



Zytologie: Zytodiagnostik der Schilddrüse – neue Erkenntnisse aus alten Nadeln

Claude Gerber

Jede benigne oder maligne Läsion der Schilddrüse kann sich klinisch als Knoten präsentieren. Es gibt keine nicht invasive diagnostische Methode, welche die Dignität einer Schilddrüsenläsion voraussagen kann. Die Untersuchung mittels Feinnadelpunktionszytologie (FNP) ist eine effiziente Untersuchungsmethode zur präoperativen Abklärung einer Schilddrüsenneoplasie. Schilddrüsenkarzinome machen rund 90% der endokrinen, aber nur etwa 1% aller Karzinome viszeraler Organe aus. Die neue WHO-Klassifikation [1] definiert neue Entitäten, welche bei einer FNP einer Schilddrüsenneoplasie berücksichtigt werden können.

Das papilläre Karzinom ist mit 60% der häufigste bösartige Schilddrüsentumor mit einer ausgezeichneten Prognose und einer Langzeitmortalität von 6,5%. Es entwickelt sich aus dem Follikel epithel der hormonbildenden Schilddrüse und ist entsprechend immunhistochemisch positiv für Anti-Thyroglobulin-Antikörper (Abb. 1 )

Die morphologische Diagnose beruht auf der charakteristischen Kernmorphologie und nicht auf dem invasiven Charakter des Tumors, weswegen das papilläre Karzinom besonders für den zytologischen Nachweis geeignet ist (Abb. 2 und 3 )

Die andere grosse Gruppe von gut differenzierten Läsionen, welche sich aus Follikel epithelzellen der Schilddrüse entwickelt, sind follikulär gebaut und entsprechen adenomatösen Knoten, Adenomen und follikulären Karzinomen. Die zytologische Untersuchung dieser Läsionen erlaubt keine Unterscheidung zwischen gutartigen und malignen Läsionen; sie werden zusammenfassend als follikuläre Neoplasien bezeichnet. Die definitive Festlegung der Dignität wird der histologischen Untersuchung überlassen. Nur 20% der follikulären Neoplasien sind in der abschliessenden histologischen Untersuchung maligne. Die minimal invasive Form weist dabei eine ausgezeichnete Prognose mit einer Mortalität von 3% auf, während bei einer ausgedehnten Invasion die Mortalität mit rund einem Drittel angegeben wird.

Selbst histologisch können die bekapselten follikulär gebauten Neoplasien manchmal sowohl bezüglich ihrer Dignität wie auch ihrer histologischen Charakterisierung – papillär oder follikulär – wegen zweifelhafter Kernmorphologie schwierig einzuordnen sein [2]. Dieser Schwierigkeit ist nun in der neuen WHO-Klassifikation Rechnung getragen worden [1]. Es ist festzuhalten, dass zum jetzigen Zeitpunkt auch immunhistochemische oder molekularpathologische Zusatzuntersuchungen dieses diagnostische Dilemma in der einzelnen Läsion nicht lösen können und die Malignitätsdiagnose immer noch auf dem Nachweis einer Invasion des Tumors, nachgewiesen durch die aufmerksame Pathologin oder den aufmerksamen Pathologen, beruht.

Das undifferenzierte oder anaplastische Schilddrüsenkarzinom, welches etwa 10% aller Schilddrüsenkarzinome ausmacht, manifestiert sich meist schon klinisch wie ein maligner Tumor mit raschem Wachstum. Entsprechend ist die Prognose extrem ungünstig mit einer mittleren Überlebenszeit von 4 Monaten. Die zytologische Diagnose kann paradoxerweise in den spindelzelligen und zellarmen sarkomatoiden Formen schwierig sein. Die klinische Manifestation eines rasch wachsenden Schilddrüsentumors bei meist älteren Patienten ist Leitsymptom dieser Erkrankung.

