

# Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi

<b>Dokumentnamn</b>	Punktionscytologi thyreoidea	<b>Dok.nr</b>	E3
<b>Framtagen av</b> Punktionscytologi-KVAST/ Lambert Skoog	<b>Utgåva 1.0</b>	<b>Fastställt</b> 2009-05-14	<b>Sida 1(7)</b>

## PUNKTIONSCYTOLOGI THYREOIDEA

Riktlinjer för punktion och cytologisk diagnostik av thyreoideaförändringar.

1. Remiss: En remiss bör innehålla uppgifter om

I. Anamnes; ex accidentiellt funnen resistens, snabbt tillväxande knöl, knölstruma sedan många år, öm och fast lob, trötthet, opererad p.g.a. ... , etc.

II. Kliniska fynd; ex diffus bilateral förstoring, multiloberad thyreoidea, distinkt resistens, heshet, hosta etc.

III. Tidigare undersökningar; ex ultraljudsundersökning, tidigare punktionscytologi, funktionsprover, TSH, anti-TPO etc.

IV: Vad skall punkteras? palpabel res., icke palpabel förändring etc.

Kommentar: Vid ofullständig remiss (anamnes, klin. fynd och tidigare undersökningar). bör denna kompletteras av punktören.

2. Punktion: Ett flertal studier har visat att punktioner som utföres av cytopatolog eller radiolog assisterad av cytopatolog, har lägre andel av icke diagnostiska prover jfrt med de där kliniker eller radiologer punkterat (1). Det är således eftersträvansvärt att cytopatologer utför provtagning. Härigenom möjliggöres att cytopatologen kan göra en klinisk bedömning, utvärdera materialet (ex med snabbfärgning) samt tillvarata material för specialanalyser.

I. Teknik: palpabla förändringar punkteras palpationslett vid tveksamt palpationsfynd samt ultraljudsupptäckta förändringar bör punktion utföras ultraljudslett

II. Punktionsnål: 0.4–0.6 mm (27-23 G) nålar bör användas. Grövre nålar ger vanligen ej mer material utan endast mer blod och mer obehag för patienten.

III. Lokalbedövning: sällan nödvändigt. Vid punktion av barn kan dock EMLA användas.

IV. Punktion vid cystisk förändring evakueras cystvätskan. Vid stora cystor låt nålen sitta kvar och byt den fyllda sprutan. Allt material centrifugeras och används för utstryk, cell block eller cytocentrifugering.

Vid solida förändringar föres nålen fram och tillbaka i samma riktning (ej ”solfjäderpunktion” vilken beskrivs i vissa läroböcker. Dena teknik är mer smärtsam och ger vanligen blodrika preparat).

Antalet punktioner bör vara 1-2 och det är utomordentligt sällan som 3 eller flera behövs vid solitär förändring. Vid tveksamhet om materialet är diagnostiskt bör snabbfärgning utföras (1 min MG + 1 min Giemsa / 1:1 / ) eller direkt mikroskopi.

V. Utstryk. Vid punktion av solida förändringar kan det vara värdefullt om materialet delas mellan lufttorkade och alkoholfixerade utstryk. Vid tumörmisstanke bör material även tillvaratas för MIB-1 färgning och ev. immunocytochemi. Vid punktion av cystiska förändringar bör minst 1 direktutstryk framställas. Kvarvarande vätska kan ev. centrifugeras och bottensatsen användas för antigen utstryk, cellblock eller cytocentrifugat.

Kommentar: mellannålsbiopsi bör ej användas vid utredning av thyreoideanoduli (2).

3. Utlåtande: Kortfattad information om följande skall ingå.

I. Palpationsfynd ex. diff. förstorad lob, solitär resistens, multiloberad etc.  
Ev. också ultraljudsfynd.

II. Vad har punkterats, vem har punkterat ex. knöl övre delen hö lob, multipla noduli numreras, etc. Ange även om det är ”egen punktion” eller insänd punktion.

III. Aspiratets makrokaraktär ex. cystvätska, kolloid, blodrikt med vävnadsfragment etc.

IV. Cytologisk bedömning ex. cellfri cystvätska, tjock kolloid och fåtal follikelepitelceller, blodrikt material med atypiskt follikelepitel, lymfocyter med mångkärniga jätteceller etc. Vid tumördiagnos anges ev. MIB-1 värde och immunocytochemi. Om materialet är icke diagnostiskt anges orsaken; ex. enbart blod, fåtal epitelceller etc.

V. Cytologisk diagnos. Alla utlåtanden skall avslutas med CYTOLOGISK DIAGNOS, ex. kolloidnodus, lymfocytär thyreoidit, papillär cancer etc.

Kommentar 1. en CYTOLOGISK DIAGNOS får ej vara; v.g. se ovan.

