

Svetislav Tatić<sup>1</sup>, Marija Havelka-Đuković, Duško Dunderović

## MOGUĆNOSTI CITOLOGIJE U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI TIROIDNOG NODUSA

**Sažetak:** Aspiraciona biopsija tankom iglom (FNAB) ima značajnu ulogu u evaluaciji tiroidnog nodusa i selekciji bolesnika za hirurško lečenje, ali je treba razmatrati uporedo sa kliničkim, ultrazvučnim, radionuklidnim i radiografskim nalazom. Citološki nalazi se mogu klasifikovati kao: nereprezentativni, suspekti, benigni i maligni ili u 8 dijagnostičkih kategorija: benigni koloidni nodus, cistične lezije, tiroiditisi, celularna mikrofolikularna lezija, Hurthle-cell lezija, primarni maligni tumor, druge lezije i nedijagnostička kategorija.

FNAB je uspešna u dijagnostici benignih cističnih lezija štitaste žlezde, Hashimoto tiroiditisa, anaplastičnog i papilarnog tiroidnog karcinoma, a manje kod medularnog karcinoma, limfoma i metastaza u štitastoj žlezdi.

Folikularni karcinom, kao i Hurthle-cell tiroidni karcinom, citološki se ne mogu razlikovati od folikularnog, odnosno Hurthle-cell adenoma štitaste žlezde.

Imunocitohemija može dati doprinos preciznijoj dijagnozi tumora tirocitolnog porekla, najviše upotrebom galektina-3, citokeratina 19 i HBME-1, a medularnog karcinoma bojenjem na kalcitonin.

**Ključne reči:** tiroidni nodus, citologija, imunocitohemija

**Abstract:** Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) plays an important role in the evaluation of thyroid nodules and the selection of patients for surgical treatment. It is complementary with clinical, ultrasonographical, radionuclid and radiographic investigations in the assesment of true nature of thyroid nodule.

Cytological findings can be classified as non-representative, suspicious, benign or malignant or into 8 diagnostic categories: benign colloid nodules, cystis lesions, different types of thyroiditis, cellular microfollicular

<sup>1</sup> Institut za patologiju, Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Beograd; e-mail: static@med.bg.ac.rs

lesions, Hurthle-cell lesions, primary malignant tumors, other lesions and the non-diagnostic category.

FNAB is successful in the diagnosis of benign cystic thyroid lesions, Hashimoto thyroiditis, anaplastic and papillary thyroid carcinoma, while it is less precise in the diagnosis of medullary carcinoma, lymphoma and secondary thyroid tumors.

Follicular, as well as, Hurthle-cell thyroid carcinoma cannot be cytologically differentiated from follicular and Hurthle-cell adenoma of the thyroid gland.

Immunocytochemistry may facilitate the diagnosis of thyroid tumors with follicular origin, applying galectin-3, cytokeratin 19 and HBME-1, whereas medullary thyroid carcinoma is typically proved with calcitonin immunostaining.

**Key words:** thyroid nodule, cytology, immunocytochemistry

Solitarni tiroidni nodus je klinički pojam kojim se označava izolovani palpabilni čvor u štitastoj žlezdi, pri čemu je preostalo tkivo štitaste žlezde normalno ili difuzno uvećano.<sup>1</sup>

Učestalost tiroidne nodozne bolesti je sve veća. Rasprostranjena upotreba ultrazvuka u otkrivanju promena na vratnim organima, naročito krvnim sudovima, dovelo je do višestrukog porasta slučajno nađenih nodusa u štitastoj žlezdi.<sup>2</sup> S obzirom na to da u oko 10–15% tiroidnih nodusa postoji karcinom smatra se da sve noduse veće od 1-1,5 cm treba detaljno ispitati.

Aspiraciona biopsija tankom iglom (fine needle aspiration biopsy – FNAB) nodusa u štitastoj žlezdi predstavlja opšteprihvaćen i koristan dijagnostički postupak, koji ima izuzetnu vrednost u evaluaciji tiroidnih nodusa i selekciji bolesnika za hirurško lečenje.<sup>1,2,3</sup> Do prave dijagnoze dolazi se uzimanjem u razmatranje brojnih relevantnih elemenata kliničke slike, laboratorijskih nalaza, ultrasonografije, scintigrafije i citološkog nalaza.

