

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



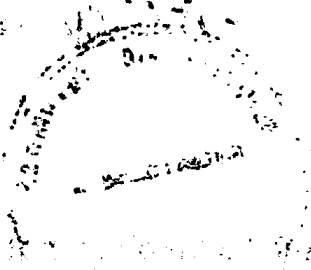
026000199960



610
ΓΑΑ
1999

Α
1999

ITD



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ κ. Ν. Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΜΠΟΛΩΝΙΑ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ V. EUSEBI

**ΕΠΘΕΤΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΤΟΥ ΘΗΛΩΔΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ
ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ
ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟ-ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΥΤΩΝ**

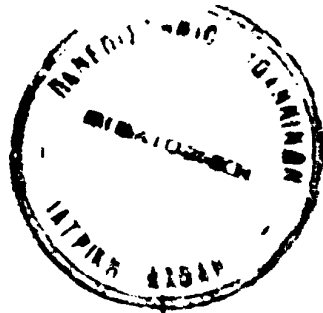
Δήμητρα Κ. Γαλανοπούλου
Ιατρός Κυτταρολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1999



257/2004



«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα». Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2.



Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Νίκη Ι. Αγνάντη

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής

(Επιβλέπων)

Βασιλική Δ. Μαλάμου - Μήτση

Αναπληρωτής Καθηγητής

Παθολογικής Ανατομικής

Δημήτρης Γ. Στεφάνου

Αναπληρωτής Καθηγητής

Παθολογικής Ανατομικής



Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. **Νίκη Ι. Αγνάντη**, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. **Βασιλική Δ. Μαλάμου-Μήτση**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. **Δημήτρης Γ. Στεφάνου**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. **Ιωάννης Βαράκης**, Καθηγητής Ανατομίας Πανεπιστημίου Πατρών
5. **Σταύρος Κωνσταντόπουλος**, Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. **Αγαθοκλής Τσατσούλης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. **Μαρία Μπάη**, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.



Θεωρώ υποχρέωσή μου να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια της Παθολογικής Ανατομικής του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κα Νίκη Αγνάντη για την προτροπή και συμπαράσταση εκπόνησης της διατριβής αυτής, καθώς επίσης και τον Καθηγητή της Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου της Μπολόνια κον V. Eusebi.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κα Βασιλική Μαλάμου - Μήτση για τη πολλαπλή βοήθεια και τις υποδείξεις της, καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας καθώς επίσης και τον αναπληρωτή Καθηγητή της Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου των Ιωαννίνων κον Δημήτρη Στεφάνου και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή Ανατομίας Πανεπιστημίου Πατρών κον Ιωάννη Βαράκη, τον Καθηγητή Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κον Σταύρο Κωνσταντόπουλο, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κον Αγαθοκλή Τσατσούλη, και την Επίκουρο Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κα Μαρία Μπάη.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον τ. Δ/ντή του Κυτταρολογικού Εργαστηρίου του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσ/κης «Θεαγένειο» κον Βελισσάριο Μαργαρίτη για την Επιστημονική του συνδρομή και τους κ.κ. Θεόδωρο Αθανασίου και Παναγιώτη Οπλοποιό για την επιμέλεια του κειμένου και την μηχανογραφική υποστήριξη.



Π Ρ Ο Λ Ο Γ Ο Σ

Η κυτταροδιάγνωση του θυρεοειδικού καρκίνου σε υλικό αναρροφητικής παρακέντησης με λεπτή βελόνη, μολονότι καθυστέρησε σημαντικά μέχρι το τέλος σχεδόν της 10ετίας του 1970 στις Η.Π.Α. και την Ευρώπη πλην της Σκανδιναβίας, καθιερώθηκε έκτοτε ως κύρια μέθοδος ιδίως προεγχειρητικής επιλογής των ασθενών κατά την διερεύνηση των ψηλαφητών μονήρων όζων. Συνετέλεσαν αναμφισβήτητα στο γεγονός αυτό πολλά πλεονεκτήματα της μεθόδου: Είναι ταχεία, υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας, χαμηλού κόστους, ανώδυνη, αναίμακτη, ανεκτή από τον ασθενή και με σπάνιες επιπλοκές.

