

Histološka opredelitev folikularnih neoplazem ščitnice



**Andreja Klevišar Ivančič, dr. med.,
specialistka patologije**

aklevisar@onko-i.si

Izvleček

Izraz folikularna neoplazma uporabljamo predvsem za tiste vrste neoplazem v ščitnici, ki imajo pretežno folikularen vzorec rasti. Skupina folikularnih neoplazem je široka, glede na biološki potencial pa jo delimo v tri skupine: benigne, nizkorizične in maligne.

Ključne besede: folikularna neoplazma, neinvazivna folikularna neoplazma, folikularna varianta, folikularni karcinom, karcinom visokega gradusa

Uvod

Folikularna neoplazma v širšem pomenu besede pomeni vse neoplazme, ki vzniknejo iz folikularnih celic.

Izraz folikularna neoplazma torej vključuje različne vrste ščitničnih nodusov, ki jih glede na zadnjo, 5. izdajo klasifikacije tumorjev ščitnice Svetovne zdravstvene organizacije (angl. *World Health Organization, WHO*) iz leta 2022 razdelimo v tri skupine: benigne, nizko rizične in maligne (Tabela 1).

Tabela 1: WHO klasifikacija neoplazem folikularnih celic.

Benigne neoplazme	Folikularna nodularna bolezen ščitnice
	Folikularni adenom
	Folikularni adenom s papilarno arhitekturo
	Onkocitni adenom
Nizkorizične neoplazme	Neinvazivna folikularna neoplazma ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnem karcinomu (angl. <i>non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP</i>)
	Ščitnični tumor nejasnega malignega potenciala (angl. <i>thyroid tumor of uncertain malignant potential, TT-UMP</i>)
	Hialinizirajoči trabekularni tumor
Maligne neoplazme	Folikularni karcinom ščitnice
	Invazivna inkapsulirana folikularna varianta papilarnega karcinoma
	Papilarni karcinom ščitnice
	Onkocitni karcinom ščitnice
	Karcinom folikularnih celic visokega gradusa diferencirani karcinom ščitnice visokega gradusa slabo diferencirani karcinom ščitnice
	Anaplastični karcinom folikularnih celic ščitnice

V ožjem pomenu pa izraz folikularna neoplazma uporabljamo za vse tiste noduse v ščitnici, ki so glede na mikroskopski videz grajeni pretežno iz ščitničnih foliklov.

V nadaljevanju prispevka bodo opisane le najpogostejše folikularne neoplazme ščitnice v ožjem pomenu besede, celoten seznam in opis pa je v 5. izdaji WHO klasifikacije tumorjev ščitnice.

Benigni tumorji

V skupino benignih folikularnih neoplazem sodi **hiperplastičen nodus**. Folikli, ki ga tvorijo, so različnih velikosti, pogosto so prisotne regresivne spremembe, lahko jih obdaja vezivna kapsula, pri multinodozni hiperplaziji pa se hiperplastični nodusi pogosto med seboj zlivajo. Raziskave so pokazale, da so hiperplastični nodusi lahko tudi klonalni, kar pojasnjuje maligno transformacijo, do katere lahko pride v redkih primerih. Večje število hiperplastičnih nodusov v ščitnici se klinično odraža kot golša. Nova WHO klasifikacija predlaga za patohistološko diagnozo klinične diagnoze golša izraz »folikularna nodularna bolezen ščitnice«.

V skupino benignih folikularnih neoplazem sodi tudi **folikularni adenom**. Za razliko od hiperplastičnega nodusa je večinoma sestavljen iz foliklov, ki so podobne velikosti in dajejo mikroskopski vtis homogenosti. Folikularni adenom je značilno obdan s kapsulo, ki je lahko različne debeline, najpogosteje pa je zelo tanka.

V folikularnih celicah je pogosta onkocitna transformacija. Mikroskopsko gre za povečano količino citoplazme folikularnih celic, ki imajo drobno zrnčast videz, kar je posledica kopičenja disfunkcionalnih mitohondrijev zaradi molekularnih alteracij v mitohondrijskem genomu. Če je v nodusu, ki ga opredelimo kot adenom, več kot 75 % onkocitne transformacije folikularnega epitela, gre za **onkocitni adenom**. V preteklosti so ga imenovali tudi adenom Hürthlejevih celic, vendar je to napačno poimenovanje, saj je nemški histolog Karl Hürthle opisal celice C (iz katerih vznikne medularni karcinom) in ne onkocitno transformirane folikularne celice.

