

KRITERIJUMI ZA CITOLOŠKU DIJAGNOZU KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

*Svetislav Tatić¹, Marija Havelka¹, Ivan Paunović²,
Radovan Janković², Aleksandar Diklić², Božo Trbojević²,
Ksenija Krgović²*

Sažetak: Aspiraciona biopsija tankom iglom (FNAB) ima važnu ulogu u evaluaciji nodusa u štitastoj žlezdi i selekciji bolesnika za hirurško lečenje, ali je treba tumačiti zajedno sa svim ostalim činiocima koji imaju značaja za procenu prave prirode tiroidnih nodusa. FNAB je vrlo uspešna u dijagnostici anaplastičnog i papilarnog karcinoma, a manje kod medularnog karcinoma, limfoma i metastatskih tumora. Folikularni karcinom, kao i karcinom oksifilnih ćelija štitaste žlezde citološki se ne mogu razlikovati od folikularnog adenoma, odnosno adenoma oksifilnih ćelija štitaste žlezde.

Ključne reči: Štitasta žlezda, karcinom, aspiraciona biopsija tankom iglom, citologija.

Summary: Fine-needle aspiration is a low-cost diagnostic tool with principal value in determining which patients with thyroid nodules should undergo surgery. Team work and close cooperation among endocrinologists, surgeons, and pathologists are essential for success. Cytologic criteria for diagnosis of the most frequent malignancies found in thyroid aspirates have been provided. The unsolved problem of the so-called »follicular or oxyphilic lesion or neoplasia« will be investigated by immunocytochemistry.

Key words: Thyroid gland, Carcinoma, Fine-needle aspiration, Cytology.

Aspiraciona biopsija tankom iglom (fine-needle aspiration biopsy – FNAB) nodusa u štitastoj žlezdi predstavlja opšte prihvaćen i koristan dijagnostički postupak, koji ima izuzetnu vrednost u evaluaciji tiroidnih nodusa i selekciji pacijenata za hirurško lečenje (1,2,3). Evaluacija ima za cilj da među, inače, veoma čestim nodusima u štitastoj žlezdi otkrije relativno retke karcinome ovog organa (3). Do prave dijagnoze dolazi se uzimanjem u razmatranje brojnih relevantnih elemenata kliničke slike, ultrasonografije, scintigrafije i citološkog nalaza.

-
1. Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Beograd
 2. Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Kliničkog centra Srbije, Beograd
Adresa: Svetislav Tatić, Beograd, Lazarevački drum 11/27,
Tel: 543-056, 064/167-5818; E-mail: nedada@verat.net

Metod FNAB je jednostavan, minimalno bolan i bez rizika za ozbiljne komplikacije, a izvodi se u ambulantnim uslovima i može se po potrebi više puta ponavljati (3).

Ako je sumnjiva promena u štitastoj žlezdi mala ili duboko smeštena, biopsiju treba raditi pod kontrolom ultrazvuka (3,4,5).

Biopsija Vim-Silvermanovom ili Tru-Cut iglom omogućava da se dobije uzorak tkiva iz nodusa za histološki pregled, što je u pogledu dijagnoze pouzdanije, ali se ova vrsta biopsije retko koristi jer je znatno bolnija i skopčana sa većim rizikom lokalnih komplikacija (3,5,6,7).

Materijal dobijen punkcijom (FNAB) razmazuje se po pločici, suši i boji. U praksi se primenjuje nekoliko metoda bojenja: hematoksilin-eozin (HE), Papanicolau, May-Grünwald-Giemsa i Diff-Quik (2,8).

Na osnovu razmaza moguće je postaviti dijagnozu u 80-85% slučajeva, a u preostalim slučajevima biopsiju treba ponoviti (3,9).

Pouzdanost citološkog nalaza varira od 57 do 98% (10,11).

Citološki nalazi se, u principu, označavaju kao benigni (oko 75%), suspekti (20%) i maligni (5%) (3).

Opšti kriterijumi za malignitet načelno su primenljivi i kod karcinoma štitaste žlezde, ali uz dosta posebnih dijagnostičkih detalja za svaki entitet ponaosob. Razmazi karcinoma štitaste žlezde po pravilu su bogati ćelijama, odnosno karakteriše ih „tumorska celularnost”, tačnije hipercelularnost (12).

FNAB je veoma uspešna u dijagnostici anaplastičnog i papilarnog karcinoma štitaste žlezde, a manje kod medularnog karcinoma i metastaza u štitastoj žlezdi (2,3). Folikularni karcinom, kao i karcinom oksifilnih ćelija štitaste žlezde, citološki se ne mogu razlikovati od folikularnog adenoma, odnosno adenoma oksifilnih ćelija štitaste žlezde. U takvim slučajevima, citološka dijagnoza glasi: „folikularna lezija”, odnosno „oksifilna lezija”, a definitivna dijagnoza se može postaviti tek posle ekstirpacije tumora i histološkog pregleda kapsule tumora (2,3,11).