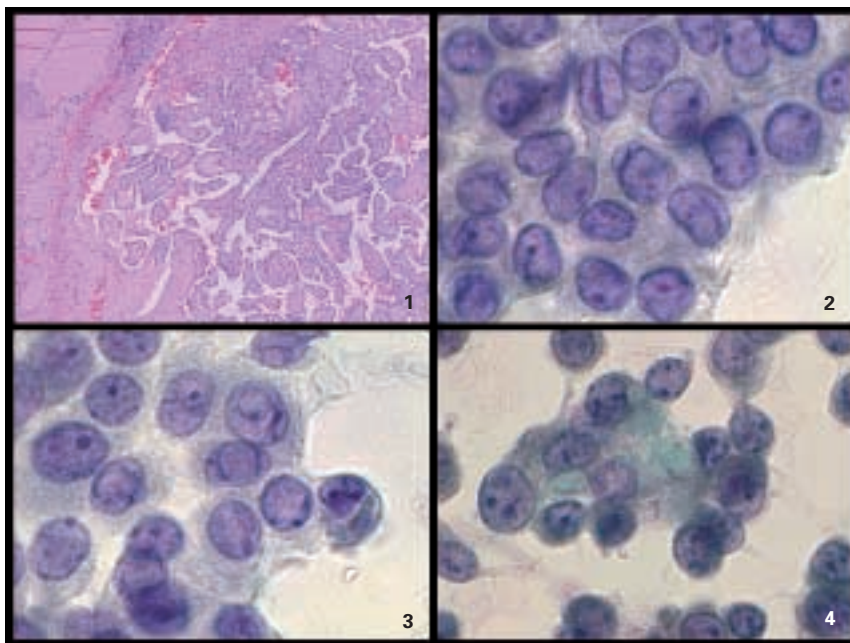


Abbildung 1. Histologie eines papillären Schilddrüsenkarzinoms. Die klassischen papillären Strukturen mit fibrovaskulären Stromaachsen.


Abbildungen 2 und 3. FNP eines papillären Schilddrüsenkarzinoms. Die Kerne sind pleomorph, eingekerbt mit intra-nukleären zytoplasmatischen Inklusionen und die Chromatinstruktur ist staubartig.

Abbildung 4. Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Neoplastische Population aus dyskohäsiven Zellen mit granuliertem Kernchromatin teils um Amyloid (grün) angeordnet.

Eine prognostisch intermediäre Gruppe zwischen dem gut differenzierten papillären und follikulären Karzinom und dem undifferenzierten Karzinom sind sogenannte wenig differenzierte oder insuläre Karzinome. Diese Entität ist eine wichtige Neuerung der WHO-Klassifikation der Schilddrüsentumoren. Es handelt sich dabei um ein Karzinom mit unterschiedlichen histologischen Wachstumsmuster, bestehend aus unterschiedlich pleomorphen Zellen, mit erhöhter mitotischer Aktivität, Tumornekrosen sowie einer Tendenz zur Angioinvasion. Varianten mit einem insulären oder follikulären Wachstumsmuster sind morphologisch, immunhistochemisch und molekularpathologisch vergleichbar mit einem follikulären Karzinom mit weiter Invasion. Demgegenüber sind Karzinome mit einem trabekulären oder soliden Wachstumsmuster morphologisch, immunhistochemisch und molekularpathologisch analog zum papillären Karzinom. Der zytologische Aspekt bei der Feinnadelpunktion zeigt einen stark zellreichen Tumor mit Nekrosen.

Letztlich ist zu erwähnen, dass in der neuen Klassifikation der Begriff des «onkozytären» Karzinoms weggefallen ist. Tumoren mit Onkozyten, das heisst mit Tumorzellen mit einem stark granulären eosinophilen Zytoplasma, werden aufgrund ihres Wachstumsmusters und ihrer Kernmorphologie den einzeln aufgeführten Tumortypen zugeordnet.

