,8 MHz, 8 cm; igły o średnicy zewnętrznej od 0,42 do 0,6 mm; do wytworzenia podciśnienia używano strzykawek 2 ml). Uzyskany materiał w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej utrwalano w 95-procentowym alkoholu etylowym, barwiono w hematoksynie i eozynie.

W badaniu histopatologicznym oceniano tkanki rutynowo utrwalone w 8-procentowej zbuforowanej formalinie, zatopione w parafinie, pocięte na skrawki grubości 4 μ m, zabarwione hematoksylina i eozyna; w wybranych przypadkach dodatkowo wykonano barwienia immunohistochemiczne. Wszystkie preparaty były oceniane przez minimum dwóch diagnostów.

Wyniki

W grupie chorych z rozpoznaniem FT w badaniu histopatologicznym w 3 przypadkach stwierdzono raka brodawkowatego (w tym 2-krotnie jego postać pęcherzykową), w 2 — raka pęcherzykowego, w 12 — gruczolaka pęcherzykowego, w 2 — gruczolaka oksyfilnego, w 7 — guzek rozrostowy, w 10 kolejnych — wole koloidowe guzowate, w 3 — przewlekłe zapalenie tarczycy oraz w 1 — wole rozrostowe.

Cytologicznie rozpoznany OT histopatologicznie zweryfikowano w 8 przypadkach jako nowotwór: w tym 2-krotnie jako raka pęcherzykowego oksyfilnego, raz jako raka rdzeniastego, 2 razy jako gruczolaka onkocytarnego i 3 razy jako gruczolaka pęcherzykowego. W pozostałych 6 przypadkach rozpoznano wole koloidowe guzowate, w 4 — guzek rozrostowy oraz w 1 — zapalenie tarczycy typu Hashimoto. Zmianę nowotworową rozpoznano w badaniu histopatologicznym w 48,7% (19 na 39) FT i 42% (8 na 19) OT. Ryzyko raka w FT wyniosło 12,8%, a w OT — 16% (ocena uwzględnia przypadki leczone operacyjnie).

Dyskusja

Dotychczas podjęto wiele prób różnicowania zmian pęcherzykowych tarczycy jedynie na podstawie obrazu cytologicznego, mimo że ich diagnostyka bywa bardzo trudna także w badaniu histopatologicznym. Niezwykle problematyczna jest grupa zmian pęcherzykowych określana najczęściej w piśmiennictwie angielskim jako *follicular neoplasm*, czyli nowotwór pęcherzykowy. Taki termin kładzie nacisk na potencjalnie nowotworowy charakter zmiany [4–19]. Ustalono standardowy zespół cech cytologicznych wymaganych dla rozpoznania nowotworu pęcherzykowego. Yang i wsp. do najważniejszych cech krytycznych dla diagnozy wymieniają „obfitą krew z rzadkimi układami mikropęcherzykowymi” i wiążą taki obraz z większą gęstością naczyń widoczną w badaniu dopplerowskim w zmianach nowotworowych. W ich materiale odsetek zmian złośliwych wahał się w granicach 10–33% [16]. W wielu dostępnych doniesieniach dziwi rozbieżność prezentowanych wyników, ponieważ w weryfikacji histopatologicznej rozmazów ocenionych jako *neoplasma folliculare* wykazano odsetek zmian łagodnych nienowotworowych wahał się w granicach 8–78,7%, a zmian nowotworowych złośliwych w granicach 2–30,4% (tab. I) [8–12, 14, 16–18, 20]. Najczęściej rozpoznawaną zmianą nowotworową złośliwą w badaniu histopatologicznym był wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego. Zwykle wyższy odsetek zmian nowotworowych w materiale histopatologicznym wiąże się z częstszym rozpoznawaniem gruczolaków.

