

ASPIRACIJA ŠTITASTE ŽLEZDE TANKOM IGLOM U DIJAGNOSTICI TIROIDNOG MALIGNITETA

Božo Trbojević

Sažetak: Rutinska primena aspiracije tankom iglom (FNA) dovela je do značajnih promena u postupku sa tiroidnim nodusom. Moguća je brza identifikacija i odluka o terapiji većine tiroidnih maligniteta i izbegavanje nepotrebnih operacija benignih lezija. Osim toga, FNA olakšava u pripremi operativnog plana tako da smanjuje cenu lečenja.

Uprkos danas vodećoj ulozi FNA u postupku sa tiroidnim nodusom, ograničenja još uvek postoje. Da bi se izbegle i smanjile nedoumice u tumačenju rezultata, svaki centar treba da postigne ekspertski standard u izvođenju punkcije i tumačenju citopatološkog nalaza. U sve većoj meri moguće je korišćenje ultrazvučnog vođenja punkcije, a kod tumačenja sumnjivih nalaza od pomoći su citohemijski markeri i morfometrijske studije.

Cljučne reči: tiroidni nodus, aspiracija tankom iglom

Abstract: Although little doubt exists about the pivotal role of fine-needle aspiration (FNA) biopsy in the preoperative diagnosis of thyroid cancer, each step in the subsequent management gives rise to controversy. Fine needle aspiration cytology has three limitations. Firstly, about 20% of samples are initially unsatisfactory, although repeat sampling increases the likelihood of obtaining adequate samples. Partly cystic or cystic lesions account for 20% of thyroid nodules and often yield insufficient cells for diagnosis. Neither the size of the cyst or the colour of the aspirate is discriminatory. The cyst should be aspirated to dryness but generally recurs. If it does recur surgery should be considered. Secondly, follicular adenomas cannot be distinguished from carcinomas; 15% will be malignant. Cellular follicular lesions are also difficult to classify. Follicular lesions must be regarded as suspicious and management is controversial. Age, clinical features, and discussion with the patient will influence the decision on surgery. Many centres, however, suggest surgical excision of all indeterminate follicular lesions to make a definitive histological diagnosis. Finally, although most nodules are labelled as benign a major concern is the number of false negatives—missed carcinomas. Follow up of those labelled as benign on previous fine needle aspiration cytology showed 1% to be malignant. Routine follow up fine needle aspiration cytology is not indicated, and clinical assessment at 12 months, with discharge of those without worrying clinical features, is reasonable. The optimum diagnostic strategy for the euthyroid patient with nodular thyroid disease is still a matter for debate. There is agreement, however, that fine needle aspiration cytology and a first line test of thyroid function are cornerstones of investigation.

Key words: Thyroid Nodular Disease, Fine-Needle Aspiration.

Institut za endokrinologiju, Beograd, dr Subotića 13
Tel. 011/361-6317
e-mail: btrbojev@EUnet.yu

Uvod

Pošto mnogi klinički nalazi u solitarnom nodusu ne razdvajaju benigni od malignog procesa, potrebne su efikasnije metode za selekciju bolesnika koji treba da se leče hirurškim putem. Pre uvođenja FNA radila se lobektomija ili otvorena biopsija žlezde. Niska incidenca kancera u solitarnim nodusima učinila je da ove procedure postanu manje privlačne kada su uvedene bezbednije i neinvazivnije tehnike. Na taj način bi se redukovao broj ili obim operacija. Radionuklidni sken i ultrazvuk tiroidne žlezde pokazali su se kao neefikasni kao početni postupak u ispitivanju tiroidnih nodusa. Pošto FNA obezbeđuje citološko ispitivanje tiroidnih nodusa i stvara uslove za racionalniju selekciju bolesnika za različite oblike terapije, danas evaluacija bolesnika sa tiroidnim nodusom počinje sa FNA¹.

Izgleda da je pravilnije proceduru označiti nazivom *aspiracija* pre nego aspiracijska biopsija² (zbog koje nastaje nepotrebna zabuna sa biopsijom uz korišćenje široke igle). Biopsija tiroidne žlezde širokom iglom manje je opravdana i znatno je više traumatična od FNA, tako da se retko primenjuje. Kontraindikacije za FNA su minimalne. Aspiracija čvora manjeg od 1 cm u prečniku zbog čega ne može biti dovoljno precizno pogođen, ili se nalazi na mestu da je rizik od povrede veći, nije preporučljiva. Poznati poremećaji koagulacije kod bolesnika razlog su za parcijalnu lobektomiju gde je hemostaza lakša za kontrolu. Retko je izrazita anksioznost razlog za odustajanje od intervencije.

