

MOGUĆNOSTI U PREDOPERATIVNOJ DIJAGNOZI TIROIDNOG MALIGNITETA

*B. Trbojević, J. Ćirić, D. Beleslin, M. Žarković,
M. Stojković i S. Savić*

Izvod

Predoperativna dijagnostika tiroidnog kancera je jedan od najvećih izazova u endokrinološkoj praksi. Velika učestalost tiroidnih nodusa i znatno manja incidenca kancerskih promena zahtevaju da se sa velikom preciznošću izdvoje bolesnici koje treba uputiti na operativno i dalje lečenje. Anamneza nije dovoljno specifična; korisni su podaci o zračenju glave i vrata i porodična anamneza nekih sindroma koji su često udruženi sa tiroidnim kancerom. U fizikalnom nalazu čvrstina promene, brz rast i prateći simptomi mogu da ukažu na prirodu promene. Testovi tiroidne funkcije se često rade ali su retko od koristi. Ako postoji sumnja na poremećaj funkcije, treba uraditi TSH. Kalcitonin u plazmi se radi kod sumnje na medularni tiroidni tumor/ hiperplaziju C ćelija. Tiroglobulin nije dovoljno specifičan. Ultrazvuk je u potpunosti promenio kliničku praksu ali u velikoj meri zavisi od iskustva lekara; neophodno je na osnovu velikog broja nalaza uspostaviti stabilne ultrazvučne kriterijume za procenu tiroidnog nodusa. Punkcija tankom iglom i citopatološki nalaz danas su najvažniji predoperativni dijagnostični postupak u tiroidnom kanceru. Uvođenjem novih tehnologija bojenja uz korišćenje specifičnih i osetljivih markera još više će poboljšati ovaj postupak. Tehnike vizualizacije kao što su kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca su retko potrebne, kod retrosternalne pozicije strume i kod potrebe za planimetrijskom procenom. Pozitronska emisiona tomografija može da ukaže i na malignu prirodu promene ali je ona danas još uvek retko dostupna. Poznati postupci kao što su radiografija vrata i grudnog koša i krivulja protok/ volumen su jednostavni ali daju korisne podatke o pravcu disajnog puta, eventualnoj kompresiji ali i o postojanju metastaza u kostima ili plućima. Noviji biohumoralni markeri i genetska istraživanja su u razvoju ali se već u velikoj meri koriste naročito u otkrivanju osoba koje imaju opasnost od pojave naslednih i porodičnih formi tiroidnog kancera.

Ključne reči: tiroidni kancer, nodus, punkcija tankom iglom, tumorski markeri.

Institut za endokrinologiju, Centar za bolesti štitaste žlezde, Beograd, Dr Subotića 13
btrbojev@eunet.yu

Abstract

Despite the low incidence and favorable prognosis, thyroid carcinoma presents important diagnostic challenge. History and physical findings is neither sensitive nor specific in detecting underlying malignancy. Prior head and neck irradiation as well as a family history of thyroid cancer could be predisposing to thyroid malignancy.

Thyroid function tests are rarely of value and only TSH determination should be re-requested; if the thyrotropin level is elevated, a serum antithyropoxidase level may be obtained to confirm Hashimoto thyroiditis, although a neoplasm may coexist as an in-dependent lesion.

If there is a family history of medullary thyroid cancer (MTC) or MEN II, a basal serum calcitonin level should be obtained.

Ultrasound scan is rarely diagnostic but may be of value in aiding fine needle aspiration and evaluation of coexisting non-dominant nodules and adjacent adenopathy. MRI and CT were useful when limits of the goitre cannot be determined, or for fixed tumours, or patients with haemoptysis. Chest X-ray – useful in assessing secondary disease. Flow-volume loop perform if upper airways obstruction is suspected. Isotope studies are usually non-diagnostic for the thyroid carcinoma; they are of value in determining hyperfunctioning nature of thyroid node. Radionuclide imaging are best reserved for special circumstances in the preoperative, peri od and also for postoperative assessment and treatment. Large needle biopsy – should not be carried out for dif-ferentiated thyroid cancer but is sometimes necessary for suspected lymphoma.