Das medulläre Karzinom, welches sich von den Kalzitinin-bildenden Zellen der Schilddrüse ableitet, lässt sich in den meisten Fällen mittels FNP

gut diagnostizieren. Es ist sehr zellreich mit granuliertem Kernchromatin (Abb. 4 ) und zeigt immunzytochemisch eine Positivität für Calcitonin. Medulläre Karzinome machen etwa 5–10% der malignen Schilddrüsentumoren aus, das 10-Jahres-Überleben liegt bei 67%. Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom können von einer Untersuchung des RET-Protoonkogens profitieren, welche erlaubt, hereditäre medulläre Karzinome und die Syndrome der multiplen neuroendokrinen Neoplasien (MEN-2A und B) zu erfassen, welche etwa 20% aller medullären Schilddrüsenkarzinome ausmachen.

Die Untersuchung mittels FNP ist eine effiziente Untersuchungsmethode zur präoperativen Abklärung einer Schilddrüsenläsion. Die Einführung der FNP erlaubt es, einerseits die Anzahl Operationen zu halbieren und andererseits die Trefferquote von Karzinomen in Operationspräparaten zu verdoppeln. Die FNP ist schnell, billig und mit minimalen Nebenwirkungen und Risiken verbunden. Sie erlaubt es, Schilddrüsenentzündungen, welche sich als Tumorknoten manifestieren können, zu erkennen. Sie ist in den meisten Fällen diagnostisch für die medullären und papillären Schilddrüsenkarzinome. Bei follikulären Läsionen ermöglicht die FNP eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines follikulären Karzinoms.

Dank

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. G. Cathomas für konstruktive Kritik und Herrn Dr. N. Willi für technische Unterstützung.

Korrespondenz:

Dr. med. Claude Gerber

Kantonales Institut für Pathologie

Rheinstrasse 37

CH-4410 Liestal

pathologie@ksli.ch

Literatur

- 1 DeLellis R. Tumours of the thyroid and parathyroid. In: Tumours of Endocrine Organs. Lyon. World Health Organization Classification of Tumours 2004 (in press).

- 2 Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: The bane of the pathologist. Am J Clin Pathol 2002;117:143–50.

Cytologie: cytodiagnostics de la glande thyroïde – de nouvelles données grâce à une bonne vieille méthode

Claude Gerber

Toute lésion bénigne ou maligne de la glande thyroïde peut se manifester sous la forme d'un nodule. Il n'existe aucune méthode diagnostique non invasive permettant de prédire la nature exacte d'une lésion de la thyroïde. L'examen cytologique par ponction-biopsie à l'aiguille fine (PAF) constitue une méthode efficace pour investiguer une néoplasie thyroïdienne avant une intervention. Les carcinomes thyroïdiens représentent environ 90% des cancers endocriniens, mais à peine 1% de tous les cancers des organes viscéraux. La nouvelle classification de l'OMS [1] définit de nouvelles entités diagnostiques dont il faut tenir compte lors de la PAF d'une néoplasie thyroïdienne.

Le carcinome papillaire compte pour 60% des cas de tumeurs malignes de la glande thyroïde.

Il a un excellent pronostic avec une mortalité à long terme de 6,5%. Il se développe à partir de l'épithélium folliculaire et se distingue par une réaction immunohistochimique positive pour l'anticorps anti-thyréoglobuline (fig. 1 [6]). Le diagnostic morphologique repose sur l'aspect caractéristique du noyau cellulaire et non sur le caractère invasif de la tumeur, raison pour laquelle l'examen cytologique se prête particulièrement bien au diagnostic du carcinome papillaire (fig. 2 et 3 [6]).

