

B. Trbojević, Đ. Marina, A. Đorđević²,
S. Savić¹, M. Stojković¹

PUNKCIJA ŠTITASTE ŽLEZDE TANKOM IGLOM- KAKO POBOLJŠATI PREDNOSTI I OTKLONITI NEDOSTATKE?

Sažetak: Citološki pregled aspirata dobijenog punkcijom štitaste žlezde tankom iglom (FNAC) je u upotrebi više od 60 godina i danas je osnovni postupak u preoperativnoj dijagnozi prirode tiroidne nodozne bolesti kako u odraslih tako i u dece. Pokazano je da je FNAC superiorna prema kliničkim, ultrazvučnim, radionuklidnim i radiografskim postupcima. Za kvalitetnu FNAC neophodna je pažljiva tehnika punkcije i aspiracije kao i kompetentna interpretacija citološkog nalaza. Mnogi lekari iz prakse zasnivaju svoj stav samo na rezultatu FNAC naročito kod prvog viđenja pacijenta sa nodoznom tiroidnom bolešću. U većini centara punkciju izvode kliničari, nekada u zajednici sa patologom ili radiologom, što kod pažljivog poštovanja procedure ne utiče bitno na kvalitet materijala i interpretaciju nalaza. Nema sumnje da je od najveće važnosti da preparate posmatra, tumači i donosi zaključke osoba specijalizovana za citologiju štitaste žlezde. Iako je postupak pretrpeo veoma male promene u proteklih više od pola veka, postoji nekoliko veoma značajnih poboljšanja koja u velikoj meri popravljaju upotrebljivost postupka i kvalitet dobijenih nalaza.

Od uvođenja FNAC u širu kliničku primenu znatno je smanjen ukupni broj operacija štitaste žlezde. Punkcija tankom iglom je jednostavna i ne skupa procedura, koja se u slučaju neuspeha ili nedovoljnog kvaliteta uzorka može ponoviti. Procedura se može obaviti i pod kontrolom ultrazvuka tako da se može kontrolisati položaj igle i dobiti reprezentativni uzorci čak i u vrlo malim nodusima. Ovaj postupak daje rezultate sa najboljom vrednošću predviđanja; specifičnost dobijenih nalaza se

¹ Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

² Kliničko- bolnički centar „Dr Dragiša Mišović“ Beograd. Adresa za dopisivanje: btrbojev@gmail.com

kreće od 80 do 98% i osetljivost od 58- 100%. U dijagnozi papilarnog i medularnog karcinoma FNAC je veoma pouzdan postupak. S druge strane, najveće ograničenje postupka je nesposobnost da razlikuje benigne i maligne folikularne lezije. Nedostatkom se smatra i relativno veliki broj nesigurnih, nepouzdanih rezultata ali se ovaj problem može rešiti ponavljanjem punkcije. Najveći problem i najveći oprez u oceni kvaliteta postupka izazivaju još uvek prisutni lažno negativni nalazi koji danas obično ne prelaze 5%. Stoga se danas u najvećoj meri čine naponi da se na prvom mestu isključi ili svede na najmanju meru ova grupa nalaza.

Ključne reči: Punkcija tankom iglom, tiroidni nodus, tiroidni kancer

Učestalost tiroidne nodozne bolesti je sve veća. Uzroci ovoj pojavi su verovatno višestruki i u značajnoj meri su posledica sve dužeg prosečnog života populacije. Drugi razlog je sve češće korišćenje tehnologija kojima se slučajno otkriva i nodus (nodusi) u štitastoj žlezdi. Rasprostranjena upotreba ultrazvuka u otkrivanju promena na vratnim organima, naročito krvnim sudovima, dovela je do višestrukog porasta slučajno nađenih nodusa u štitastoj žlezdi(1). Klinički značaj ovako nađenih nodusa još uvek nije potpuno i podrobno procenjen. Većina čvorova u štitastoj žlezdi su potpuno asimptomski i najverovatnije nikada neće izazvati pojavu simptoma. Ipak, u oko 10 do 15% nodusa u štitastoj žlezdi postoji karcinom. Za ove pacijente je rano otkrivanje i odgovarajuće lečenje uslov za izvanredno dobru prognozu u većini slučajeva. Zbog toga je potreba da se dijagnostikuju i dalje leče čvorovi u štitastoj žlezdi koji potencijalno mogu biti maligni dovela do rasprostranjenog uverenja da sve noduse veće od 1–1.5 cm treba podrobno ispitati.

