

# DILEME U PATOHISTOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

*Marija Havelka<sup>1</sup>, Svetislav Tatić<sup>1</sup>, Ivan Paunović<sup>2</sup>,  
Aleksandar Diklić<sup>2</sup>, Radovan Janković<sup>2</sup>*

---

---

**Sažetak:** U radu su prikazani patohistološki kriterijumi i dileme koje se sreću kod postavljanja dijagnoze karcinoma štitaste žlezde. Promene slične papilarnom karcinomu su benigne hiperplastične papile u štitastoj žlezdi, koje se javljaju kod koloidne cistične i hiperplastične strume, ali ne narušavaju građu i obložene su ćelijama sa tamnim jedrima. Folikularne strukture koje se uvlače u kapsulu folikularnog ili koloidnog adenoma mogu da liče na raslojavanje kapsule sa minimalnom invazijom koja se vidi kod folikularnog karcinoma. Anaplastični karcinomi podsećaju na fibrosarkome ali pokazuju jako izražen ćelijski pleomorfizam i anaplaziju sa poljima nekroze. Medularni karcinom sa malo amiloida u stromi, papilarna varijanta i karcinoidu sličan histološki tip se dijagnostikuju na osnovu okruglih eozinofilnih ćelija sa tamnim jedrima.

**Ključne reči:** tiroidna žlezda, karcinom, patohistologija

**Summary:** Numerous pathohistologic criteria, difficulties and pitfalls in the process of diagnosing of thyroid carcinoma are discussed. Benign hyperplastic papillae may be present in colloidal cystic goiter and hyperplastic goiter. These structures are lined by cells with normochromatic nuclei and do not disturb the thyroid tissue architecture. Papillae in papillary thyroid carcinoma have cells with ground – glass, hypochromatic nuclei. Follicles inspissated in capsula of follicular or even colloidal adenoma may be evaluated as capsular invasion-diagnostic feature of follicular carcinoma. Undifferentiated thyroid carcinoma is sometimes similar to fibrosarcoma and reveal cellular pleomorphism, anaplasia and numerous foci of necrosis. Medullary thyroid carcinoma with scanty stromal amyloid, its papillary variant and carcinoid-like histologic type consist of oval cells with eosinophilic cytoplasm and dark nuclei.

**Key words:** Thyroid gland, carcinoma, pathohistology.

---

1. Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Beograd

2. Centar za endokrinu hirurgiju, Institut za endokrinologiju dijabetes i bolesti metabolizma,

Klinički centar Srbije, Beograd

Marija Havelka, Beograd, Čelebićka 3/4

Tel: 593-728, 063-302-642

## Uvod

Karcinomi štitaste žlezde su retki tumori sa niskom stopom smrtnosti, jer manje od 1% smrti od svih karcinoma u humanoj patologiji otpada na maligne tumore štitaste žlezde. Pored primarnih tumora u štitastoj žlezdi mogu se naći i metastaze drugih tumora koje u štitastu žlezdu dospevaju direktnim širenjem iz okoline ili limfogenom i hematogenom diseminacijom.

