

甲状腺細胞診が導く治療方針の羅針盤

Bethesda分類の改訂と本邦での現状

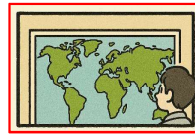
廣川 満良
隈病院 病理診断科

No potential COI to disclose



本日のアジェンダ

地図: 甲状腺病理診断の現在地とWHO第5版のポイント



現実の地形: 日本の細胞診の現状: 報告様式・ガイドライン



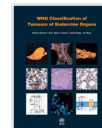
道標: Bethesda分類の改訂(第3版)で何が変わったのか



実際の歩き方: 症例ベースで考える: 細胞診が導く治療方針の羅針盤



甲状腺癌WHO第5版の改定のポイント



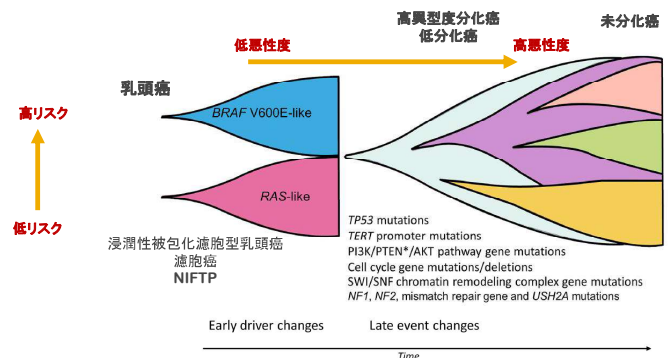
- 腫瘍細胞の起源ごとにグループ化
 - 濾胞細胞、C細胞、胸腺、リンパ球
- ドライバー遺伝子変異を重要視
 - BRAF, RAS, CTNNB1
- 悪性度、予後、診療戦略を考慮
 - BRAF系 > RAS系、低リスク、高異型度



甲状腺癌の主な遺伝子異常

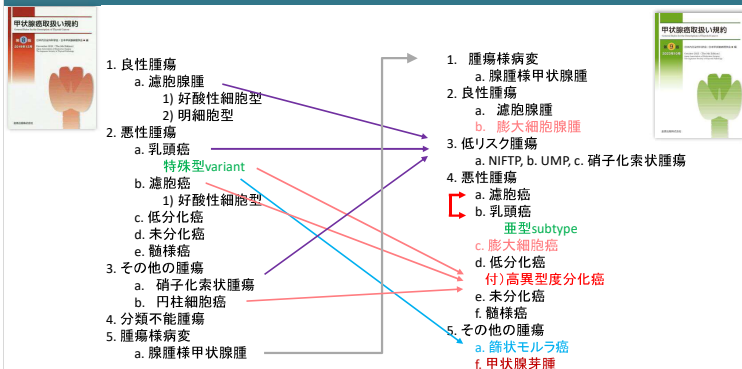
由来	腫瘍	特異的な遺伝子変異
濾胞細胞	NIFTP	RAS変異, BRAF ^{V600E} なし
	硝子化索状腫瘍	PAX8::GLIS3
	濾胞腺腫・濾胞癌	RAS変異, PAX8::PPARG
	乳頭癌	BRAF ^{V600E} , RET再構成, RAS変異
	濾胞型乳頭癌	BRAF ^{V600E} なし
	びまん性硬化型乳頭癌、充実型	RET再構成
C細胞	膨大細胞腺腫/癌	ミトコンドリア遺伝子異常
	未分化癌	RAS, BRAF, TERT, PT53, PIK3CA, PTEN
由来不明	髄様癌	RET変異
嚥液腺	篩状モルラ癌	APC, CTNNB1変異
	好酸球増多を伴う硬化性粘表皮癌	MAML2遺伝子再構成なし
胎児性	粘表皮癌	CRTC1::MAML2
	分泌癌	ETV6::NTRK3
胎児性	甲状腺芽腫	DICER1

濾胞細胞由来甲状腺癌の遺伝子変異と進行の多段階過程



第8版

第9版



低リスク腫瘍Low-risk neoplasmsの採用

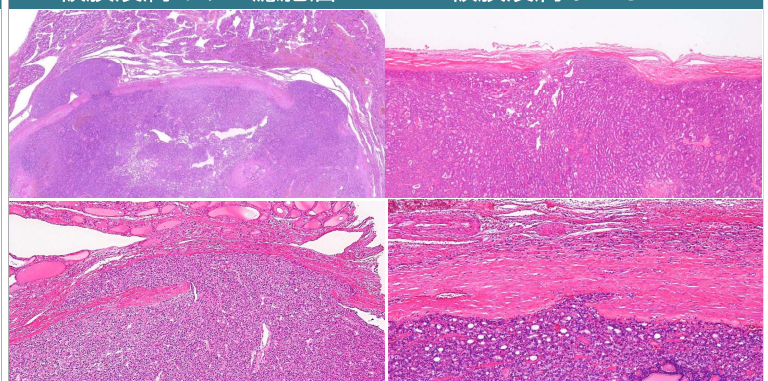
- 乳頭癌様核所見を伴う非浸潤性濾胞型腫瘍 Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)
- 悪性度不明な腫瘍 Tumors of uncertain malignant potential (UMP)
 - 悪性度不明な濾胞型腫瘍 Follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP)
 - 悪性度不明な高分化腫瘍 Well-differentiated tumor of uncertain malignant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

被包で囲まれ、濾胞性増殖を示す甲状腺腫瘍

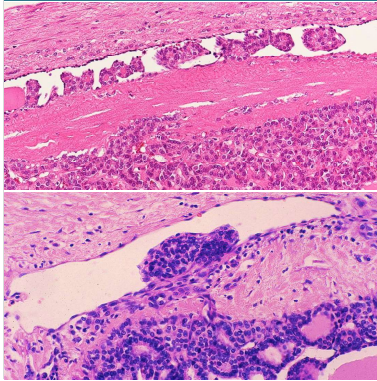
被膜浸潤・血管浸潤	濾胞癌	濾胞型乳頭癌
(+)	濾胞癌	濾胞型乳頭癌
(?)	FT-UMP	WDT-UMP
(-)	濾胞腺腫	NIFTP
核スコア	0, 1	2, 3

被膜浸潤あり⇒濾胞癌

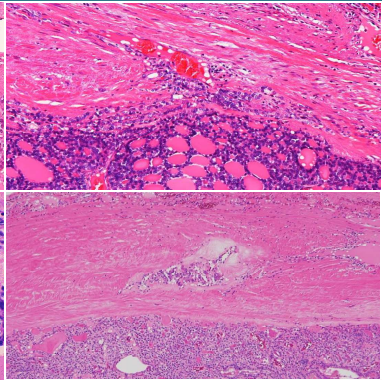
被膜浸潤?⇒UMP



血管浸潤あり→濾胞癌



血管浸潤？→UMP



被膜で囲まれ、濾胞性増殖を示す甲状腺腫瘍				
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 (BRAF+) (核スコア 3)
核スコア		0, 1	2	3

NIFTP ← 非浸潤性被包化濾胞型乳頭癌

1. 被包化、あるいは、境界明瞭

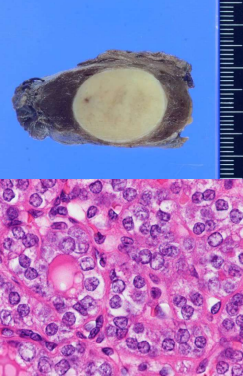
2. 濾胞状増殖パターン(真の乳頭状増殖 1%未満)