Από όλους τους θυρεοειδικούς καρκίνους το θηλώδες καρκίνωμα αποτελεί την μεγαλύτερη αναλογία και μολονότι γενικά θεωρείται ως νεόπλασμα ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς, κατά τα τελευταία έτη μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ιστολογική και κλινική διαπίστωση, ότι μία αξιόλογη αναλογία ειδικών μορφών θηλώδους καρκινώματος εμφανίζει επιθετικότητα, η οποία οδηγεί στη σύντομη κατάληξη των ασθενών, αν δεν εφαρμοσθεί έγκαιρη διάγνωση και επιθετική επέμβαση. Απεναντίας η έγκαιρη διάγνωση των επιθετικών μορφών κατά την διερεύνηση των ψηλαφητών μονήρων όζων και η επιθετική εγχειρητική αντιμετώπιση θα μπορούσε να διασώσει ως επί το πλείστον τους ασθενείς με επιθετική μορφή θηλώδους καρκινώματος. Εν τούτοις, ενώ ο ιστολογικός καθορισμός των επιθετικών μορφών έχει σχεδόν καθιερωθεί, ο κυτταρολογικός ευρίσκεται υπό μελέτη και εξέλιξη. Μία συμβολή προς την κατεύθυνση αυτή επιδιώκεται με την παρούσα εργασία.



Η εργασία περιλαμβάνει δύο μέρη: το γενικό και το ειδικό. Στο γενικό μέρος αναφερόμαστε στη διάπλαση και συγκρότηση του θυρεοειδούς αδένου, στα θυρεοειδικά νεοπλασμάτα εν γένει και στα θηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς εκτενέστερα. Το ειδικό μέρος περιλαμβάνει τη διερεύνηση των ιδίων μας περιπτώσεων θηλώδους καρκινώματος της παρούσης μελέτης για τον καθορισμό των επιθετικών και μη επιθετικών μορφών σε προεγχειρητικό αναρρόφημα με λεπτή βελόνη και δι-ή μετεγχειρητικό βιοπτικό υλικό.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	9
ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ - ΓΕΝΙΚΟ	11
A) ΔΙΑΠΛΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΟΤΗΣΗ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ	13
- Εμβρυολογία.....	13
- Ανατομία (τοπογραφία, μορφολογία, αδρή κατασκευή, σχέσεις, αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία, νεύρα).....	14
- Ιστολογία και Κυτταρολογία.....	15
B) ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ	19
- Γενικά.....	19
- Επιδημιολογία - Αιτιολογία.....	20
- Ταξινόμηση των θυρεοειδικών νεοπλασμάτων.....	22
- Διαγνωστικές μέθοδοι.....	23
Σπινθηρογράφημα.....	24
Υπερηχογραφική τομογραφία.....	24
Αξονική τομογραφία.....	25
Μαγνητική τομογραφία (M.R.I.).....	25
Αναρροφητική παρακέντηση κυτταρικού υλικού με λεπτή βελόνη (F.N.A.B).....	25
Ιστορικό.....	25
Πλεονεκτήματα της F.N.A.B. μεθόδου.....	26
Μειονεκτήματα της F.N.A.B. μεθόδου.....	26
Τεχνική της F.N.A.B. μεθόδου.....	26
Ενδείξεις F.N.A.B.....	27
Διαγνωστική ακρίβεια της F.N.A.B.....	28
Ανοσοϊστοκυτταροχημεία.....	28
Κυτταρομετρία.....	29
Ανοικτή βιοψία.....	30
Γ) ΘΗΛΩΔΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ	31
- Ιστοπαθολογία.....	31