Ścisłe przestrzeganie kryteriów diagnostycznych oceny rozmazów cytologicznych z BAC tarczycy powinno pomóc w wyłączeniu z grupy guzów pęcherzykowych pęcherzykowego wariantu raka brodawkowatego tarczycy i przeniesieniu go do grupy zmian podejrzanych o raka brodawkowatego. Prezentowane przez nas wyniki, dowodzące przewagi zmian nienowotworowych w rozmazach ocenionych jako guz pęcherzykowy/oksyfilny, wskazują na potrzebę zmian w nazewnictwie stosowanym w BAC tarczycy i odstąpienie od używania terminu „nowotwór pęcherzykowy” na rzecz terminu „guz pęcherzykowy/oksyfilny”. Wprowadzenie takiego terminu może ograniczyć zdarzające się obecnie zbyt radykalne postępowanie terapeutyczne oraz stres, na który niewątpliwie są narażeni chorzy. Dodatkowym argumentem przemawiającym za odstąpieniem od terminu nowotwór pęcherzykowy w diagnostyce cytologicznej jest zmniejszenie częstości rozpoznawania raka pęcherzykowego tarczycy w naszym kraju, co jest wynikiem zarówno zmiany kryteriów diagnostycznych tej postaci raka, jak i efektem prowadzonej suplementacji jodu [21]. W piśmiennictwie nie ma obecnie jednolite-

Tabela I

Przegląd danych dotyczących weryfikacji histopatologicznej guzów pęcherzykowych diagnozowanych na podstawie BAC tarczycy

Table I

The survey of the literature data of follicular tumor verification based on thyroid FNAB method

	Weryfikacja HP	Nowotwory				Zmiany nienowotworowe
		Rak pęcherzykowy	Rak papilarny wariant pęcherzykowy	Inne zmiany złośliwe	Gruczolak pęcherzykowy	
Yang i wsp., 2003 [16]	147*	10,2% (15)	5,4% (8)		62,6% (92)	21,8% (32)
Baloch i wsp., 2002 [14]	122	9% (11)	20,5% (25)	0,8% (1)	22,9% (28)	46,7% (57)
Ravetto i wsp., 2001 [19]	888	8,6% (76)	3% (27)	0,01% (1)	57,9%	30,4% (270)
Amirikachi i wsp., 2001 [17]	87	13,8% (12)	2,3% (2)	2,3% (2)	73,5% (64)	8% (7)
DeMay i wsp., 2001 [8]	51	0%	2% (1)		29,4% (15)	68,6% (35)
Greaves i wsp., 2000 [18]	96	6,25% (6)	22,9% (22)	1%(1)	26% (25)	43,7% (42)
Poller i wsp., 2000 [9]	75	1,3% (1)	6,7% (5)	2,7% (2)	10,7% (8)	78,7% (59)
McHenry i wsp., 1999 [10]	75	9,3% (7)	13,3% (10)	0	46,7% (35)	30,7% (23)
Schlinkert i wsp., 1997 [11]	219	8,7% (19)	3,2 (7)		59,4% (130)	28,8% (63)
Lin i wsp., 1997 [12]	84	9,5% (8)	13,1% (11)	2,4% (2)	13,1% (11)	61,95% (52)
CO w Gliwicach	39	5,1% (2)	5,1% (2)	2,6% (1)	35,9% (14)	51,3% (20)

go poglądu na temat klinicznego znaczenia różnicowania guza oksyfilnego i guza pęcherzykowego [22–24].

W naszym materiale rozpoznanie guza oksyfilnego wiązało się z nieznacznie wyższym odsetkiem zmian nowotworowych w badaniu pooperacyjnym.

Należy jednak zwrócić uwagę, że w niewielkich guzkach pęcherzykowych lub guzkach pęcherzykowych, które wykazywały czynność autonomiczną, wskazania do leczenia operacyjnego miały charakter względny. Na poziomie klinicznym decyzja o leczeniu operacyjnym była podejmowana prawie zawsze przy rozpoznaniu guza oksyfilnego (76% było operowanych w naszym ośrodku), natomiast przy rozpoznaniu guza pęcherzykowego dołączono inne kryteria (38% operowanych) [20]. Podobna częstość raka w obu typach guzków pośrednio może świadczyć o słuszności stosowanych kryteriów klinicznych. Potwierdzenie tej sugestii wymaga jednak prospektywnego prześledzenia losów chorych, którzy nie byli operowani.

