

ZNAČAJ KOMBINACIJE SAVREMENIH DIAGNOSTIČKIH METODA U DIFERENCIJALNOJ DIAGNOSTICI TUMORA ŠTITNJAJE

Auersperg M., J. Červek, M. Erjavec, R. Golouh, M. Kremžar, J. Lamovec,
M. Us-Krašovec, F. Marolt, J. Sever, J. Novak, M. Porenta, M. Košir, I.
Levstek, M. Schara i M. Šentjurs

Sadržaj: Rezultati lečenja malignih neoplazmi štitnjače zavise od optimalnog plana terapije, koji bi morao bazirati na što tačnijoj preoperativnoj dijagnozi patološkog procesa. Standardne dijagnostičke metode kod mnogih slučajeva ne omogućavaju sigurnu dijagnozu patološkog substrata kot scintigrafski hladnih nodusa štitnjače. (7,11)
Kot 91 bolesnika sa bolestima štitnjače autori su pokušali upotrebom većeg spektra metoda postići bolje dijagnostičke rezultate. Standardne dijagnostičke metode (klinična pretraga, scintigrafija, funkcionalni testovi i aspiraciona biopsija) kombinovali su još sa termografijom vratne regije, ciljanom aspiracionom biopsijom na osnovu termograma i scintigramama vrata sa 75-Se methioninom i 67-Ga citratom.

UDK 616.44-006.6-07

Deskriptori: onkologija, štitnjača bolesti, štitnjača neoplazme, dijagnostika, radiografija, scintigrafija, termografija, štitnjača funkcijski testi, biopsija, citologija, dijagnoza diferencijalna.

Radiol. Jugosl., 4; 465—471, 1977.

Uvod. — Rezultat lečenja malignih neoplazmi štitnjače zavisi od plana terapije, koji mora bazirati na što preciznijoj dijagnozi patološkog procesa. Optimalni dijagnostički terapijski plan sumljive lezije može najbolje programirati tim sastavljen od interniste tireologa, nuklearnog medicinara, hirurga, rentgenologa, citologa i patologa. Izuzev kod klinički jasnih malignoma, standardne dijagnostičke metode (klinička pretraga, scintigrafija sa jodom ili tehnecijumom i aspiraciona biopsija) ne zadovoljavaju.

Materijal i metode. — Za bolju preoperativnu evaluaciju patološkog procesa pokušali smo upotrebu nekih novih metoda (scintigrafija sa 75 Se-methioninom i 67-galijum citratom, simultana scintigrafija jodom — 131 i tehnecijumom 99 m, termografija, rentgensko snimanje nekih delova vrata i ciljana aspiraciona biopsija).

Na osnovu kliničke i ostalih dijagnostičkih pretraga svi pacienti bili su podvrgnuti operativnom zahvatu. Operativni preparat orijentiran je na anatomske sheme vrata, što je omogućilo topografsku dijagnozu patoloških procesa u štitnjači. Intraoperativna histološka pretraga služila je za definitivni plan obima operacije, a konačna pretraga preparata (subserijski rezovi i parafinska fiksacija) služila je za definitivnu dijagnozu patoloških procesa i ex retrogradnu korelaciju i za ocjenu njihove dijagnostičke vrednosti.

Značaj kombinacije pomenutih dijagnostičkih metoda izučavan je na grupi 91 pacijenata sa različitim patološkim procesima štitnjače.

Rezultati i diskusija. — **Rentgenska pretraga.** — Kod 73 bolesnika izvršeno je rentgensko snimanje mekih delova vrata i eventualne kalcinacije klasificirane kao suspektne ili nesuspekte. Rezultati pretrage rezimirani su u tabeli 1.