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.<sup>4</sup> Ako je sumnjiva promena u štitastoj žlezdi mala ili duboko smeštena biopsiju treba raditi pod kontrolom ultrazvuka.<sup>5</sup>

Broj preparata zavisi od veličine nodusa, ali je minimum 2 preparata po jednom nodusu.

Materijal dobijen punkcijom (FNAB) razmazuje se na pločici, suši i boji. U praksi se primenjuje nekoliko metoda bojenja: hematoksilin-eozin (HE), Papanicolau, May-Grünwald-Giemsa i Diff-Quik<sup>6</sup>. Na osnovu razmaza moguće je postaviti dijagnozu u 80–85% slučajeva, a u preostalim slučajevima biopsiju treba ponoviti.<sup>1</sup>

Analizu citoloških preparata često ometa obilna količina krvi, nedovoljno ćelija, kao i grupisanje ćelija u više slojeva, u vidu mikrobiopsije, nepodobne za citopatološku evaluaciju.<sup>7</sup> Najpovoljnije je da citološki preparat sadrži bar 8 grupa sa po najmanje 8 ćelija.

Citološke dijagnoze se mogu klasifikovati na više načina, najčešće podelom na 4 grupe ili preciznije u 8 dijagnostičkih kategorija.

Podela na 4 grupe podrazumeva:

1. neodgovarajući uzorak;
2. sumnjivi uzorak (obično se radi o folikularnoj ili oksifilnoj leziji ili atipičnim ćelijama, koje su sugestivne za malignitet);
3. „benigni“ uzorak, koji obuhvata koloidnu nodoznu strumu, cistične lezije i tiroiditise;
4. maligni uzorak koji pokazuje citološke osobenosti maligniteta, sa očekivanjem da se citopatolog izjasni o histotipu tiroidnog karcinoma<sup>8</sup>.

Citološki nalazi se mogu klasifikovati u 8 dijagnostičkih kategorija: benigni koloidni nodus, cistične lezije, tiroiditisi, celularna mikrofolikularna lezija, Hürthle-cell lezija, primarni maligni tumor, druge lezije i nedijagnostička kategorija.<sup>9</sup>

### ***BENIGNI KOLOIDNI NODUS***

Ova kategorija obuhvata solitarni koloidni nodus, dominantan nodus u okviru polinodozne strume štitaste žlezde i makrofolikularni adenom<sup>9</sup>. Citološka dijagnoza strume, odnosno koloidnog adenoma, postavlja se u prisustvu difuzno distribuiranog koloida, koji ponekad ima izgled mozaika i pojedinačnih i grupisanih folikulskih ćelija sa centralno postavljenim okruglim, tamnim jedrom, bez znakova atipije. Punktati dobijeni iz strume sa regresivnim promenama, najčešće fokusima krvavljenja, pored opisanih elemenata, imaju u manjoj ili većoj meri prisutne i makrofage sa hemosiderinom u citoplazmi.<sup>9</sup>

### ***CISTIČNE LEZIJE***

U ovoj grupi se najčešće nalaze benigni koloidni nodusi, a retko neoplazme, među njima najviše papilarni karcinom štitaste žlezde. Punktatom dominiraju pojedinačni i grupisani makrofagi sa obilnom penastom citoplazmom i/ili granulama hemosiderina u citoplazmi, na terenu velike količine inaktivnog i pretežno koagulisanog koloida. Benignu cističnu leziju odlikuju pravilne folikulske ćelije, dok se kod papilarnog karcinoma uočavaju folikulske ćelije sa hipohromnim jedrom.<sup>3,9</sup>

### ***TIROIDITISI***

U svakodnevnoj praksi najčešće se dijagnostikuje Hashimotov tiroiditis. Ova dijagnoza postavlja se na obično bogatije celularnom punktatu, koji sadrži manju količinu koloida i grupisane pravilne, i češće oksifilno transformisane, folikulske ćelije,

sa obilnom eozinofilnom citoplazmom i umereno izraženim znacima atipije, zatim brojnim disperznim limfoidnim elementima i obiljem crtastog ćelijskog debrisa.<sup>10</sup>

### ***CELULARNA MIKROFOLIKULARNA LEZIJA***

Ova kategorija obuhvata mikrofolikularni adenom, folikularni karcinom niskog stepena maligniteta i hiperplastične mikrofolikularne lezije u polinodoznoj strumi i Hashimotovom tiroiditisu.