Primarni maligni epitelni tumori štitaste žlezde nastaju od folikularnih ili parafolikularnih ćelija. Prema stepenu agresivnosti i biološkom ponašanju dele se na dobro, srednje i slabo diferentovane tumore. U dobro diferentovane tumore spadaju papilarni i folikularni karcinom štitaste žlezde. Srednje diferentovan je medularni karcinom, a slabo diferentovan je anaplastični karcinom. *Papilarni karcinom štitaste žlezde* nastaje od folikularnih ćelija štitaste žlezde. Javlja se od ranog detinjstva do senijuma, tri puta češće kod žena nego kod muškaraca. Najveća učestalost javljanja je u trećoj deceniji života. Obično je solitarni pravi tumor, sivobeličaste boje, nejasno ograničen od okolnog tkiva štitaste žlezde. Prema veličini tumora u vreme postavljanja dijagnoze tumori se dele na: okultne promera do 1 cm, intratireoidne promera do 4 cm i ekstratireoidne promere preko 4cm koji probijaju kapsulu štitaste žlezde (1). Histološka struktura papilarnog karcinoma može biti varijabilna ali su i parametri koji ga određuju papilarne formacije, hipohromna jedra i peščana tela. Papilarne formacije su građene od fibrovaskularne strome koja je obložena jednim redom malignih folikularnih ćelija. Hipohromna jedra su uobičajen i najčešći nalaz kod papilarnog karcinoma štitaste žlezde. Predstavljaju rasvetljenja hromatina koji se povlači neposredno uz jedarnu membranu (2). Peščana tela su okrugle lamelirane kalcifikovane strukture koje se nalaze u stromi i limfnim sudovima tumora. Papilarni karcinom metastazira limfogeno u suprotni lobus štitaste žlezde i u limfne žlezde vrata. Prognoza je, posle totalne tireoidektomije i primene dodatne terapije, odlična tako da bolesnici preživljavaju decenijama (4). *Folikularni karcinom štitaste žlezde* je dobro diferentovan tumor porekla folikularnih ćelija štitaste žlezde. Javlja se tri puta češće kod žena sa najvećom učestalošću u IV deceniji života. Obično se vidi kao solitarni inkapsuliran nodus koji je na preseku homogene građe. Histološki se nalaze sitni folikuli sa malo koloida obloženi sa folikularnim ćelijama, koje uvek imaju tamna jedra i malo mitoza (5). Kriterijumi za postavljanje dijagnoze folikularnog karcinoma štitaste žlezde su raslojavanje kapsule, invazija kapsule tumorskim ćelijama i tumorske tromboze u krvnim sudovima kapsule (6). Prognoza je odlična posle hirurške intervencije i primene dodatne terapije. Bolesnici preživljavaju decenijama. Histološki podtip folikularnog karcinoma štitaste žlezde je Hurthle cell carcinoma - karcinom oksifilnih ćelija, koji je građen od velikih poligonalnih ćelija sa obilnom eozinofilnom citoplazmom i tamnim jedrima sa dosta mitoza. Predstavlja nešto agresivniju malignu proliferaciju od klasičnog folikularnog karcinoma štitaste žlezde (7). *Medularni karcinom štitaste žlezde* spada u srednje diferentovane tumore štitaste

žlezde. Nastaje od parafolikularnih - C ćelija koje proizvode kalcitonin i utiču na metabolizam kalcijuma u organizmu. To je pravi tumor sivobeličaste boje čvrste konzistencije nejasno ograničen od okolnog tkiva. Javlja se tri puta češće kod žena nego kod muškaraca sa najvećom učestalošću u V deceniji života. Histološki tumor je građen od plaža malignih ćelija koje su sitne, okrugle, sa eozinofilnom citoplazmom, tamnim jedrima i umerenim brojem mitozama (8), (9). Između malignih ćelija nalazi se homogena acelularna eozinofilna hijalina stroma tumora. Metastazira limfogeno i hematogeno. Pet godina posle postavljanja dijagnoze preživi 40–60% obolelih. Deset posto medularnih karcinoma štitaste žlezde nalazi se u sklopu MEN II. Tada se javlja u II deceniji života zajedno sa feohromocitomom. *Anaplastični karcinom štitaste žlezde* spada u slabo diferencijovane tumore porekla folikularnih ćelija. Nastaje sa identičnom učestalošću kod osoba oba pola najčešće u VII deceniji života. To je brzorastući tumor koji zahvata kožu i okolne strukture vrata, nekrotične i daje hematogene i limfogene metastaze (10). Tumor je građen od vretenastih i anaplastičnih poligonarnih hiperhromatičnih ćelija sa mnoštvom mitozama (11). Prognoza je loša jer uvek dovodi do smrti u periodu od 2 do 6 meseci od vremena postavljanja dijagnoze.

### **Materijal i metod rada**

U radu su prikazane dileme koje se javljaju u toku postavljanja patohistološke dijagnoze karcinoma štitaste žlezde na materijalu hirurškog odeljenja Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Biopsije ex tempore rađene su u laboratoriji Instituta za endokrinologiju.

### **Rezultati rada**

Dileme koje se javljaju u toku postavljanja patohistološke dijagnoze karcinoma štitaste žlezde su mnogobrojne. Makroskopski promene su solitarni nodusi koji su jasno inkapsulirani, nejasno ograničeni tumori ili polinodozne promene u štitastoj žlezdi.