Rentgenski nalaz	Malignom	Bez malignoma	Ukupno
Suspektne kalcinacije	8	11	19
Nesuspektne kalcinacije ili bez kalcinacija	15	39	54
Ukupno	23	50	73

Tabela 1 — Značaj rentgenske pretrage mekih delova vrata u diagnostici malignoma štitnjače

Rezultati rentgenske pretrage u našoj seriji slabiji su od onih koji se obično navode u literaturi (8, 10). U suprotnosti sa podacima iz literature kod naših papilarnih karcinoma nismo ustanovili psamoznih telašca koja su navodno tipična za ovu vrstu karcinoma. Uzrok zato bi mogla biti nepodesna tehnika a kasnije ustanovili smo histološkom pretragom da psamomskih telašca kod naših primera papilarnih karcinoma nije bilo, što je prouzrokovalo relativno veliki broj pogrešno negativnih rentgenskih nalaza. Nalaz kalcinacija u štitnjači traži dalje diagnostičke pretrage, a odsutnost kalcinacija ne isključuje malignom. Rentgensku pretragu štitnjače možemo zato oceniti kao samo orijentacionu metodu u sklopu diagnostike bolesti štitnjače (13).

Scintigrafija. — Cirkumskriptni izpad funkcije parenhima koji se obično prikazuje scintigrafijom sa radiojodom ili radio-pertehnetatom može biti prouzrokovan raznim patološkim procesima pa i malignim. Suprotno tome se smatra, da su malignoni u hiperaktivnim čvorovima retki (11, 15). U našoj seriji kod 3 bolesnika sa scintigrafski »toplom« čvorovima nadjen je folikularni karcinom, što je neočekivano mnogo.

Još češće nadjena je disocijacija sposobnosti za »trapping« i organifikaciju jodida što smo u poslednje vreme sistematično pratili kod sumnjivih čvorova pomoću simultane scintigrafije radiojodom i radio-pertehnetatom. U 13 od 35 slučajeva nadjena je pozitivna razlika u korist radio-

pertehnetata a to su bili u 7 slučajeva malignomi a u 6 slučajeva adenomi.

Pozitivnu scintigrafiju malignoma štitnjače pomoću 75-Se metionina, o kojoj su mišljenja deljena (12, 14), pokušavali smo u 13 slučajeva karcinoma. Jasno nagomilavanje nadjeno je u 2 anaplastička tumora, a u ostalim slabije ili nikako.

Zbog svog dugog efektivnog poluživota, taj radiofarmak postupno je zamenjen sa tumorotropnim 67-Ga citratom (3). Taj agens pokušan je kod brojnih bolesnika od čega je bilo i 9 malignoma. Slabo pozitivni nalaz nadjen je kod 3 folikularna i 1 medularnog karcinoma a jako pozitivan nalaz u sva 3 anaplastička karcinoma i u oba maligna limfoma koje smo pretražili pa i u slučajevima tireoididita Hashimato.

Pomoću računara pozitivna scintigrafija galiuma i selenometionina izvedena je u kvantitativom obliku što je omogućavalo praćenje indeksa nagomilovaja. Primijećeno je da slabije diferencirani i brzo rastući tumori, pa i tireoididit tipa Hashimoto po-

	131-I		99-m-Tc		67-Ga	Ukupno
	Toplo	Hladno	Toplo	Hladno	Toplo	
Malignomi	—	9	—	9	9	27
Benigne lezije	2	20	2	16	7	47
Ukupno	2	29	2	25	16	74

Tabela 2 a — Pretrage čvorova štitnjače pojedinačnim radionuklidom

	Fiksacija pojednaka	Relativni višak 99-m-Tc	Ukupno
Malignomi	11	5	16
Benigne lezije	11	6	17
Ukupno	22	11	33

Tabela 2 b — Rezultati pretraga čvorova štitnjače simultanim davanjem 131-I i 99-m-Tc

kazuju najviši stupanj fiksacije ponekad i preko 5 puta više nego u zdravim tkivima (3).

Termografija. — Za termografsku pretragu vrata upotrebljavali smo tehniku termografije tekućim kristalima holesterola (1). Metodu smo upotrebili kod 75 pacijenata. Nalazi termografske pretrage kod 26 bolesnika sa konačnom dijagnozom malignoma rezimirani su u tabeli 3. Prema našim iskustvima termografijom možemo na jednostavan i za bolesnika bezbolan način eliminisati grupu sa regresivnim procesima u štitnjači (nekroze, fibroza, krvarenje, kalcinacije i ciste) koje su termografski hladne. Malignomi, upale, hormonska hiperaktivnost i adenomi su termografski vrući. Samom termografskom pretragom ne možemo diferencirati malignih od nemalignih procesa u štitnjači. Za tačniju dijagnozu potrebna je kombinacija sa drugim dijagnostičkim metodama. U nekoliko primera utvrdili smo karakteričke termografske slike za neke patološke procese (tireoiditis Hashimoto, difuzno vruć vrat, karcinoma sa centralnom nekrozom, termogram sa hladnim centrom i vrućom periferijom nad tumorom).

