

甲状腺取扱規約第9版の変更点と 細胞診検体処理方法

隈病院 病理診断科
廣川 満良

No potential COI to disclose

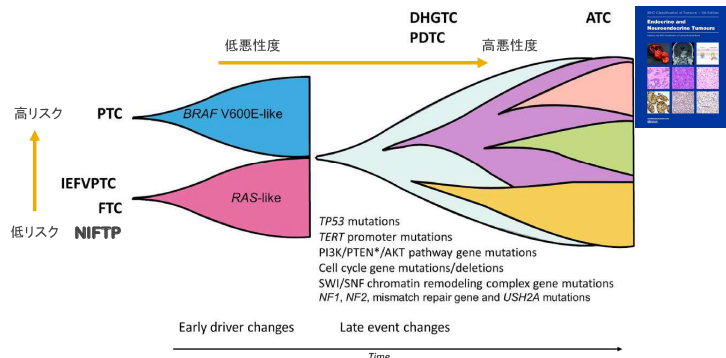


甲状腺癌取り扱い規約第9版の主な変更点（病理編）

- 枠組みの変更
- 文言の改訂・疾患概念の変遷
- 低リスク腫瘍・高異型度腫瘍を採用
- 組織発生不明の腫瘍を設定
 - 乳頭癌の亜型から篩状モルラ癌
 - 好酸球増多を伴う硬化性粘表皮癌
- 甲状腺芽腫の登場
- 遺伝子検査・遺伝子変異に関する記載の拡充
- 報告様式の改訂

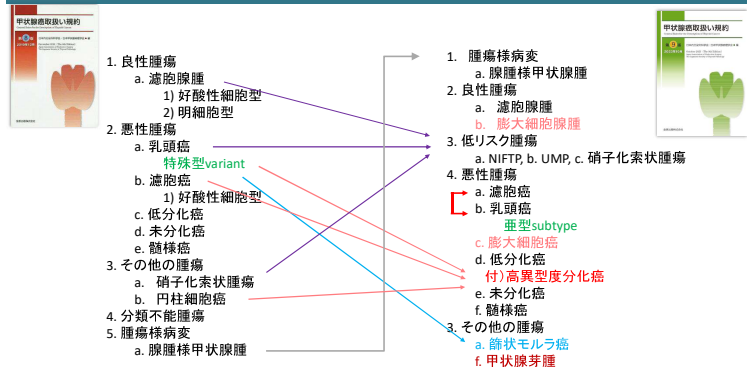


甲状腺癌の発生と進行の多段階過程



第8版

第9版



腺腫様甲状腺腫 Adenomatous goiter (第9版)

- 甲状腺濾胞が多結節性に増殖する病変で、単結節性のこともある
- 濾胞結節性疾患 follicular nodular disease や多結節性甲状腺腫 multinodular goiter とも呼ばれる
- 原因は多様で、結節にクロナリティーや遺伝性変異がみられることがある



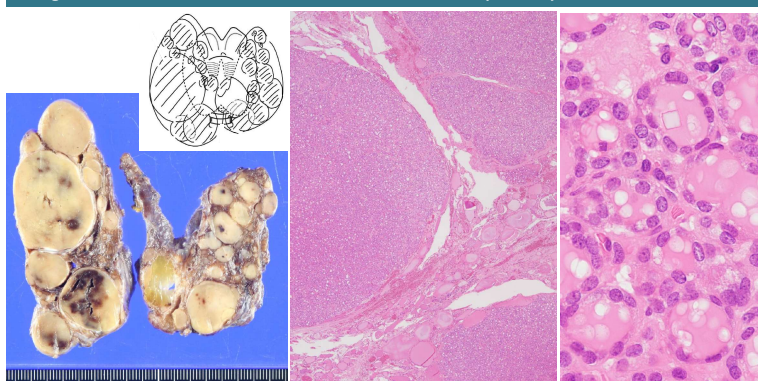
WHO : Follicular nodular disease (FND) 濾胞結節性疾患

- 良性腫瘍に分類
- 濾胞細胞の多異性、非炎症性、良性増殖
- 非常に多様な構造を示す結節
- クロナリティーや遺伝性変異がみられることがある
- 腺腫様甲状腺腫はFNDによる甲状腺腫大を来した臨床的用語

Acceptable: Nodular follicular disease; Follicular nodular disease; Adenomatous nodules; Nodular hyperplasia; Adenomatous hyperplasia; Multinodular thyroid hyperplasia; **Multinodular goitre (clinical)**

Not recommended: Goitre; Adenomatoid hyperplasia; Diffuse goitre; Colloid nodule/goitre

Thyroid follicular nodular disease (FND)

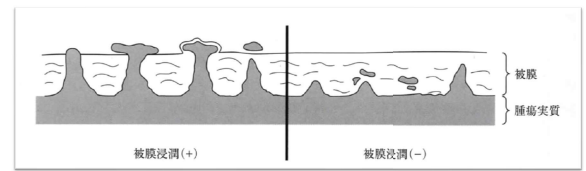


低リスク腫瘍 Low-risk neoplasmsの採用

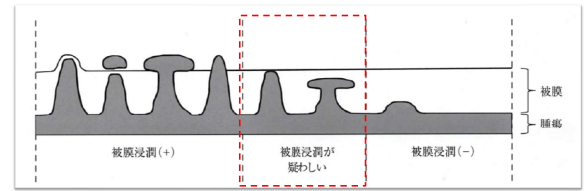
- 乳頭癌様核所見を伴う非浸潤性濾胞型腫瘍 Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (**NIFTP**)
- 悪性度不明な腫瘍 Tumors of uncertain malignant potential (**UMP**)
 - 悪性度不明な濾胞型腫瘍 Follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP)
 - 悪性度不明な高分化腫瘍 Well-differentiated tumor of uncertain malignant potential (WDT-UMP)
- 硝子化索状腫瘍 Hyalinizing trabecular tumor (**HTT**)

被膜浸潤・血管浸潤	(+)	濾胞癌	WDC - NOS	濾胞型乳頭癌
	?	FT-UMP	WDT-UMP	
	(-)	濾胞腺腫	NIFTP	濾胞型乳頭癌 (<i>BRAF</i> +) (核スコア 3)
乳頭癌の核		(-)	?	(+)

第8版



第9版

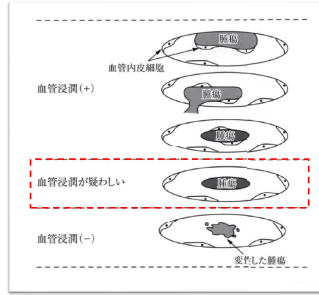
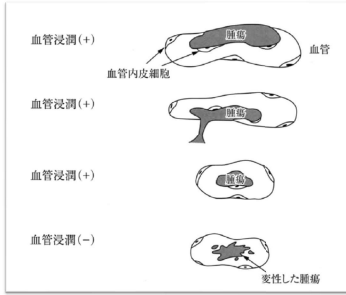


12

第8版

第9版

13



核診断スコア2以上で乳頭癌

14

1) 大きさ、核形

- 核腫大
- 卵円形核
- 重畳核

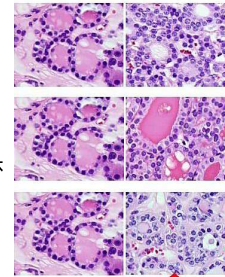
2) 不整形核膜

- 核外縁の不整
- 核の溝
- 核内細胞質封入体

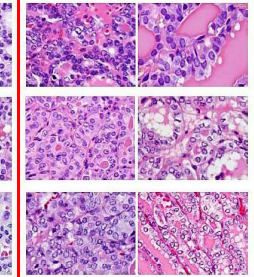
3) 核クロマチン

- 淡明核
- クロマチン辺縁化
- すりガラス状核

なし・不十分 (スコア0)



あり・十分 (スコア1)



Nikiforov YE, et al. JAMA Oncol. 2016;2:1023-9

NIFTP (非浸潤性被包化濾胞型乳頭癌)

15

- 被包化、あるいは、境界明瞭
- 濾胞状増殖パターン(真の乳頭状増殖 1%未満)
- 乳頭癌の核スコア: 2~3
- 除外項目: 血管浸潤、被膜浸潤、腫瘍壊死、砂粒体
- STIパターン 30%以下
- 核分裂像: 3個以下 / 2mm²