Nizko rizične neoplazme

Skupina folikularnih, nizkorizičnih neoplazem je vmesna skupina med benignimi in malignimi neoplazmami. Imajo sicer metastatski potencial, vendar je ta ekstremno nizek. V to skupino sodijo tri entitete: **neinvazivna folikularna neoplazma ščitnice z jedri, podobnimi kot pri papilarnem karcinomu** (angl. *non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*, NIFTP), **ščitnični tumor nejasnega malignega**

potenciala (angl. *thyroid tumor of uncertain malignant potential, TT-UMP*) in **hialinizirajoči trabekularni tumor**. Od vseh treh naštetih je najpogostejši NIFTP, za katerega so dobro definirani patohistološki kriteriji: jasna omejenost tumorja brez invazije in jedrne karakteristike, značilne za papilarni karcinom, ki so večinoma izražene le v delu nodusa brez tvorjenja papil. Diagnoza NIFTP je bila uvedena leta 2016 in je bila že vključena v predhodno izdajo WHO klasifikacije tumorjev ščitnice iz leta 2017. Večina študij je pokazala, da pri bolnikih s patohistološko diagnozo NIFTP ni prišlo do napredovanja bolezni. Drugo entiteto, ki sodi v skupino nizko rizičnih neoplazem ščitnice, tj. ščitnični tumor nejasnega malignega potenciala (ang. *thyroid tumor of uncertain malignant potential, UMP*), razdelimo v dve podskupini, ki natančneje v tem prispevku ne bosta opisani. Od folikularnega adenoma in NIFTP se loči v tem, da je pri tovrstnem tumorju patohistološko suspektna bodisi kapsularna bodisi vaskularna invazija. Za vse tumorje, ki sodijo v skupino nizko rizičnih folikularnih neoplazem, velja, da sta lobektomija in kasnejše redno sledenje primeren in zadosten način obravnave.

Maligne neoplazme

Od vseh malignih neoplazem ščitnice je daleč najpogostejši **papilarni karcinom ščitnice**, ki ima značilne jedrne karakteristike in večinoma papilaren način rasti, obstaja pa tudi precej podtipov papilarnega karcinoma.

V skupini malignih folikuarnih neoplazem v ožjem pomenu besede, torej tistih, kjer prevladuje folikularen tip rasti, je najpogostejši **folikularni karcinom ščitnice**. Definiran je kot invazivno rastoči tumor folikularne morfologije z odsotnimi jedrnimi karakteristikami papilarnega karcinoma in brez značilnosti malignoma visokega gradusa. Glede na tip invazivnosti razlikujemo tri podtipe folikularnega karcinoma: 1. minimalno invazivni (prisotna je le transkapsularna invazija); 2. inkapsulirani angioinvazivni (prisotna je le vaskularna invazija); 3. široko invazivni. Prvi podtip spada v skupino z nižjim tveganjem za pojav razširjene bolezni, medtem ko druga dva podtipa sodita v skupino karcinomov ščitnice z višjim tveganjem.

Podobno kot pri adenomih lahko tudi pri karcinomih pride do onkocitne transformacije celic. Če je ta prisotna v več kot 75 %, karcinom folikularnega videza brez jedrnih karakteristik za papilarni karcinom opredelimo kot **onkocitni karcinom ščitnice**. Tudi pri onkocitnem karcinomu obstajajo enaki trije podtipi kot pri folikularnem karcinomu.

Naslednji tip karcinoma s folikularnim tipom rasti je **invazivna inkapsulirana folikularna varianta papilarnega karcinoma ščitnice**, ki jo nova WHO klasifikacija postavlja kot svojo skupino tumorjev ob bok folikularnemu, papilarnemu, onkocitnemu in drugim karcinomom ter ne le kot podtip papilarnega karcinoma. Zakaj? Ker je bila začetna klasifikacija tumorjev ščitnice narejena na podlagi histoloških značilnosti, z nadaljnjim raziskovanjem pa je bilo ugotovljeno, da je ta skupina karcinomov v grobem sestavljena iz karcinomov, ki so glede morfoloških značilnosti, predvsem načina invazije in delno tudi jedrnih karakteristik, ter tudi molekularnih značilnosti nekateri bolj podobni folikularnim karcinomom, nekatere pa bi lahko vseeno opredelili kot papilarne karcinome. Zato še vedno potekajo razprave o tem, ali bo ta entiteta v prihodnosti še obdržala svoje ime. Enako kot pri folikularnem karcinomu obstajajo isti trije podtipi glede invazivnosti. Prav je, da na tem mestu omenimo tudi infiltrativno folikularno varianto papilarnega karcinoma, ki jo WHO klasifikacija uvršča pod papilarni karcinom in je za razliko od zgoraj opisane invazivne inkapsulirane folikularne variante, kot že ime pove, brez kapsule, hkrati pa ima folikularen vzorec rasti in pogosto vsaj kakšno papilo.