Samo kod dva bolesnika sa malignomom termografski nalaz bio je hladan, to je po-

Histološka dijagnoza	Termografski nalaz		
	Vruće	Hladno	Vruće + hladno
Folikularni karcinom	4	0	2
Folikularni karcinom sa dediferencijom	2	1	0
Hürtle cell tumor	0	1	0
Papilarni karcinom	12	0	0
Anaplastični karcinom	3	0	0
Maligni limfomi	1	0	0
Ukupno	22	2	2

Tabela 3 — Rezultati termografske pretrage vrata tekućim kristalima holesterola kod malignoma štitnjače

grešno negativan, ali je pravilna dijagnoza postavljena pomoću aspiracione biopsije i scintigrafije sa ^{67}Ga . U jednom primeru negativan nalaz razjašnjen je kasnije obsežnom nekrozom tumorskog tkiva. Kombinacija scintigrafije i termografije pokazala se naročito korisnom za utvrđivanje optimalnog mesta za aspiracionu biopsiju.

Citologija. — Upotreba aspiracione biopsije sa tankom iglom u preoperativnoj dijagnostici patoloških promena štitnjače opravdana je, jer omogućuje u većini primera diferencijaciju između malignih i benignih procesa. U našoj seriji bolesnika aspiracionom biopsijom diagnosticirali smo malignom kod 12 od ukupno 25 bolesnika sa definitivnom dijagnozom malignog procesa (tabela 4), a kod 9 nalaz je bio suspektan.

Citološka dijagnoza					
Malignom	Suspektno	Upala	Negativno	Prazna funkcija	Ukupno
12	9	1	2	1	25

Tabela 4 — Rezultati aspiracione biopsije kod malignoma štitnjače

Na pogrešom mestu izvedena aspiraciona biopsija dala je kod 2 pacienata sa malignomom pogrešno negativan nalaz, a kod jednog primera malignoma uz tireoiditis tipa Hashimoto samo upalu. Samo u jednom primeru nismo dobili material za pretragu.

Intraoperativna histološka dijagnoza. — Intraoperativna histološka dijagnostika malignih tumora štitnjače problematična je zbog više razloga. Jer ne postoje sigurni makroskopski kriteriji za diferencijaciju malignog od nemalignog tkiva kirurg često ne zna tačnu lokalizaciju malignoma u lobusu. Zbog toga i zbog opasnosti diseminacije tumorskih ćelija kod incizije biopsije

zahtjeva se ekstrakapsularna lobektomija sa resekcijom istmusa kod suma na malignom kao minimalni hirurški zahvat. Iz ovog materiala patolog može da izdvoji za brzu histološku pretragu uzorke najsumpektivnijih promena i uzorke sa mesta gdje očekuje najviše podataka za dijagnozu. Dijagnoza malignoma je kod visoko diferenciranih (folikularnih i nekih papilarnih karcinoma) zavisna samo od indirektnih znakova (vaskularne i kapsularne invazije), jer se maligno tkivo morfološki ne razlikuje od ortotopnog parenhima žljezde (6) pa zato treba uzeti uzorke sa više mesta što predstavlja vremensko ograničenje. U literaturi navode uspešnost ex tempore diagnostike malignih tumora štitnjače tek u 18% (6). Naši rezultati navode se u tabeli 5. U našoj seriji uspjeli smo pravilno diagnosticirati maligni proces intraoperativno u 19 od 24 primera malignoma a u jednom slučaju postavljena je pogrešna dijagnoza folikularnog karcinoma kod nemalignog procesa. Relativno dobre rezultate omogućila je suradnja hirurga i patologa. Kod papilarnih karcinoma u 50% postavljena je dijagnoza iz metastatsko promjenjenih limfnih nodusa u kojima obično nismo našli elemente limfnog tkiva pa je bila potrebna topografska orijentacija hirurškog uzroka i konzultacija hirurga i patologa u operacionoj sali. Naročiti problem su maligni limfomi. U našoj seriji smo u jednom slučaju intraoperativno diferencirali maligni limfom od upale ili anaplastičnog karcinoma. U ostala dva primera problematična je i definitivna histologija, pa smo konzultirali i referenčni centar za tumore štitnjače. Za bolju intraoperativnu karakterizaciju promena u štitnjači testirali smo i metodu nuklearnih magnetnih resonancija.