Tehnika

Uspех FNA zavisi od **dobrog uzorka** dobijenog *veštom* tehnikom. Mikroskopski pregled aspirisanog materijala procenjuje vrednost uzorka za rutinsku citološku dijagnozu i može se doneti odluka da li je potrebno uzeti još materijala za specijalne tehnike (bojenje imunoperoksidazom, protočnu citometriju, ćelijske markere ili elektronsku mikroskopiju).

FNA nema vrednost ako lekar koji je obavlja nije obučen da je perfektно obavi. Pogrešna tehnika će dati nedovoljan uzorak ili neadekvatnu interpretaciju oskudnog materijala.

Tehnika je izvanredno jednostavna. Oprema za obavljanje aspiracije je skromna i jeftina.

Neophodno je imati:

1. Držač šprica.
2. Plastični špric za jednokratnu upotrebu.
3. Igle za jednokratnu upotrebu, № 22, 2.5 ili 3 cm dužine.
4. Pokrovno staklo za pravljenje razmaza.
5. Rukavice; danas se insistira na njihovoj upotrebi zbog oboljenja koja se prenose krvlju. Ako je lezija mala i teško palpabilna, postupak se obavlja bez rukavica.

Između aspiracija vrat pritisnuti dovoljno dugo da bi se izbeglo krvarenje.

Pošto se koža očisti pamučnom vatom natopljenom alkoholom, osuši se sterilnom gazom da bi se izbegao neprijatan osećaj koji alkohol izaziva u kontaktu sa oštećenom kožom na mestu ulaska igle. Pacijent se postavlja u komforni položaj, bilo da sedi ili leži; osoba koja obavlja intervenciju takođe treba da bude u komfornom položaju. Bolesniku se savetuje da guta nekoliko puta pre intervencije. Nije potrebno da se od bolesnika zahteva da izbegava gutanje u vreme obavljanja intervencije; često takva molba izaziva neodoljivu želju bolesnika da proguta.

Većina opisa predlaže primenu pune sukcije kada igla penetrira leziju. Ovakav postupak nije obavezan. Kada se uđe u leziju, potrebno je isprekidanim, kratkim pokretima gore – dole (ako leži), odnosno napred - nazad (ako sedi) pomerati iglu **bez ikakve sukcije**. Ne treba primeniti bočne pokrete igle niti usmeravati iglu u više pravaca iz jednog mesta uboda da bi se izbegla nepotrebna maceracija i krvavljenje u tkivu. Ako se primeti svetla crvena krv na zvonu igle, postupak odmah prekinuti i iglu izvući jednim pokretom. Ako nema vidljive promene u zvonu igle, postepeno primeniti sukciju. Klip šprica treba osloboditi pre nego što se igla izvuče.

U toku intervencije treba pažljivo osmatrati lice bolesnika. Ako se pojavi bilo kakva grimasa ili znak nelagodnosti, bolesniku objasniti da je intervencija pred završetkom. U slučaju da bolesnik hoće da proguta odmah osloboditi klip i izvući iglu. Nekada bolesnik proguta bez prethodne opomene. Tada treba pratiti pokret gutanja, opustiti klip i izvući iglu najbrže moguće. Ako se prođe u traheju (nema više otpora povlačenju klipa i pojavljuje se nadražajni kašalj) izvući iglu i napraviti razmaz; posle toga ponoviti aspiraciju.

Jednostavne mere opreza su postavljanje bolesnika u sedeći položaj između aspiracija (da bi se poboljšala venska drenaža) i primena pritiska na mestu punkcije da bi se sprečila pojava hematoma. Ako bolesnik neće da se uspravi ili se oseća nesigurnim treba ga ostaviti u ležećem položaju. Kada je pritisak na mesto aspiracije neprijatan, treba staviti kocku leda u plastičnoj kesici i hematoma se neće pojaviti.

Iako tehnika nije komplikovana, često se nalaze neadekvatni uzorci u aspiratima koje su obavili lekari svih profila i svih stepena obučenosti. Najčešći razlog je ekscesivna i nagla sukcija; treba zapamtiti da ovaj postupak zahteva pažnju, strpljenje i iskustvo.

Smatra se da je uzorak dobar ako se nađe najmanje 6 nizova sa najmanje po 20 ćelija. Obično se obavljaju po tri aspiracije jednog nodusa sa 3 do 4 razmaza iz jednog aspirata. Ukupno se dobija 9 do 12 razmaza od jednog bolesnika³. Citološki izveštaj treba prvo da kvalifikuje kvalitet uzorka. Ako nije dobar, dalje ispitivanje je suvišno. Kod dobrog uzroka, izveštaj treba da označi sumnjiv, pozitivan ili negativan nalaz. Zaključak treba da je dovoljno opisan. Sumnjiv nalaz odnosi se na adekvatan uzorak gde postoji mogućnost ali ne i sigurna slika malignih ćelija.