Punkcija tankom iglom i aspiracija- tehnika i ishod

Prvi objavljeni rezultati citopatoloških pregleda aspirata dobijenih punkcijom štitaste žlezde potiču iz 1948. godine (2) iako je sam postupak značajno stariji. Od samog početka šire primene ovog postupka postoje dve dileme koje i danas nisu sasvim rešene. Prva je ko treba da obavlja postupak i druga da li je dovoljna samo punkcija, ubod ili je potrebna i aspiracija, usisavanje kako bi se dobilo više materijala. Prvu dilemu je lakše rešiti i danas se smatra da postupak treba da obavlja iskusan lekar, endokrinolog, patolog, hirur, radiolog ili specijalista interne medicine. Posle pripreme kože dezinficijensom, palpabilni nodus se fiksira između dva prsta. Punkcija se obavlja tankom iglom najbolje širine od 0.7 mm (22 G) koja je duga 3 cm. Manja igla, dužine 1.5 cm i širine 0.55 mm može se koristiti ako postoji opasnost od krvarenja. Aspiracija se obavlja brizgalicom od 10 ml iako neki preporučuju i špric od 20 ml (veća brizgalica je korisna ako se planira evakuacija ciste). Nekada retko a danas sve češće se aspiracija obavlja pod kontrolom ultrazvukom čime se omogućava pre-

cizniji pristup i manjim nodusima. Sonolucentno sredstvo se stavlja u kontejner od lateksa kao bi se obezbedila aseptičnost postupka (3). Uobičajeno se savetuje da se sa svakog centimetra promene uzme najmanje jedan uzorak. Poželjno je da aspirat sadrži manje krvi i stoga se igla izvlači odmah pošto se u njenom zvonu pojavi krv (4). Još uvek se najčešće prave preparati razmazom po predmetnom staklu iako se u nekim ustanovama koriste prednosti savremene tehnologije koji nisu još uvek široko dostupni tako da se ovde ne opisuju. Preparati se suše na vazduhu i šalju u laboratoriju gde se boje Mej Grinvlad Gimza (MGG) metodom ili se fiksiraju i boje hematoksilin-eozin postupkom. Broj preparata zavisi od veličine nodusa ali je minimum 2 preparata po jednom nodusu. Pogodnim za tumačenje se smatraju preparati koji sadrže najmanje osam grupa sa po najmanje osam ćelija. Tumačenje preparata u najvećoj meri i najčešće ometa obilna količina krvi, nedovoljno ćelija kao i grupisanje ćelija u vidu naslaga (mikrobiopsija) koje su nepodobne za pregled (5).

Citološke dijagnoze se mogu podeliti u 4 grupe:

1. Neodgovarajući: Uzorak ne sadrži dovoljan broj ćelija, nije pogodan za tumačenje i izvođenje zaključka. Pacijenta sa ovakvim nalazom treba pozvati da bi se postupak ponovio.

2. Sumnjivi: Uzorci imaju izgled folikularne ili Hurthle ove neoplazme ili izgled atipije koja je sugestivna ali ne dovoljno jasna za prisustvo maligne neoplazme.

3. Benigni: nema citološkog aspekta maligniteta u razmazu. Benigni nalazi mogu biti u subakutnom tiroiditisu, hroničnom tiroiditisu, koloidnoj nodoznoj strumi i cističnim promenama.

4. Maligna: uzorci pokazuju citološke osobenosti maligniteta. Gde je moguće treba naznačiti tumorski histiotip kao papilarni karcinom, slabo diferentovani karcinom, medularni karcinom, limfom ili metastaza neoplazme u štitastu žlezdu (4).