Przedstawiona przez nas korelacja rozpoznań cytologicznych z rozpoznaniem histopatologicznymi potwierdza brak wiarygodnych cytologicznych kryteriów morfologicznych pozwalających na selekcję zmian łagodnych i złośliwych w grupie guzów pęcherzykowych tarczycy. Rozpoznanie guza pęcherzykowego nie jest jednoznaczne z diagnozą raka, a większość zmian w badaniu histopatologicznym ma charakter łagodny nienowotworowy. Opisane ograniczenia metody nie zmieniają poglądu, że BAC tarczycy w korelacji z obra-

zem klinicznym pozwala na wytypowanie chorych, u których zaleca się zabieg operacyjny lub dalszą diagnostykę.

Piśmiennictwo

1. Rojewski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. *N Engl J Med* 1985; 313: 428–436.
2. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Int Med* 1968; 69: 537–540.
3. Gharib H. Fine needle aspiration biopsy of thyroid: an appraisal. *Ann Int Med* 1993; 118: 282–289.
4. Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH i wsp. Fine needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid* 1998; 8: 565–569.
5. Kini SR. *Thyroid*. W: Kline TS (red.). *Guides to clinical aspiration biopsy*. Wyd 2. NY: Igaku-Shoin Medical Publishers, New York 1996; 176–188.
6. Elliot DD, Pitman MB, Bloom L i wsp. Fine-needle aspiration biopsy of Hurtle cell lesions of the thyroid gland: A cytomorphologic study of 139 cases with statistical analysis. *Cancer* 2006; 108 (2): 102–109.
7. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma. A retrospective study in 37,895 patients. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2000; 90: 357–363.
8. De May RM. Follicular lesion of the thyroid-W(h)ither follicular carcinoma? *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 681–683.
9. Poller DN, Ibrahim AK, Cummings MH i wsp. Fine-needle aspiration of the thyroid: importance of an indeterminate diagnostic category. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2000; 90: 239–244.
10. McHenry CR, Thomas SR, Ślusarczyk SJ i wsp. Follicular or Hurthle cell neoplasm of the thyroid: can clinical factors be used to predict carcinoma and determine extent of thyroidectomy? *Surgery* 1999; 126: 798–802.
11. Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR i wsp. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is suspicious for follicular neoplasm. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 913–916.
12. Lin JD, Hsueh C, Chao TC i wsp. Thyroid follicular neoplasms diagnosed by high-resolution ultrasonography with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1997; 41: 687–691.
13. Caraway NP, Sniege N, Samaan NA. Diagnostic pitfalls in thyroid fine needle aspiration: review of 394 cases. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 345–350.

14. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA i wsp. Diagnosis of „follicular neoplasm”: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002; 26 (1): 41–44.
15. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland: a 12 year experience with 11000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993; 13: 699–709.
16. Yang GC, Liebesking D, Messina AV. Should cythopathologists stop reporting follicular neoplasms on fine-needle aspiration of the thyroid? *Cancer* 2003; 99 (2): 69–74.
17. Amrikachi M, Ramzy I, Rubinfeld S i wsp. Accuracy of fine needle aspiration of thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 484–488.
18. Greaves TS, Olvera M, Florentine BD i wsp. Follicular lesions of thyroid. A 5-year fine-needle aspiration experience. *Cancer (Cancer cytopathol)* 2000; 90: 335–341.
19. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma. A retrospective study in 37,895 patients. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2000; 90: 357–363.
20. Diagnostyka i leczenie nowotworów złośliwych tarczycy. Rekomendacje Komitetu Naukowego II Konferencji Naukowej „Rak tarczycy 2000”. *Wiad Lek* 2001; LIV, supl. 1.
21. LiVolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 1994; 4: 233–236.
22. Pu RT, Yang J, Wasserman PG i wsp. Does Hurthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? *Diagn Cytopathol* 2006; 34 (5): 330–334.
23. Giorgadze T, Rossi ED, Fadda G i wsp. Does the fine-needle aspiration diagnosis of “Hurthle-cell neoplasm/follicular neoplasm with oncocyctic features” denote increased risk of malignancy? *Diagn Cythopathol* 2004; 31 (5): 307–312.
24. Alaadeen DI, Khiyami A, McHenry CR. Fine-needle aspiration biopsy specimen with a predominance of Hurthle cell: a dilemma in the management of nodular thyroid disease. *Surgery* 2005; 138 (4): 650–656.