Om cytopatologen ej kan sammanfatta sina fynd i en diagnos kan den inremitterande klinikern ej heller göra det.

De vanligaste diagnoserna är

## Benigna lesioner:

- normal thyreoidea
- kolloid nodulus
- hyperplastiskt nodulus
- kolloid struma
- enkel cysta
- blödning
- inflammation (subakut eller kronisk)

## Neoplasier:

- hyaliniserat trabekulärt adenom/tumör
- papillär cancer
- follikulär tumör inkluderande onkocytärt diff. tumor  
(adenom eller cancer kan vanligen  
ej avgöras cytologiskt)
- insullär ca
- medullär cancer
- anaplastisk cancer
- metastas (vanligen hypernefrom eller lungca.)
- lymfom

Merparten av utlåtandena skall leda till en kategorisk diagnos enl. ovan.

En erkänd svårighet är differentialdiagnostiken mellan hyperplastiskt nodulus och follikulär tumör. Detta diagnostiska dilemma skall förmedlas i slutdiagnosen ex.; Misstanke på follikulär tumör, hyperplastiskt nodulus kan dock ej säkert uteslutas, misstanke på hyperplastiskt nodulus, follikulär tumör kan dock ej säkert uteslutas.

I stora kliniska studier fördelar sig diagnoserna på följande vis (2).

Benigna: (kolloid noduli, cystor, thyreoidit etc.)	70 %
Foll. tumör:	10-15 %
Maligna (pap.ca, insullär ca, medullär ca, anaplastisk ca, lymfom, metastaser)	5 %
Icke diagnostiskt material	10-15 %

Andelen falskt positiva respektive falskt negativa för cancer har rapporterats vara 1-5 % (3). Andelen icke diagnostiska punktat bör ej överstiga 5-10%. I internationella studier har rapporterats siffror runt 30%. Hur man klassificerar ett prov som icke diagnostiskt är dock f.n. något godtyckligt och varierar mellan olika centra. I U.S.A. används ofta Mayoklinikens kriterier, vilka dock verkar något rigida och leder till en hög andel icke diagnostiska prov (4, 5).

Om tränade cytopatologer utför provtagning halveras andelen icke diagnostiska prov.

Snabbfärgning och generös attityd till ompunktion kan reducera andelen icke diagnostiska prover till några procent.

## CYTOLOGI

### Icke neoplastiska förändringar

1) Kolloid nodulus: follikel epitel oftast av ordinär typ men såväl degeneration som hyperplastiska former kan förekomma. Nakna cellkärnor och monolayer förband. Rikligt kolloid (vattnig – tjock). Makrofager vanligt (ev. med hemosiderin).

2) Kolloid cista: rikligt klar – lätt grumlig vätska (gul – mörkt brun). Makrofager. Sparsamt atrofiskt follikelepitel.

OBS! Vid recidiverande cista bör a) all vätska centrifugeras och cellsedimentet användas för såväl MGG som PAP-färgning. b) Ultraljud utförs med frågeställning om solid komponent. Denna skall punkteras.

OBS! Cystiska papillära cancrar kan ge rikligt tunn vätska med en del makrofager. Enstaka små papillära fragment tillåter konklusiv diagnos.

OBS! Vattenklar cystvätska kan vara parathyreoidea cista. PTH bestämning på vätskan ger diagnos.

Hyperplastiskt nodulus: follikel epitelceller av hyperplastisk typ. Ofta blodig bakgrund med en del kolloid.

OBS! Cellrikedom är i sig ej kriterium för tumördiagnos.

3) Subakut tyreoidit: follikelepitel celler med degenerativa granulae i en ”skräpig” bakgrund med celldebris, inflam.celler, epiteloid- och mångkärniga jätteceller. Sparsamt kolloid.

OBS! Typisk klinik med feber, ömhet, fast lob.

4) Kronisk lymfocytär tyreoidit (nodulär/diffus, ev. hypotrofiskt och svårpalp.): follikel epitel med varierande grad av onkocytär hyperplasi. Lymfocyter av blandad typ och plasmaceller. Sparsamt kolloid.

OBS! Vid lymfom saknas onkocytär/hyperplastiska follikelepitelceller. Den lymfatiske populationen monoton men kan även vara blandad. Immunocytokemi eller FACS krävs för kategorisk lymfomdiagnos.

OBS! Papillära cancrar kan vara rikligt infiltrerade av lymfocyter och förväxlas med tyreoidit. De för papillär cancer karakteristiska atypierna finns dock alltid.

## Neoplastiska förändringar

1) Hyaliniserat trabekulärt adenom:  
atypiska follikelepitelceller av den typ som ses vid papillär ca. Nukleära pseudonukleoler mycket vanliga. Täta hyalina stråk, ofta med kärl. Stor risk för förväxling med papillär ca.  
MIB-1 färgning ger typiskt membranöst mönster.