Prorada nekoliko grupa ispitivanja koja su koristila FNAC nalazi da su citološke dijagnoze koje ukazuju na malignu prirodu promene u štitastoj žlezdi u saglasnosti sa konačnim histopatološkim nalazom operisanih u 85%–90% slučajeva i da dobroćudni nalaz aspirata smanjuje verovatnoću karcinoma na do 1%. Zavisno od grupa pacijenata oko 60%–75% aspirata se dijagnostikuje kao dobroćudno, 5%–10% su maligni a preostalih 15%–30% su sumnjivi ili neodređeni gde spadaju i folikularne lezije (6).

Iako je vrlo pouzdan, jeftin i jednostavan postupak, FNAC ima i svoja ograničenja. Prvo je nesposobnost FNAC da razlikuje noduse u hipercelularnoj strumi od benignih i malignih neoplazmi folikularnih ćelija. Zbog toga se javlja mali ali značajan broj suspektih dijagnoza koji se u različitim serijama kreće od 4% do 24%, i ovi bolesnici se upućuju na operaciju koja će dati i definitivnu dijagnozu prirode lezije. Drugo ograničenje je postojanje lažno negativnih rezultata čija se

učestalost ocenjuje od 1.3–17% i koja je uzrok da određen broj malignih bolesnika ne bude lečen. Treće ograničenje je da je kod neodgovarajućeg materijala nemoguće formulisati citološki nalaz i ovaj procenat se dobija u 2–31%, što umanjuje pouzdanost postupka. Iako se FNAC može sa lakoćom ponoviti u slučaju neadekvatnog uzorka, neki lekari šalju ove bolesnike najmanje na dijagnostičku lobektomiju što na neki način ipak kompromituje punkciju tankom iglom (7).

Ocena vrednosti FNAC i izračunavanje osetljivosti i specifičnosti

Načini ocene vrednosti i pouzdanosti FNAC se razlikuju u različitim ustanovama i kod različitih autora. Posebno se osetljivost i specifičnost, dva najvažnija pokazatelja pouzdanosti postupka, razlikuju u različitim objavljenim nalazima; ocena osetljivosti se kreće od 65% do 98% dok se specifičnost kreće u rasponu od 72% do 100%. Ovo najviše zavisi kako se posmatraju nalazi označeni kao sumnjivi: ako se oni u izračunavanju shvate kao pozitivni raste osetljivost a ako se shvate kao negativni raste specifičnost ali opada osetljivost postupka.

Neodgovarajući nalazi se takođe različito posmatraju u do sada objavljenim rezultatima. Razlog ovome su u velikoj meri koloidne ciste sa acelularnim aspiratima. U nekim procenama pacijenti sa cistama se isključuju iz ocene osetljivosti i specifičnosti dok se u drugima uzimaju u obzir kod izračunavanja ovih pokazatelja. Jedan od razloga je i stav autora o preporukama Papanikolau društva za citologiju koje neki prihvataju za sve citološke postupke i ocene dok ih drugi koriste striktno kako su navedeni. Druga grupa nedoumica se odnosi na pacijente koji nisu upućeni hirurгу zbog nalaza FNAC nalaza ali su ipak operisani i slučajno je nađena maligna lezija koju FNAC nije našla. Zbog toga je potrebno da se na osnovu velikih grupa u metaanalizama donesu sigurni uslovi za ocenu nalaza FNAC kako bi mogli da se koriste i upoređuju nalazi iz različitih ustanova i geografskih područja (8).

Sumnjiv ili neodređen nalaz citološkog istraživanja potiče od nesavršenosti samog postupka citološke analize. Mnogi dobroćudni procesi mogu izazvati umerene promene u ćelijama i jedrima ćelija koje iako minimalne, ne mogu da se razlikuju od nalaza u papilarnom karcinomu. Pored toga, folikularni karcinom se definiše kao osobina neoplazme folikularnih ćelija da prodiре u krvni sud i kapsulu. Ovakva osobina se ne može videti na aspirativnoj citologiji pošto je samim postupkom narušena građa tkiva. U tim okolnostima su nekada od pomoći surogat belezi kao što su na primer mikrofolikuli koji povećavaju sumnju na malignu prirodu uzorka. Sve zajedno, sumnjiv ili neodređen nalaz FNA citologije obuhvata grupu mikroskopskih nalaza koji pretpostavljaju mogućnost maligne prirode promene ali bez vrednosti pouzdanog zaključka. Nažalost, još uvek nema dogovora kako klasifikovati terminologiju za neodređene nalaze FNAC. Opisi se kreću od “neodređen” do “atipičan” ili “sumnjiv” i svi u određenom stepenu ukazuju na malignu prirodu