3. 乳頭癌の核スコア: 2、3

4. 除外項目 血管浸潤、被膜浸潤、腫瘍壊死、砂粒体

5. STIパターン 30%以下

6. 核分裂像 3個以下 / 2mm²



※ BRAFp.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)

乳頭癌の核スコア (2以上で乳頭癌)

1) 大きさ、核形

- 核腫大
- 卵円形核
- 重畳核

2) 不整形核膜

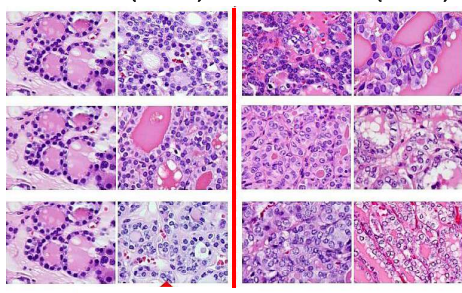
- 核外縁の不整
- 核の溝
- 核内細胞質封入体

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

核診断スコア 2 → 乳頭癌

1) 大きさ、核形

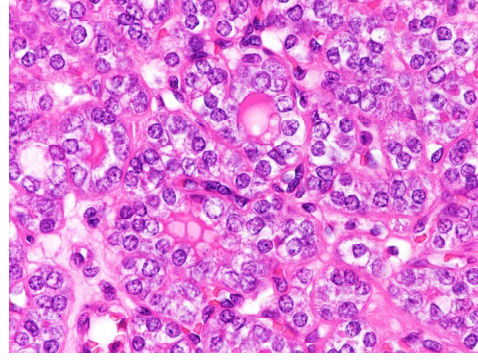
- 核腫大
- 卵円形核
- 重畳核

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

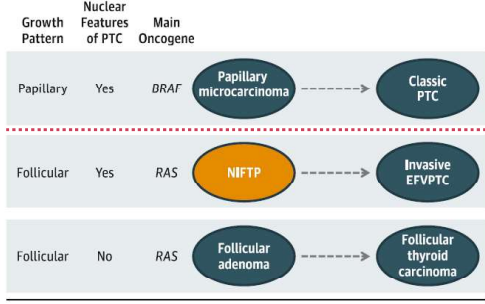
- 淡明核
- クロマチン辺縁化
- すりガラス状核



被包化濾胞型乳頭癌 非浸潤型 vs 浸潤型		
Characteristic	Group 1 (Noninvasive EFVPTC) (n = 109)	Group 2 (Invasive EFVPTC) (n = 101)
Age, mean (range), y	45.9 (21-81)	42.8 (8-78)
Sex, No. (%)		
Female	91 (83)	71 (70)
Male	18 (17)	30 (30)
Tumor size, mean (range), cm	3.1 (1.1-9.0)	2.5 (0.6-5.5)
Extent of surgery		
Lobectomy	67	15
Total thyroidectomy	42	86
Follow-up, y		
Mean (range)	14.4 (10-26)	5.6 (1-18)
Median	13.0	3.5
Adverse events during follow-up, No. (%)	0	12 (12)

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

NIFTPの遺伝子異常



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

診断の抑制: 被包化濾胞型乳頭癌 → 癌ではない

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; Kennichi Kakudo, 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, MD, FRCPath; Peter M. Sadow, MD, PhD; Arthur S. Tschler, MD; R. Michael Tuttle, MD; Kathryn B. Walli, Virginia A. Livolsi, MD; Gregory W. Randolph, MD; Ronald A. Gosssein, MD

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

Prevalences of FV-PTC and NIFTP						
Source	Setting/ Location	Time interval	Total number of PTC	Analysis performed	濾胞型乳頭癌	
					FVPTC	NIFTP
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. Gosssein, 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;2:1023-9

NIFTP ≠ 悪性にした場合の細胞診におけるインパクト			
	NIFTP = 悪性 ROM	NIFTP ≠ 悪性にした場合のROM 減少率 Mean %	NIFTP ≠ 悪性 ROM Mean %
Nondiagnostic	13	1.3	12
Benign	4	2.4	2
Atypia of Undetermined Significance	22	6.4	16
Follicular Neoplasm	30	7.1	23
Suspicious for Malignancy	74	9.1	65
Malignant	97	2.6	94

ROM: Risk of Malignancy

Ali SZ, et al. Thyroid. 2023;33:1039-1044.

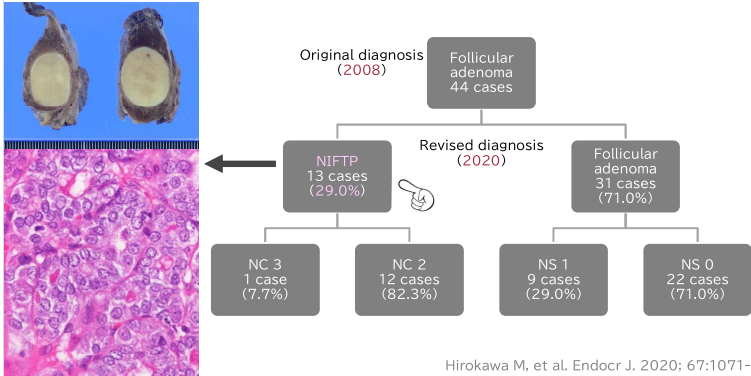
PI	Site	Period	PTC, n	FV-PTC		eFV-PTC		NIFTP	
				n	%	n	%	n	%
M. Hirokawa	Japan, Kobe	2007-2015	9727	271	2.8%	167	1.7%	50	0.5%
S. Satoh, K. Kakudo	Japan, Fukuoka	2015	386	25	6.5%	20	5.2%	12	3.1%
C.K. Jung	South Korea, Seoul	2008-2014	6269	240	3.8%	140	2.2%	95	1.5%
S.W. Hong	South Korea, Seoul	2014	2111	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-

以前に濾胞腺腫と診断していた腫瘍の再評価(限病院)