※ *BRAF* p.V600E変異があれば被包化濾胞型乳頭癌とする

※ 核スコア3は被包化濾胞型乳頭癌とする(取扱い規約)

NIFTP (核診断スコア2)

16

1) 大きさ、核形

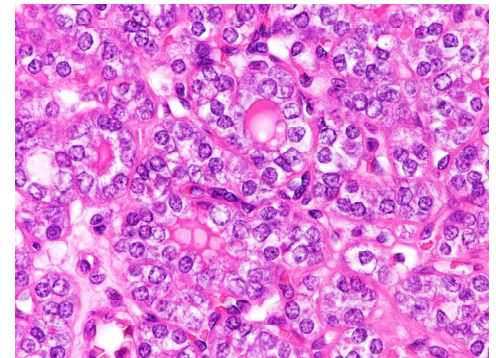
- 核腫大
- 卵円形核
- 重畳核

2) 不整形核膜

- 核外縁の不整
- 核の溝
- 核内細胞質封入体

3) 核クロマチン

- 淡明核
- クロマチン辺縁化
- すりガラス状核



NIFTP

17

Original Investigation

Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

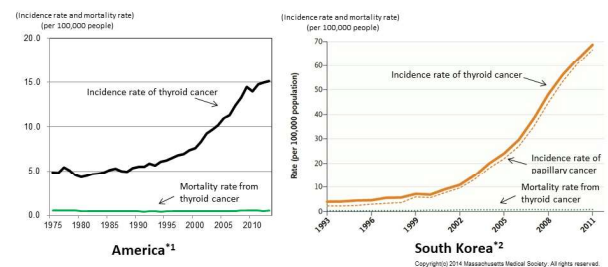
A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors

Yuri E. Nikiforov, MD, PhD; Raja R. Seethala, MD; Giovanni Tallini, MD; Zubair W. Baloch, MD, PhD; Fulvio Basolo, MD; Lester D. R. Thompson, MD; Justine A. Barletta, MD; Bruce M. Wenig, MD; Abir Al Ghuzlan, MD; Kenneth K. Kudo, MD, PhD; Thomas J. Giordano, MD, PhD; Venancio A. Alves, MD, PhD; Elham Khanafshar, MD, MS; Sylvia L. Asa, MD, PhD; Adel K. El-Naggar, MD; William E. Gooding, MS; Steven P. Hodak, MD; Ricardo V. Lloyd, MD, PhD; Guy Maytal, MD; Ozgur Mete, MD; Marina N. Nikiforova, MD; Vania Nosé, MD, PhD; Mauro Papotti, MD; David N. Poller, MB, ChB, MRCP; Peter M. Sadow, MD, PhD; Arthur S. Tisler, MD, R. Michael Tuttle, MD; Kathryn B. Walli, Virginia A. Livolsi, MD; Gregory W. Randolph, MD; Ronald A. Gosselin, MD

Nikiforov YE, et al. JAMA Oncol. 2016;2:1023-

甲状腺癌の発症頻度と死亡率

18



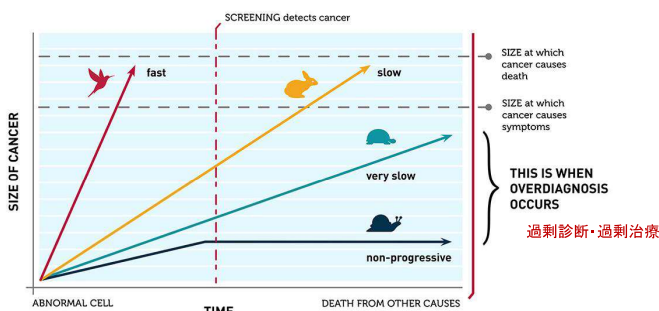
*1: Prepared based on NATIONAL CANCER INSTITUTE, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, SEER Cancer Statistics Review 1975-2013

*2: Prepared based on Ahn HS, N Engl J Med. 2014

環境省のホームページより: <https://www.env.go.jp/en/chemi/rhm/basic-info/2018/03-07-18.html>

腫瘍の発生と経過

19



Adapted from a figure courtesy of H. Gilbert Welch, Dartmouth Medical School

National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention

乳頭癌における濾胞型乳頭癌と非浸潤性被包化濾胞型乳頭癌の頻度

20

Source	Setting/ Location	Time interval	Total number of PTC	Analysis performed	濾胞型乳頭癌	NIFTP
					FVPTC	EFVPTC with no invasion
G. Tallini, unpublished	Bellaria Hospital, Bologna, Italy	2000-2015	523	Hospital database search	22.4%	20.7%
M. Papotti, unpublished	San Luigi Hospital, Turin, Italy	2005-2014	409	Hospital database search	36%	36%
F. Basolo, unpublished	Hospital of Pisa, Pisa, Italy	2000-2004	2197	Hospital database search	43.4%	22.7%
R. Gosselin, unpublished	MSKCC, NY, USA	2000-2003	303	Pathology slide review	27.7%	23.4%
					Mean - 18.6%	

PTC, papillary thyroid carcinoma; FVPTC, follicular variant of PTC; EFVPTC, encapsulated follicular variant of PTC

Nikiforov YE, et al. JAMA Oncol. 2016;2:1023-

PI	Site	Period	PTC, n	FV-PTC		eFV-PTC		NIFTP	
				n	%	n	%	n	%
M. Hirokawa	Japan, Kobe	2007-2015	9727	271	2.8%	167	1.7%	50	0.5%
S. Satoh, K. Kakudo	Japan, Fukuoka	2015	386	25	6.5%	20	5.2%	12	3.1%
C.K. Jung	South Korea, Seoul	2008-2014	6269	240	3.8%	140	2.2%	95	1.5%
S.W. Hong	South Korea, Seoul	2014	2111	171	8.1%	55	2.6%	5	0.2%
Z. Liu	China, Shandong	2011-2016	5113	113	2.2%	36	0.7%	16	0.3%
Y. Zhu	China, Wuxi	2012-2014	2190	187	8.5%	19	0.9%	6	0.3%
C.R. Lai	Taiwan, Taipei	2010-2011	380	22	5.8%	20	5.3%	18	4.7%
A. Bychkov	Thailand, Bangkok	2013-2014	163	16	9.8%	9	5.5%	4	2.5%
L. Huynh	Vietnam, Ho Chi Minh City	2016	265	25	9.4%	10	3.8%	0	0%
Total			26,604	1070	4.0%	476	1.8%	206	0.8%

PTC=all primary PTC, including NIFTP; FV-PTC=all PTC follicular variant, including infiltrative and encapsulated (both invasive and noninvasive); eFV-PTC=encapsulated invasive and noninvasive FV-PTC; NIFTP=noninvasive eFV-PTC.
PI, principal investigator; PTC, papillary thyroid carcinoma; FV-PTC, follicular variant of PTC; eFV-PTC, encapsulated follicular variant of PTC; NIFTP, noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features.

Bychkov A, et al. Thyroid 2017;27:983-

乳頭癌核の評価 欧米と日本の違い 23

欧米

濾胞腺腫

乳頭癌

日本

濾胞腺腫

乳頭癌

RAS系腫瘍

BRAF系腫瘍

乳頭癌核スコア

0

1

2

3

高異型度腫瘍 High-grade carcinoma 25

- 高異型度分化癌 High-grade differentiated carcinoma
 - 高分化型乳頭癌・濾胞癌の増殖パターン
 - 核分裂像 $\geq 5\text{個}/2\text{mm}^2$ または 腫瘍壊死
 - 放射性ヨウ素治療抵抗性で予後不良
- 高異型度髄様癌 High-grade medullary carcinoma
 - 核分裂像 $\geq 5\text{個}/2\text{mm}^2$ または 腫瘍壊死
 - または Ki-67標識率 $\geq 5\%$

核分裂像 $\geq 5\text{個}/2\text{mm}^2$ 27

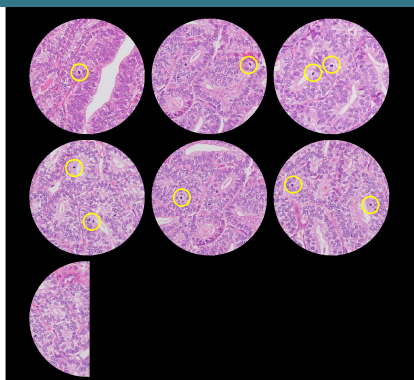
- ✓ 接眼レンズの視野数 25
- ✓ 対物レンズ 40倍 の場合

1視野の面積 (mm^2)

$$= \text{視野の半径}^2 \times \pi$$
$$= (\text{視野の直径}/2)^2 \times \pi$$
$$= ([\text{視野数} \div \text{対物倍率}/2])^2 \times \pi$$
$$= ([25 \div 40/2]^2) \times 3.14 \approx 0.307\text{mm}^2$$