L'autre grand groupe de lésions bien différenciées se développant à partir des cellules de l'épithélium folliculaire de la thyroïde rassemble des tumeurs à structure folliculaire correspondant à des nodules adénomateux, à des adénomes et à des carcinomes folliculaires. L'examen cytologique de ces lésions ne permet pas de faire la distinction entre lésions bénignes et malignes, raison pour laquelle on les désigne du terme générique de néoplasies folliculaires. L'appréciation définitive de la nature de la lésion sera du ressort de l'examen histologique. À l'examen histologique, seulement 20% des néoplasies folliculaires seront finalement reconnues comme des tumeurs malignes. La forme invasive minimale a un excellent pronostic avec une mortalité de 3%, alors que les formes à tendance invasive extensive sont associées à une mortalité de l'ordre d'un sur trois.

Même à l'examen histologique, la nature bénigne ou maligne ainsi que l'appartenance au groupe des néoplasies folliculaires ou papillaires (en présence de noyaux à l'aspect morphologique ambigu) peut être difficile à déterminer [2]. La nouvelle classification de l'OMS tient maintenant compte de cette difficulté [1]. Il faut souligner ici qu'à l'heure actuelle même les examens complémentaires immunohistochimiques et de pathologie moléculaire ne parviennent pas à résoudre le dilemme diagnostique posé par certaines lésions et que le diagnostic de malignité repose toujours sur la mise en évidence d'une invasion de la tumeur constatée par un ou une pathologiste attentive.

Le carcinome thyroïdien indifférencié ou anaplasique, qui représente environ 10% des cancers de la thyroïde, fait souvent suspecter cliniquement déjà, par sa vitesse de croissance, une tumeur maligne. Son pronostic est sévère avec une survie moyenne d'à peine 4 mois. Paradoxalement,

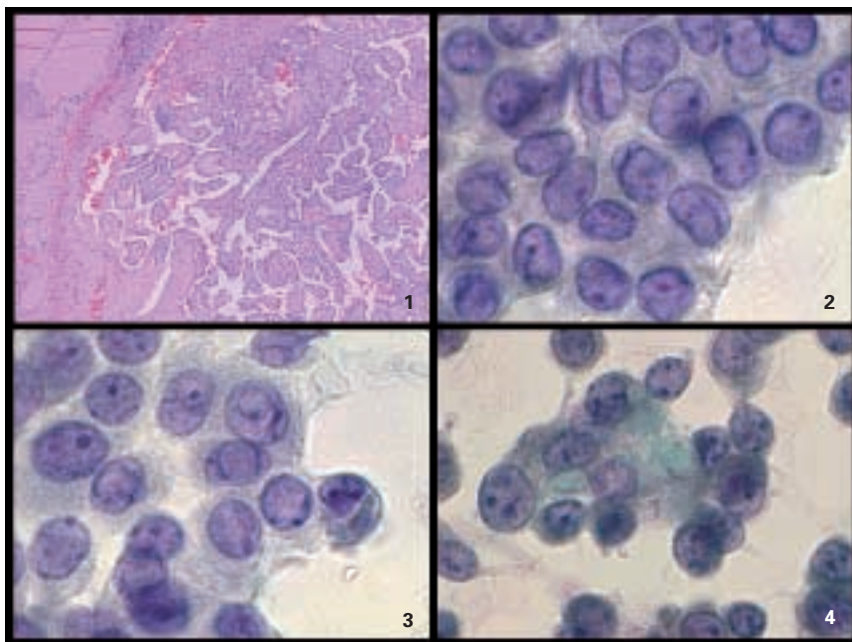


Figure 1. Aspect histologique d'un carcinome papillaire de la glande thyroïde. Structures papillaires typiques à axes fibrovasculaires.

Figures 2 et 3. PAF d'un carcinome papillaire de la glande thyroïde. Les noyaux sont pléomorphes, indantés avec des inclusions cytoplasmiques intranucléaires et avec une structure poussiéreuse de la chromatine.


Figure 4. Carcinome médullaire de la glande thyroïde. Population de cellules néoplasiques dyscohésives à chromatine nucléaire granulée parfois disposée autour d'amyloïde (colorée en vert).

ment, le diagnostic cytologique peut être difficile dans les formes sarcomatoïdes à faible cellularité et à prédominance de cellules fusiformes. Le tableau typique du carcinome anaplasique est caractérisé par l'apparition d'une tumeur thyroïdienne à croissance rapide chez une patiente ou un patient âgé.