Citološko razlikovanje folikularnog adenoma od folikularnog karcinoma štitaste žlezde, uprkos brojnim pokušajima definisanja uz pomoć imunohistohemije, i dalje nije moguće. Hipercelularni punktati sa nepravilnim manjim i većim grupama tirocita, koji obično pokazuju bar minimalne znake anizomorfizma najbolje je okarakteristati kao „folikularnu leziju”. Posle hirurške intervencije i detaljnog histološkog pregleda većeg broja isečaka moguće je dati definitivnu dijagnozu. Glavni imunohistohemijski markeri za ovu dijagnozu mogu biti galektin-3 i HBME-1.<sup>11</sup>

### ***HÜRTHLE-CELL LEZIJA***

Oksifilna lezija štitaste žlezde obuhvata Hürthle-cell adenom, Hürthle-cell karcinom i hiperplastične Hürthle-cell noduse u Hashimotovom tiroiditisu i polinodoznoj strumi. Punktati se karakterišu krupnim, poligonalnim ćelijama sa obilnom granularanom citoplazmom i uvećanim, centralno ili ekscentrično postavljenim jedrom, sa vidljivim jedarcetom. Česti su i dvojedarni ćelijski oblici.<sup>12</sup>

Diferencijalna dijagnoza između oksifilne lezije i Hashimotovog tiroiditisa može biti teška, posebno ako u razmazu dominiraju rupe oksifilnih ćelija, a nema mnogo limfocita i crtastog ćelijskog debrisa, karakterističnog za Hashimotov tiroiditis.<sup>10</sup> Najkorisniji imunohistohemijski markeri su galektin-3 i citokeratin-19.<sup>11</sup>

### ***PRIMARNI MALIGNI TUMOR***

Ova dijagnoza podrazumeva papilarni karcinom, mikrofolikularni karcinom visokog stepena maligniteta, insularni karcinom, medularni karcinom, anaplastični karcinom štitaste žlezde i limfom.

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, hipohromna jedra vide se na razmazima obojenim HE ili Papanicolau metodom.<sup>3</sup> Često su prisutne i intranuklearne citoplazmatske inkluzije i nuklearni useci.

Anaplastični karcinom štitaste žlezde nastaje *de novo* ili anaplastičnom transformacijom preegzistirajućeg papilarnog ili folikularnog karcinoma štitaste žlezde. Razmazi pokazuju obilje krvi, nekrotičnog debrisa, mnoštvo neutrofila i naglašeno atipične epitelne ćelije varijabilnog oblika, sa visokim nukleocitoplazmatskim indeksom i učestalim i aberantnim mitozama. Dominiraju poligonalne, vretenaste i džinovske ćelije.<sup>13</sup>

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 okruglastih i izduženih. Količina amiloida varira.<sup>3,13</sup> Za potvrdu medularnog karcinoma korisno je bojenje na kalcitonin, tehnikom imunoperoksidaze.

Limfomi štitaste žlezde su uglavnom non-Hodgkin limfomi, porekla B-limfocita. Skoro uvek su udruženi sa Hashimotovim tiroiditisom, pa je razlikovanje ovih entiteta problem u praksi. Citološki, kod limfoma se obično zapaža monotona limfoidna populacija sa prisutnim mitozama i veoma retke folikulske ćelije.<sup>14</sup>

## **DRUGE LEZIJE**

U ovoj grupi se nalaze Gravesova bolest i metastatski karcinom štitaste žlezde. Kod Gravesove bolesti se citološki obično uočava tzv. „hiperaktivni” koloid sa brojnim grupama lako povećanih tirocita koji mogu pokazivati umereno izražene elemente anizomorfizma.