Dijagnoze koje se obično postavljaju ili potvrđuju FNA su⁴:

- Koloidna cista
- Adenomski čvor

- Hemoragijska cista
- Hashimoto tiroiditis
- Granulomatozni tiroiditis
- Papilarni karcinom
- Neoplazma folikularnih ćelija
- Medularni karcinom
- Anaplastični karcinom
- Limfom

Neki autori preporučuju bojenje po Papanikolaou, ali je dovoljno i bojenje hematološkim tehnikama.

Indikacije

Osnovna indikacija za FNA je preoperativna selekcija tiroidnih nodusa. Pošto su nodusi veoma česti u opštoj populaciji, postavlja se pitanje da li su svi indikovani za ispitivanje primenom FNA?

Palpabilni nodusi

Palpabilni tiroidni nodusi nalaze se u oko 5% stanovnika u oblastima sa dovoljnim snabdevanjem jodom. U endemskim područjima i oblastima sa nedovoljnim unosom joda oni su dva do tri puta češći. Maligni nodusi se nalaze u 4 do 8% od svih nodusa u jod suficitnim i u 2 do 3% stanovnika u jod-deficitnim područjima⁵. Nekada se mislilo da su cistične promene ili polinodozna struma manje rizične za malignu prirodu ali se danas zna da je rizik od maligniteta isti i u ovim promenama. Smatra se da uzorak aspiracije treba uzeti iz svih palpabilnih promena da bi se hirurгу uputio samo mali broj osoba sa malignitetom i smanjili veliki troškovi i morbiditet operacije. Iako je tiroidni malignitet koji se javi kao diskretan nodus obično bolest indolentnog toka, on je ipak smrtna bolest i mora da se što pre dijagnostikuje i leči.

Prema današnjem stavu, FNA je prvi dijagnostički test u svim nodoznim strumama, pre scintigrafije. Autonomni toksični nodusi predstavljaju 5 do 10% svih nodusa i imaju mali maligni potencijal od 0,2 do 0,5%⁶. Maligni funkcijski autonomni nodusi su diferentovani folikularni ili papilarni karcinomi, ali su nekada i agresivni histiotipovi kao što je insularni karcinom. Nekada se u tretmanu bolesnika sa hipertiroidizmom otkrije prisustvo nodusa u inače difuznoj strumi. Ove noduse treba odmah tretirati FNA jer postoje izveštaji o većem učešću i bržem rastu malignih nodusa u difuznoj toksičnoj strumi⁷.

Nepalpabilni nodusi

Rasprostranjenom upotrebom ultrazvuka tiroidni nodusi se otkrivaju sa iznenađujuće visokom učestalošću. Nodusi incidentno otkriveni ultrazvukom mogu biti pojedinačni ili ih ima više u inače normalnoj ili difuzno uvećanoj štitastoj žlezdi^{8,9}.

Nepalpabilni tiroidni nodusi predstavljaju oko 90% svih tiroidnih nodusa i njihova učestalost raste skoro linearno sa godinama. Procenjeno je da se ultrazvukom može otkriti jedan ili više nodusa kod 27% stanovnika neendemskog područja, do 25% kod mladih i preko 42% kod starijih od 50 godina¹⁰. Kod osoba sa jednim palpabilnim nodusom u 20 do 40% slučajeva ultrazvukom može da se nađe jedan ili više nepalpabilnih nodusa.

Nepalpabilni nodusi nisu obavezno mali. Položaj nodusa, debljina potkožnog masnog tkiva, konzistencija nodusa i iskustvo lekara znatno utiču na verovatnoću da se palpacijom otkrije nodozna promena u tiroidnoj žlezdi. Nodusi veći od 2 cm ako su smešteni duboko mogu da izmaknu palpaciju ako se ne sprovede dovoljno pažljivo i iscrpno¹¹. Nodusi od 1,5 cm i više po pravilu su palpabilni ako su smešteni superficijalno. Zbog toga se misli da je opravdano da se svi nepalpirani nodusi od 1,5 cm i više, punktiraju uz asistenciju ultrazvukom (UZFNA). Proporcija malignih incidentaloma manjih od 1.5 cm kreće se od 3 do 6%, slično incidenci u palpabilnih nodusa. Ipak, ovo nije dovoljan razlog da bi se insistiralo na obaveznoj UZFNA jer većina tiroidnih kancera nastaje *de novo*, a ne alteracijom prethodne nodozne promene. Verovatnoća da je mali tiroidni incidentalom po svojoj prirodi kancer sa potencijalom da postane klinički evidentan iznosi oko 0,33%. Prema tome, kanceri manji od 1,5 cm retko postižu agresivno ponašanje. Mali incidentalomi ne treba da se rutinski aspiriraju jer je klinička dobit tako mala da ne opravdava troškove intervencije. Treba ih samo pratiti i aspiracija se preduzima samo ako pokažu kontinuirani porast. Neke ultrazvučne osobine kao što su pojava mikrokalcifikacija ili nejasna granica povećavaju sumnju na malignu prirodu i uzimaju se u obzir kao i anamneza zračenja vrata, genetska predispozicija u nemedularnom kanceru i Gravesova bolest¹². Porodična predispozicija u medularnom karcinomu, nalaz velikih kalcifikacija u nodusu, sumnjivi lokoregionalni limfni nodusi ili pojava bola povećavaju sumnju na medularnu leziju kada svakako treba uraditi UZFNA i promena manjih od 1 cm.