2) Follikulära tumörer:  
monotona follikelepitelceller ofta som nakna cellkärnor. Mikrofollikulärt arrangerade celler som dominerande mönster. Ofta blodig bakgrund. Sparsamt kolloid.  
Hürthlecell tumör: Follikel epitelceller med uttalad dominans av Hürthleoida celler såväl friliggande som löst sammanhållna i follikulära förband. Cellerna ofta pleomorfa med tydlig nukleol. Dubbelkärnighet vanlig. Sällan kolloid men ofta blodrik bakgrund.

OBS! Follikulär cancer kan endast diagnostiseras om patienten har metastaser.  
Nekros och mitoser är alltid alarmerande.

OBS! Enstaka fall av lymfocytär tyreoidit kan ha så rikligt av Hürthleceller att fyndet inger tumörmisstanke. Thyreoiditer har dock alltid lymfocyter och plasmaceller. Vid tveksamhet rekommenderas bestämning av thyreoidea antikroppar.

3) Papillär cancer: atypiska follikelepitelceller oftast i papillära förband. Cellerna har en distinkt cytoplasma och runda till ovala cellkärnor med kärnveck (syns bäst i PAP). Pseudonukleoler är vanligt förekommande men inget absolut krav för diagnos. Psammomkroppar likaså vanligt men ej krav för diagnos. Kolloid i form av klumpar ("tugg-gummi"). Mångkärniga jätteceller.

OBS! Proliferationsfrekvensen vanligen 1 – 5 %. Högre andel talar för aggressiv variant.

OBS! Den kliniskt aggressiva "tall-cell" varianten har långsträckta celler med en kärna mindre än 1/3 av cellens längd.

OBS! Den follikulära varianten har celler sammanhållna i follikulära formationer men papillära strukturer ses sgs alltid. Cellerna har kärnförändringar i form av kärnveck och pseudonukleoler.

4) Insullär cancer: små-medelstora rundade tumörceller med dåligt definierad cytoplasma. Kärnhyperkromasi och ofta tydliga nukleoler. Täta förband med tendens till acinära formationer. Mitoser och nekros förekommer relativt ofta.

5) Medullär cancer: tumörcellerna visar stor variationsbredd; spolformade, pleomorfa, plasmacellslika och klarcelliga är de vanligaste varianterna. Cytoplasman tydlig, ofta med typisk fingranulering. Amorf rosa (MGG) substans talar för amyloid.

Diagnosen skall bekräftas med immunocytochemi: EMA, calcitonin, chromogranin och synaptofysin.

6) Anaplastisk cancer: tre varianter vanligast; spolformade (sarkomatös), skivepitel-differentierad eller pleomorf typ. Sgs alltid nekros, celldebris och inflammatoriska celler. Immunocytochemi: vim och ev. ck positiva. Saknar thyreoglobulin-, calcitonin- och TTF-1 uttryck.

OBS! onkologiska akutfall med snabb behandlingsstart.

OBS! metastas från ex lungcancer kan ej säkert cytologiskt differentieras från anaplastisk cancer.

OBS! nekros och rikligt av granulocyter i aspirat från thyreoidea är s.g.s. aldrig akut inflammation!

7) Lymfom: massiv dominans av lymfocyter, oftast av monoton typ men blandade former förekommer. Follikelepitelcellerna är få och oftast atrofiska. Kolloid saknas. Immunocytochemi: monoklonala B-celler. Mycket sällsynt T-celler med aberrant fenotyp.

OBS! immunologisk konfirmation obligatorisk vid cytologisk misstanke på lymfom.

#### Referenser:

1. Ljung BM, Drejet A, Chiampi N, Jeffrey J, Goodson WH 3rd, Chew K, Moore DH 2<sup>nd</sup>, Miller TR.

Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy is determined by physician training in sampling technique.

Cancer, 2001 Aug 25;93(4):263-8.

2. Ogilvie JB, Piatigorsky E, Clark O.

Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules.

Advances in surgery, 2006; 10:223-238.

3. Gharib H, Goellner JR.

Fine-needle aspiration of the thyroid: an appraisal.

Ann. Intern. Med. 1993; 118:282-9.

4. Goellner JR, Gharib H, Grand CS et al.  
Fine needle aspiration of the thyroid, 1980-1986.  
Acta Cytol. 1987; 31:587-90.

5. Baloch ZW, Livolsi VA.  
Fine needle aspiration of thyroid nodules; past, present and future.  
Endocr. Pract. 2004; 10:234-41.

Kvastgruppen: Pawel Burian, Bertil Gustavsson, Peter Lannes, Per-Olof Sandberg, Lambert Skoog (sammank) och för Svensk Förening för Klinisk Cytologi Edneia Tani.