- Ιστολογική ταξινόμηση	32
- Βιολογική συμπεριφορά	34
ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ - ΕΙΔΙΚΟ.....	37
Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΠΙ ΤΩΝ ΔΙΚΩΝ ΜΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΘΗΛΩΔΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΩ- ΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΕΠΙΘΕΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΜΟΡΦΩΝ ΣΕ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΜΕ ΛΕΠΤΗ ΒΕΛΟΝΗ ΚΑΙ ΣΕ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ Η ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟ ΥΛΙΚΟ.....	37
A. ΥΛΙΚΟ	39
B. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	41
Γ. ΕΥΡΗΜΑΤΑ.....	47
Δ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ	57
Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	59
ΣΤ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	67
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	69
SUMMARY	71
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	75



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (1988), «το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένου είναι ένας κακοήθης επιθηλιακός όγκος, που προέρχεται από τα θυλακιώδη κύτταρα και παρουσιάζεται με θηλώδεις, θυλακιώδεις ή μικτούς σχηματισμούς και χαρακτηριστικές πυρηνικές αλλοιώσεις»¹.

Το θηλώδες καρκίνωμα συνήθως έχει μια ήπια κλινική πορεία και αξιοσημείωτη ευνοϊκή πρόγνωση, πολλές φορές σε τέτοιο βαθμό, που οι περισσότεροι από τους ασθενείς να καταλήγουν με την νόσο τους παρά εξ αιτίας αυτής. Παρ' όλα αυτά σε μερικές περιπτώσεις οι ασθενείς καταλήγουν σε σύντομο χρονικό διάστημα από μία τοπική διήθηση του όγκου (τραχεία, οισοφάγος, μεγάλα αγγεία), σε άλλες δε από γενικευμένη μεταστατική νόσο (ιδίως πνεύμονες και οστά), μολονότι και αυτές οι δυσμενείς περιπτώσεις δεν είναι γενικά κεραυνοβόλες, όπως τα αναπλαστικά καρκινώματα του θυρεοειδούς². Μία παλαιότερη προσπάθεια από αρκετούς συγγραφείς² έδειξε ότι η ηλικία του ασθενούς παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση της νόσου, ενώ άλλοι ερευνητές, συσχετίζουν την πρόγνωση με το κλινικό στάδιο αυτής^{3,4}.

Αργότερα εμφανίζονται οι πρώτες μελέτες που συνδυάζουν την πρόγνωση του θηλώδους καρκινώματος με την ιστολογική του εικόνα και συγκεκριμένα οι Tolefsen et al. 1964, Wooter et al. 1965 και Silvember et al. 1970, συμφωνούν ότι το θηλώδες καρκίνωμα με εστίες επιδερμοειδούς ή αναπλαστικού σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα. Ακολουθούν ερευνητικές μελέτες για την εκτίμηση ιστολογικών υποτύπων με δυσμενέστερη βιολογική συμπε-



ριφορά και περιγράφονται χαμηλής διαφοροποίησης θηλώδη καρκινώματα και ειδικές μορφές αυτού με χειρότερη πρόγνωση.

Ο τύπος του θηλώδους καρκινώματος υψηλών κυττάρων περιγράφηκε από τους Hawk και Hazard το 1976^{5,6}, το χαμηλής διαφοροποίησης κλασσικού τύπου θηλώδες καρκίνωμα από τους Jacqueline Tscholl-Ducommun και Hedinger το 1982², το νησιδιακό καρκίνωμα από την Carcangiu το 1984⁷, η διάχυτη σκληρυντική μορφή από τους Vickery et al το 1985^{8,9}, και η μορφή των κυλινδρικών κυττάρων από τον Evans το 1986^{10,11,12}.

Από όλους τους θυρεοειδικούς καρκίνους το θηλώδες καρκίνωμα αποτελεί την μεγαλύτερη αναλογία, που ανέρχεται αδρά στα 2/3 του συνόλου¹³.

Θα είναι μία σημαντική πρόοδος ως προς την ολική πρόγνωση του θηλώδους καρκινώματος εάν θα υπήρχε η δυνατότητα ενός προεγχειρητικού καθορισμού των επιθετικών και μη μορφών για την επιλογή της χειρουργικής επέμβασης (ολική ή υφολική θυρεοειδεκτομή και ολικός ή μερικός λεμφαδενικός καθαρισμός). Θα μπορούσαν έτσι να επιβιώσουν επί μακρόν όχι μόνον οι ασθενείς των μη επιθετικών μορφών αλλά και εκείνοι, στους οποίους έγκαιρα θα διαπιστώνεται η επιθετικότητα του θηλώδους καρκινώματος.