Nenodozno tiroidno uvećanje

Nekada se FNA primenjuje u ispitivanju prirode strume u kojoj nema definisanih nodoznih promena. Limfom ili anaplastični karcinom štitaste žlezde predstavljaju 3 odnosno 10% svih tiroidnih maligniteta. Oba se ispoljavaju kao masa na vratu koja brzo raste, ispunjava tiroidnu ložu i širi se izvan nje. U tim okolnostima punkcija obezbeđuje brzu dijagnozu koja je od ključnog značaja za terapijski pristup. Difuzni sklerotični papilarni karcinom može da dovede do pojave difuznog uvećanja štitaste žlezde ili pojedinačnog lobusa. Kod dece ovaj tumor može da imitira hronični tiroiditis. Zbog toga je FNA korisna u potvrdi limfocitnih hroničnih tiroiditisa i za njihovo razlikovanje od malignih lezija¹³.

Ispitivanje vratnih limfnih čvorova

Uvećani lokoregionalni limfni čvorovi imaju klinički značaj za dijagnozu metastaza tirodnog kancera kod više grupa bolesnika: kod malih primarnih tumora, ispod 1 cm prečnika, ako postoji teškoća u aspiraciji nodusa u tiroidnoj žlezdi, kada je malignitet u žlezdi utvrđen i bolesnik očekuje operaciju kao i tokom praćenja operisanih bolesnika¹⁴.

Dijagnozna pouzdanost

Osetljivost, specifičnost i pouzdanost dijagnostične procedure obično se izračunavaju da bi se uporedili rezultati iz različitih studija i da bi se dobili pouzdani klinički stavovi. Pouzdanost FNA se često izračunava na različit način što otežava poređenje rezultata iz različitih studija.

Nedijagnostične aspiracije nisu obuhvaćene kalkulacijama i kreću se od 7% do preko 25% zavisno od kriterijuma uzetih za ocenu vrednosti aspirata. Kada se koriste stroži kriterijumi, raste pouzdanost ali se dijagnoza dobija u 75% ili manje uzoraka. Drugi problem je kako oceniti sumnjivi nodus. Mnogi autori smatraju da treba operisati sve sumnjive noduse i svrstati ih u pozitivnu grupu zajedno sa malignim nodusima. Sa kliničkog stanovišta, ovakav postupak je nepraktičan jer je grupa sumnjivih nodusa heterogena i u njoj je opasnost od kancera značajno različita, od 10 do 80%! S druge strane, smatrati sumnjive noduse negativnim je još veća greška jer se mnogi od njih moraju da operišu. Neki autori obračunavaju pouzdanost FNA pošto isključe nedijagnostične i sumnjive noduse. Ovaj postupak povećava vrednost FNA, ali je ograničava na do 65% ispitanih nodusa.

Drugi problem je tačna procena lažno negativnih nalaza. Oni se mogu proceniti sa sigurnošću tek ako se veliki broj osoba sa negativnim nalazom operiše. U većini studija, lažno negativni nalazi se ocenjuju na malom broju, 10 do 15% osoba koje se operišu iako je nalaz FNA negativan. Obično se bolesnici sa negativnom FNA prate i ako nodus ne raste, smatra se da je benigni. Poređenje lažno negativnih nalaza u različitim studijama je krajnje neizvesno.

Učestalost maligniteta u tiroidnim nodusima kreće se od 2 do 10% i učesće različitih histiotipova je veoma raznoliko u različitim populacijama. Ove razlike utiču na pouzdanost FNA.