Merenja NMR u tkivima štitnjače. — Metodom nuklearne magnetske resonancije (NMR) se u tkivima meri protonsko spinmrežno relaksaciono vreme (T₁) molekula vode, koje zavisi od koncentracije i strukture vode u tkivu. Dosadašnja merenja na

Definitivna histološka dijagnoza	Intraoperativna histološka dijagnoza				Ukupno
	Malignom	Suspektno	Ni malignoma	Bez pretrage	
Folikularni karcinom	5	0	2	0	7
Papilarni karcinom	10	0	2	1	13
Anaplastični karcinom	2	2	0	1	5
Maligni limfom	1	0	0	0	1
Bez malignoma	1				1
Ukupno	19	2	4	2	27

Tabela 5 — Rezultati intraoperativne histološke pretrage u dijagnostici malignoma štitnjače

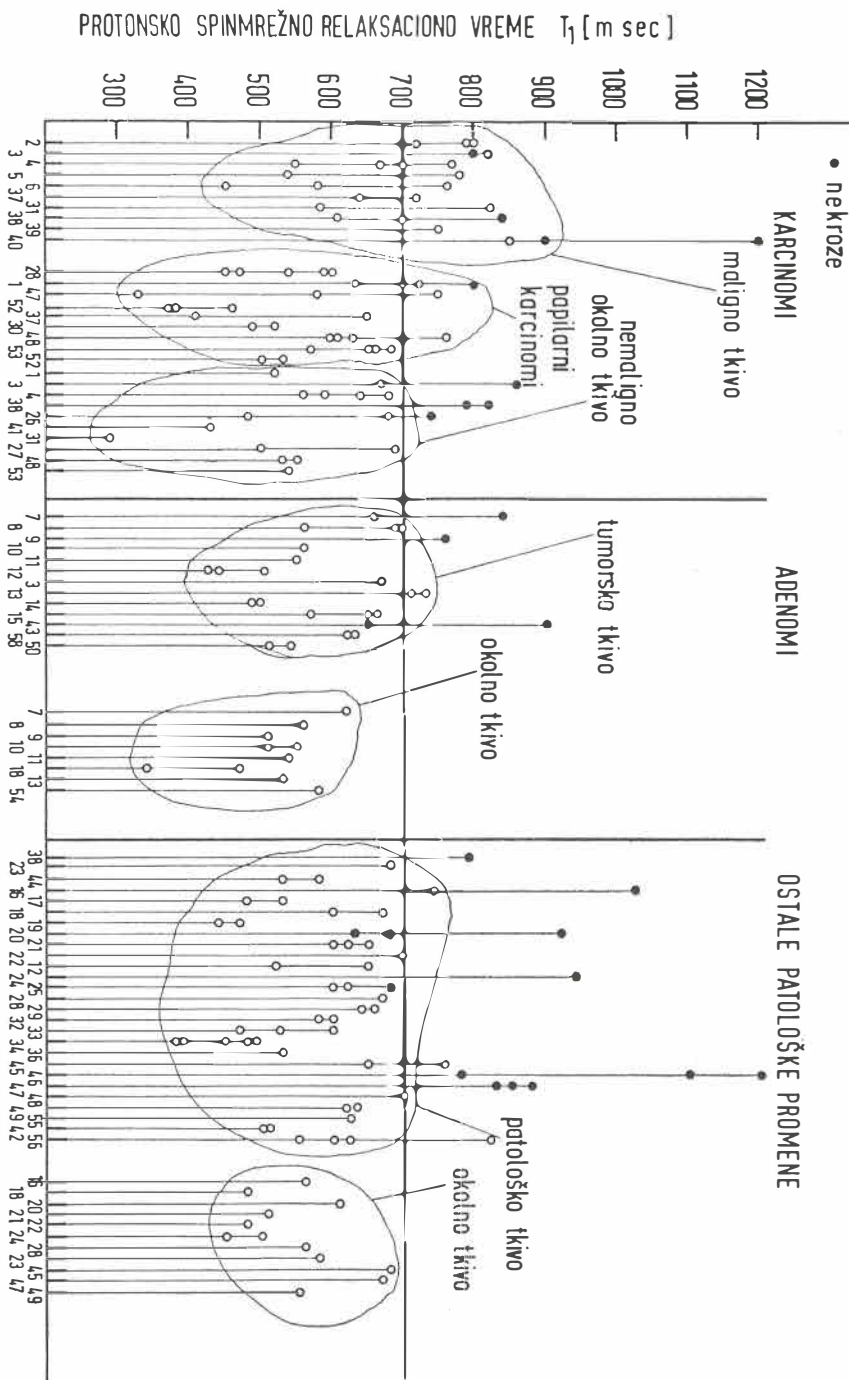
raznim tkivima pokazala su, da je T₁ u malignim tkivima duži nego u normalnim (2). To nas je navelo na misao, da bi mogli tovrstna merenja upotrebiti kao intraoperativnu metodu za karakterizaciju tumora. Metoda je brza; za jedno merenje potrebno je svega 2 min. i traži mnogo manje uzorke nego histološka metoda.