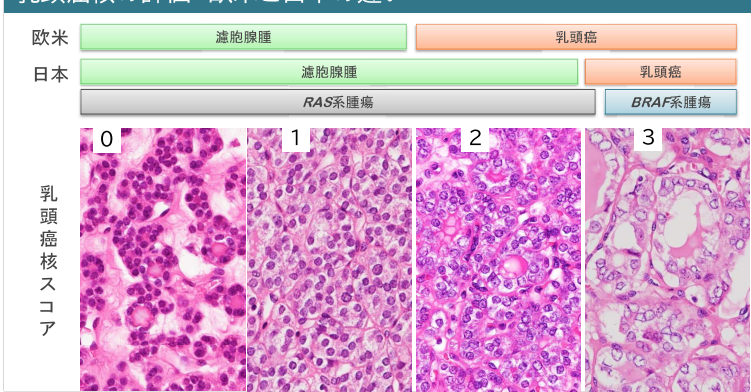
23



Hirokawa M, et al. Endocr J. 2020; 67:1071-

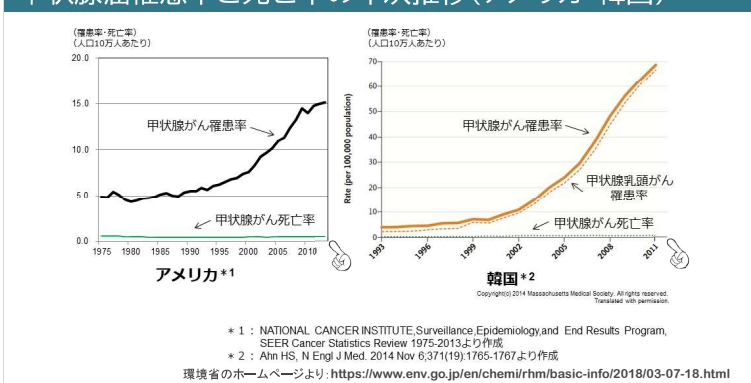
乳頭癌核の評価 欧米と日本の違い

25



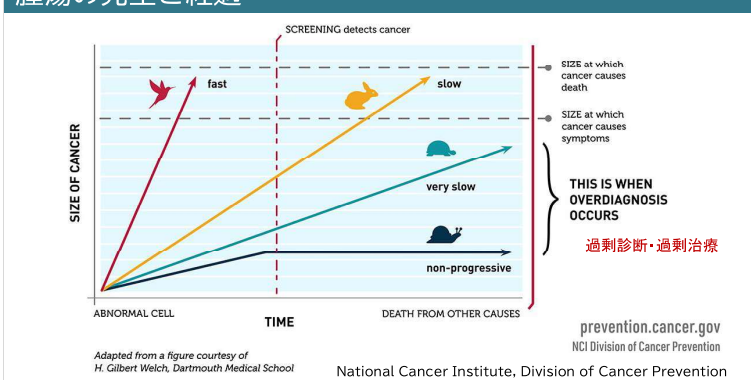
甲状腺癌罹患率と死亡率の年次推移(アメリカ・韓国)

27



腫瘍の発生と経過

29



Impact of NIFTP in Bethesda System (Kuma Hospital)

22

Cytological diagnosis of 10,399 thyroid nodules

based on the TBSRTC 2007 and 2017 guidelines

	ND/UNS	Benign	AUS/FLUS	FN/SFN	SFM	Malignant	Total
TBSRTC 2007	1,287 (12.4%)	6,910 (66.4%)	421 (4.0%)	330 (3.2%)	172 (1.7%)	1,279 (12.3%)	10,399 (100%)
TBSRTC 2017	1,287 (12.4%)	6,910 (66.4%)	365 (3.5%)	410 (3.9%)	156 (1.5%)	1,271 (12.2%)	10,399 (100%)

TBSRTC, The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology; ND/UNS, nondiagnostic or unsatisfactory; AUS/FLUS, atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance; FN/SFN, follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm; SFM, suspicious for malignancy

Higuchi M, et al. Endocr J. 2018;65:1193-1198.

以前に濾胞腺腫と診断していた腫瘍の再評価(多施設)

24

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.

NIFTP採用による欧米と日本の違い

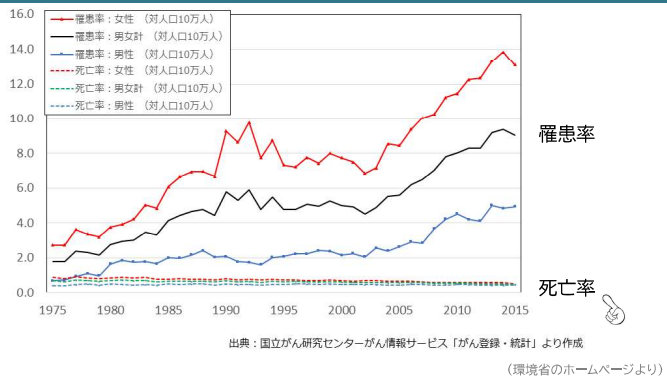
26

	Western countries		Japan	
	Pre-NIFTP	Post-NIFTP	Pre-NIFTP	Post-NIFTP
Histological Diagnosis	Papillary carcinoma 悪性	NIFTP 低リスク (downgrading)	Follicular adenoma 良性	NIFTP 低リスク (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-

甲状腺癌罹患率と死亡率の年次推移(日本)

28



過剰診断・過剰治療抑制への取り組み

30

発見の抑制

甲状腺スクリーニングの制止(USPSTF)

治療の抑制

切除範囲の縮小化:全摘+内用療法 → 葉切除(ATA)
予防的外側リンパ節郭清の制止(ATA)
低悪性度微小癌の積極的経過観察(日本内分泌外科学会)

診断の抑制

低リスク腫瘍群(NIFTP, FT-UMP, WDT-UMP)の採用(WHO、取扱い規約)
細胞診適応の制限(ATA, ACR-TIRADS, EU-TIRADS)
濾胞性腫瘍・悪性の診断基準変更(Bethesda system)
濾胞性腫瘍・意義不明における遺伝子検査の導入(Bethesda system)

甲状腺結節超音波パターンと悪性の危険度 (ATAガイドライン)³⁾

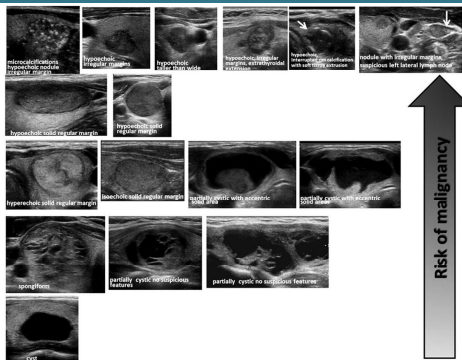
高リスク群
悪性の危険度 >70-90%

中間リスク群
悪性の危険度 10-20%

低リスク群
悪性の危険度 5-10%

超低リスク群
悪性の危険度 <3%

良性群
悪性の危険度 <1%



Haugen BR, et al. Thyroid. 2016 ;26:1-133.

診断の抑制: 超音波リスク分類とFNAの適応(ATAガイドライン)³⁾

Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy, %	FNA size cutoff (largest dimension)
高リスク群	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule with one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of ETE	>70-90 ^a	<u>Recommend FNA at ≥1 cm</u>
中間リスク群	Hypoechoic solid nodule with smooth margins without microcalcifications, ETE, or taller than wide shape	10-20	Recommend FNA at ≥1 cm
低リスク群	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, without microcalcification, irregular margin or ETE, or taller than wide shape.	5-10	Recommend FNA at ≥1.5 cm
超低リスク群	Spongiform or partially cystic nodules without any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns	<3	Consider FNA at ≥2 cm Observation without FNA is also a reasonable option
良性群	Purely cystic nodules (no solid component)	<1	<u>No biopsy^b</u>

Haugen BR, et al. Thyroid. 2016 ;26:1-133.