Papilarni karcinom

Papilarni karcinom je najčešći maligni tumor štitaste žlezde. Aspirat papilarnog karcinoma je bogatocelularan, sa ćelijama koje mogu biti grupisane u papiliformne strukture ili pojedinačne. Tumorske ćelije su krupnije od normalnih folikularnih ćelija i lako nepravilnog oblika. Karakteristična svetla, „ground-glass” jedra se vide na razmazima obojenim HE ili Papanicolau metodom (2). Često su prisutne i intranuklearne citoplazmatske inkluzije. Nalaz peščanih tela, mnogojedarnih histiocita i viskoznan koloid poput „žvakaće gume” u pozadini punktata dopunjuju dijagnozu klasičnog oblika papilarnog karcinoma štitaste žlezde (2).

Cistični papilarni karcinom se, pored opisanih elemenata, karakteriše i pojedinačnim i grupisanim makrofagima sa hemosiderinom (2).

Folikularna varijanta papilarnog karcinoma odlikuje se hipercelularnim punktatom u kome su ćelije složene u rozete, tubule i mikrofolikule, često sa fenomenom preklapanja jedara i gustim koloidom (2,8,13).

Folikularna lezija

Već je napomenuto da je citološko razlikovanje folikularnog adenoma od folikularnog karcinoma štitaste žlezde nemoguće. Bogatocelularni punktati sa nepravilnim manjim i većim grupama folikulskih ćelija, koje obično pokazuju bar minimalne znake anizomorfizma najbolje je okarakterisati kao „folikularnu leziju”. Posle hirurške intervencije i detaljnog histološkog pregleda većeg broja isečaka moguće je dati definitivnu dijagnozu.

U okviru pokušaja da se imunocitohemijskim ispitivanjem folikularni adenom razgraniči od folikularnog karcinoma, naročito su interesantna istraživanja pojedinih autora koja ističu značaj beta-galaktozid vezujućeg proteina – galektina-3 i CD44-varijanta 6 (CD44v6). Na većim hirurškim i citološkim serijama pokazano je da ovi markeri karakterišu folikularni karcinom štitaste žlezde (14,15,16).

Oksifilna lezija

Oksifilna lezija štitaste žlezde odlikuje se krupnim, poligonalnim ćelijama sa obilnom granuliranom citoplazmom i uvećanim, ekscentrično postavljenim jedrom, sa vidljivim jedarcetom (Hürthle-ove, Askanazy-eve, oksifilne ćelije bogate mitohondrijama). Česti su i dvojedarni ćelijski oblici.

Diferencijalna dijagnoza između oksifilne lezije i Hašimotovog tiroiditisa može biti teška, posebno ako u razmazu dominiraju grupe oksifilnih ćelija, a nema mnogo limfocita i crtastog ćelijskog debrisa, karakterističnog za Hašimotov tiroiditis (17).

Medularni karcinom

Medularni karcinom štitaste žlezde vodi poreklo od C-ćelija, koje luče kalcitonin. U punktatu se obično vide brojne pojedinačne ili, sa tendencijom ka grupisanju, ćelije različitog oblika: od poligonalnih, okruglastih do trouglastih i izduženih. Količina amiloida varira (2,18). Za potvrdu medularnog karcinoma korisno je bojenje na kalcitonin, tehnikom imunoperoksidaze (2).

Anaplastični karcinom

Anaplastični karcinom štitaste žlezde nastaje *de novo* ili anaplastičnom transformacijom preegzistirajućeg papilarnog ili folikularnog karcinoma štitaste žlezde

(19). Razmazi pokazuju obilje krvi, nekrotičnog debrisa, mnoštvo neutrofilnih granulocita i naglašeno atipične epitelne ćelije varijabilnog oblika, sa visokim nukleocitoplazmatskim indeksom i učestalim i patološkim mitozama. Dominiraju poligonalne, vretenaste i džinovske ćelije (20).

Planocelularni karcinom

Primarni planocelularni karcinom štitaste žlezde javlja se veoma retko. Karakteriše ga prisustvo brojnih grupisanih i izolovanih malignih ćelija, često sa znacima diskeratoze i depoziti eozinofilnog granularnog keratinskog materijala (21).

Limfom

Limfomi štitaste žlezde su uglavnom non-Hodgkin limfomi, porekla B-limfocita. Skoro uvek udruženi su sa Hašimotovim tiroiditisom, pa je razlikovanje ovih entiteta čest problem u praksi. Citološki, kod limfoma se obično zapaža monotona limfoidna populacija, sa prisutnim mitotskim figurama i veoma retke folikulske ćelije (22).

Metastatski karcinom

U štitastoj žlezdi najčešće se javljaju metastaze karcinoma bubrega (23), zatim pluća, dojke, jednjaka i malignog melanoma. Citološka identifikacija porekla tumora je pouzdanija ako korelira sa kliničkim podacima i ako razmaz sadrži karakteristične ćelije (npr. ćelije sa izrazito svetlom citoplazmom kod karcinoma bubrežnog parenhima ili prisustvo sluzi u ćelijama adenokarcinoma).