Nedoumice kod postavljanja dijagnoze papilarnog karcinoma štitaste žlezde nastaju kod okultnih karcinoma promera do 3 mm. S obzirom da trećina normalne populacije ima sitne fokuse papilarnog karcinoma koji se nikada neće ispoljiti kao klinički manifestni tumor štitaste žlezde, promenu treba tretirati kao uzgredni nalaz, a odluku o vrsti operacije prepustiti hirurgu. Hiperplastične papile, koje se nalaze kod koloidne cistične strume, koloidnog adenoma i Gravesove bolesti, mogu da liče na papilarne formacije kod papilarnog karcinoma štitaste žlezde; ali imaju oskudnu fibrovaskularnu stromu u centralnom delu, a prekrivene su folikularnim ćelijama koje imaju tamna jedra. Nikada ne remete osnovnu strukturu štitaste žlezde jer prominiraju ka lumenu šupljine. Kod solidne histološke forme papilarnog karcinoma

gde nema papila, nalaz peščanih tela i hipohromnih jedara ukazuje na papilarni karcinom štitaste žlezde. Folikularni podtip papilarnog karcinoma koji ima folikularne strukture se dijagnostikuje na osnovu folikularnih ćelija sa hipohromnim jedrima koje oblažu folikule. Dijagnoza papilarnog karcinoma štitaste žlezde postavlja se kada se u nodusu sa jasnom koloidnom građom nalaze polja ćelija sa hipohromnim jedrima i onda kada nema jasnih papilarnih formacija. Kod folikularnih karcinoma štitaste žlezde najveća je dilema kada postoji diskretna invazija vezivne kapsule oko tumora. Ponekad kao raslojavanje kapsule izgleda pasivno utiskivanje sitnih folikula u unutrašnju stranu kapsule ka tumoru. Jasna invazija kapsule dijagnostikuje se ako postoji kontinuirana vezivna traka između tumora i mesta prodora malignih ćelija. Tumorske tromboze u krvnim sudovima, kapsule su jasne, ako oko tumorskih ćelija u krvnom sudu postoje endotelne ćelije i eritrociti. Dilema oko postavljanja dijagnoze karcinoma oksifilnih ćelija obično nema jer su ćelije izrazito eozinofilne. Problem nastaje kada u benignoj promeni štitaste žlezde postoje oksifilne ćelije koje predstavljaju čest nalaz. Na osnovu grupe oksifilnih ćelija, koje se nalaze rasute u benignoj proliferaciji, ne može da se postavi dijagnoza oksifilnog karcinoma. Anaplastični karcinomi štitaste žlezde uobičajeno imaju jasne kliničke simptome ali dilema može nastati ako se u velikim delovima tumora nalaze ostaci papilarnog ili folikularnog karcinoma čijom je dediferencijacijom nastao anaplastični karcinom. Nalaz džinovskih i vretenastih ćelija sa mnoštvom mitozama kao i polja nekroze oko kojih se u vidu palisada raspoređuju maligne ćelije, ukazuje na anaplastični karcinom štitaste žlezde. Prisustvo anaplastičnih ćelija u poljima tumora nižeg stepena maligniteta uvek ukazuje na dijagnozu anaplastičnog karcinoma jer će takvi tumori pokazivati izrazito agresivno biološko ponašanje. Medularni karcinom štitaste žlezde ne predstavlja dilemu za patologa pod uslovom da se vidi klasična histološka forma sa dosta amiloida u stromi i ako su tumorske ćelije okrugle sa tamnim jedrima i eozinofilnom citoplazmom. Međutim, medularni karcinom pokazuje varijacije u histološkoj strukturi tako da mogu da se nađu folikuli, papilarne formacije i solidna polja, a količina amiloida može biti oskudna. Ponekad se nalazi anaplastična transformacija medularnog karcinoma sa mnoštvom mitozama. Patohistološka dijagnoza medularnog karcinoma štitaste žlezde se postavlja na osnovu opšte slike tumora i izgleda pojedinačnih ćelija koje su u osnovi male, okruglog oblika, eozinofilne citoplazme sa tamnim okruglim jedrima.