Fine Needle Aspiration (FNA) is the procedure of choice in patients presenting with thyroid enlargement, with the exception of patients with suppressed thyrotropin levels. The sensitivity of FNA is 90-95%, but the specificity is lower, 60-80%, as FNA cannot distinguish between benign and malignant follicular lesions. The most promising markers to improve the diagnostic accuracy of FNA to date are TPO and galectin-3. In the process of dedifferentiation, TPO appears to be the first protein with diminished expression. The detection of a PPARgamma/PAX8 rearrangement in great number of follicular carcinoma's and not in papillary carcinoma and follicular adenomas, suggested that this rearrangement could be a used as a diagnostic tool.

Key words: thyroid cancer, fine needle aspiration, tumor marker.

Tiroidni kancer – klasifikacija i epidemiologija

Prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (tabela 1), svi tumori štitaste žlezde dele se na benigne i maligne. Maligni tumori epitelnog porekla, karcinomi štitaste žlezde

I. Adenomi A. Folikularni 1. Koloidna varijanta 2. Embrionalni 3. Fetalni 4. Hurthle cell varijanta B. Papilary (verovatno maligni) C. Teratomi	II. Maligni tumori A. Diferentovani 1. Papilarni adenokarcinom a. Čisti papilarni adenokarcinom b. Mešani papilarni i folikularni karcinom (varijante: visokih ćelija, folikularni, oksifilni, solidni) 2. Folikularni adenokarcinomi (varijante: „malignai adenom”, Hurthle cell karcinom ili oksifilni karcinom, karcinom svetlih ćelija, insularni karcinom) B. Medularni karcinom C. Nediferentovan 1. Sitnoćelijski (mora se razlikovati od limfoma) 2. Gigantocelularni 3. Karcinosarkom D. Razno 1. Limfomi, sarkomi 2. Skvamocelularni epidermoidni karcinom 3. Fibrosarkom 4. Mukoepitelni karcinom 5. Metastazni tumori
--	--

predstavljaju 1% svih malignih bolesti u čoveka. Ocenjena godišnja incidenca tiroidnog karcinoma (TC) je 2.0 do 3.8/ 100 000 žena i 1.2 do 2.6/ 100 000 muškaraca. Ove brojke se veoma razlikuju zavisno od geografskih okolnosti, kvaliteta zdravstvene službe i medicinske evidencije kao i mnogobrojnih endogenih i egzogenih činilaca među kojima na prvo mesto spadaju nasleđe i dejstvo spoljašnjeg zračenja. Iz do sada nepoznatih razloga između 1950. i 2000. godine zabeležen je porast incidence TC za 240%! Uprkos malignoj prirodi bolesti, desetogodišnje preživljavanje od svih oblika tiroidnog maligniteta je 80-90%. Mortalitet od TC opao je između 1960. i 2000. godine za oko 44% dok je druga bolest/ stanje uzrok smrti u 9% bolesnika sa dijagnostikovanim tiroidnim malignitetom. Iako se zbog relativno benevolentnog toka dve najčešće tiroidne maligne neoplazme, papilarnog (PTC) i folikularnog karcinoma (FTC), koji se zajednički zovu diferentovan tiroidni karcinom (DTC) nekada potcenjuje značaj ovih neoplazmi, treba podvući da je učestalost tiroidnog karcinoma ista kao učestalost multiplog mijeloma, karcinoma jednjaka, grkljana, usne ili vrata materice i dva puta je češći od *Hodgkin*-ovog limfoma. Posmatrano u specifičnim populacijama učestalosti, to je osma maligna neoplazma u žena i predstavlja 7.5 do 10% svih maligniteta u uzrastu od 15. do 24. godine.