本日のアジェンダ

地図: 甲状腺病理診断の現在地とWHO第5版のポイント



現実の地形: 日本の細胞診の現状: 報告様式・ガイドライン



道標: Bethesda分類の改訂(第3版)で何が変わったのか



実際の歩き方: 症例ベースで考える: 細胞診が導く治療方針の羅針盤



The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology



甲状腺ベセスダシステム第1版 (2008)

Diagnostic category	Risk of malignancy(%)	Usual management ^a
Nondiagnostic or Unsatisfactory	^b	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	0-3	Clinical follow-up
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	~5-15 ^c	Repeat FNA
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm	15-30	Surgical lobectomy
Suspicious for Malignancy	60-75	Near-total thyroidectomy or surgical lobectomy ^d
Malignant	97-99	Near-total thyroidectomy ^d

不適正標本の明確化 6つの診断カテゴリー 悪性の危険度 臨床的対応

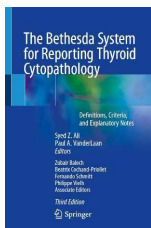
甲状腺ベセスダシステム第2版 (2017)



- 疾患概念の変更 (NIEFVPTC→NIFTP)
- 分子生物学的検査

Diagnostic category	Risk of malignancy if NIFTP ≠ CA (%)	Risk of malignancy if NIFTP = CA (%)	Usual management ^a
Nondiagnostic or unsatisfactory	5-10	5-10	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	0-3	0-3	Clinical and sonographic follow-up
Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance	6-18	~10-30	Repeat FNA, <u>molecular testing</u> , or lobectomy
Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	10-40	25-40	<u>Molecular testing</u> , lobectomy
Suspicious for malignancy	45-60	50-75	Near-total thyroidectomy or lobectomy ^{b,c}
Malignant	94-96	97-99	Near-total thyroidectomy or lobectomy ^c

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

Dx category	Adults ROM Mean%(range)	Pediatrics ROM Mean%(range)	Adults Usual management	Pediatrics Possible management recommendations
Nondiagnostic	13 (5-20)	14 (0-33)	Repeat FNA with US guidance	Repeat FNA with US guidance
Benign	4 (2-7)	6 (0-27)	Clinical & US follow-up	Clinical & US follow-up
AUS	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
SFM	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

AUSを亜分類 (ベセスダシステム)

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

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=36-44%

AUS –Other

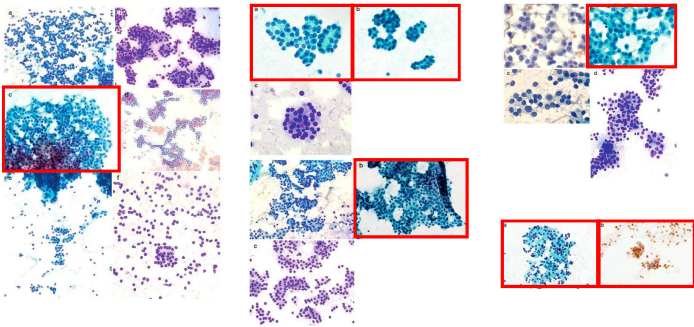
(それ以外)

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

ROM=15-23%

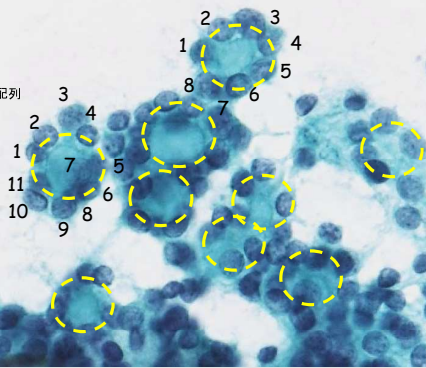
5 Follicular Neoplasm 81

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



小濾胞状配列

- 細胞密度の高い
- 重複性がある
- 15個以下の集塊
- 少なくとも2/3が円周状に配列
- 小濾胞の大きさは均一



ベセスダシステムによるROMと臨床的対応

診断カテゴリー	ROM Mean% (range)	Usual management
Nondiagnostic	13 (5-20)	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	4 (2-7)	Clinical and sonographic follow-up
Atypia of Undetermined Significance	22 (13-30)	Repeat FNA, molecular testing , diagnostic lobectomy, or surveillance
Follicular Neoplasm	30 (23-34)	Molecular testing , diagnostic lobectomy
Suspicious for Malignancy	74 (67-83)	Molecular testing , lobectomy or near-total thyroidectomy
Malignant	97 (97-100)	Lobectomy or near-total thyroidectomy

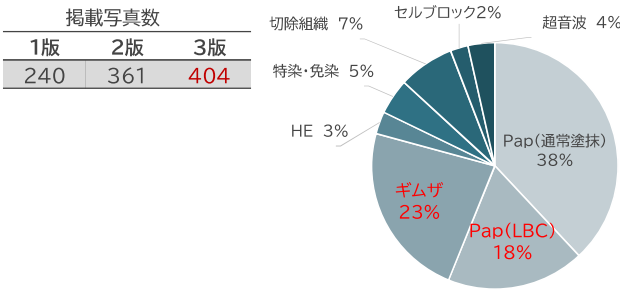
Ali SZ, et al. Thyroid. 2023;33:1039-1044.

濾胞性腫瘍・意義不明結節における遺伝子検査の診断精度⁴⁹

	ThyroSeq v3	ThyGenX / ThyraMIR1	Afirma GSC
結節数	247	109	190
悪性率	28%	32%	24%
良性率	61%	61%	54%
感度	94%	89%	91%
特異度	82%	85%	68%
陰性的中率	97%	94%	96%
陽性的中率	66%	74%	47%

Nishino M, Krane JF. Acta Cytol. 2020;64:40-51.

写真をアップデート

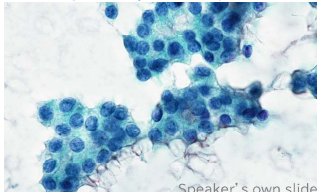


ベセスダシステム3版:NIFTPの概念を採用

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
- ベセスダ3版の目標は、NIFTPの診断的クレーに対する認識を高めること
- 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

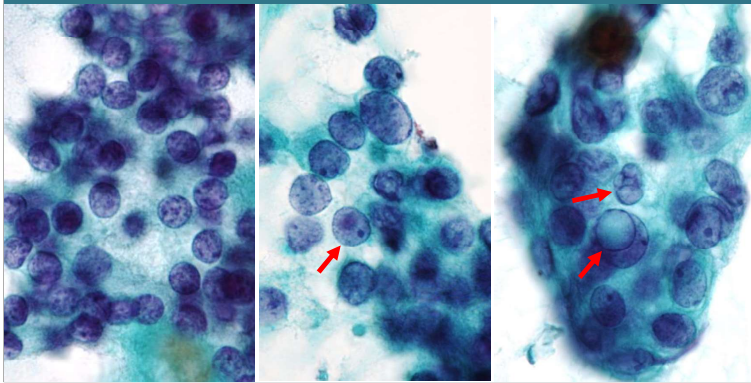
Ali SZ, et al. Thyroid. 2023;33:1039-1044.