## Diskusija

Postavljanje tačne patohistološke dijagnoze karcinoma štitaste žlezde zahteva poznavanje kliničkog nalaza, analizu makroskopskog izgleda preparata i prepoznavanje svih pametara koji odgovaraju pojedinim histološkim tipovima tumora. Patohistološka dijagnoza sa jasnim određivanjem histološkog tipa karcinoma određuje vrstu hirurške intervencije.

## Zaključak

Dileme u dijagnostikovanju papilarnog karcinoma nastaju kod okultnih karcinoma, hiperplastičnih benignih papila i karcinoma sa solidnim poljima. Osnovni kriterijum za postavljanje dijagnoze su hipohromna jedra. Kod folikularnih karcinoma diskretna invazija kapsule može biti zamenjena sa utiskivanjem folikularnih ćelija u kapsulu kod benigne promene. Dijagnoza anaplastičnog karcinoma štitaste žlezde je uglavnom bez velikih dilema, osim ako postoje velika polja prethodno dobro diferentovane neoplazme. Nalaz džinovskih i vretenastih ćelija rešava problem dijagnoze anaplastičnog karcinoma štitaste žlezde. Najveći dijagnostički problem, sa mnogo nedoumica, nastaje kod medularnog karcinoma štitaste žlezde ako postoje retki histološki podtipovi i malo amiloida u stromi. Tada samo opšti utisak, izgled malignih ćelija i sitem eliminacije ostalih karcinoma štitaste žlezde pomaže u postavljanju dijagnoze medularnog karcinoma štitaste žlezde.

## Literatura

1. Li Volsi V. A.: Papillaryneoplasm of the Thyroid: Pathologic and prognostic features. *Am J. Clin. Pathol.*1992; 97:426-34.
2. Miki H., Oshima K., Inove H., et al.: Diagnosis and surgical treatment of small papillary carcinomas of the thyroid gland. *J. Surg. Oncol.* 1993., 54 :78 –81.
3. Mizukami Y., Michigishi T., Nonomura A., Nochuchi M., Nakamura H.: Thyroid carcinoma: clinical , pathologic corelations. *Crit., Rev. Oncol. Hematol.* 1995.; 18 : 67 –102.
4. Sobrinho-Simoes M., Soares A. P. Rocha A. S., Fonseca E., Papotti M., Komminoth P., and Bussolati G.: Divergent diferentiation in thyroid tumors. *Rev. Esp. Pathol.*1999; 32 (3): 468 –9.
5. Jorda M., Gonzales-Compora R., Mora J., Herrero-Zapatero A., Otal C., Gavera H.:Prognostic factors in follicular carcinoma od the thyroid. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1993;117:631-5.
6. Gonzales R., Fuentes E., Hevis A., Otal C., Villar R. J. L. Galera D. H.: Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland: report of two cases of follicular cell thyroid carcinoma with hylinizing trabecular pattern *Ultrastruct. Pathol.*1998 ; 22 (1):39 –46.
7. Lazzi S., Spina D., Als C., Tosi P., Muzzucchelli L., Kraft R., Laissve J. A., Cottier H.: Oncoticic ( Hurthle cll ) tumors of the thyroid: distinct growt patterns compared wit clinicopathological features. *Thyroid.* 1999; 9 (2) :97-103.

8. Hassoun A. A., Hay I. D., Goellner J.R., Zimmerman D.: Insular thyroid carcinoma in adolescents: A potentially lethal endocrine malignancy. *Cancer* 1997;79 (5):1044-8.
9. Modigliani E., Franc B., Niccoli-sire P.: Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. *Baillieres. Best. Practic. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*2000; 14 (4):631-49.
10. IO. Tan R. K., Finley R. K. 3<sup>rd</sup>, Driscoll D., Bakamsian V., Hisks W. L. Jr. Shedd D.P.: Anaplastic carcinoma of the thyroid a 24 year experience, *Head Neck* 1995; 17 (1): 41-7; Discussion 47-8.
11. Lo. C., Y., Lam K.Y., Wan K.Y.: Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am. J. Surg.*1999; 177 (4): 337-9.