2mm²は何視野？

$$= 2 \div 0.307 \approx 6.5\text{視野}$$



乳頭癌様核所見を有する高異型度髄様癌 29

High-grade medullary thyroid carcinoma with papillary-like nuclear features: A report of five cases

Naoki Yamao CT, IAC¹ | Mitsuyoshi Hirokawa MD, PhD, FIAC² | Ayana Suzuki CFAC³ | Miyoko Higuchi CT, IAC¹ | Tomo Ishitaka MD² | Akira Miyazuchi MD, PhD⁴ | Takashi Akamizu MD, PhD⁵

¹Department of Diagnostic Pathology and Cytology, Kure Hospital, Kure, Japan
²Department of Head and Neck Surgery, Kure Hospital, Kure, Japan
³Department of Surgery, Kure Hospital, Kure, Japan
⁴Department of Internal Medicine, Kure Hospital, Kure, Japan
⁵Department of Pathology, Kure Hospital, Kure, Japan

Background: Medullary thyroid carcinoma (MTC) with papillary-like nuclear features has not been previously described. Here, we aimed to describe the unique features of MTC and examine their prognostic value as markers of High-grade MTC.

Methods: Of the 110 MTC patients reviewed, a total of five (4.5%) who exhibited MTC with papillary-like nuclear features based on observations from cytological preparations were included in this study. Papillary-like nuclear features were defined as exhibiting all of the following characteristics: ground-glass chromatin pattern, grooves, indented membrane, and lobulation.

Results: The patients included four females and one male, with a median age of 70 years. Calcitonin-releasing hormone levels for patients 1 and 3 were 0.8 and 0.34 years, respectively. Cytologically, patients 4 and 5 displayed a Ki-67 labeling index of 5.3% and necrotic cells, respectively. All three histologically evaluated patients exhibited papillary-like nuclear features and a Ki-67 labeling index of $\geq 5.0\%$. Patients 1 and 3 had nuclear scores of ≥ 4 per 2mm². The MTC in all five patients was classified as high-grade. Moreover, patient 1 harbored a RET mutation (M918T), while RET (R920G), BRAF (V600E), and CTNNB1 (S33F, T431) mutations were present in patient 2.

Conclusion: Our work suggests that papillary-like nuclear features in MTC may be associated with high-grade tumors. These findings may be cytologically indicative of high-grade tumors other than necrosis or mitosis.

Diagn Cytopathol 2024;52:58-64.

TABLE 2 Revised diagnosis of non-invasive encapsulated follicular variant PTC and non-oncocytic FTA originally diagnosed in six Japanese institutions before the proposal of NIFTP.

Original diagnosis (non-invasive encapsulated follicular variant PTC)					Original diagnosis (non-oncocytic FTA)				
Revised diagnosis					Revised diagnosis				
Cases	FTA (NS 0 or 1)	NIFTP (NS 2)	NIFTP (NS 3)	NIFTP (NS 2 or 3)	Cases	FTA (NS 0 or 1)	NIFTP (NS 2)	NIFTP (NS 3)	NIFTP (NS 2 or 3)
A (7)	0	5	2	7 (100%)	A (29)	21	8	0	8 (27.6%)
B (1)	0	1	0	1 (100%)	B (21)	16	4	1	5 (23.8%)
C (0)					C (17)	11	5	1	6 (35.3%)
D (2)	0	0	2	2 (100%)	D (26)	20	6	0	6 (23.1%)
E (11)	3	6	2	8 (72.7%)	E (6)	5	1	0	1 (16.7%)
F (5)	2	1	2	3 (60.0%)	F (46)	27	19	0	19 (41.3%)
Total (26)	5	13	8	21 (80.8%)	Total (145)	100	43	2	45 (31.0%)

Abbreviations: FTA, follicular thyroid adenoma; NIFTP, non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; NS, nuclear score; PTC, papillary thyroid carcinoma.

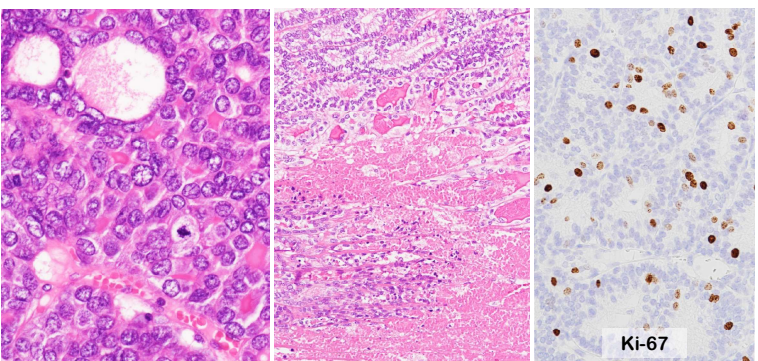
Hirokawa M, et al. Pathol Int. 2024;74:26-32.

乳頭癌核スコア2に対する欧米と日本の評価の違い 24

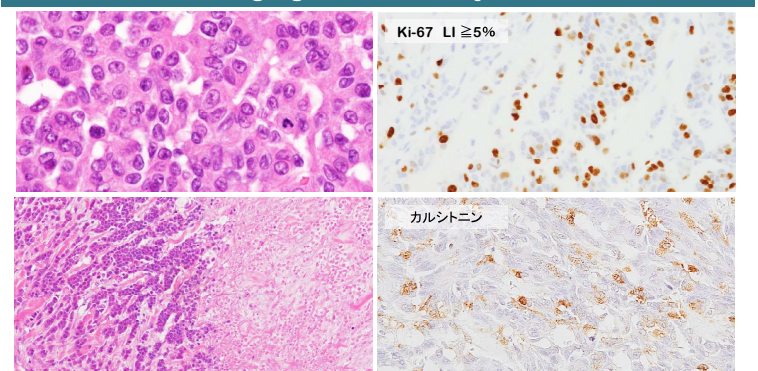
	Western countries		Japan	
	Pre-NIFTP	Post-NIFTP	Pre-NIFTP	Post-NIFTP
Histological Diagnosis	Papillary carcinoma	NIFTP (downgrading)	Follicular adenoma	NIFTP (upgrading)
Cytology	AUS / FN / SFM	FN	FN	FN
Metastasis	None	None	None	None
Mutation	RAS	RAS	RAS	RAS
Management	Total thyroidectomy	Lobectomy	Lobectomy	Lobectomy

Hirokawa M, et al. Endocr J. 2017;64:1149-
Hirokawa M, et al. Endocr J. 2020;67:1071-
Hirokawa M, et al. Cancer Cytopathol. 2023;415-
Hirokawa M, et al. Pathol Int. 2024;74:26-

高異型度分化癌 High-grade differentiated carcinoma 26

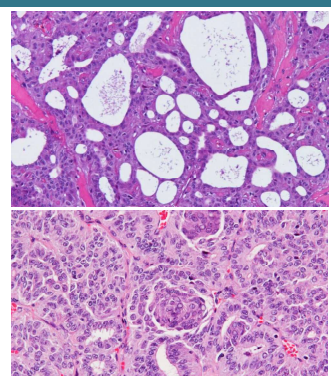


高異型度髄様癌 High-grade medullary carcinoma 28



篩型乳頭癌 Cribriform PTC 30

- ・ 臨床的特徴
 - 若い(10~20歳代)、女性
 - 多発性(遺伝性)、単発性(散発性)
 - 大腸ポリポージスを合併(遺伝性)
 - ・ ポリポージスが甲状腺癌発見後に見つかることがある
 - 極めて予後良好
- ➔ 篩状モルラ癌 Cribriform morular carcinoma