Nema nikave sumnje da je tiroidni karcinom najčešća endokrina maligna lezija i da obuhvata oko 90% svih karcinoma endokrinog tkiva. On predstavlja uzrok smrti više od svih ostalih endokrinih kancera zajedno, uzrok je smrti u 1% od svih uzroka smrti godišnje odnosno u 0.5% smrti zbog maligne bolesti.

Predoperativni dijagnostički postupci

Često se tumor otkriva slučajno tako što pacijent ili lekar zapaze otok u prednjoj loži vrata ili kod ultrazvučnog pregleda vrata iz drugog razloga (najčešće kod pregleda krvnih sudova vrata). Može se pojaviti i kao osjetljiva masa u prednjoj loži vrata koja se postepeno uvećava uz pojavu pridruženih znakova kao što su disfonija, promuklost ili disfagija. Pacijenti obično ne primete nodus ispod 1.5–2 cm prečnika. Zapažanje na prvom mestu zavisi od lokalizacije i brzine rasta nodusa, bola i pratećih manifestacija (krvarenje ili zapaljenje u nodusu). Nekada se pacijent javlja zbog otežanog disanja, sa uvećanim limfnim nodusima vrata zbog lokalnih metastaza TC, sa nalazom metastaza u plućima ili u kostima. Obično nema znakova tiroidne disfunkcije, ali u nekim slučajevima može da se zapazi prolazna tirotoksikoza zbog hipertiroksinemije izazvane mehaničkim oštećenjem štitaste žlezde (tabela 2).

Tabela 2. Visok stepen sumnje na tiroidni malignitet
<i>Ako postoji bilo koja od okolnosti:</i> <ul style="list-style-type: none">• Nodus u štitastoj žlezdi – novi ili brzi rast prethodnog• Nodus u osobe sa anamnezom TC• Ekstremi uzrasta: < 15 ili > 45 godina• Muški pol• Nodus > 4 cm u prečniku• Anamneza zračenja vrata• Neobjašnjiva promuklost ili promena boje glasa povezana sa rastom strume• Limfadenopatija vrata (duboki cervikalni ili supraklavikularni nodusi).• Stridor (pozni znak i zahteva brzo reagovanje)

Anamneza obično nije specifična ali se mora insistirati na nekim podacima koji mogu biti od koristi u proceni prirode nodusa na vratu. Faktori koji se naročito uzimaju u obzir su istorija lezije, uzrast, pol, porodična anamneza tiroidnih bolesti kao i nekih stanja koja su povezana sa tiroidnim malignitetom. Uzrast je bitan pošto je odnos malignih prema benignim lezijama veći u mlađih, ispod 15, i starijih, iznad 45 godina. Muški pol predstavlja relativni rizik za malignu prirodu lezije iako su tiroidni maligniteti

i dalje češći u žena. Nodusi su ređi u muškaraca ali, kada se nađu, imaju veću verovatnoću za malignu prirodu.

Tabela 3. Anamneza bolesti u vezi sa tiroidnim kancerom

- Feohromocitom
- Hiperparatiroidizam
- Gardnerov sindrom
- Porodična adenomatozna polipoza
- *Carney*-ev kompleks
- *Cowden*-ov sindrom
- Mikrokalifikacije

Nekada porodična anamneza može biti od koristi u dijagnozi. Bolesnici sa naslednim sindromom multiple endokrine neoplazije (MEN), tip 1, mogu da imaju tiroidne adenome, paratiroidne adenome, tumore ostrvskih ćelija i adrenalne tumore. U MEN 2a i 2b varijantama sindroma nalaze se feohromocitomi, medularni tiroidni karcinom (MTC), hiperparatiroidizam i mukozni neurinomi. Familijarni tumori se nalaze i u Cowden-ovoj bolesti, Gardner-ovom sindromu i porodičnoj polipozi kolona (tabela 3).