Nedavno je objavljena studija koja je obuhvatila 12 ispitivanja i dobijeni su podaci za senzitivnost od 65 do 98% (88%) i specifičnost od 52 do 100% (90.5%). Pozitivna vrednost u predviđanju kretala se od 46 do 100% (98.2%) dok je negativna prediktivna vrednost bila od 83 do 99.5% (97.2%). Dokazano je da pouzdanost FNA može da se poveća primenom ultrazvuka.¹²

Osnovni cilj citološke evaluacije je pozdana ocena opasnosti od maligne promene u nodusu zbog čega će on biti upućen hirurгу. U 70 do 85% slučajeva u dijagnostičnim

uzorcima FNA rezultat je sa visokim stepenom sigurnosti. U tim slučajevima je rezultat FNA odlučujući kod donošenja odluke o daljem postupku. Vrednost FNA u ovom slučaju se odnosi i na planiranje vremena i obima operacije. Kod preostalih od 15 do 30% dijagnoza je manje pouzdana zbog čega nije dovoljna za definitivnu odluku o daljem lečenju.

Postoje četiri mogućnosti za dijagnozu primenom aspiracije tankom iglom¹³:

- Maligna
- Benigna
- Sumnjiva i
- Neadekvatna

Maligne lezije

U ovu grupu spadaju uzorci sa citološkom slikom kojom se sa sigurnošću dokazuje maligni tumor ili metastaza u tiroidnu žlezdu. U oblastima sa normalnim snabdevanjem jodom oko 5% svih nodusa su maligni i 70% od njih su papilarni tiroidni karcinomi (PTC). Metastaze netiroidnih tumora i paratiroidnih tumora su vrlo retke. Zbog veće prevalencije nodusa u jod-deficitnim oblastima prevalenca malignih je manja, 2 do 3% i proporcija papilarnog karcinoma je diskretno manja¹⁵. Kada FNA rezultat otkrije malignu leziju, verovatnoća da se radi o kanceru je ekstremno velika, od 97 do 99% i bolesnika treba odmah slati hirurгу. Prednosti preoperativne dijagnoze maligne prirode nodusa su:

1. U slučaju diferentovanog i medularnog tiroidnog karcinoma se smanjuje čekanje na operaciju, bolje se planira operativni zahvat i smanjuje se potreba za biopsijom *ex tempore* zbog čega se skraćuje vreme operacije i smanjuju troškovi.
2. Kod anaplastičnog karcinoma se skraćuje period čekanja na polivalentnu terapiju i izbegava se operacija kada se ne očekuje pomoć.
3. U limfomu se adekvatno određuje stadijum bolesti i prilagođava terapijski pristup.
4. Kod metastaza u štitastu žlezdu dobija se dijagnoza primarnog ishodišta i izbegava operacija ako nije potrebna.

Lažno pozitivni nalazi

Lažno pozitivni nalazi su retki, od 1 do 3% i najčešće se radi o adenomima¹⁶⁻¹⁹. Tiroidni adenomi, naročito solidne građe, nekada imaju naznačenu pleiomorfizam jedara i atipiju. Hijalini trabekularni adenom tiroidne žlezde nekada se pogrešno dijagnostikuje kao papilarni karcinom u FNA. Dishormonogenezna struma takođe

može pogrešno da se dijagnostikuje kao maligna struma- limfom, Hurthle cell ili papilarni karcinom²⁰⁻²⁴.

Benigna lezija

Dijagnoza benigne lezije postavlja se u oko 75% svih punkcija. Većina su hiperplastične lezije, a oko 10% su hronična zapaljenska stanja²⁵. Deo folikularnih adenoma, naročito sa makrofolikularskom strukturom, mogu se klasifikovati kao benigne lezije. Lezije sa ekstenzivnom cističnom degeneracijom mogu da se označe kao benigne samo ako se dokaže dovoljan broj folikularnih ćelija normalnog izgleda. Nekada se FNA koristi da bi se potvrdila dijagnoza tiroiditisa, naročito Hashimoto tiroiditisa, subakutnog tiroiditisa ili akutnog tiroiditisa. Zapaljenska priroda promena obično je verovatna na osnovu kliničkih znakova. Po pravilu, oni se ne pojavljuju kao diskretne asimptomatske promene već zahvataju najmanje veći deo lobusa. Benigne lezije se obično ne leče operacijom tako da su prednosti utvrđivanja benigne prirode lezije pre operacije izbegavanje nepotrebnog operacijskog morbiditeta i mortaliteta i potvrda tipa benigne lezije (tiroiditis, nodularna hiperplazija, cista i sl.)²⁶.

Lažno negativni nalazi

Maligne lezije nalaze se u 1 do 3% bolesnika koji su dobili benigni nalaz u aspiratu tankom iglom²⁷. Ćelije sa normalnim izgledom mogu da potiču iz neposredne blizine malignog nodusa ili nekada ćelije pleiomorfnog karcinoma ne mogu da se razlikuju od normalnih. Zbog toga može doći do kasne dijagnoze i da bolest dospe u inkurabilni stadijum. Zahvaljujući sporijevoluciji diferentovanog tiroidnog karcinoma, ova ekstremna okolnost je retka.