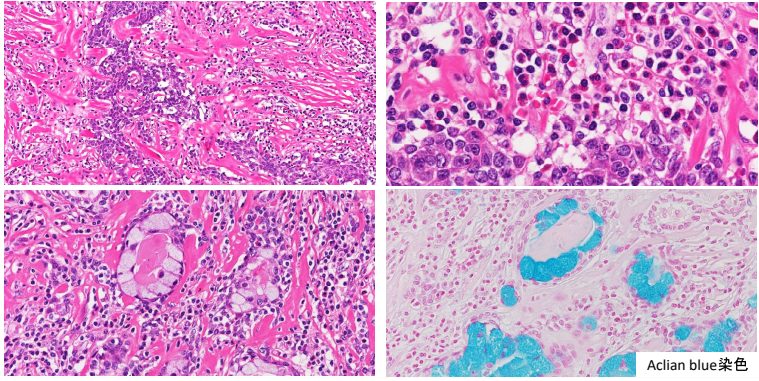
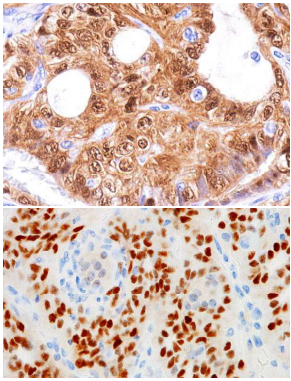
濾胞細胞由来の甲状腺癌とは異なる遺伝子変異を有する

- *BRAF*pV600E突然変異がない
- *RAS*や*PIK3CA*突然変異は稀
- *Wnt*/β-catenin経路(*APC*, *CTNNB1*)における遺伝子変異がある

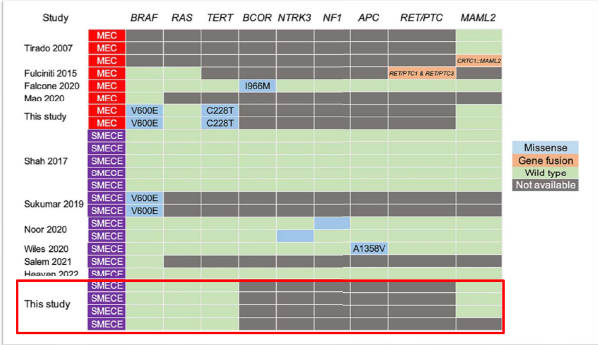
免疫組織化学的に乳頭癌とは異なる

- β-cateninがびまん性に細胞質や核に異所性陽性
- PAX8やthyroglobulinの発現を欠く(TTF-1は陽性)
- ERおよびPgRを発現する
- モルラ: CD5、CK5、CDX2、CK5が陽性、TTF-1は陰性

→組織発生不明の甲状腺癌

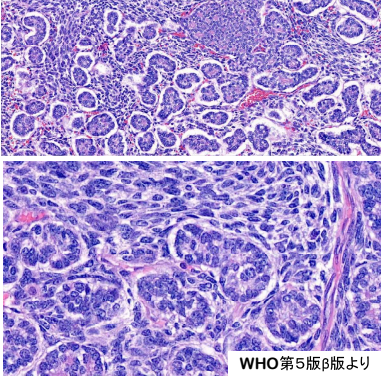


Alcian blue染色



Le HT, et al. Endocr Pathol. 2023;34:100-111.

- *DICER1*の体細胞遺伝子変異
- 高悪性度の胎児性腫瘍
- 胎児の甲状腺濾胞を模倣する濾胞状・充実性胞巣
- 小型細胞、間葉系組織への分化(軟骨)
- TTF-1, thyroglobulin, PAX8陽性



WHO第5版β版より

- 生殖細胞変異(DICER1症候群:常染色体顕性遺伝)
 - 腺腫様甲状腺腫(早期発症、単クローン性)
 - 濾胞腺腫
 - 濾胞癌
 - 濾胞型乳頭癌
- 体細胞変異
 - NIFTP
 - 濾胞腺腫(若年発生)
 - 濾胞癌(大濾胞性)
 - 乳頭癌
 - 低分化癌
 - 甲状腺芽腫

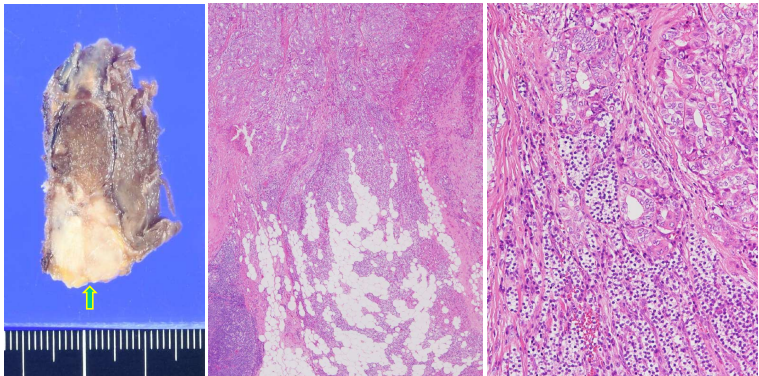
低悪性度

高悪性度

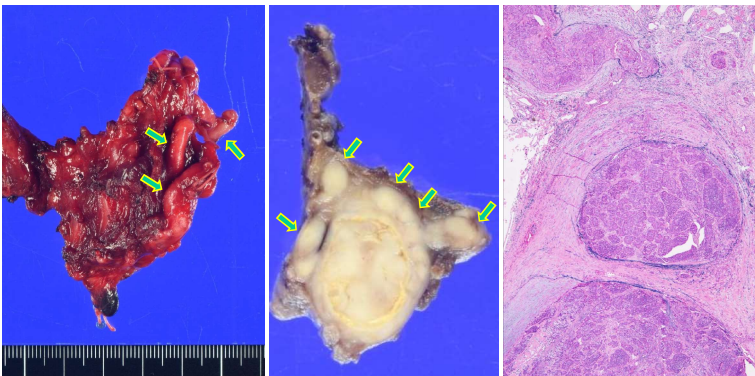
腫瘍	陽性	陰性
NIFTP		<i>BRAF</i>
硝子化索状腫瘍	<i>PAX8::GLIS1/GLIS3</i>	
濾胞癌	<i>RAS</i> , <i>PAX8::PPARG</i>	
乳頭癌	<i>BRAF</i> pV600E, <i>RET</i> , <i>RAS</i>	
濾胞型乳頭癌		<i>BRAF</i> pV600E
びまん性硬化型乳頭癌	<i>RET</i>	
充実型	<i>RET</i>	
膨大細胞腺腫/癌	ミトコンドリア遺伝子異常	<i>RAS</i> , <i>BRAF</i>
未分化癌	<i>RAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>TERT</i> , <i>PT53</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PTEN</i>	
髄様癌	<i>RET</i>	
粘表皮癌	<i>MAML2</i>	
甲状腺芽腫	<i>DICER1</i>	

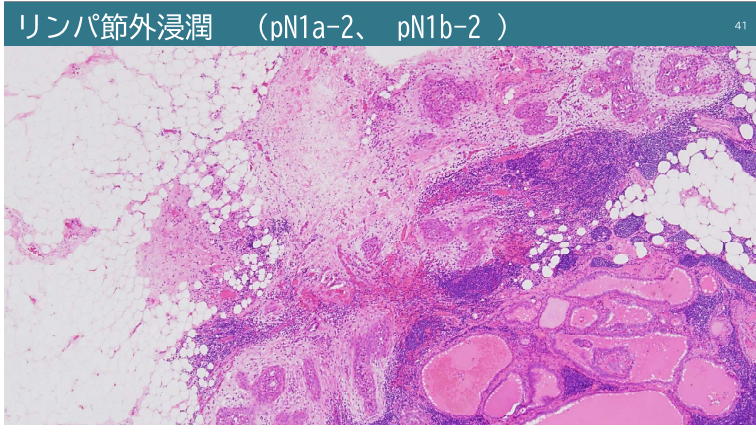
pTX: 原発腫瘍の評価が不可能
pT0: 原発腫瘍を認めない
pT1: 甲状腺に限局し、最大径が2cm以下(最大径≤2cm)
pT1a: 最大径≤1cm pT1b: 1cm<最大径≤2cm
pT2: 甲状腺に限局し、最大径が2cmをこえ、4cm以下(2cm<最大径≤4cm)
pT3
pT3a: 甲状腺に限局し、最大径が4cmをこえる(4cm<最大径)
pT3b: 大きさを問わず、前頸筋群(胸骨舌骨筋、胸骨甲状筋、肩甲舌骨筋)、副甲状腺に明らかに浸潤する腫瘍
pT4
pT4a: 大きさを問わず、次のいずれかに明らかに浸潤する: 皮下脂肪組織、喉頭、気管、食道、反回神経
pT4b: 大きさを問わず、椎前筋群の筋膜、縦隔の大血管に明らかに浸潤する、あるいは、頸動脈を取り囲む腫瘍