Najvažniji podatak iz anamneze u pogledu prirode nodusa je mogućnost zračne terapije vrata. Svako zračenje iznad 50 rada (50 cGray) u području štitaste žlezde tokom detinjstva, treba da se shvati vrlo ozbiljno. Izlaganje dozi od 100–700 rada u prvih 3 do 4 godine života udruženo je sa incidencom tiroidnog kancera od 1–7% koji se pojavljuje 10–30 godina kasnije. Zračenje u adolescenciji zbog akni ili hiperplazije tonzila identifikovano je kao uzrok tiroidnom kanceru. Iako je ova povezanost otkrivena još 1950. tih godina, još uvek se javljaju pacijenti sa takvom anamnezom i tiroidnim kancerom. Zbog velike prevalence (20–40%) karcinoma u nodusima osoba sa zračenjem vrata, nalaz jednog ili više jasno definisanih nodusa u zračenih osoba predstavlja razlog za hirurško uklanjanje i histološki pregled lezija. Multinodularnost u ovim slučajevima nije dokaz benigne prirode lezije. Zračenje zbog dijagnostičkih ili terapijskih postupaka 131-I nije povezano sa većom opasnošću od razvoja tiroidnog karcinoma.

Anamneza samog zadebljanja vrata je posebno značajna. Nedavna pojava promuklosti, čvorova u supraklavikularnim jamama, simptomi iritacije brahijalnog plexusa i lokalna osetljivost su sugestivni za malignitet ali moraju da se provere. Uobičajeni uzrok za otok i osetljivost nodusa je krvavljenje u nodus. Iako dugotrajno postojanje nodusa ukazuje na benignu prirodu, mnogi kanceri mogu da rastu veoma sporo. Anamneza boravka u području endemske strume u prvih 10 godina života ukazuje da bi polinodozna struma bila verovatna dijagnoza.

Fizikalni nalaz

Neophodno je uraditi potpuni pregled sa posebnim osvrtom na inspekciju i palpaciju vrata i okolne limfne noduse, naročito na supraklavikularnu grupu nodusa.

Oktrivanje nodusa zavisi od veličine, morfologije, lokacije u tiroidnom parenhimu, građe vrata ali najviše od iskustva lekara. Tokom pregleda vrata, karcinom tiroidne žlezde se obično nalazi kao asimetrično zadebljanje u žlezdi. Nekada tiroidna lezija pokazuje brz rast zbog maligne prirode, krvarenja u leziju, otoka kod menstruacija i u feohromocitomu. Kriterijumi za ocenu brzog rasta su uvećanje najvećeg prečnika za $> 50\%$ ili za > 5 mm ili uvećanje izračunate zapremine za $> 15\%$.

Dok je nodus još uvek ograničen u žlezdi, kod gutanja se pokreće sa žlezdom. Kada se pojavi invazija traheje ili okolnih struktura, može biti fiksiran i to je vrlo koristan fizikalni znak maligne prirode nodusa. Metastaze se mogu naći u limfnim nodusima supraklavikularnog trougla, u karotidnom lancu, duž tiroidnog istmusa i retko u pazušnim nodusima. Sentinel ili „delfijski” nodus nalazi se iznad istmusa. Iako je tiroidni karcinom tipično tvrd ili čvrst, lezija koja brzo raste nekada može biti meka ili čak fluktuirati. Lezija može da nekrotizuje i da se isprazni kroz sinuse koji se razvijaju u koži vrata.

Hospitalna istraživanja

Kada je bolesnik smešten u bolničku ustanovu neophodno je obaviti klinički pregled, punkciju tankom iglom i citopatološki pregled aspirata, strukturno-morfološka ispitivanja (ultrazvuk, skener, NMR ili pozitronsku emisiju tomografiju), testove tiroidne funkcije, procenu autoimunske aktivnosti, radiografiju grudnog koša i pregled vokalnih nabora (pre operacije).