FN (FA/FTC)

FN (NIFTP)

Malignant (FV-PTC)

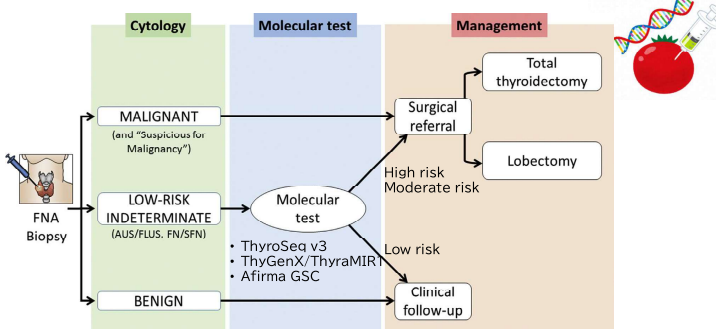


細胞診材料を用いた主な遺伝子パネル検査

	ThyroSeq v3	ThyGenX / ThyraMIR1	Afirma GSC
発がん性変異・融合遺伝子	112遺伝子 (12,135バリエーション), >120融合遺伝子	10遺伝子 (42バリエーション), 28融合遺伝子	346遺伝子 (761バリエーション), 130融合遺伝子
遺伝子発現解析	19遺伝子	品質管理のための 4ハウスキーピング遺伝子	1,115遺伝子
マイクロRNA発現解析	×	10マイクロRNAs	×
染色体コピー数変化	10染色体領域	×	ヘテロ接合性欠失解析
甲状腺濾胞上皮由来	○	○	○
副甲状腺由来	○	○	○
C細胞由来 (髄様癌)	○	○	○
NIFTP	RAS/ RAS系変異	RAS/ RAS系変異	GSC-S (悪性度分類性)
高悪性度腫瘍	TERTプロモーター変異, TP53変異	TERTプロモーター変異	TP53変異 (Xpression Atlas)

Nishino M, Krane JF. Acta Cytol. 2020;64:40-51.

遺伝子検査を用いた甲状腺結節切除の抑制

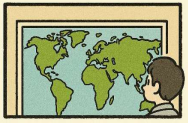


Nishino, M., Krane, J. F. 2018;11:467-487.

今日のアジェンダ

51

地図: 甲状腺病理診断の現在地とWHO第5版のポイント



現実の地形: 日本の細胞診の現状: 報告様式・ガイドライン



道標: Bethesda分類の改訂(第3版)で何が変わったのか



実際の歩き方: 症例ベースで考える: 細胞診が導く治療方針の羅針盤



嚢胞液(cyst fluid only)

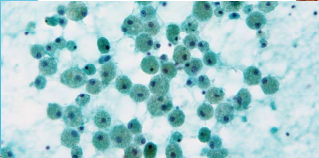
53

嚢胞化した腺腫様甲状腺腫



嚢胞形成性乳頭癌





Speaker's own slide

「嚢胞液」の報告様式

55

アメリカ・カナダ BSRTC (2023)	イギリス RCPath (2016)	イタリア SIAPEC-AIT (2014)	日本 JSTS (2023)
I Nondiagnostic (cyst fluid only)	Thy1: ND for cytological diagnosis Thy1c: ND for cytological diagnosis- cystic lesion	TIR1: ND TIR1C: ND/cystic	I 検体不適正
II 嚢胞液			

Kamma H, et al. *Endocr J* 2022;69:139-154.
Ali SZ, et al. *Thyroid*. 2023;33:1039-1044.
Perros P, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
Nardi F, et al. *J Endocrinol Invest*. 2014;37:593-9.

カテゴリー別臨床的対応(成人)

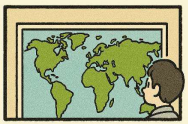
57

カテゴリー	ベセスダシステム	日本
検体不適正	超音波ガイド下再検	再検 (超音波良性:経過観察)
嚢胞液	完全な嚢胞なら経過観察	経過観察
良性	臨床的・超音波的経過観察	(超音波悪性疑い:再検)
意義不明	再検、遺伝子検査、診断的葉切除、経過観察	再検、経過観察
濾胞性腫瘍	遺伝子検査、診断的葉切除	経過観察、切除
悪性の疑い	遺伝子検査、葉切除、亜全摘	切除 (超低リスク微小癌:積極的経過観察)
悪性	葉切除、亜全摘	

今日のアジェンダ

59

地図: 甲状腺病理診断の現在地とWHO第5版のポイント



現実の地形: 日本の細胞診の現状: 報告様式・ガイドライン



道標: Bethesda分類の改訂(第3版)で何が変わったのか

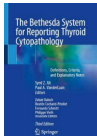


実際の歩き方: 症例ベースで考える: 細胞診が導く治療方針の羅針盤



細胞診報告様式(日本 vs 欧米)

52



ベセスダシステム
Nondiagnostic (including Cyst fluid only)
Benign
Atypia of Undetermined Significance (AUS)
Follicular neoplasm
Suspicious for malignancy
Malignant

取扱い規約
Unsatisfactory
Cyst fluid
Benign
Undetermined Significance
Follicular neoplasm
Suspicious for malignancy
Malignant



Ali SZ, et al. *Thyroid*. 2023;33:1039-1044.

Kamma H, et al. *Endocr J* 2022;69:139-154.

「検体不適正」、「嚢胞液」、「良性」の悪性の危険度

54

	検体不適正 (嚢胞液以外)	嚢胞液	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.
Hirokawa M, et al. *Gland Surg*. 2020;9:1653-1662.

悪性の危険度(ベセスダシステム vs. 本邦)

56

区分	ベセスダシステム	本邦
検体不適正	13% (5-20%)	4.5% (3.7-9.9%)
嚢胞液	2%	0.4% (0.1-2.9%)
良性	1-2%	0.7% (0.4-1.2%)
意義不明	22% (13-30%)	16.7% (11.6-28.4.1%)
濾胞性腫瘍	30% (23-34%)	11.4% (8.9-17.0%)
悪性の疑い	74% (67-83%)	94.2% (82.7%-100%)
悪性	97% (97-100%)	99.6% (99.1-99.8%)

Ali SZ, et al. *Thyroid*. 2023;33:1039-1044.

Hirokawa M, et al *Cytojournal*. 2025 May 15:22:55.

小児のROM: ベセスダシステム VS 隈病院

58

診断カテゴリー	ベセスダ Mean% (range)	隈病院 %
Nondiagnostic	14 (0-33)	1.8
Benign	6 (0-27)	1.4
Atypia of Undetermined Significance	28 (11-54)	36.0
Follicular Neoplasm	50 (28-100)	29.9
Suspicious for Malignancy	81 (40-100)	100
Malignant	98 (86-100)	100

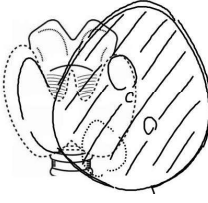
Ali SZ, et al. *Thyroid*. 2023;33:1039-1044.

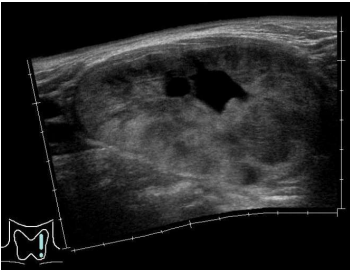
Speaker's own data

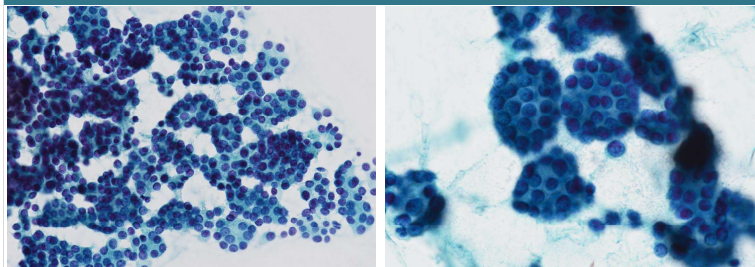
症例1

60

項目名	結果
検体検査	
FT4	1.14
FT3	3.40
TSH	2.220
FT3/FT4	2.98
甲状腺ホルモン	2100.00
総T4	143
中性脂肪	235
総蛋白	7.5
アルブミン	4.6
A/G	1.59
総ビリルビン	0.8