Un groupe à pronostic intermédiaire, se situant entre les carcinomes papillaires et folliculaires bien différenciés et les carcinomes indifférenciés, rassemble les carcinomes peu différenciés ou insulaires. Cette entité est une importante nouveauté dans la classification de l'OMS des tumeurs de la glande thyroïde. Il s'agit d'un carcinome à modalités de croissance histologique variables, comportant des cellules plus ou moins pléomorphes, à activité mitotique augmentée, avec des nécroses tumorales, ainsi qu'une tendance à l'angio-invasion. Les variantes à croissance insulaire ou folliculaire s'approchent au plan morphologique, immunohistologique et moléculaire du carcinome folliculaire à tendance invasive extensive. A l'inverse, les carcinomes à croissance trabéculaire ou solide s'apparentent du point de vue morphologique, immunohistochimique et moléculaire au carcinome papillaire. A l'examen cytologique du matériel de ponction, on se trouve en présence d'une tumeur à forte cellularité et avec des nécroses.

On signalera pour terminer que le carcinome «oncocyttaire» disparaît de la nouvelle classification. Les tumeurs à oncocytaires, c'est-à-dire à cellules tumorales à cytoplasme riche en granulations éosinophiles, sont classées dans les différents types mentionnés précédemment, en fonction de leur mode de croissance et de la morphologie de leur noyau.

Le carcinome médullaire, qui dérive des cellules sécrétrices de calcitonine de la glande thyroïde, se diagnostique aisément dans la plupart des cas par ponction-biopsie à l'aiguille fine. Il contient

de nombreuses cellules à noyaux à chromatine granulée (fig. 4 ) et donnant une réaction positive au test immunocytochimique pour la calcitonine. Les carcinomes médullaires représentent environ 5–10% des tumeurs malignes de la thyroïde et la survie à 10 ans est de l'ordre de 67%. Les patients atteints d'un carcinome médullaire de la thyroïde peuvent profiter de la détermination du RET-*proto-oncogène*, qui permet de dépister les carcinomes médullaires héréditaires et les cas de syndrome des néoplasies endocriniennes multiples (MEN-2A et B), comptant tout de même pour environ 20% des carcinomes thyroïdiens médullaires.

L'examen par ponction-biopsie à l'aiguille fine est une méthode d'investigation efficace pour le diagnostic préopératoire des lésions de la glande thyroïde. L'introduction de cette méthode a permis d'une part de diminuer de moitié le nombre d'interventions et d'autre part de multiplier par deux le nombre de carcinomes découverts à l'examen des pièces opératoires. Il s'agit d'une technique rapide et économique, ne présentant que très peu de risques et ne s'accompagnant que rarement d'effets indésirables. Elle permet aussi d'identifier les maladies inflammatoires de la thyroïde se manifestant comme des nodules tumoraux. Elle est diagnostiquée dans la majorité des cas de carcinomes papillaires et médullaires de la glande thyroïde. Dans les lésions folliculaires, la ponction-biopsie à l'aiguille fine permet d'estimer la probabilité d'un carcinome folliculaire.

Remerciements

Je tiens à remercier le Prof. Dr G. Cathomas pour ses critiques constructives et le Dr N. Willi pour son soutien technique.

Traduction Dr R. W. Bielinski

Correspondance:
Dr Claude Gerber
Institut cantonal de pathologie
Rheinstrasse 37
CH-4410 Liestal
pathologie@ksli.ch

Références

1 DeLellis R. Tumours of the thyroid and parathyroid. In: Tumours of Endocrine Organs. Lyon, World Health Organization Classification of Tumours 2004 (in press).

2 Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: The bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol* 2002;117:143–50.