Aspiracija tankom iglom (FNA)

Postupak je u kliničkoj upotrebi od 1948. godine. S obzirom na veliko iskustvo i ogroman broj saopštenja o vrednosti FNA u dijagnostici tiroidnog maligniteta, ovde će se navesti samo opšti stavovi o postupku (tabela 4). Detalji se navode u drugom referatu ovog skupa.

Tabela 4. Aspiracija tankom iglom – opšti stavovi

- Tiroidna citologija se poverava citologu sa posebnim interesom za tiroidne boelsti. Neophodno je da se neprekidno upoređuju CP i HP nalazi.
- Aspiraciju može da uradi bilo koji lekar sa iskustvom i željom da prati tiroidnu patologiju.
- Svi uputi moraju da sadrže potpune kliničke detalje i podatke o aspiraciji uključujući i mesto promene.
- Kada se aspiriše cista navesti da li je potpuno ispražnjena i da li se postiže potpuna rezolucija palpabilne mase. Svaki ostatak mora biti ponovo aspirisan sa posebnim pregledom svakog od njih.
- Izveštaji su opisnog karaktera ali moraju da sadrže i numeričke kodove koji služe u oceni terapije i ishoda.
- Navesti rezultate drugih ispitivanja (imunocitohemije, molekularnih ispitivanja i sl.)

Rezultati FNA danas se mogu učiniti kvalitetnijim ako se osim klasične citologije primene i tehnike dokazivanja nekih markera. Marker koji najviše obećavaju u poboljšanju dijagnozne pouzdanosti FNA danas su tiroidna peroksidaza (TPO) i galektin-3. U procesu dediferencijacije izgleda da je TPO prvi protein koji gubi svoju ekspresiju. Klinički, zbog toga se smanjuje organifikacija joda što može da ima posledice na terapijsku primenu radiojoda. Prema prvim radovima, 80% pozitivnih tiroidnih ćelija koje se boje pozitivno sa antiTPO antitelom MoAb47 ima superiornu senzitivnost (100%) i specifičnost (do 99%) za folikularni karcinom. U razlikovanju folikularnih karcinoma od adenoma senzitivnost postupka se ocenjuje na 100% dok specifičnost varira od 61-99% .

Laboratorijski postupci

Funkcijski testovi štitaste žlezde se često rade ali su retko od koristi. Tiroidni malignitet obično nije praćen promenom tiroidne funkcije i tiroidni funkcijski testovi su često normalni. Smatra se da je u oceni tiroidne funkcije dovoljno da se odredi koncentracija TSH u serumu i, ukoliko je on normalan, dalja funkcijska testiranja nisu potrebna. Većina autora smatra da je korisno odrediti prisustvo i titar antiperoksidaza antitela, posebno sa aspekta veće učestalosti tiroidnog maligniteta u Hashimoto tiroiditisu. Merenje tiroglobulina kao markera maligne prirode lezije pokazalo se kao neuspešno jer njegova koncentracija raste u većini nemalignih tiroidnih bolesti (polinodozna struma, cistične lezije). Kalcitonin je marker hiperplazije C ćelija ili medularnog tiroidnog karcinoma.

Postupci vizualizacije

Između mnogih postupaka za vizualizaciju koji daju klinički korisne podatke o građi štitaste žlezde, ultrazvuk je u najčešćoj upotrebi. Ranije je vizualizacija štitaste žlezde u najvećoj meri postizana scintigrafijom kojom su se videla područja koja akumuliraju i obrađuju radioaktivni izotop. Iako scintisken ostaje značajna procedura za razlikovanje tiroidnog tkiva koje prihvata jod od delova koji ga ne preuzimaju i za otkrivanje ostataka tkiva posle operacije, sonografija je preuzela vodeću ulogu u većini.