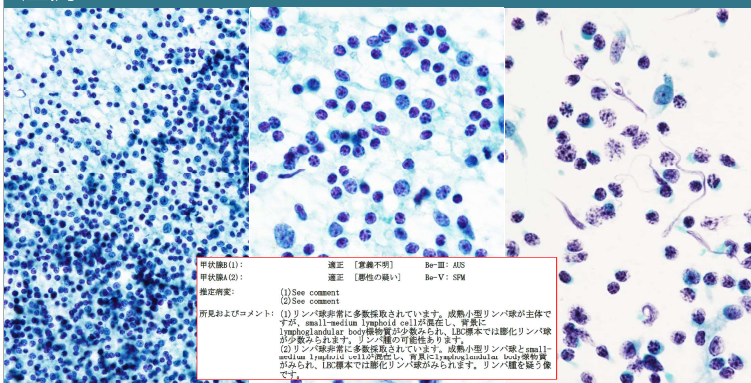
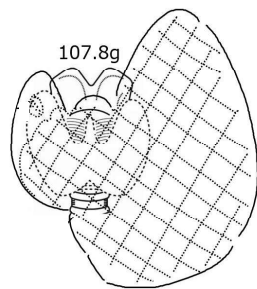
甲状腺A(1)(2): 適正 [濾胞性腫瘍] Be-IV: FN
 推定病変: Follicular neoplasm
 所見およびコメント: 濾胞性腫瘍を考えます。濾胞癌の可能性があります。

甲状腺腫瘍診療ガイドライン2024
 (日本内分泌外科学会)

限病院

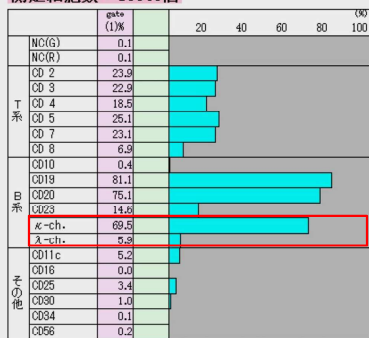
- ① 細胞診所見で悪性度が高い
- ② 超音波検査で悪性を疑わせる
- ③ 腫瘍径が大きい(>3~4cm)
- ④ 腫瘍の増大速度が速い

- ・ 転移性病変あり
- ・ 超音波で悪性疑い
- ・ 細胞診で悪性疑い
- ・ 腫瘍径 >3.0cm
- ・ 血清Tg値 >1.000ng/mL
- ・ 経過中増大 ダブリングレート 1.0/年
- ・ 食道・気管への強い圧排
- ・ 縦隔内伸展 ・ 美容的問題
- ・ 機能的結節



甲状腺B(1): 適正 [悪性不明] Be-III: AIS
 甲状腺A(2): 適正 [悪性の疑い] Be-V: SPM
 推定病変: (1) See comment (2) See comment
 所見およびコメント: (1) リンパ節が非常に多数採取されています。成熟小リンパ球が主体ですが、small-medium lymphoid cellが散在し、背景に lymphoglandular body様物質が少量認められ、広範囲では悪化リンパ腫が少数認められます。リンパ腫の可能性あります。(2) リンパ節が非常に多数採取されています。成熟小リンパ球とsmall-medium lymphoid cellが散在し、背景にlymphoglandular body様物質が認められ、広範囲では悪化リンパ腫が認められます。リンパ腫を疑う症です。

測定細胞数: 15343個



- Almost all primary thyroid lymphomas are **B-cell type**
- The monoclonality is demonstrated by **Light-chain restriction**

Definition of light chain restriction

κ/λ ratio>3.0
 λ/κ ratio>2.0

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

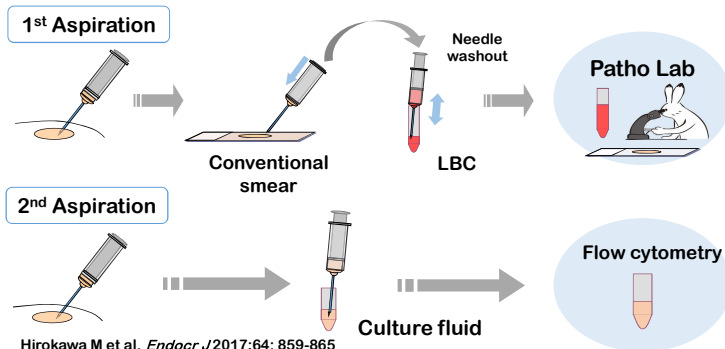
	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV
Ultrasound	32.6% (14/43)	62.5% (20/32)	74.1% (20/27)	93.3% (14/15)
FNA	41.9% (18/43)	59.4% (19/32)	90.5% (19/21)	94.7% (18/19)
Flow cytometry	88.4% (38/43)	75.0% (24/32)	82.8% (24/29)	82.6% (38/46)

Hirokawa M et al. *Endocr J* 2017;64:859-865.

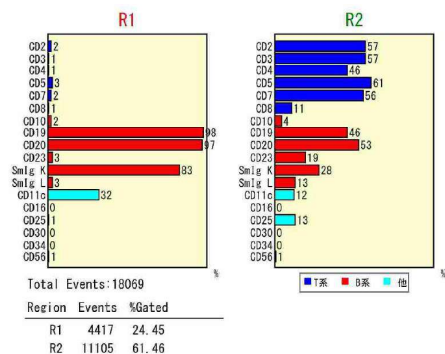
	Total	MALTL	DLBCL	FL
Aspirated materials (n)	99	80	16	3
Light chain restriction	73 (73.7%)	60 (75.0%)	11 (68.8%)	2 (66.7%)
Resected materials (n)	104	86	16	2
Light chain restriction	72 (69.2%)	61 (70.9%)	9 (56.3%)	2 (100%)

MALTL, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; FL, follicular lymphoma

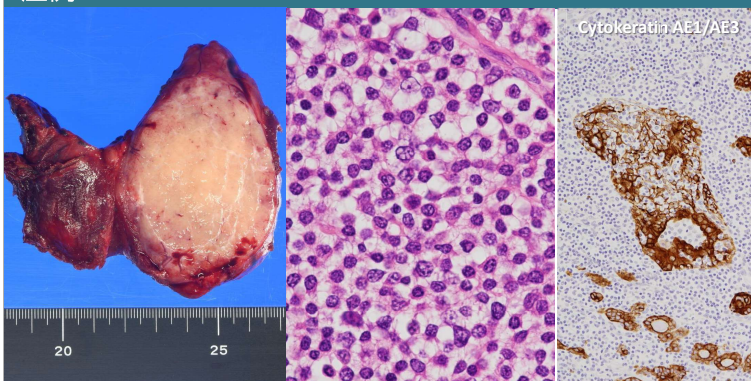
Suzuki A, et al. *Endocr J*. 2019;66:1083-1091