lezije. Čine se pokušaji da se sistem označavanja bolje rasporedi ali još uvek nema naznaka dogovora o tome.

U velikim grupama pacijenata koji su kasnije operisani bilo da su upućeni zbog citološki neodređenog nalaza ili su operisali štitastu žlezdu iz drugih razloga oko 25–50% citološki neodređenih nalaza se dokažu malignim na zaključnom histopatološkom pregledu operisanog materijala. Za ostale noduse se dokaže benigna priroda. Upravo ovde se nalazi izazov i teškoća u postupku sa neodređenim citološkim nalazom. Da li svi ovi bolesnici treba da budu operisani da bi se sprečila potencijalna opasnost od tiroidnog kancera, posebno ako postoji mala ali stvarna opasnost od operativnog morbiditeta? Drugi razlog koji se koristi u razmišljanjima je da neki tiroidni maligniteti, mikropapilarni kancer zapravo, čak i ako se ne leči hirurški ne utiče na dužinu života pacijenta (6).

Ocena uzorka na mestu uzimanja i tumačenje nalaza

Iako neki centri upražnjavaju ocenu uzorka na mestu uzimanja, ovaj običaj nije svuda prihvaćen. Prednost ovog postupka je da se odmah može ponoviti punkcija ako je potrebno, bilo zbog nedovoljno materijala za tumačenje ili za dopunska ispitivanja kao što je protočna citometrija. Većina izveštaja dokazuje da provera na mestu uzimanja smanjuje broj neadekvatnih nalaza i smanjuje ponovno javljanje za značajan broj pacijenata. Ako ovaj pregled obavlja citotehnolog onda postupak ne predstavlja dodatno opterećenje za ustanovu i oslobađa citopatologa za druge poslove. Nekoliko objavljenih studija poredi rezultate upotrebljivosti nalaza na mestu uzimanja koje su radili citopatolozi i citotehnolozi i ne nalaze bitnu razliku u vrednosti rezultata, 93% FNAC nalaza su bili adekvatni kada je radio citotehnolog i 97% kada je radio citopatolog. Druga studija 323 pacijenta pokazala je manju učestalost nedijagnostičkih citoloških nalaza rađenih pod kontrolom palpacije uz proveru uzorka na mestu uzimanja, 6.8%, što je znatno manje nego kad nije korišćena neposredna provera, 16.7%. Razlika nije bila ovako velika kada se porede rezultati punkcije vođene ultrazvukom, 4.5% neadekvatnih sa kontrolom i 7.1% bez kontrole na mestu uzimanja. Autori zaključuju da je kontrola na mestu uzimanja korisna i kada se koristi ultrazvukom vođena aspiracija kada je izvodi manje obučena osoba (3).

U publikaciji iz 2004. godine The UK National Institute for Clinical Excellence (NICE) pod naslovom “Poboljšati ishod kancera glave i vrata” preporučuje potrebno je da iskusan citolog na mestu izvođenja FNAC odredi prirodu tumora: ipak, ovakav uslov nije još svuda moguć i biće potrebno izvesno vreme da se postigne ovaj standard... Provera na mestu izvođenja je korisna ali oduzima dosta vremena i povećava troškove intervencije.

Klinički činioci koji modifikuju opasnost od tiroidnog karcera

Već duže vremena se ispituje i proverava vrednost kliničkih promena koje mogu biti od značaja za predviđanje biološke prirode čvora u štitastoj žlezdi. Uobičajeno se smatra da su podaci iz istorije bolesti ili u pregledu koji ukazuju na zloćudu prirodu čvora pojava nove promuklosti, pričvršćenost čvora za okolne organe u vratu, medularni karcinom u prvostepenih srodnika ili izlaganje jonizujućem zračenju u detinjstvu. Iako korisni, ovi nalazi se retko zapažaju.