- 注1: 断端の所見を記載する必要はない
注2: 多発性腫瘍では最も大きい腫瘍のpTに(m)を付記する
注3: 周囲脂肪組織のみへの浸潤は甲状腺に限局しているとみなす
注4: 甲状腺周囲の静脈への腫瘍塞栓はpT4aに相当する
注5: sT3b, sT4a, sT4bだが、組織学的に判定不能な場合は、pT3X, pT4Xと記載する



- pNX: 所属リンパ節の評価が不可能
pN0: 所属リンパ節転移なし
pN1: 所属リンパ節転移あり
pN1a: 頸部中央区域リンパ節(I、II、III、IV、XI)に転移あり
pN1a-1: 転移リンパ節の最大径が3cm以下かつ節外浸潤なし
pN1a-2: 転移リンパ節の最大径が3cmをこえる、または、節外浸潤あり
pN1a-3: 転移リンパ節がXIbに及ぶ
pN1b: 一側、両側、もしくは対側の頸部外側区域リンパ節(Va, Vb, VI、VII、VIII、IX)に転移あり
pN1b-1: 転移リンパ節の最大径が3cm以下かつ節外浸潤なし
pN1b-2: 転移リンパ節の最大径が3cmをこえる、または、節外浸潤あり



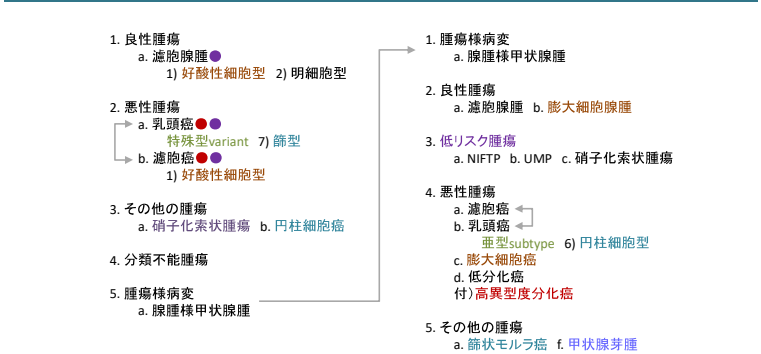


第9版組織診断用のチェックリスト（組織学的所見）

pT分類	☐ pTX	☐ pT0 ☐ pT3a	☐ pT1a ☐ pT3b	☐ pT1b ☐ pT4a	☐ pT2 ☐ pT4b
pN分類	☐ pNX	☐ pN0 ☐ pN1b-1 ☐ なし	☐ pN1a-1 ☐ pN1b-2 ☐ あり	☐ pN1a-2	☐ pN1a-3
pEx分類	☐ pExX	☐ pEx0	☐ pEx1	☐ pEx2	
血管浸潤（濾胞癌）	☐ なし	☐ あり（□3カ以下 □4カ以上）			☐ 不明
甲状腺外進展	☐ 不明	☐ なし ☐ あり	☐ 甲状腺周囲脂肪組織 ☐ 前頸筋群 ☐ 気管 ☐ 椎骨前筋群	☐ 皮下 ☐ 食道 ☐ 大血管	☐ 副甲状腺 ☐ 喉頭 ☐ 反回神経 ☐ 頸動脈

第8版組織診断用のチェックリスト（組織学的所見）					
pT分類	☐ pTX	☐ pT0 ☐ pT3a	☐ pT1a ☐ pT3b	☐ pT1b ☐ pT4a	☐ pT2 ☐ pT4b
pN分類	☐ pNX	☐ pN0 ☐ pN1b-1 ☐ なし	☐ pN1a-1 ☐ pN1b-2 ☐ あり	☐ pN1a-2	☐ pN1a-3
pEx分類	☐ pExX	☐ pEx0	☐ pEx1	☐ pEx2	
血管浸潤（濾胞癌）	☐ なし	☐ あり（□3カ以下 □4カ以上）			☐ 不明
甲状腺外進展	☐ 不明	☐ なし ☐ あり	☐ 甲状腺周囲脂肪組織 ☐ 前頸筋群 ☐ 気管 ☐ 椎骨前筋群	☐ 皮下 ☐ 食道 ☐ 大血管	☐ 副甲状腺 ☐ 喉頭 ☐ 反回神経 ☐ 頸動脈

第8版 第9版



The Bethesda System



甲状腺ベセスダシステム第3版の主な変更点

- 単一の名称で診断カテゴリーを統合
- 用語をWHO分類第5版に可能な限り調和
- 悪性の危険度を最新のデータに基づき更新
- 小児データを追加
- 悪性の危険度に基づきAUSを亜分類
- 写真をアップデート
- 高異型度濾胞細胞由来癌を記載
- 画像検査・分子検査を追加

単一名称で診断カテゴリーを統合

ベセスダ1・2版(2008, 2018)	ベセスダ3版(2023)	取扱い規約7版～(2015～)
Nondiagnostic/Unsatisfactory	Nondiagnostic	検体不適正
Benign	Benign	良性
Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS)	Atypia of Undetermined Significance (AUS)	意義不明
Follicular Neoplasm/Suspicious For a Follicular Neoplasm (FN/SFN)	Follicular Neoplasm (FN)	濾胞性腫瘍
Suspicious for Malignancy	Suspicious for Malignancy	悪性の疑い
Malignant	Malignant	悪性

ROMを最新のデータに基づき更新(小児データを追加)

診断カテゴリー	成人 ROM Mean% (range)	小児 ROM Mean% (range)	成人 Usual management	小児 Possible management recommendations
Nondiagnostic	13 (5-20)	14 (0-33)	Repeat FNA with ultrasound guidance	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	4 (2-7)	6 (0-27)	Clinical and sonographic follow-up	Clinical and sonographic follow-up
Atypia of Undetermined Significance	22 (13-30)	28 (11-54)	Repeat FNA, molecular testing , diagnostic lobectomy, or surveillance	Repeat FNA or surgical resection
Follicular Neoplasm	30 (23-34)	50 (28-100)	Molecular testing , diagnostic lobectomy	Surgical resection
Suspicious for Malignancy	74 (67-83)	81 (40-100)	Molecular testing , lobectomy or near-total thyroidectomy	Surgical resection
Malignant	97 (97-100)	98 (86-100)	Lobectomy or near-total thyroidectomy	Surgical resection

日本の報告様式におけるROMと臨床的対応

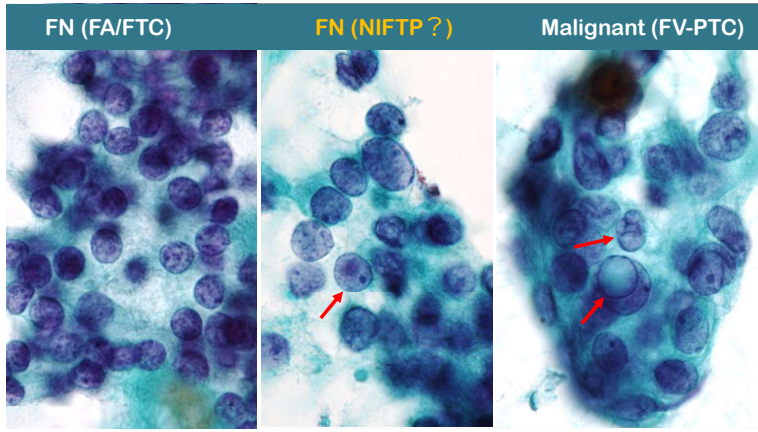
Diagnostic category	Frequency [%] Median [Range]	Risk of malignancy* [%] Median [Range]	Recommended clinical management
Unsatisfactory	4.4 [3.6-11.8]	4.5 [3.7-9.9]	Re-aspiration or follow-up for benign ultrasound findings
Cyst fluid	5.0 [3.2-7.6]	0.4 [0.1-2.9]	Follow-up or re-aspiration for malignant ultrasound findings
Benign	57.4 [41.5-62.4]	0.7 [0.4-1.2]	Re-aspiration, follow-up based on ultrasound findings or Ancillary study
Undetermined significance	7.9 [4.7-10.3]	16.7 [11.6-28.4]	
Follicular neoplasm	3.9 [2.7-5.4]	11.4 [8.9-17.0]	Resection or follow-up based on other clinical findings
Suspicious for malignancy	1.8 [1.4-2.8]	94.2 [82.7-100]	Resection or active surveillance for low-risk papillary thyroid microcarcinoma
Malignant	15.5 [13.7-19.9]	99.6 [99.1-99.8]	