U štitastoj žlezdi se najčešće javljaju metastaze karcinoma bubrega, zatim pluća, dojke, jednjaka i malignog melanoma.<sup>15</sup> Citološka identifikacija porekla tumora je pouzdanija ako korelira sa kliničkim podacima i ako razmaz sadrži karakteristične ćelije primarnog tumora (npr. ćelije sa izrazito svetlom citoplazmom kod renal-cell karcinoma ili prisustvo sluzi u ćelijama adenokarcinoma).

## **DOPRINOS IMUNOHISTOHEMIJE**

Sve tiroidne nodozne lezije folikularnog porekla, kako benigne, tako i maligne, eksprimiraju tiroglobulin i TTF-1 (Thyroid transcription factor). Ovaj imunopanel je od pomoći u diferenciranju primarnog i sekundarnog tumora štitaste žlezde.

Medularni tiroidni karcinom se može dijagnostikovati imunobojenjem na kalcitonin, pan-neuroendokrine markere (hromogranin i sinaptofizin), monoklonalni CEA (karcinoembrionalni antigen) i TTF-1.

Prihvatljivu senzitivnost i specifičnost pri diferencijaciji papilarnog tiroidnog karcinoma od drugih lezija folikularnog porekla pokazuju citokeratin-19, HBME-1 i galektin-3.<sup>16</sup>

Najnovija istraživanja u ovoj oblasti obuhvataju ispitivanja rearanžmana RET gena, poznatog kao RET/PTC i BRAF mutacija u papilarnom tiroidnom karcinomu, kao i DNA „microarray“ analizu za razlikovanje većine benignih i malignih tiroidnih lezija.<sup>16</sup>

## **Literatura**

- Janković R., Hirurgija tiroidne i paratiroidnih žlezda, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2001.
- Hegedus L., Clinical practice. The thyroid nodule, *N Engl J Med* 2004; 351: 1764–71.
- Oertel Y., Fine-needle aspiration of the thyroid: a pathologist's perspective, *J Clin Pathol* 2008; 61 (7): 785–6.
- Menendez Torre, E. Pineda Arribas J, Martinez de Esteban JP, Lopez Carballo MT, de Miguel C, Salvador P., Value of repeated fine needle aspiration cytology in patients with nodular goiter, *Acta Cytol.* 2007; 51(6): 850–2.
- 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.
- 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.
- MacCaffrey TV., Evaluation of the thyroid nodule, *Cancer Control* 2000; 7: 223–8.
- Trbojević B., Tiroidna žlezda, patofiziološke osnove i klinički pristup, 2. izdanje, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998.
- Nguyen GK, Lee MW, Ginsberg J, Wragg T, Bilodeau D., Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview, *CytoJournal* 2005, 2: 12.
- Nguyen GK, Ginsberg J, Crockford PM, Villanueva RR., Hashimoto's disease. Needle aspiration cytology: diagnostic accuracy and pitfalls, *Diagn Cytopathol* 1997, 16: 531–6.
- Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos A P, Orlandi F, Papotti M., Characterization of thyroid „follicular neoplasms“ in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application, *Endocrine – Related Cancer* 2005; 12: 305–17.
- Fadda G, Rossi ED, Raffaelli M, Mule A, Pontecorvi A, Miraglia A, Lombardi CP, Vecchio FM., Fine-needle aspiration biopsy of thyroid lesions processed by thin-layer cytology: one-year institutional experience with histologic correlation, *Thyroid* 2006; 16(10): 975–81.
- Vorob'ev SL, Zaitseva IV, Matveeva ZS., The informative value of the criteria of cytological diagnostics of tumors of the thyroid gland. *Vestn Khir Im I I Grek* 2007; 166(2):62–4.
- Stewart CJ, Jackson R, Farquharson M, Richamond J., Fine-needle aspiration cytology of extranodal lymphoma, *Diagn Cytopathol* 1998; 19(4): 260–6.
- Chen H, Nicol TL, Udelsman R., Clinically significant, isolated metastatic disease to the thyroid gland, *World J Surg* 1999, 23(2): 177–81.
- Baloch Z W, LiVolsi V., Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 22 (6): 929–39.