Novija istraživanja se usmeravaju i na druge činioce od značaja za procenu opasnosti kao što su uzrast bolesnika, pol i veličina čvora u štitastoj žlezdi.

Uzrast pacijenta u vreme pojave nodusa izgleda da može da menja stepen opasnosti od zloćude prirode čvora. Posebno, mlađi uzrast (različito označen kao uzrast od 18–25 godina) povećava relativnu opasnost da je čvor kancerogen za oko 1.5- do 2 puta. Nažalosti svi ovi podaci potiču iz retrospektivnih studija tako da se ne može isključiti uticaj subjektivnosti u izboru pacijenata. Suprotno, značaj starijeg uzrasta (definisanog kao uzrast preko 60 ili 70 godina) na pojavu tiroidnog karcera ostaje neozvestan. Uobičajeno se smatra da i starije osobe imaju 1.5 do 2 puta veću verovatnoću za malignu prirodu nodusa nego osobe od 20 do 60 godina ali ovaj stav nije potvrđen (9).

Pol pacijenta takođe može da bude od značaja u proceni verovatnoće za malignu prirodu nodusa. Muški bolesnici sa čvorom u štitastoj žlezdi uobičajeno pokazuju 1.5- do 2-puta veću opasnost od karcinoma u poređenju sa ženskim pacijentima. Razlog za to ostaje nejasan, i izgleda da je nezavisan od uzrasta bolesnika. Suprotno, izgleda da veličina čvora nije od značaja za opasnost od karcinoma. Veliki broj analiza je našao sličnu veličinu prečnika nodusa koji su se pokazali dobroćudnim odnosno zloćudnim. Ispitivanje upoređivanjem kvintila veličine nodusa takođe nisu pokazala da postoji razlika u veličini malignih od benignih nodusa. Prema tome, raspoloživi podaci ukazuju da kliničke osobenosti mogu da povećaju verovatnoću ocene da je neki nodus veći od 1 cm u prečniku zloćude prirode i to može da bude od pomoći u tumačenju CP nalaza neodređene prirode (10).

Molekularni bezi koji mogu da modifikuju opasnost od karcera

Mogućnosti za identifikaciju molekularnih markera koji predviđaju pojavu karcera predstavlja veliki napredak za poboljšanje postupka sa pacijentom sa neodređenim tiroidnim aspiratom. Ovi bezi u najširem vidu obuhvataju proteine seruma kao što su TSH kao i proteine ćelija porekla DNK i RNK izolovanih iz samih aspirata. Prema do sada sakupljenim iskustvima, ovi bezi mogu da pomognu u otkrivanju maligne prirode promene. Do sada nije otkriven beleg koji potvrđuje da je priroda promene dobroćudna.

Dve grupe istraživača su ispitivale koncentraciju TSH u bolesnika sa tiroidnim čvorovima i obe potvrđuju da je viši TSH u vezi sa povećanom opasnošću od maligniteta. Uopšteno rečeno, koncentracija TSH iznad gornje granice referentnih vrednosti povezna je sa 2 do 3 puta većom opasnošću da je nodus kancerogen. Do sada još uvek nema prospektivnih kontrolisanih studija koje se bave ovim problemom (11).

Molekularna ispitivanja mutacije celularne DNK ili ispoljavanja proteina često nađena u kanceroznim nodusima verovatno će postati osnovno sredstvo u poboljšanju pouzdanosti FNA citologije. Između mnogih predloženih belega, protein galektin 3 izgleda da najviše obećava. Citološki uzorci koji se boje pozitivno na galektin 3 su znatno verovatnije kancerozni na definitivnom histopatološkom pregledu nego galektin 3 negativni uzorci. Nedavna studija na preko 450 pacijenata sa neodređenim nalazom FNA citologije potvrdila je da galektin 3 pozitivan nalaz petostruko povećava verovatnoću da je nodus iz koga je uzet uzorak maligne prirode. Iako nije jedinstveni beleg zloćudnosti ovakva udruženost galektina 3 sa zloćudnim tiroidnim nodusima značajno povećava poverenje u dobijeni nalaz (12).