Da bi proverili upotrebljivost ove metode za karakterizaciju tumora izveli smo prvu seriju merenja na uzorcima tkiva štitnjače

	Zaključak klin. pretrage	Zaključak preoperativnih dijagnostičkih pretraga
Malignom	15	21
Suspektno	15	10
Bez malignoma	1	—
Ukupno	31	31

Tabela 6 — Rezultati kliničke i preoperativnih dijagnostičkih pretraga kod 31 malignoma štitnjače

FIG.1



ZAPOREDNI BROJ PACIJENATA

39 pacienata sa raznim obolenjima štitnjače (9) i sada smo jih proširili na 56 pacienata, da bi dobili bolju statistiku. Rezultati merenja T_1 su na sl. 1. Na slici su uzorci grupisani prema histološkoj diagnozi. Uzorci tkiva jednog te istog pacienata sa jednakom histološkom dijagnozom su u jednom stupcu.

Iz slike se vidi, da su tkiva, gde je T_1 veći od 700 msec sumljiva kao maligna. Izuzetak su papilarni karcinomi, gde je T_1 istog reda veličine kao u normalnim tkivima (550 msec) i sa druge strane, nekroze gde je T_1 veći od 700 msec. Ovo poslednje ne smanjuje vrednosti merenja T_1 jer histološka dijagnoza nekroze nije problematična. Bez obzira na ova dva izuzetka u 65% malignoma mogli smo pravilno da postavimo dijagnozu, a kod pacienata koji nisu imali malignih promena u štitnjači u 7% pogrešno smo postavili sum na malignom. Za postavljanje dijagnoze uzeli smo maksimalne vrednosti T_1 , koju smo izmerili u grupi uzoraka koji su bili uzeti jednom pacijentu iz sumljivog mesta. (Nekroze mi smo uzeli u obzir). Metoda je do sada najuspešnija za karakterizaciju folikularnih karcinoma kod kojih je intraoperativna histološka dijagnostika najteža.

Zaključak. — Sa uvodjenjem nekih novih dijagnostičkih metoda uspeali smo poboljšati preoperativnu dijagnostiku bolesti štitnjače. Na osnovu kliničke pretrage i anamneze zaključili smo da se radi o sigurnoj dijagnozi malignoma u 15 od 31 bolesnika sa kasnijom definitivnom dijagnozom malignoma. Kombinacijom svih preoperativnih dijagnostičkih pretraga postavili smo pravilnu dijagnozu još kod 6 bolesnika. Ni u jednom slučaju zaključak dijagnostičkih pretraga nije bio pogrešno negativan. Prema našim iskustvima najveću dijagnostičku vrednost ima kombinacija scintigrafije sa 99mTc i 131J i termografije te na osnovu toga usmjerene aspiracione biopsije; a kod tumora koji brzo rastu i scintigrafija sa 67gali jem citratom.

