

Svetislav Tatić, Marija Havelka-Đuković

CITOLOŠKE KARAKTERISTIKE NODUSA U ŠTITASTOJ ŽLEZDI *

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. 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. FNAB je vrlo uspešna u dijagnostici benignih cističnih lezija štitaste žlezde, Hashimotovog tiroiditisa, anaplastičnog i papilarnog karcinoma štitaste žlezde, a manje kod medularnog karcinoma, limfoma i metastatskih tumora. Folikularni karcinom, kao i Hürthle-cell karcinom štitaste žlezde citološki se ne mogu razlikovati od folikularnog adenoma, odnosno Hürthle-cell adenoma štitaste žlezde.

Gljučne reči: štitasta žlezda, tiroidni nodus, aspiraciona biopsija tankom iglom, citologija.

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 uvećano¹. S obzirom na ograničenu preciznost palpatornog nalaza veliki broj solitarnih nodusa dijagnostikovanih samo kliničkim pregledom predstavlja, u stvari, polinodoznu strumu, pri čemu se drugi nodusi ne palpiraju jer su malih dimenzija ili su nedostupni palpaciji.

Pravi solitarni nodus po svojoj histološkoj strukturi je najčešće tumor ili solitarna cista, a ređe je patohistološki supstrat druge prirode, npr. tiroiditis. Približno 3/5 solitarnih nodusa su folikularni adenomi, 1/5 ciste i 1/5 karcinomi štitaste žlezde¹.

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 bolesnika za hirurško

* **Dr Svetislav Tatić**, vanredni profesor, Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Beograd. Adresa: Beograd, Nikolaja Gogolja 100/39, Tel: 064 167 5818, E-mail: tatic@eunet.yu

lečenje^{1,2}. Evaluacija ima za cilj da među, inače, veoma čestim nodusima u štitastoj žlezdi otkrije relativno retke karcinome ovog organa¹. 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 ponavljati³. Ako je sumnjiva promena u štitastoj žlezdi mala ili duboko smeštena biopsiju treba raditi pod kontrolom ultrazvuka⁴.

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-Quik⁵. Na osnovu razmaza moguće je postaviti dijagnozu u 80-85% slučajeva, a u preostalim slučajevima biopsiju treba ponoviti¹.

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 kategorija⁶.

BENIGNI KOLOIDNI NODUS

Ova kategorija obuhvata solitarni koloidni nodus, dominantni nodus u okviru polinodozne strume štitaste žlezde i makrofolikularni adenom⁶. 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 krvarenja, pored opisanih elemenata imaju u manjoj ili većoj meri prisutne i makrofage sa hemosiderinom u citoplazmi⁶.

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 koagulisano koloida. Benignu cističnu leziju odlikuju pravilne folikulske ćelije, dok se kod papilarnog karcinoma uočavaju folikulske ćelije sa hipohromnim jedrom^{2,6}.

TIROIDITISI

U svakodnevnoj praksi najčešće se dijagnostikuje Hashimotov tiroiditis. Ova dijagnoza postavlja se na obično bogatije celularnom punktatu, koji sadrži manju ko-

ličinu koloida i grupisane pravilne, i češće oksifilno transformisane folikulske ćelije, sa obilnom eozinofilnom citoplazmom i umereno izraženim znacima atipije, zatim brojne disperzne limfoidne elemente i obilje crtastog ćelijskog debrisa⁷.

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 štita žlezde, uprkos brojnim pokušajima definisanja uz pomoć imunohistohemije (npr. galektin-3 i CD44v6)⁸ 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.

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 oblici⁹.

Diferencijalna dijagnoza između oksifilne lezije i Hashimotovog tiroiditisa može biti teška, posebno ako u razmazu dominiraju grupe oksifilnih ćelija, a nema mnogo limfocita i crtastog ćelijskog debrisa, karakterističnog za Hashimotov tiroiditis⁷.

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 metodom². 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 ćelije¹⁰.

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^{2,10}. 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 ćelije¹¹.

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 melanoma¹². 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).

REFERENCE LITERATURE

- Janković R. Hirurgija tiroidne i paratiroidnih žlezda. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2001.
- Oertel Y. Fine-needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1996; 25(1): 69-91.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.