Slično, tačkaste BRAF mutacije na ostacima 599 (V599E) i 600 (K600E) su čvrsto povezane sa papilarnim tiroidnim karcinomom. Ovakve mutacije se nalaze u oko 45–50% papilarnih karcinoma i dijagnostičke mutacione analize se mogu sa uspehom obaviti u većini neodređenih aspirata dobijenih tankom iglom. Kada se otkriju, vrednost predviđanja je veoma velika. Zbog toga iako ovi belezi imaju umerenu vrednost negativnog predviđanja njihov nalaz u materijalu sa neodređenim citološkim osobinama povećava verovatnoću papilarnog karcinoma za 7 do 9 puta. Nedavna kombinovana analiza galektin 3 i BRAF mutacija na uzorcima punkcije koji su označeni kao citološki neodređeni pokazala je značajno povećanje preoperativnog otkrića malignih nodusa. Odvojeni ali manje osetljiv molekularni beleg tiroidnog kancera je nalaz nove translokacije t (2;3) (q13;p25), zbog čega nastaje himerični PAX8-PPAR1 onkogen. Kada se otkrije ovo premeštanje verovatnoća da je čvor zloćudne prirode se trostruko povećava (obično je reč o folikularnom karcinomu). Konačno otkriće preraspodele RET/PTC gena predviđa pojavu tiroidnog kancera. Značajno je da TSH, galektin 3, BRAF, PAX8-PPAR1 i mutacije RET/PTC deluju kao u najvećoj meri nezavisni činiooci. Zbog toga složena analiza višetrukih belega povećava vrednost u kliničkoj upotrebi (13, 14, 15).

U još skorijem periodu ispitivana je sposobnost različitih molekularnih belega obuhvatajući i trisomiju 17 u aspiratima tankom iglom kao i različitih profila aspirata mikroRNK. Svaki od ovih belega je pokazao izvesnu vrednost u prvim ocenama iako stvarna provera njihove vrednosti u kliničkom radu tek ostaje da se utvrdi. Prema tome postojanje ili odsustvo molekularnih belega, bilo u serumu ili aspiratu, značajno povećava sposobnost razdvajanja zloćudnih od dobroćudnih

promena u tiroidnim čvorovima. Njihova vrednost je znatna i kod primene u novootkrivenim nodusima kao i u neodređenim nalazima aspirata.

Multivarijantna analiza u oceni opasnosti nodozne promene

Uprkos nappetku koji je opisan napred, sasvim je jasno da nema jedinstvenog činioca koji bi potpuno i savršeno dokazivao benignu ili malignu prirodu nodusa. Mnogi od činilaca koji se ispituju deluju nezavisno. Zbog toga je ocena opasnosti upotrebom multivarijantne analize dugo smatrana značajnom i pokazivala je dobre rezultate. Nekoliko studija je poredilo kliničke, ultrazvučne i citološke osobenosti da bi se otkrili bolesnici sa tiroidnim kancerom. Skoro sve udružene analize pokazuju značajno povećanje vrednosti predviđanja prirode procesa. Ipak, nedostatak prospektivnog, višestranog istraživanja smanjuje vrednost i rasprostranjenost primene ovih modela u kliničkoj praksi. Objavljene multivarijantne analize koriste različite kombinacije ultrazvučnih, kliničkih i molekularnih pokazatelja, zbog čega je neposredno poređenje vrednosti i manjkavosti nemoguće. Ipak, ova istraživanja predstavljaju početak procesa koji izgleda ima veliku mogućnost za poboljšanje kliničkog postupka sa bolesnikom koji ima čvor ili čvorove u štitastoj žlezdi, posebno ako je u pitanju neodređeni citopatološki nalaz. Klinička dobit od ovih ispitivanja je već nađena u oblasti kardiovaskularnih i onkoloških bolesti.