Summary

COMBINATION OF DIAGNOSTIC PROCEDURES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THYROID TUMOURS

The results in treatment of malignant neoplasms of the thyroid depend upon optimal therapeutic plan which should be based on accurate preoperative diagnosis of the pathological process. In many cases the exact diagnosis of the pathologic process in scintigraphically cold nodules is not possible by standard diagnostic procedures. In order to achieve better diagnostic results in a series of 91 patients with thyroid diseases, the broader spectrum of diagnostic methods has been used. Standard diagnostic procedures (clinical examination, scintigraphy, functional tests) were combined with thermography of the neck region, directed fine needle aspiration biopsy based on scintigram and thermogram, X-ray examination of the soft parts of the neck and scintigraphy of the neck with 75-Se methionine and 67Ga citrate. As a means to better interpret the scintigrams computerized quantitative scintigraphy was worked out. Intraoperative frozen section diagnosis of certain thyroid tumors (follicular carcinoma, malignant lymphoma) is difficult and quite often impossible. The measurement of the nuclear magnetic resonance of pathologically changed and normal thyroid tissues was being used to attempt to find out a better, faster and more objective method for intraoperative characterization of the tissue and to differentiate between malignant and benign process.

Literatura

1. Auerspeg M. et al.: Termografija s holsterinskim tekočimi kristali v dijagnostiki obolenj ščitnice. V pripravi.
2. Damadian R.: Human tumors detected by nuclear magnetic resonance. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 71, 1471, 1974.
3. Erjavec M. et al.: Computer-assisted scanning in evaluation of ^{67}Ga -citrate uptake in thyroid disease. J. Nucl. Med., 15: 9, 810—813, 1974.
4. Kaarle Franssila: Value of histologic classification of thyroid cancer. Copenhagen, Munksgaard, 1971.
5. Hedinger Chr., L. H. Sobin: Histological typing of thyroid tumours. Geneva 1974, World Health Organisation.
6. Hermanek Paul, Herman Bunte: Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung. Methoden und Konsequenzen. München, Urban & Schwarzenberg, 1972.

7. Hoffman G. L., N. W. Thompson, C. Hefron: The solitary thyroid nodule. Arch. Surg. 105: August 1972, 2, 379—382.

8. Masayoshi Akisada, Yoshimide Fujimoto: Soft tissue roentgenography in diagnosis of thyroid cancer. New York—London, Plenum Press, 1973.

9. Schara M., M. Šentjurc, M. Auersperg and R. Golouh: Characterization of malignant thyroid gland tissue by magnetic resonance methods. Br. J. Cancer 29: 6, 483—486, 1974.

10. Segal et al.: Soft tissue roentgenography. Its use in diagnosis of thyroid carcinoma. J. A. M. A., August 1960, 70—74.

11. Stanbury J. B., L. J. De Groot: Cancer of the thyroid in methods in cancer research. New York—London, Academic Press 1973: 10, 129—159.

12. Thomas C. G., F. D. Pepper, J. Owen: Differentiation of malignant from benign lesions of the thyroid gland using complementary scanning with 75-Selenomethionine and radioiodide. Ann. Surg. 170: 396—408, 1969.

13. Us J., M. Auersperg, R. Golouh: Radiological significance of the thyroid gland calcifications. Radiol. Jugosl. 4: 315—318, 1974.

14. Weinstein M. B., F. S. Ashkar, C. D. Caron: 75-Selenomethionine as a scanning agent for the differential diagnosis of the cold thyroid nodule. Semin. Nucl. Med. 1: 390—396, 1971.

15. Workman J. B.: The thyroid. U: Freeman L. M., P. M. Johnson: Clinical scintillation scanning. New York, Harper & Row, 1969: 446—467.

Adresa autora: Doc. dr. M. Auersperg, Onkološki Institut, Vrazov trg 4, YU-61105, Ljubljana.