Literatura

1. Burrow G. N.: The thyroid: nodules and neoplasia. U: Felig P., Baxter J.D., Frohman L.A.: Endocrinology and metabolism, Mc Graw-Hill, New York, 1995, str. 521-49.
2. Oertel Y.: Five-needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 1996; 25(1): 69-91.
3. Janković R.: Hirurgija tiroidne i paratiroidnih žlezda. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2001.
4. Yokozawa T., Fuketta S., Kuma K., et al.: Thyroid cancer detected by ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. World J. Surg. 1996; 20(7): 848-53.

5. Cochand-Proiller B, Guillanssan P, Chagnon S., et al.: The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctioning thyroid nodule. *Am. J. Med.* 1993; 97:152-7.
6. Pisani T., Bononi M., Nager C., Angelini M., Bezzi M., Vecchione A.: Fine-needle aspiration and core needle biopsy techniques in the diagnosis of nodular thyroid pathologies. *Anticancer Res.* 2000; 20 (5): 3843-7.
7. Carpi A., Sagripanti A., Nicolini A., Santini S., Ferrari E., Romani R., DiCoscio G.: Large needle aspiration biopsy for reducing the rate of inadequate cytology on fine needle aspiration specimens from palpable thyroid nodules. *Biomed. Pharmacother.* 1998; 52(7-8): 303-7.
8. Goodell W. M., Saboorian M. H., Ashfaq R.: Fine-needle aspiration diagnosis of the follicular variant of papillary carcinoma. *Cancer* 1998; 84(6): 349-54
9. Gharib H.: The thyroid nodule. U: Van Heerden J.: *Common Problems in Endocrine Surgery.* YBMP, Chicago, 1989, str. 38-41.
10. Dwargkanathan A. A., Ryan W. G., Staren E. D., Martirano M.: Fine-needle biopsy of the thyroid. *Acta Intern. Med.* 1989; 149:2007-9.
11. Gharib H., Goenner J. Q.: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann. Intern. Med.*, 1993; 118: 282-9
12. Thunnissen F. B., Kroese A. H., Amlersen A. W., et al.: Which cytological criteria are the most discriminative to distinguish carcinoma, lymphoma and soft-tissue sarcoma? A probabilistic approach. *Diagn. Cytopathol.* 1997; 17(5): 333-8.
13. Baloch Z.W., Gupta P.K., Yu G.H., Sack M.J. Li Volsi V.A.: Follicular variant of papillary carcinoma. Cytologic and histologic correlation. *Am.J.Clin. Pathol.* 1999; 111(2):216-22.
14. Gasbarri A., Martegani M. P., Del Prebe F., Lucente T., Natali P. G., Bartolezzi A.: Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3494-502.
15. Kawachi K., Matsushita Y., Yonezawa S. et al.: Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Hum. Pathol.* 2000; 31: 428-33.
16. Orlandi F., Saggiorato E., Pivano G. et al.: Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 1998; 58: 3015-20.
17. Poropatich C., Marcus D., Oertel Y.: Hashimoto's thyroiditis: Fine-needle aspirations of 50 asymptomatic cases. *Diagn. Cytopathol.* 1994; 11(2):141-5.
18. Aulicino M. R., Szporn A. H. Dembitzer R., Mechanick J., Batleja N., Bleiweiss I. J., Burstein D. E.: Cytologic findings in the differential diagnosis of C-cell hyperplasia and medullary carcinoma by fine-needle aspiration. A case report. *Acta Cytol.* 1998; 42(4):963-7.

19. Cameselle-Teijeiro J., Febles-Perez C., Sobrinho-Simoes M.: Cytologic features of fine-needle aspirates of papillary and mucoepidermoid carcinoma of the thyroid with anaplastic transformation. A case report. *Acta Cytol.* 1997; 41 (4 Suppl): 1356-60.
20. Kumar P. V., Torabinejad S., Omrani G. H.: Osteoclastoma-like anaplastic carcinoma of the thyroid gland diagnosed by fine needle aspiration cytology. Report of two cases. *Acta Cytol.* 1997; 41 (4 Suppl): 1345-8.
21. Kumar P. V., Malekhuseini S. A., Talei A. R.: Primary squamous cell carcinoma of the thyroid diagnosed by fine needle aspiration cytology. A report of two cases. *Acta Cytol.* 1999; 43(4): 659-62.
22. Stewart C. J., Jackson R., Farquharson M., Richmond J.: Fine-needle aspiration cytology of extranodal lymphoma. *Diagn. Cytopathol* 1998; 19(4): 260-6.
23. Chen H., Nicol T. L., Udelsman R.: Clinically significant, isolated metastatic disease to the thyroid gland. *World J. Surg.* 1999, 23(2): 177-81.