<ul style="list-style-type: none">• Prednosti• Pristupačnost• Velika morfološka rezolucija• Nema zračenja• Dinamska slika• Vizualizacija krvotoka (<i>Doppler</i>)• Vodič za biopsiju (i limfnih nodusa)• Dovoljna preciznost u oceni volumena• Mala nelagodnost za pacijenta• Postupak „uz krevet”	<ul style="list-style-type: none">• Nedostaci• Zavisnost od izvođača• Nema podataka o funkciji• Nije pogodan za substernalne promene• Nedovoljna procena biološke prirode lezije
--	--

Ultrazvuk

Kao i svaki drugi postupak, i ultrazvuk treba koristiti da bi se dobila diferencijalna dijagnoza samo kada je potrebno da se odgovori na specifično pitanje koje potiče iz kliničkog pregleda. Slika se zatim integriše u postupak sa pacijentom i precizno upoređuje sa ostalim podacima.

Iako ultrazvuk može da odgovori na pitanje o prirodi tiroidne lezije, on ne može da napravi razliku između benigne i maligne tiroidne bolesti (tabele 5 i 6). Postupak je u većoj meri pogodan za rešavanje skrivenih promena tokom fizikalnog pregleda, precizno merenje veličine promena, praćenje promene veličine i broja nodusa i za utvrđivanje konzistencije promena (solidne vs cistične).

Tabela 6. Neke ultrazvučne osobenosti benigne i maligne lezije	
Benigne <ul style="list-style-type: none"> • Normalna ehogenost ili hipoehogenost • Grube kalcifikacije • Tanak, dobro definisan halo • Pravilne ivice • Nema invazivnog rasta • Nema regionalne adenopatije • Mali ingranodusni protok (<i>Doppler</i>) 	Maligne <ul style="list-style-type: none"> • Hiperehogenost • Mikrokalcifikacije • Deblji, nepravilan ili odsutan halo • Nepravilne ivice • Invazivni rast • Regionalna adenopatija • Veliki intranodusni protok (<i>Doppler</i>)

Izotopska ispitivanja su nekada bila od najveće važnosti u ispitivanju tiroidne građe i funkcijskih osobina. Ona ne mogu da naprave razliku između benigne ili maligne lezije ali neke osobine mogu da ukažu na veću verovatnoću maligniteta. Velika prednost scintigrafije radionuklidima je otkrivanje rezidualnog tkiva posle operativnog lečenja tiroidnog maligniteta (tabela 7).

Tabela 7. Prednosti i nedostaci scintigrafije tiroidne žlezde	
Prednosti <ul style="list-style-type: none"> • Informacije o funkciji • Otkriva ektopično tkivo • Razlikuje destrukciju od hiperfunkcije • Meri vezivanje radiojoda • Predviđa mogućnost terapije radiojodom 	Nedostaci <ul style="list-style-type: none"> • Jonizujuće zračenje • Slaba rezolucija • Potrebna posebna oprema • Ne razlikuje ciste od inaktivnih solidnih promena • Nepouzdana ocena volumena • Moguće lažno vezivanje ⁹⁹Tc • Zavisí od kontaminacije jodom

Tabela 8. Prednosti i nedostaci CT u dijagnozi TC	
Prednosti <ul style="list-style-type: none"> • Pristupačan • Visoka rezolucija • Prikazuje okolne strukture • Idealan za substernalnu strumu • Moguća planimetrija • Pouzdana ocena volumena 	Nedostaci <ul style="list-style-type: none"> • Jonizujuće zračenje • Nema podataka o funkciji • Loša procena biološke prirode lezije • Posebna oprema

Kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca su posebno korisne kada ne mogu da se odrede granice strume, kada su promene fiksirane i kod postojanja hemoptizija. Treba napomenuti da jodni kontrast koji se koristi kod

CT skena kasnije može da ometa aplikaciju radiojoda i scintigrafska istraživanja (tabele 8 i 9).