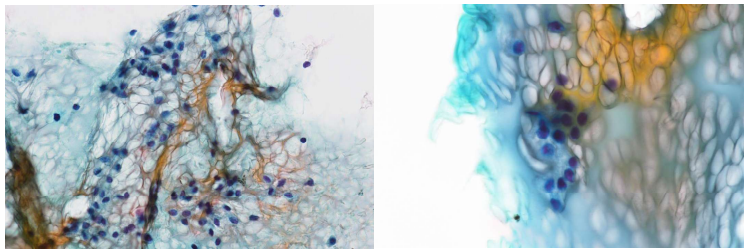
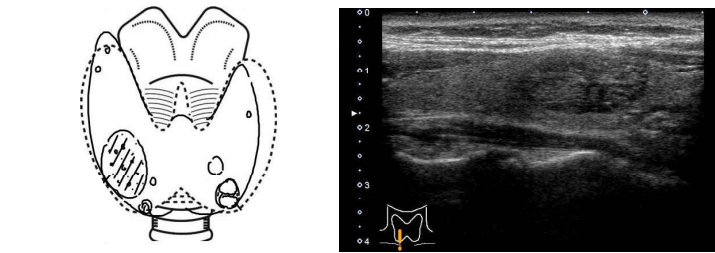


Hirokawa M et al. *Endocr J* 2017;64: 859-865



Total Events:18069
 Region Events %Gated
 R1 4417 24.45
 R2 11105 61.46





甲状腺A(1)(2): 適正 [良性] Be-II: Benign
推定病変: (1)(2) Adenomatous nodule
所見およびコメント: (1) コロイド、変性赤血球を背景に少数の上皮細胞が採取されています。上皮細胞は小細胞集塊または孤立散在性にみられ、核は小型で異型性は少なく、腺腫様甲状腺腫の像と考えます。

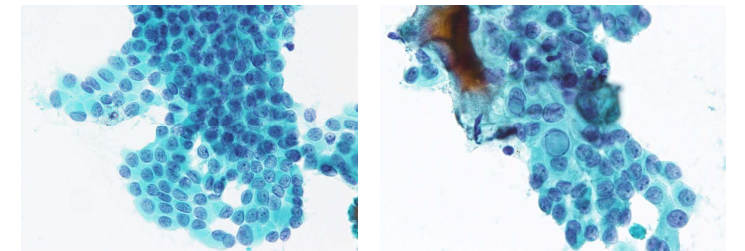
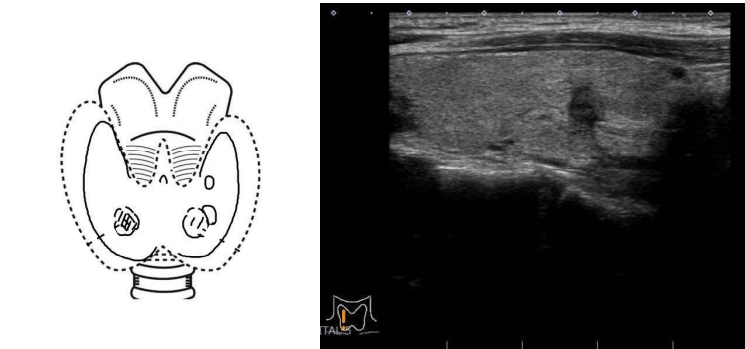
症例3 (ThyroGeneV2の結果)

Sample Name	Nucleic Acid Type	Barcode	Total Reads	Mean Read Length	>= Q20 Bases	Uniformity	Read Length Histogram
20250204	DNA	IonDual_0170, IonDual_0176	2176366	152	283809011	94.80%	
N10097	RNA	IonDual_0182	356009	117	38038718	N/A	

User Classification	Locus	Gene	Amino Acid Change	Ref	Alt	Type	Call	Phred QUAL Score	Effective Read Depth	Allele Frequency
N10097	chr5:176516631	FGFR4	p.V10I	G	A	snp	PRESENT (HOMOZYGOUS)	29926.3	2048	0.9854
	chr14:105239218	AKT1	p.Q390L	T	A	snp	PRESENT (HETEROZYGOUS)	9.69706	131	0.0458
	chr4:1807999	FGFR3	p.K659Q	A	C	snp	PRESENT (HETEROZYGOUS)	17.5196	150	0.06
	chr4:1808002	FGFR3	p.W660R	T	A	snp	PRESENT (HETEROZYGOUS)	6.78472	131	0.0382
	chr4:1808004	FGFR3	p.W660C	G	T	snp	PRESENT (HETEROZYGOUS)	7.1989	127	0.0394
	chr14:81610583	TSHR	p.E727D	G	C	snp	PRESENT (HETEROZYGOUS)	5230.7	1109	0.5041
	chr5:1295228	TERT	p.?	G	A	snp	ABSENT	204.302	1779	0
	chr5:1295250	TER1	p.?	G	A	snp	ABSENT	214.842	1794	0.0013
	chr5:1295349	TERT	p.?	A	G	snp	ABSENT	85.5565	747	0.0013

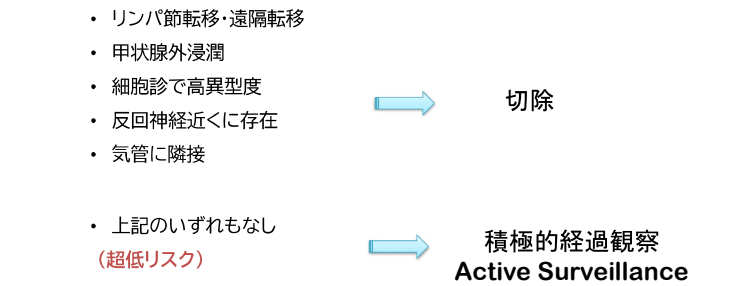
遺伝子判定: 変異未検出 腫瘍様病変

那須医科学研究所 菅間博先生提供



甲状腺A(2): 適正 [悪性] Be-VI: Malignant
推定病変: (2) Papillary carcinoma
所見およびコメント: (2) 乳頭癌がみられます。

微小乳頭癌の臨床的対応

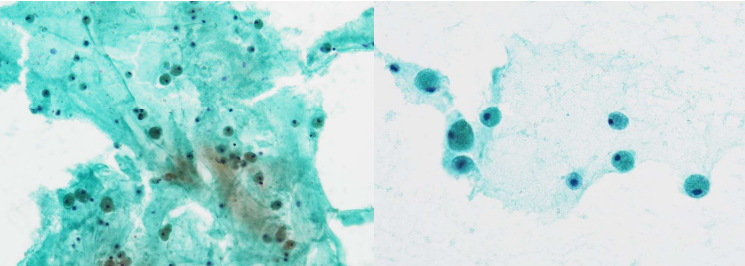
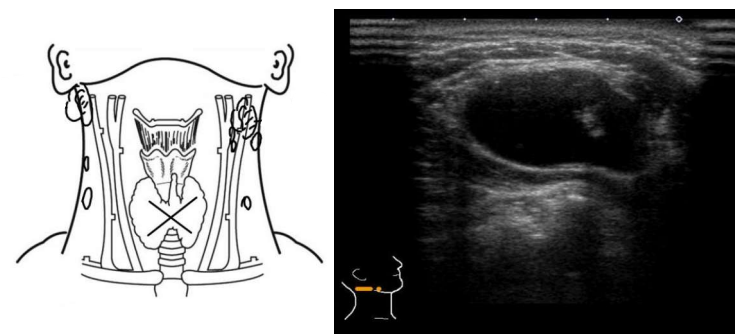