- *Percentage of overall cases for unsatisfactory, cyst fluid, benign, undetermined significance, and follicular neoplasm and that of resected cases for suspicious for malignancy and malignant
- 超音波検査が重要視され、再検率が低い
 - FNのROMが低い
 - 遺伝子検査が行われていない
 - 経過観察例が多い
- Hirokawa M, et al. CytoJournal. 2025;22:55. doi: 10.25259/Cytojournal_229_2024

NIFTPの概念を採用

濾胞腺腫に定型的な小濾胞状配列
乳頭癌に類似した核所見が軽度あるいは一部にみられる

- 組織学的診断名であり、細胞診での診断は困難
- NIFTPの疑い例は、**濾胞性腫瘍に区分し**、その可能性を示唆するコメントを記載



悪性の危険度に基づきAUSを亜分類

AUS with nuclear atypia (乳頭癌疑い)

- Focal nuclear atypia
- Extensive but mild nuclear atypia
- Atypical cyst lining cells
- "Histiocytoid" cells
- Nuclear and architectural atypia

AUS –Other (それ以外)

- Architectural atypia
- Oncocytic/Oncocyte atypia
- Atypia –NOS
 - Nuclear changes not suggestive of PTC
- Psammoma bodies
- Atypical lymphoid cells, r/o lymphoma

悪性の危険度に基づきAUSを亜分類

AUS with nuclear atypia (乳頭癌疑い)

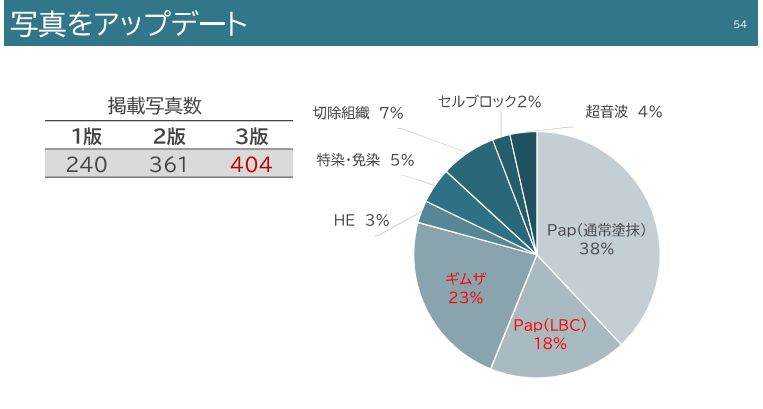
- Focal nuclear atypia
- Extensive but mild nuclear atypia
- Atypical cyst lining cells
- "Histiocytoid" cells
- Nuclear and architectural atypia

ROM=59%

AUS –Other (それ以外)

- Architectural atypia
- Oncocytic/Oncocyte atypia
- Atypia –NOS
 - Nuclear changes not suggestive of PTC
- Psammoma bodies
- Atypical lymphoid cells, r/o lymphoma

ROM=6.5%



5 Follicular Neoplasm 81

Manon Auger, Fabiano Callegari, Guido Fadda, Mitsuyoshi Hirokawa, and Lisa Rooper

ベセスダシステム vs 甲状腺癌取扱い規約 (細胞診)

「囊胞液(cyst fluid only)」

囊胞化した腺腫様甲状腺腫

囊胞形成性乳頭癌

「検体不適正」、「囊胞液」、「良性」の悪性の危険度

	検体不適正 (囊胞液以外)	囊胞液	良性
頻度 (/全検体数)	7.6% (766/10,036)	4.8% (469/9,767)	67.8% (7,007/10,333)
悪性の危険度 (/切除例)	41.7% (43/103)	7.1% (1/14)	13.9% (79/577)
悪性の危険度 (/全例)	5.6% (43/766)	0.2% (1/469)	1.1% (79/7007)

Takada et al. (2017) Kanematsu et al. (2018) Suzuki et al. (2014)

Takada N et al. Endocr J. 2017;64:759-765.
Kanematsu R et al. Diagn Cytopathol. 2020 48:30-34.

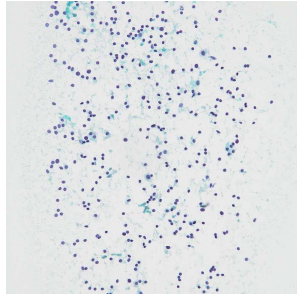
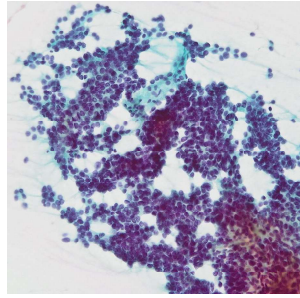
「囊胞液」の報告様式

日本 JSTS (2023)	アメリカ・カナダ BSRTC (2023)	イギリス RCPATH (2024)	イタリア ICCRTC (2014)
I 検体不適正	I Non diagnostic (cyst fluid only)	Thy1: ND for cytological diagnosis Thy1c: ND for cytological diagnosis-cystic lesion	TIR1: ND TIR1C: ND/cystic
II 囊胞液			

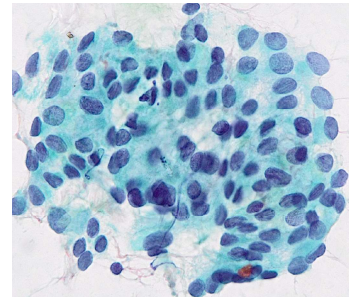
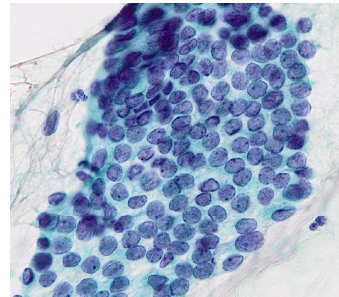
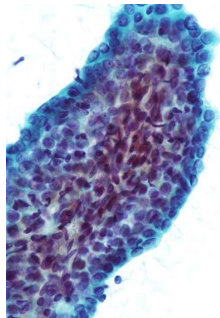
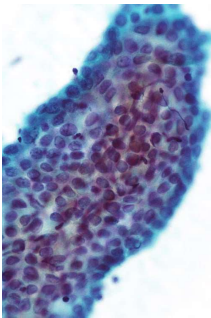
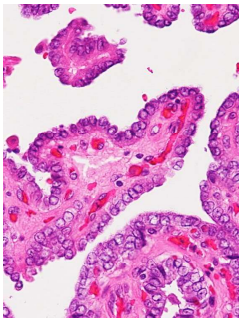
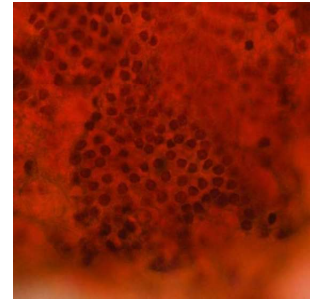
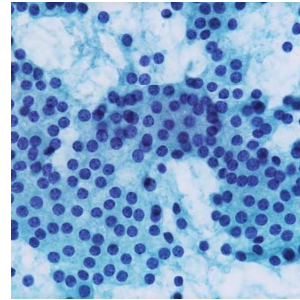
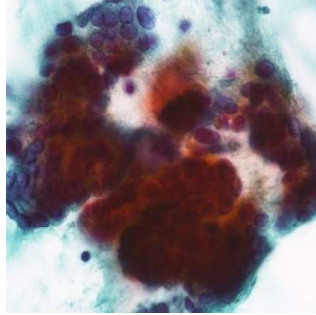
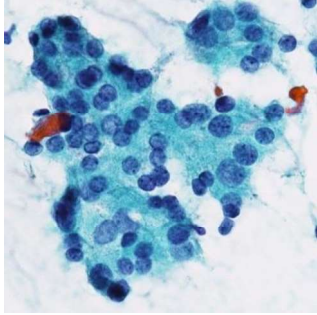
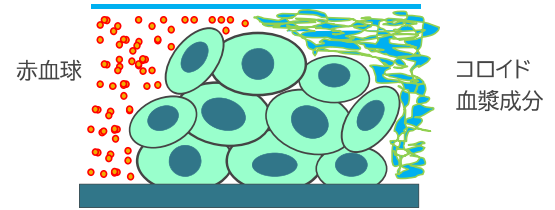
甲状腺細胞診困難例の要因