Suprotnosti i nejasnoće

Uprkos mogućem korišćenju novih mogućnosti u popravljanju vrednosti rezultata dobijenih aspiracijom tankom iglom još uvek postoje nedorečenosti i nejasnoće a nekada i potpuna suprostavljenost zaključaka. Skoro svi rezultati objavljeni do danas predstavljaju iskustva pojedinačnih ustanova. Strahovanja zbog velikih međuposmatračkih varijacija u citološkoj ili molekularnoj analizi sprečava detaljnu procenu pojedinačnog belega opasnosti od kancera izvan pojedinačne institucije zdravstvene zaštite. Tek sada se sprovode multiinstitucione analize ultrazvučnih osobenosti ali i ove analize ne obuhvataju i molekularne osobenosti. Tek velike analize većeg broja činilaca u prospektivnim kontrolisanim studijama mogu da daju kvalitetnu ocenu značaja pojedinih osobina nodusa u predviđanju njihove biološke prirode.

Podaci pokazuju da je moguća podela neodređenih nalaza na manje pojedinačne podgrupe što može biti od koristi endokrinolozima i hirurzima za odluku o daljem postupku. Korist od prihvatanja standarda u označavanju nalaza (jasno definisanih i jednoznačnih opisa citološkog nalaza) pokazuje uspeh sličnog dogovora koji je postignut kod ocene cervikalnih razmaza bojenih tehnikom Papanikolau. Danas još uvek ne postoji ovakva saglasnost sa citološkim nalazima dobijenim aspiracijom

štitaste žlezde tankom iglom. Ovo je posebno nepovoljno pošto je u postupak sa tiroidnim nodusom uključen veći broj stručnjaka različitih profila. Danas još uvek lekari moraju da uče šta se misli i podrazumeva pod pojedinim nazivima iz različitih institucija koje se bave tiroidnom citologijom. Nedostatak standardizacije povećava raznolikost između posmatranja čak i u jednoj zdravstvenoj ustanovi.

Pored toga, postavlja se pitanje da li treba ponoviti punkciju kada se dobije neodređeni nalaz. Postoje tvrdnje da veći broj uzoraka obezbeđuje bolju analizu ćelijskog procesa, dok drugi sugerišu da dobroćudni nalaz u ponovljenoj punkciji može da bude uzrok lažnoj sigurnosti. Jednostavnog odgovora na ova pitanja nema. Podaci iz literature o vrednosti ponovljene FNAC u dužem periodu praćenja nisu jedinstveni. Hamburger saopštava da ponovljena FNA potvrđuje prvu citološku dijagnozu u 91% slučajeva i zaključuje da verodostojnost ponovljenog nalaza opravdava upućivanje na hirurško rešavanje čvorova (16). Orlandi i saradnici u ponovljenim punkcijama nalaze saglasnost sa prvobitnom CP dijagnozom u 91 do 100% (17).

Druga oblast nesporazuma u ponovljenim punkcijama je broj ponavljanja koje treba uraditi. Hamburger smatra da su dve FNAC dovoljne, iako ne isključuje da je u nekim okolnostima potrebno uraditi i treću punkciju. Erdogan i sar. preporučuje drugu punkciju u pacijenata sa sumnjivim kliničkim promenama, dok Lucas i Merchant i sar. zaključuju da će druga aspiracija biti nepotrebna u bolesnika sa klinički stabilnim nodusom (18, 19).

Neki centri preporučuju ponavljanje punkcije samo onih nodusa sa malim stepenom opasnosti neodređenog nalaza (često označen kao atipične ćelije neodređenog značaja).

Konačno, da li bolesnike sa neodređenom citologijom slati na operativno lečenje? U mnogim centrima danas se pristupa hemitiroidektomiji kod neodređenih nalaza dajući mogućnost da je dobroćudna bolest i da supstitucija neće biti potrebna ako se ostavi polovina tiroidnog tkiva. Hemitiroidektomija je praćena i manjom verovatnoćom komplikacija operativnog lečenja. Ako se u toku operacije utvrdi maligna priroda procesa operacija će se završiti kao potpuna tiroidektomija. Ipak, dijagnostičke i terapijske odluke moraju biti zasnovane na većem broju podataka i promenljivih činilaca zasnovanih na proceni opasnosti od maligniteta, želja bolesnika i ocene opšte opasnosti od obimnijeg hirurškog zahvata. Mnogi centri daju prednost skoro potpunoj tiroidektomiji kod nodusa sumnjivih na papilarni neoplazmu, kod nalaza folikularne promene ili atipične slike manjeg stepena opasnosti u promeni označenoj kao neodređen citološki nalaz (20, 21).