U cilju izbegavanja lažno negativnih rezultata treba izbegavati postavljanje dijagnoze iz oskudnog materijala, aspirirati iz više područja u nodusu, držati se strogih kriterijuma o kvantitativnoj podobnosti uzorka, oprezno procenjivati naročito cistne lezije, Hurthle cell adenome i limfocitne tiroiditise i ponoviti FNA ako je nodus sumnjiv na kliničkom ili ultrazvučnom pregledu²⁸. U toku praćenja, ponoviti FNA posle godinu dana.

Sumnjive lezije

Nodusi se klasifikuju kao sumnjivi kada ne mogu da se sigurno opredele u grupu malignih ili benignih samo na osnovu citološkog izgleda. Ova grupa predstavlja od 15 do 30% u većini serija i za 10 do 20% ovih lezija kasnije se dokaže da su maligne²⁹⁻³⁴. Znači, operacija bi bila nepotrebna u 80 do 90% ostalih. Najčešći uzrok sumnji je kada citolog ne može da dobro diferentovani karcinom razdvoji od folikularnog ad-

enoma. Drugi uzrok nesigurnoj odluci je papilarni karcinom niskog stepena ekspresije. Hurthle cell lezije nekada mogu da se oglase za hronični tiroiditis³⁵. Sabrano, uzroci za citološku dijagnozu sumnjive lezije mogu biti:

- folikularni adenom;
- hijalinišuća trabekularna adenom;
- dobro diferencirani tiroidni karcinom;
- folikularna varijanta papilarnog karcinoma;
- Hurthle cell lezija;
- papilarni karcinom niskog stadijuma;
- Hashimoto tiroiditis;
- bilo koji karcinom u suboptimalnom uzorku;
- adenomatozna struma sa dominantnom mikrofolikularnom strukturom;
- normalno ektranodularno tkivo.

U cilju popravljivanja dijagnostičke pouzdanosti preporučeno je više postupaka.

Grupisanje sumnjivih lezija na osnovu stepena citološke atipije

Ako se sumnjivi nodusi podele u podkategorije, na osnovu stepena sumnjivosti na malignu prirodu može se izbeći nepotrebno upućivanje hirurгу onih bolesnika koji ipak imaju manji stepen sumnje na agresivnu leziju. Tako se može postaviti grupa znatne sumnje na malignitet, gde spada oko 0,5% svih sumnjivih nalaza, verovatni malignitet u oko 1,5% svih sumnjivih nalaza, mogući malignitet, 15%. Prve dve grupe obuhvataju skoro 40% stvarno malignih lezija kako se kasnije proverom potvrdi^{27,36}.

Citometrijsko merenje DNA

Dva osnovna ograničenja ovog postupka su da je proporcija ćelija u S fazi (kako malignih tako i benignih) mala i aneuploidija je možda češća u malignim lezijama ali nije isključena u benignim.

Morfometrijske studije

Morfometrijski parametri mogu da se obrade kompjuterskom analizom i da se sa većom verovatnoćom oceni ćelijska priroda lezije. Merenje površine jedara ukazuje na folikularni karcinom sa verovatnoćom do 67%. Kada se ispituju izgled, tekstura i veličina ćelija, postiže se nešto bolja diskriminacija³⁷.

Molekulski markeri

Nekoliko novih studija pokazalo je da se galektin 3 ne ispoljava na normalnim tiroidnim ćelijama, dok se galektin 1 i galektin 3 nalaze u znatnoj proporciji ćelija

tiroidnog karcinoma. Galektin 3 se naročito eksprimira na ćelijama papilarnog karcinoma dok se u FTC nalazi u do 50% slučajeva.

Met je receptor hepatocitnog faktora rasta; nađen je u 88% slučajeva PTC i 43% FTC. Nije nađen na ćelijama folikularnog adenoma i hiperplastične strume.

Telomeraze su enzimi koji odstranjuju telomere kod završetka deobnog vretena. U normalnim ćelijama inkompletna replikacija telomera dovodi do skraćivanja hromozoma zbog čega ćelija stari i izumire. Da bi prevazišla starenje, maligna ćelija ima enzime koji održavaju stabilne telomere. Hurthle ćelije i ćelije FTC su pokazale pozitivnost na telomeraze u do 30% ali su dobijeni pozitivni nalazi u folikularnom adenomu. Limfocitna infiltracija može da dovede do lažno pozitivnog nalaza.