採取不良 標本不良 経験不足 難解症例

4 : 3 : 2 : 1



細胞は血液やコロイドのなかに埋まった状態で塗抹されている



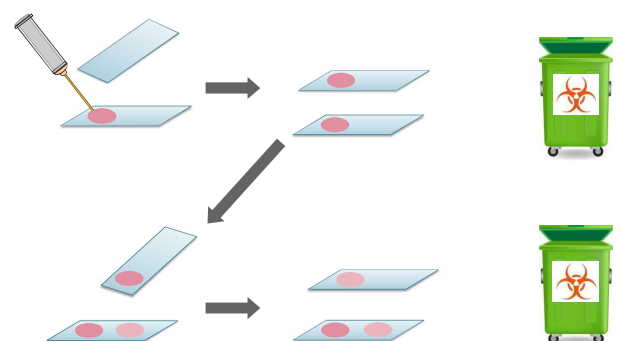
- 01 細胞量が多い
- 02 塗抹が薄い
- 03 血液がない
- 04 組織構築が読める
- 05 変性がない

採取した検体の性状・量に応じた標本作製が大切

- 合わせ法(基本)
- 血液・液状物除去法
- 圧挫法
- 吹き付け法
- LBC法(Liquid-based cytology法、液状化検体法)

採取した検体の性状・量に応じた標本作製が大切

- 合わせ法(基本)
- 血液・液状物除去法
- 圧挫法
- 吹き付け法
- LBC法(Liquid-based cytology法、液状化検体法)





基本の合わせ法

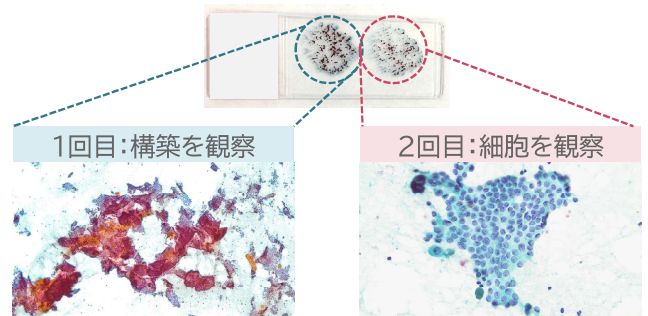
合わせ法(Press & release method)



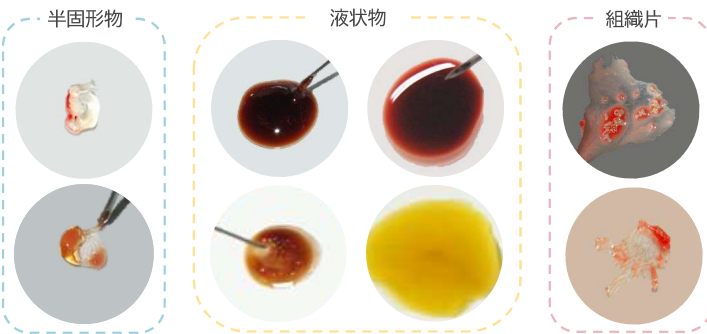
少量の血液が採取された場合

合わせ法にて作製した標本

- 強く押さえることで、薄く塗抹
- 時間をかけて押さえることで、血液を排除
- 擦り合わせないことで、組織構築を保持



穿刺物の種類



出血性検体（濾胞性腫瘍の場合に起こりやすい）

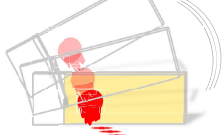


血液除去法

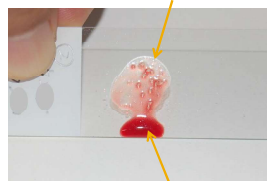
プレパラートを垂直に立てる



プレパラートを台に叩きつけて、血液を落とす



細胞成分は残る



血液成分はティッシュで拭き取る

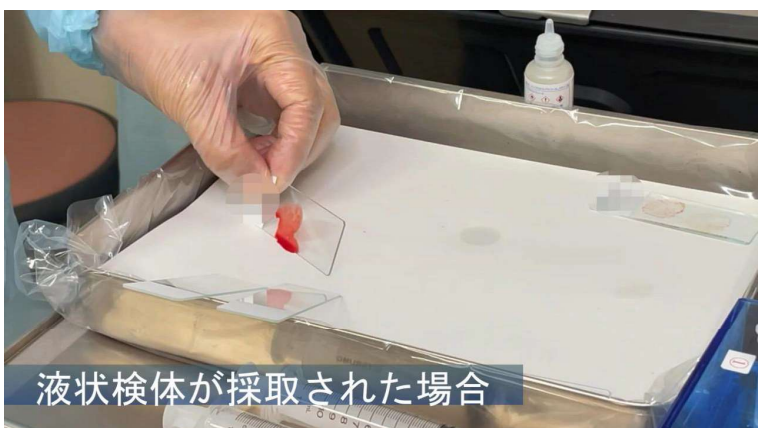


多量の血液が採取された場合

液状物除去法

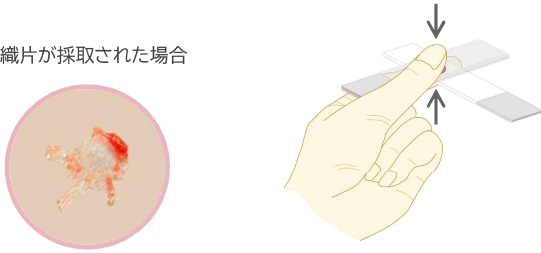


- 液体をゆっくりと下方へ流し、塗抹面に細胞成分を残す



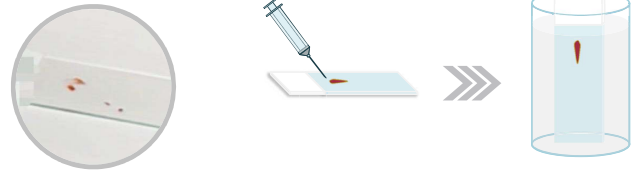
液状検体が採取された場合

組織片が採取された場合

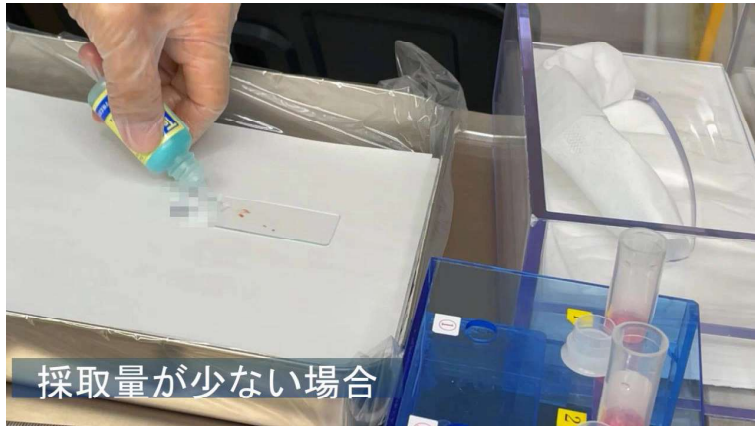


組織片をつぶしてから、上下に離す

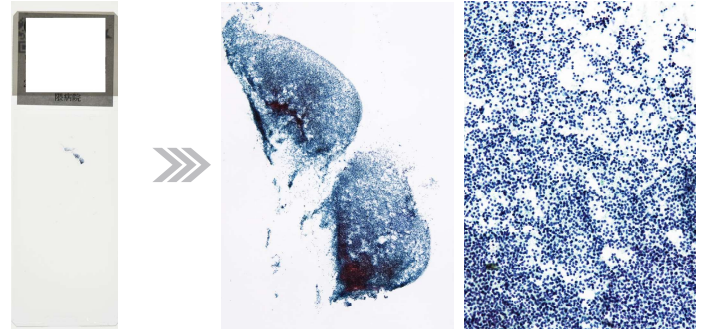
採取細胞量が極めて少ない場合



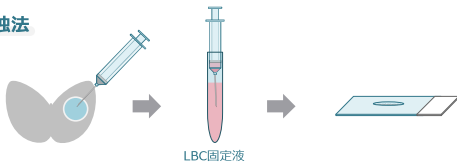
何もせず、直ちに固定する



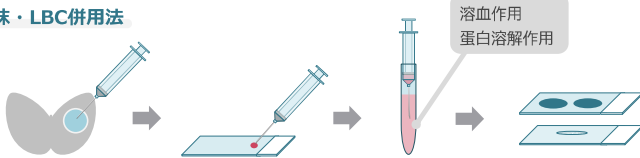
採取量が少ない場合



LBC単独法



通常塗抹・LBC併用法



溶血作用
蛋白溶解作用



- 検体不適正率の減少
- 効率的な細胞回収
- 乾燥・挫滅の回避
- 赤血球を破壊
- 複数抗体を用いた免疫染色の容易かつ迅速な実施
- 鏡検の負担軽減



- 煩雑な標本作製
- 標本作製コストの増加



通常塗抹標本のみ	7.6% (82)
LBC標本(穿刺後の針洗浄液)のみ	6.3% (67)
通常塗抹・LBC標本併用	2.9% (31)