• Tabela 9. Prednosti i nedostaci NMR u dijagnozi TC	
Prednosti <ul style="list-style-type: none"> • Nema zračenja • Visoka rezolucija • Vizualizacija okolnih struktura • Idealna za substernalnu strumu • Planimetrijska ocena volumena • Pouzdana ocena volumena 	Nedostaci <ul style="list-style-type: none"> • Posebna oprema • Dugotrajna procedura • Ograničenje kod metalnih proteza • Nema informacija o funkciji • Nedovoljna procena biološke prirode • Klaustrofobija

Pozitronska emisiona tomografija (PET) je nova tehnika koja predstavlja odličnu kombinaciju vizualizacije sa funkcijskom procenom. Njena najveća prednost je dobra procena biološke prirode lezije (tabela 10).

Tabela 10. Prednosti i nedostaci PET	
Prednosti <ul style="list-style-type: none"> • Informacija o funkciji • Metabolička procena • Dobra procena maligne prirode lezije 	Nedostaci <ul style="list-style-type: none"> • Nedostupna oprema • Poseban prostor i kadar • Jonizujuće zračenje • Nedovoljno ispitana

Od ostalih postupaka koji mogu biti od koristi u predoperativnoj dijagnostici tiroidnog maligniteta, retko se koristi iako je jednostavna, dostupna i informativna radiografija grudnog koša. Pored stanja disajnog puta može da ukaže na substernalnu strumu i na metastaze u kostima i plućima.

Biopsija širokom iglom nije potrebna u DTC ali se nekada koristi kod sumnje na limfom.

Krivulja protok–volumen može da proceni stepen opstrukcije disajnog puta.

Markeri u tiroidnom malignitetu

Učinjeni su mnogi naponi da se identifikuju molekularni markeri koji bi poboljšali dijagnozu (ali i prognozne ocene) tiroidnog maligniteta. Kandidati za markere mogu se podeliti u tri grupe: specifični tiroidni proteini koji su izgubili ekspresiju tokom dediferencijacije folikulske ćelije (tu spada i tiroidna peroksidaza), hromozomski rearanžirani specifični za TC i markeri koji su uopšteno povezani sa malignom transformacijom (aktivacija onkogeni i proteina koji učestvuju u regulaciji ćelijskog

ciklusa, apoptozi, ćelijskom pripajanju, ekstracelularnom matriksu i angiogenezi).

Galektini su proteini koji vezuju ugljene hidrate i učestvuju u ćelijskoj adheziji, rastu i smrti. Prvi radovi o dijagnostičnom potencijalu galektina urađeni su na hirurškom materijalu a zatim i u aspiratima punkcije tankom iglom. Bojenje aspirata na galektin 3 povećalo je osetljivost u dijagnostici maligniteta na 88% i specifičnost na 91% u retrospektivnim i na 100%, odnosno 94% u prospektivnim studijama.

Drugi do sada ispitan molekularni marker je aktivnost telomeraze. Telomeraza je enzim koji dodaje nukleotide telomerama, krajevima sekvenci DNK na hromozomima čime se obezbeđuje stabilnost hromozoma. Procena telomeraza u tiroidnim FNA otkriva defektne telomeraze u 14–38% folikularnih adenoma i u 75% folikularnih karcinoma. Za sada ispitivanje telomeraze nije dostiglo stepen senzitivnosti koju ima procena tiroperoksidaze.

Nalaz genetskih preraspodela u tiroidnom karcinomu dalo je nove perspektive u dijagnostičnim procedurama. Otkriće PPRgamma/PAX8 rearanžmana 75% folikularnih karcinoma daje pretpostavku da se ova preraspodela može koristiti i u dijagnostici tiroidnog maligniteta. Nalaz preraspodele i u 13% folikularnih adenoma smanjuje prvobitni entuzijazam za ovaj postupak.