Tiroidna peroksidaza je antigeno izmenjena u većini PTC i FTC ćelija. Zbog toga je ispitivana semikvantitativna ekspresija monoklonskog antitela MoAb 47 i pozitivan nalaz dobijen je u 100% DTC. Lažno pozitivni nalazi dobijeni su u oko 17% folikularnih adenoma i 50% onkocitnih adenoma³⁸.

Neadekvatan uzorak

Prosečno je 15 do 20% uzoraka FNA neadekvatno za dijagnozu³⁹. U cilju smanjenja ovog procenta korisno je da se odmah po uzimanju proceni uzorak, da se aspiracija obavi sa najmanje tri do četiri područja nodusa, da se koristi ultrazvučno vođena aspiracija i da se kod cistnih lezija koristi centrifugiranje uzorka.

Zaključak

Poslednjih godina primenu FNA podržava niz suštinskih promena u dijagnostičkom pristupu tiroidnim nodusima zasnovanih na novim tehnologijama i saznanjima. Prvo, sve veća primena ultrazvuka visoke rezolucije otkriva da je broj tiroidnih nodusa znatno veći od broja palpabilnih promena. Sigurno je da bar jedan deo nepalpabilnih promena ili promena koje se teško palpavaju treba da se citološki ispita. Drugo, danas se smatra da su nodozne promene tradicionalno smatrane bezopasnim (ciste, dugotrajne promene, polinodozne strume ili nodusi u hipertiroidnim strumama) bar isto toliko rizične za malignitet kao i hipofunkcioni nodusi. Treće, sve manje korišćenje tradicionalnih radionuklidnih tehnika zbog cene i opasnosti od zračenja ostavlja prostor za bezbedne i jeftinije postupke. Konačno, nekada često korišćen postupak kontrole rasta nodusa primenom levotiroksina danas nema svoje mesto u preoperativnoj evaluaciji nodozne tiroidne bolesti.

Rutinska primena FNA otkrila je ograničenja procedure i podstakla istraživanja da se ona prevaziđu. Optimalna primena FNA nije zasnovana samo na perfektnoj tehnici aspiracije nego, još više, na iskustvu u tumačenju citološkog nalaza i u pravim indikacijama za punkciju i aspiraciju.

Literatura

1. Amedee R. G., Dhurandhar, N. R.: Fine-needle aspiration biopsy. *Laryngoscope* 2001, 111, 9, 1551-7.
2. Trbojević B.: Aspiracija tiroidne žlezde tankom iglom, prva iskustva u: Klinička endokrinologija, odabrani slučajevi, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, Beograd, 1997, 8, 27.
3. Mai K. T., Vaccani J. P., Thomas J., Odell P. F.: Immunostaining for ret oncogene proteins in papillary thyroid carcinoma: a correlation of ret immunoreactivity and potential of lymph node metastasis. 2001, *Thyroid* 11, 9, 859-63.
4. Caruso D., Mazzaferri E. L.: Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Endocrinologist*. 1991;1:194-202.
5. Cooper D. S.: Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease: clinical review 66. *JCEM*. 1995;80:331-334.
6. Dworkin H. J., Meier D. A., Kaplan M.: Advances in the management of patients with thyroid disease. *Semin. Nucl. Med.* 1995;25:205-220.
7. Gharib H.: Current evaluation of thyroid nodules. *Trends Endocrinol Metab.* 1994;5:365-369.
8. Gharib H., Goellner J. R.: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann. Intern. Med.* 1993;118:282-289.
9. Mc Caffrey T. V.: Evaluation of the Thyroid Nodule. *Cancer Control*, 2000, 7,3, 223.
10. Gharib H, Zimmerman D, Goellner JR, et al. Fine needle aspiration biopsy: use in diagnosis and management of pediatric thyroid disease. *Endocr. Pract.* 1995;1:9-13.
11. Grant C. S., Hay I. D., et al.: Long-term followup of patients with benign thyroid FNA cytologic diagnoses. *Surgery*. 1989;106:980-986.
12. Carmeci C., Jeffrey R. B., McDougall I. R.: Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid*, 1998, 8, 283.
13. Corrias A., Einaudi S., Chiorboli E., Weber G., Crino A., Andreo M., Cesaretti G., de Sanctis L., Messina M. F., Segni M., Cicchetti M., Vigone M., Pasquino A. M., Spera S., de Luca F., Mussa G. C., Bona G.: Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. 2001, *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 86,10,4644-8
14. Trbojević B.: Aspiracija tankom iglom u Tiroidna žlezda, patofiziološke osnove i klinički pristup, poglavlje 7. Zavod za izdavanje udžbenika, Beograd 1998.
15. Hamburger J. I., Kaplan M. M.: Evaluation of thyroid nodules by needle biopsy. In: *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 7th ed. New York: JB Lippincott, 1996.