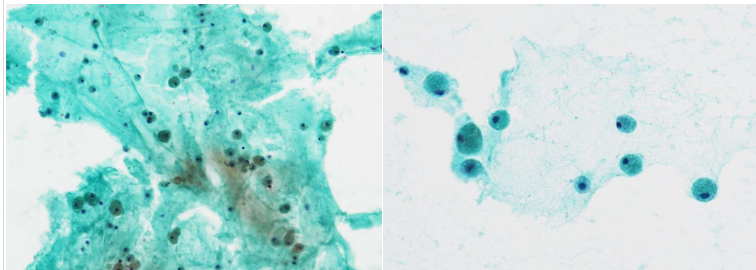
積極的経過観察後の経過

Author, Country, Year	Number of patients	Duration of follow-up (months)	Tumor size enlargement (≥3 mm)	Tumor volume increase (>50%)	Development of lymph node metastasis
Ito Y, Japan, 2014	1235	Mean, 60	8.0%/10 yrs	ND	3.8%/10 yrs
Fukuoka O, Japan, 2016	409	Mean, 81.6	7.3%/10 yrs	ND	1.0% in total
Tuttle RM, USA, 2017	291*	Median, 25	12.1%/10 yrs	24.8%/5 yrs	0%
Oh HS, Korea, 2018	370	Median, 32.5	3.5%	23.2%	1.4%
Sanabria A, Colombia, 2018	57*	Median, 13.3	3.5%	ND	ND
Molinaro E, Italy, 2020	93	Median, 19	2.1%	16%	1.1%

*Included patients with papillary thyroid carcinoma 10-15 mm in diameter ND: no data

Thyroid 2020, <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0330>





リンパ節 頸部 (Tg測定あり) (2): 適正 [鑑別困難]

推定病変: (2) See comment

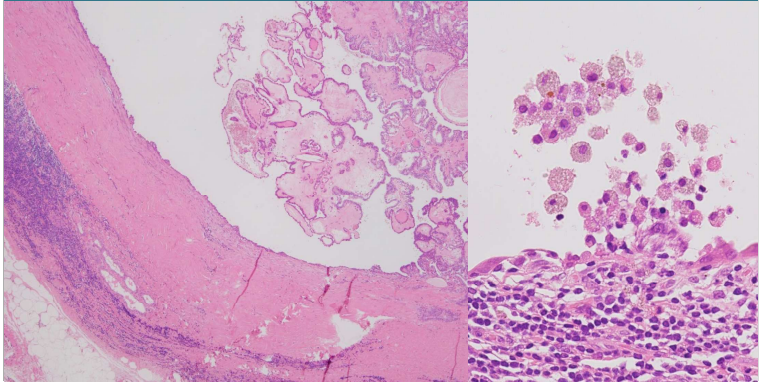
所見およびコメント: (2) 泡沫細胞がみられます。乳頭癌の転移の可能性を示唆します。

症例 5 穿刺針洗浄液の生化学検査

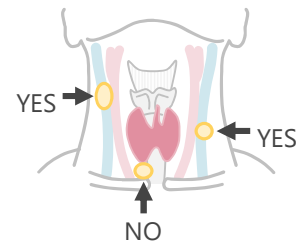


- 甲状腺癌の転移巣 ➡ サイログロブリン
- 髄様癌 ➡ カルシトニン
- 副甲状腺病変 ➡ PTH

項目名	結果	1カット	1カット	所見
検体検査				
Tg II プラック1	0.56	参考値で		✓
Tg II プラック2	94.20	参考値で		✓

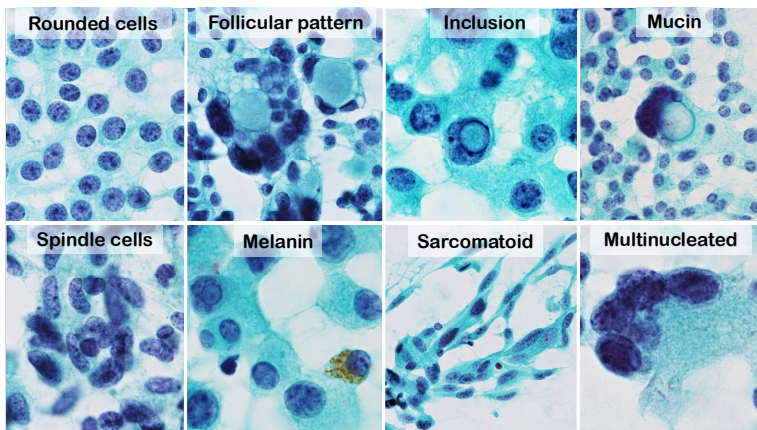


Pitfall in Tg measurement using needle washout fluid



NOT recommended for **central lymph nodes**
because thyroid tissue may be present on the route

Hirokawa M, Suzuki A. J Pathol Transl Med. 2025;59:214-224.



Three methods for Immunocytochemistry

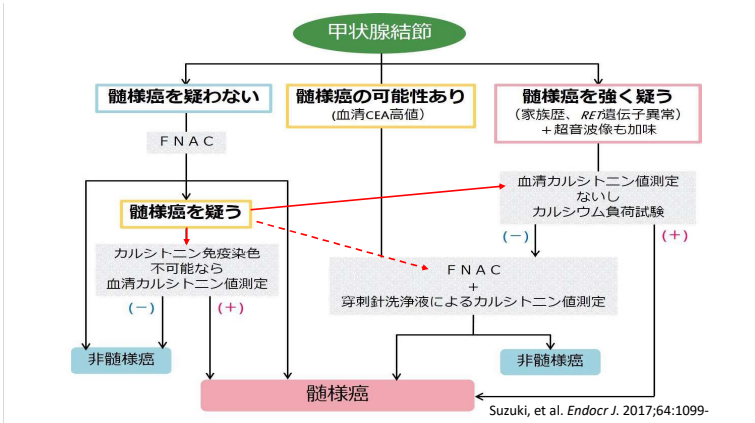
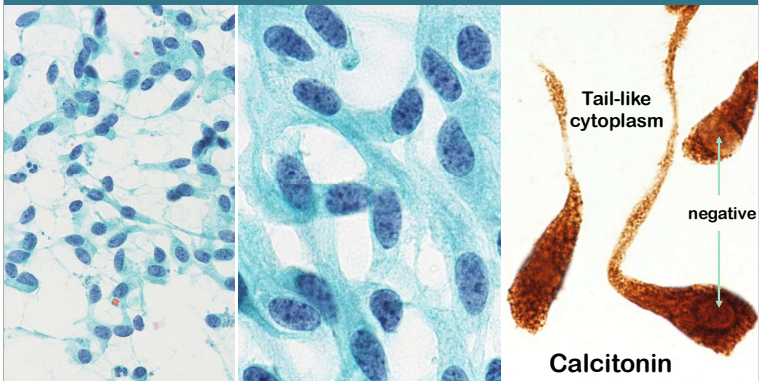
- LBC method
- Cell block method
- Cell transfer method

After observing Papanicolaou-stained specimens,
ICC can be performed



Hirokawa M, Suzuki A. Acta Cytol. 2024 Jul 22:1-9.

Medullary thyroid carcinoma



Suzuki, et al. Endocr J. 2017;64:1099-



第17回神戸甲状腺診断セミナー
オンデマンド配信中

限病院甲状腺病理細胞診教育コース(随時)
鏡検実習・甲状腺疾患800例の組織と細胞診
見学:穿刺吸引・超音波外来、病理診断科

「Kobe Thyroid Cytology Club」
講演や学会発表のハンドアウト
「穿刺・塗抹法のコツ」の動画 など



セミナー
やっています