Prema navedenim kriterijumima, preporučeni postupak u predoperativnoj dijagnozi tiroidnog maligniteta mogao bi da se **pojednostavljeno** prikaže sledećim algoritmom:

Palpabilni nodus > 1 cm: → Ultrazvuk* → FNA dominantnog i svih dostupnih nodusa.

FNA nalaz: maligno, sumnjivo → OPERACIJA, RADIOJOD, LEVOTIROKSIN.

FNA nalaz: benigno → Pratiti.

FNA nalaz: neadekvatan : → Ponoviti FNA. Dalji postupak zavisi od nalaza.

*- ako postoji slika ili sumnja na hipertiroidizam, uraditi TSH. Postupiti prema nalazu.

Algoritam se odnosi na najčešći od očekivanih nalaza – diferentovan tiroidni karcinom. Terapijski postupak se razlikuje u modalitetima operativnog lečenja kao i u izboru lečenja eventualnog anaplastičnog karcinoma.

Već prema preporučenom redosledu postupaka, nema nikakve sumnje da predoperativnu dijagnostiku treba da vodi endokrinolog koji će koristiti mogućnosti raspoloživih tehnologija.

Literatura

1. Hedinger, C, Dillwyn Williams, E, Sobin, L: The WHO histological classification of thyroid tumors. A commentary on the second edition. Cancer 1989. 63:908-911.

2. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice:management of thyroid carcinoma Endocrine practice 2001. 7; 3, <http://www.aace.org>.
3. Spitz, M, Sider, J, Katz, R, Pollack, E, Newell, G 1988. Ethnic patterns of thyroid cancer incidence in the United States; 1973-1981. Int J Cancer 42:549.
4. Mortensen, J, Woolner, L, Bennett, W.: Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 1955. 15:1270.
5. British Thyroid Association, Royal college of physicians, Guidelines for the management thyroid carcinoma in adults, 2002 <http://www.british-thyroid-association.org/>.
6. W. A. Smit: Recent developments in the diagnosis and therapy of differentiated thyroid carcinoma (<http://www.hotthyroidology.com>), 2003. 1.
7. NCCN@Practice Guidelines in Oncology – v.1.2003 <http://www.nccn.com>.
8. Furio Pacini, Leslie J. De Groot: Thyroid Cancer, Revised 1 May 2004 . In The Thyroid and its Diseases. Leslie de Groot, George Hannmenann, editors <http://www.thyroidmanager.org>.
9. Hundahl, S A, Fleming, I D, Fremgen, A M, Menck, H R A: National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commetns]. Cancer 1998. 83:2638-48.
10. Trbojević B: Tiroidna žlezda, patofiziološke osnove i klinički pristup. II izmenjeno i dopunjeno izdanje. Zavod za izdavanje udžbenika, Beograd, 1988.
11. Belfiore, La Rosa, G, La Porta, G, et al.: Cancer risk in patients with cold thyroid nodules. relevance of iodine intake; sex; age; and multinodularity. Am J Med 1992., 93:363.
12. Namba, H, Matsuo, K, Fagin, J: Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors. J Clin In 1990. 86.
13. Namba, H, Gutman, R, Matsuo, K, Alvarez, A, Fagin, J H-Ras: Protooncogene mutations in human thyroid neoplasms. J Clin Endocrinol Metab 1990. 71.
14. Trbojević B: Aspiracija štitaste žlezde tankom iglom u dijagnostici tiroidnog maligniteta. Glasnik Instituta za štitastu žlezdu i metabolizam 2002, 5; 4,37.
15. Nikiforova M, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EA, Dorni II GW, Talling G, Kroll TG, Nikiforov Y: RAS Point Mutations and PAX8-PPAR_Rearrangement in Thyroid Tumors: Evidence for Distinct Molecular Pathways in Thyroid Follicular Carcinoma J Clin Endocrinol Metab2003, 88:2318-2326.