16. Ledger G. A., Khosla S., Lindor N. M., et al.: Genetic testing in the diagnosis and management of multiple endocrine neoplasia type II. *Ann. Intern. Med.* 1995;122:118-124.
17. Mazzaferri E. L.: Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in a haystack. *Am. J. Med.* 1992;93:359-363.
18. Baloch Z. W., Hendreen S., Gupta P. K., LiVolsi V. A., Mandel S. J., Weber R. A., Fraker D.: Interinstitutional review of thyroid fine-needle aspirations: Impact on clinical management of thyroid nodules. 2001, *J. Diagn. Cytopathol.* 25, 4, 231-4
19. Trbojević B.: Anaplastični karcinom tiroidne žlezde. Klinička endokrinologija, odabrani slučajevi, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, Beograd, 1997;7,20.
20. Mazzaferri E. L.: Management of the solitary thyroid nodule. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:553-559.
21. O'Brien T., Gharib H., Suman V. J., van Heerden J. A.: Treatment of toxic solitary thyroid nodules: surgery versus radioactive iodine. *Surgery.* 1992;112:1166-1170.
22. Reading C. C., Gorman C. A.: Thyroid imaging techniques. *Clin. Lab. Med.* 1993;13:711-724.
23. Ross D. S.: Evaluation of the thyroid nodule. *J. Nucl. Med.* 1991;32:2181-2192.
24. Barbaro D., Simi U., Lopane P., Pallini S., Orsini P., Piazza F., Pasquini C., Soriani G.: Thyroid nodules with microfollicular findings reported on fine-needle aspiration: invariably surgical treatment? *J. Endocr. Pract.* 2001,5,352-7
25. Belfiore A., La Rosa G. L., La Porta G. A., Giuffrieda D., Milazzo G., Lupo L. et al.: Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am. J. Med.* 1992;93:363.9.
26. Andrikoula M., Vartholomatos G., Tsangaris G. T., Bafa M.: Tzortzatou-Stathopoulou F., Tsatsoulis A.: Fas and Bcl-2 protein expression in thyrocytes of patients with nodular goiter. *J. Eur. J. Endocrinol.* 2001,145,4,403-7.
27. Hamming J. F., Goslings B. M., Van Steenis G. J., Van Ravenswaay Classen H., Hermans J., Van de Velde C. J. H.: The value of fine needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicious or malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch. Intern. Med.* 1990;150: 113.6.
28. McCall A., Jarosz H., Lawrence A. M., Paloyan E.: The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goitres. *Surgery* 1986;100:1128.31.
29. Mai D. D., Mai K. T., Shamji F. M.: Fine needle aspiration biopsy of anaplastic thyroid carcinoma developing from a Hürthle cell tumor: a case report. *J. Acta. Cytol.*, 2001,45,5,761-4.

30. Solymosi T., Toth G. L., Bodo M.: Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of the thyroid: impact of ultrasonography and ultrasonographically guided aspiration. *J. Acta. Cytol.*, 2001,45,5,669-74.
31. Rieu M., Lame M. C., Richard A., Lissak B., Sambort B., Vuong.Njoc P. et al.: Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma; the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin. Endocrinol.* 1995;42:453.60.
32. Ashcraft M. W., Van Herle A. J.: Management of thyroid nodules II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head Neck Surg.* 1981;3:297.322.
33. McHenry C. R., Slusarczyk S. J., Khiyami A.: Recommendations for management of cystic thyroid disease. *Surgery* 1999;126:1167.72.
34. Kuma K., Matsuzuka F., Kgobayashi A., Hirai K., Morita S., Miyauchi A. et al.: Outcome of longstanding solitary thyroid nodules. *World J. Surg.* 1992; 16:586.8.
35. Reverter J. L., Lucas A., Salinas I., Audi L., Fox M., Sanmarti A.: Suppressive therapy with Thyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin. Endocrinol.* 1992;36:25.8.
36. Gharib H., Goellner J. R.: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann. Int. Med.* 1993;118:282.9.
37. Lucas A., Llatjos M., Salinas I., Reverter J., Pizarro E., Sanmarti A.: Fine needle aspiration cytology of benign nodular thyroid disease. Value of reaspiration. *Eur. J. Endocrino.* 1995;132:677.80.
38. Belfiore A., La Rosa G. L.: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab North Am*, 2001, 30, 2, 361.
39. Erdogan M. F., Kamel N., Aras D., Akdogan A., Baskal N., Erdogan G.: Value of reaspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* 1998;8:1087.90.
40. Bennedback F. N., Perrild D. H., Hegedus L.: Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European Survey. *Clin. Endocrinol.* 1999;50:357.63.

in older patients with diabetes and systolic hypertension. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 677–684.

36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group 38.* BMJ 1998; 317: 703–713.