Literatura:

- Hegedus L: Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med 2004;351:1764–71.
Piaggio- Blanco RA, Peseyro P, Grosso OF: El citograma tiroideo: Su interes clinico Arcg Urug Med, 1948; 32, 82.

- Baloch ZW, Tam D, Langer J et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagn Cytopathol* 2000;23:425–9.
- Trbojević B: Tiroidna žlezda, patofiziološke osnove i klinički pristup. 2. izdanje, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd, 1998.
- McCaffrey TV. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control* 2000;7:223–8.
- Oertel YC Cytopathology Reports from Fine Needle Aspirations of the Thyroid Gland: Can They Be Improved? *Thyroid* 2007. 17, 1, 33-35.
- Oertel YC Emerging role of the interventional pathologist. *Diagn Cytopathol* 2004., 30:295–296
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee S, Mandel S, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid* 2006., 16: 1–33.
- Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG, Fine-needle Aspiration of Thyroid Nodules: A Study of 4703 Patients With Histologic and Clinical Correlations *CANCER (CANCER CYTOPATHOLOGY)* 2007 , 111 /, 5, 306-315
- Gerhard R Cunha Santos G da: Inter- and intraobserver reproducibility of thyroid fine needle aspiration cytology: an analysis of discrepant cases *Cytopathology* 2007, 18, 105–111
- K. Boelaert, J. Horacek, R. L. Holder, J. C. Watkinson, M. C. Sheppard, and J. A. Franklyn: Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine- Needle Aspiration *J Clin Endocrinol Metab* 2006., 91: 4295–4301
- Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, Palestini N, Ghigo E, Papotti M, Bussolati G, Martegani MP, Pantellini F, Carpi A, Giovagnoli MR, Monti S, Toscano V, Sciacchitano S, Pennelli GM, Mian C, Pelizzo MR, Ruge M, Troncone G, Palombini L, Chiappetta G, Botti G, Vecchione A, Bellocchio R; Italian Thyroid Cancer Study Group (ITCSG) Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol.* 2008 ;9(6):508-10.
- Aherne ST, Smyth PC, Flavin RJ, Russell SM, Denning KM, Li J, Guenther SM, O’Leary JJ, Sheils OM. Geographical mapping of a multifocal thyroid tumour using genetic alteration analysis & miRNA profiling. *Mol Cancer.* 2008, 4;7(1):89.
- Lee X, Gao M, Ji Y, Yu Y, Feng Y, Li Y, Zhang Y, Cheng W, Zhao W. Analysis of Differential BRAF(V600E) Mutational Status in High Aggressive Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008, 26. DOI 10.1245/s10434-008-0233-3 E pub ahead of print
- Kebebew E, Weng J, Bauer J, Ranvier G, Clark OH, Duh QY, Shibru D, Bastian B, Griffin A. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007;246 (3):466-7
- Hamburger JI 1987 Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. Management implications. *Arch Intern Med* 147:97–99.

- Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskal N, Erdogan G 1998 Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* 8:1087–1090.
- Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H 2005 Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid* 15:274–278.
- Lucas A, Llatjo´s M, Salinas I, Reverter J, Pizarro E, Sanmarti´ A 1995 Fine-needle aspiration cytology of benign nodular thyroid disease. Value of re-aspiration. *Eur J Endocrinol* 132:677–680
- Delbridge L Symposium on Evidence-Based Endocrine Surgery (2): Benign Thyroid Disease *World J Surg* 2008, 32:1235–1236
- White ML, Doherty GM, Gauger PG :Evidence-Based Surgical Management of Sub-sternal Goiter *World J Surg*, 2008, 32:1285–1300