Zadnja skupina malignih folikularnih neoplazem so karcinomi, ki glede na klinični potek spadajo v vmesno skupino, torej med skupino dobro diferenciranih karcinomov (papilarni, folikularni, onkocitni itd.) in skupino nediferenciranega/anaplastičnega karcinoma. Sprva je obstajala le skupina **slabo diferenciranih karcinomov**, kasneje pa so ugotovili, da lahko tudi karcinomi, ki sicer po večini kriterijev ustrezajo dobro diferenciranim karcinomom, klinično potekajo podobno kot slabo diferencirani karcinomi. Zato to skupino zdaj imenujemo **diferencirani karcinomi ščitnice visokega gradusa**. Oblikovanje te nove skupine v WHO klasifikaciji lahko upravičimo z ugotovitvijo, da pri tovrstnih karcinomih obstaja le 50 % verjetnost, da bodo kopicili radiojod, kar posledično sproža iskanje novih pristopov k načinu zdravljenja te skupine karcinomov, morda s pomočjo

molekularne genetike. Če torej govorimo o folikularnih neoplazmah v ožjem pomenu besede, v to skupino spada folikularni karcinom ščitnice visokega gradusa, patohistološko pa ga ločimo od dobro diferenciranega folikularnega karcinoma predvsem na podlagi višje mitotske aktivnosti in/ali prisotnosti nekroze.

Vloga molekularno genetskih preiskav pri patohistološkem opredeljevanju folikularnih neoplazem

Z razvojem in širjenjem dostopnosti molekularno genetskih preiskav je tudi na področju ščitničnih neoplazem prišlo do mnogih odkritij. Ugotovljeno je bilo, da se določene molekularno genetske alteracije pogostejše pojavljajo pri določenih entitetah. Tako so pri papilarnem karcinomu pogostejše mutacije v genu *BRAF*, pojavljajo pa se tudi druge alteracije, kot so fuzije genov *RET*, *NTRK1/2/3*, *BRAF* in *ALK*. Za razliko od papilarnega karcinoma pa se pri folikularnem karcinomu najpogostejše pojavljajo mutacije v genih, ki spadajo v družino *RAS* (*NRAS*, *HRAS*, *KRAS*). Vendar na molekularnem nivoju prihaja še do številnih drugih sprememb, ki sprožajo poti za tumorsko proliferacijo, angiogenezo in migracijo (hipermetilacija genov, mutacije v genu za telomeražno reverzno transkriptazo – *TERT*, spremembe na nivoju mikroRNA). Predvsem se je s preiskavami želelo ugotoviti, katere molekularno genetske alteracije so povezane s klinično agresivnejšim potekom in rezistenco na radioaktivni jod. Poleg tega so izsledki molekularno genetskih preiskav dokazali, da se slabše diferencirani karcinomi folikularnih celic razvijejo iz preeksistentnih dobro diferenciranih karcinomov. Za nekatere najpogostejše molekularne alteracije obstajajo imunohestokemični markerji, od katerih je najbolj razširjeno protitelo, specifično usmerjeno proti mutirani beljakovini BRAFV600E. V vsakodnevni praksi se za molekularno genetske preiskave redko odločamo, in sicer zaenkrat v dveh primerih: pri diagnostično težjih primerih, kjer tumorja le na podlagi patomorfoloških značilnosti ne moremo z gotovostjo opredeliti, in v primerih, kjer bi bilo testiranje v pomoč pri odločitvi o morebitni specifični tarčni terapiji.

Zaključek

Glede na to, da klasifikacija tumorjev ščitnice temelji na morfoloških karakteristikah, je patohistološka opredelitev osnova za postavitev diagnoze in posledično odločitev glede nadaljnje obravnave. Spremljanjem kliničnega poteka različnih vrst folikularnih neoplazem se je klinična pot obravnave sčasoma prilagodila, še vedno pa je v nekaterih primerih izziv sprejeti odločitev, ki ima najmanj tveganja in neželenih posledic za bolnike ter ima hkrati največjo korist. Da je odločitev optimalna, pa so vsi primeri bolnikov, ki jim postavimo patohistološko diagnozo iz skupin nizko rizičnih in malignih neoplazem predstavljeni na ščitničnem konziliju na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.



Literatura

1. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):27–63.
2. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Vol 10. 4th ed. Lyon, France: WHO/IARC Press.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2024 10 10]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>.