対象: 2012年4月~7月に当院で行われた甲状腺細胞診1072例

少量検体



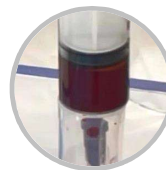
回収率を上げる

出血性検体



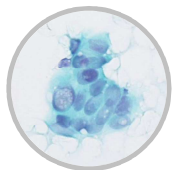
赤血球を破壊

嚢胞液



細胞密度を上げる

乾燥標本



細胞変性がない



嚢胞液が採取された場合



出血性検体が採取された場合



● 滴下法

- 利点
 - 固定状況を目視可能
 - コンタミネーションの回避
 - 持ち運びの便利性
- 固定方法
 - 固定のタイミング: 塗抹後直ちに
 - 滴下位置: 非塗抹面
 - 滴下量: 固定液がスライドガラス全体を覆うまで



液状検体の固定のタイミング

- 液状検体は待ってから固定
 - 細胞がガラス面に付着するまでの10~30秒
- 針洗浄液を有効活用(LBC併用)
 - 塗抹後の穿刺針内には多くの細胞が残っている



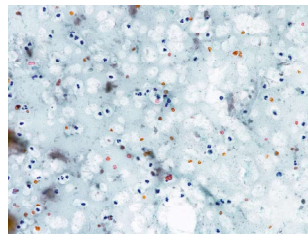
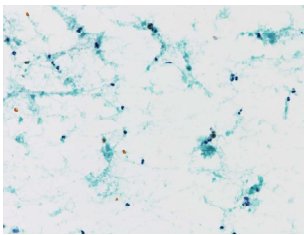
液状検体が採取された場合

液状検体の固定のタイミング



塗抹直後に固定

塗抹30秒後に固定



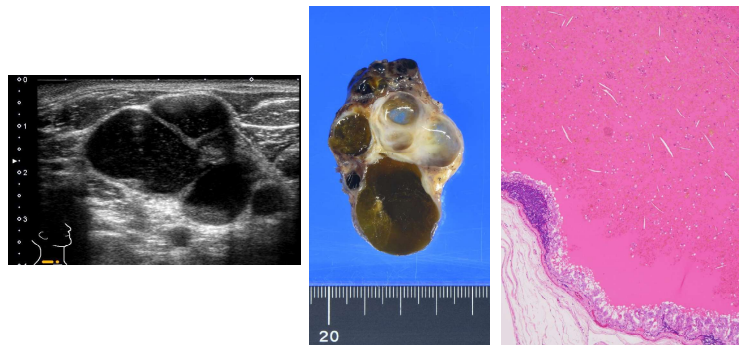
穿刺針洗浄液を用いた生化学検査

- 塗抹後の穿刺針を0.5mLの生理食塩水で洗浄し、それを検体として下記の項目を測定

サイログロブリン	甲状腺癌のリンパ節転移
カルシトニン	甲状腺髄様癌・髄様癌のリンパ節転移
PTH	副甲状腺嚢胞、甲状腺内副甲状腺病変の疑い

廣川満良ほか, 内分泌外会誌 2020;37:32-38.

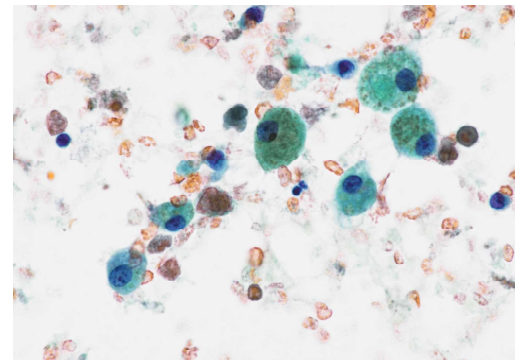
乳頭癌のリンパ節転移: しばしば嚢胞化



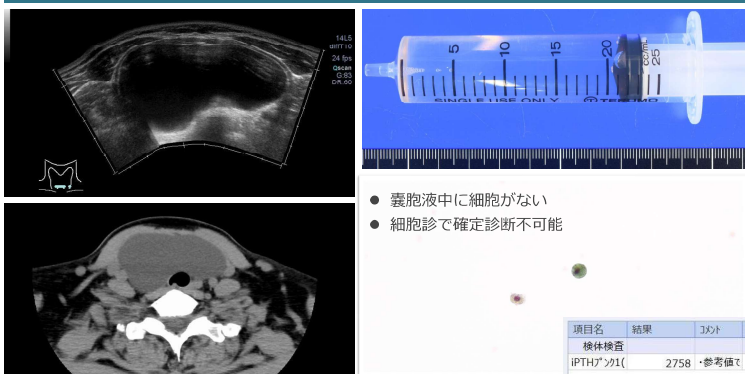
細胞診標本

- 泡沫細胞のみ
- 癌細胞なし
- 甲状腺癌の転移?

項目名	結果	コメント
検体検査		
Tg II アンク1	>500.00	・参考値で



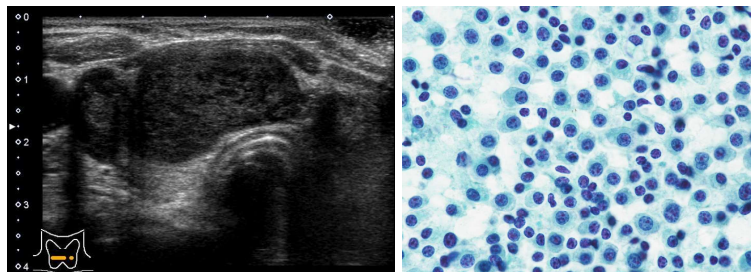
無色透明な液状検体 ➡ PTH測定



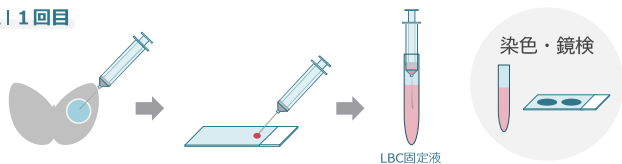
- 嚢胞液中に細胞がない
- 細胞診で確定診断不可能

項目名	結果	コメント
検体検査		
PTH アンク1	2758	・参考値で

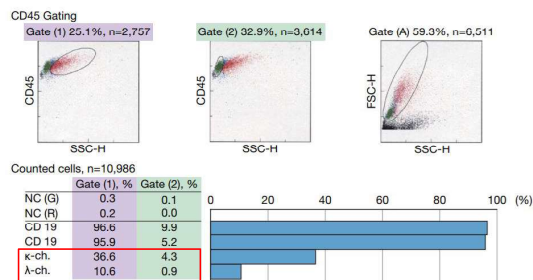
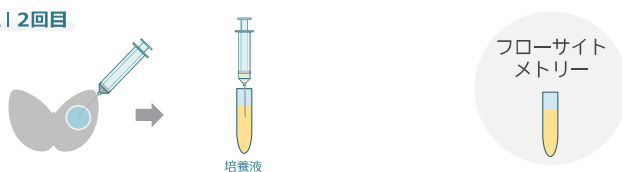
リンパ腫が疑われる場合



FNA | 1回目



FNA | 2回目



$\kappa \cdot \lambda$ 比 ≥ 3.0 を軽鎖制限アリとする

M Hirokawa et al. Endocr J 2017;64: 859-865
A Suzuki, et al. Endocr J 2019;66:1083-1091

Just visit our website "Kobe Thyroid Cytology Club"
and download the handouts of today's lecture.



Google
日本

Kobe Thyroid Cytology

Google 検索

I'm Feeling Lucky



Scan me!