Στην συντριπτική του αναλογία ο θυρεοειδικός καρκίνος πρωτοεκδηλώνεται ως μονήρης όζος, αλλά η συχνότητα αυτών των όζων στο γενικό πληθυσμό (όπως έδειξαν εκτεταμένες επιδημιολογικές έρευνες στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και αλλού) είναι πολύ μεγάλη (4-7%) ενώ η κακοήθεια μεταξύ αυτών είναι πολύ σπάνια (1-2%)¹⁴. Αναμφισβήτητα η κυτταρολογική εξέταση υλικού παρακέντησης με λεπτή βελόνη έχει καθιερωθεί ως η κύρια μέθοδος προεγχειρητικής επιλογής των περιστατικών, για την διερεύνηση των μονήρων ψηλαφητών όζων, δεδομένου ότι είναι μέθοδος



ταχεία, χαμηλού κόστους, υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας, ανεκτή από τον ασθενή και με σπάνιες επιπλοκές¹³.

Το θέμα των επιθετικών μορφών του θηλώδους καρκινώματος συνεχίζεται να ερευνάται και ενώ τα ιστολογικά κριτήρια καθορισμού των επιθετικών μορφών με βάση τα μέχρι τώρα γνωστά έχουν σχεδόν τεκμηριωθεί, η κυτταρολογική όμως πλευρά ευρίσκεται σε εξέλιξη και δικαιολογημένα:

α) Η κυτταροδιάγνωση οφείλει να τεθεί από περιορισμένο υλικό που λαμβάνεται από μη άμεσα ορατή βλάβη, είναι με άλλα λόγια κλειστή μικροβιοψία.

β) Η ευρεία καθιέρωση της κυτταροδιάγνωσης του θυρεοειδικού καρκίνου καθυστέρησε σημαντικά, μέχρι το τέλος σχεδόν της 10ετίας του 1970, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και την Ευρώπη, πλην της Σκανδιναβίας^{15,16,17,18,19,20}.

Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η διερεύνηση των θηλωδών καρκινωμάτων για τον καθορισμό των επιθετικών μορφών με κυτταρολογικά κριτήρια, η συσχέτιση των αποτελεσμάτων της διερεύνησης αυτής με τα αποτελέσματα καθορισμού των επιθετικών μορφών με ιστολογικά κριτήρια και εν γένει η απόκτηση γνώσεων επί του θέματος των επιθετικών μορφών του θηλώδους καρκινώματος, (ανεξαρτήτως των άλλων κλινικών προγνωστικών παραγόντων, όπως ηλικία, φύλο, βαθμός επέκτασης και άλλα).

Δεδομένου ότι η ανοιχτή βιοψία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευρέως και απεριόριστα για την διαλογή των ασθενών για χειρουργική αντιμετώπιση με κλινικά ύποπτους θυρεοειδικούς όζους, αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την παρακέντηση διά λεπτής βελόνης (Fine needle aspiration biopsy - F.N.A.B)^{13,21}. Η συμφωνία των διαγνωστικών αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων ερευνάται με την παρούσα εργασία, κυρίως ως προς τις επιθετικές μορφές του θηλώδους καρκινώματος.



ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο θυρεοειδής αδένας, το μεγαλύτερο ενδοκρινές όργανο, έχει αναγνωριστεί ως όργανο του τραχήλου από τα αρχαία χρόνια. Η βρογχοκήλη ήταν γνωστή στη αρχαία Κίνα, όπου χρησιμοποιούσαν το αφέψημα από φύκια για να την θεραπεύσουν. Εγνώριζαν επίσης ότι η βρογχοκήλη προσέβαλε περισσότερο γυναίκες, οι δε Αιγύπτιοι απεικόνιζαν γυναίκες με βρογχοκήλη σε έργα τέχνης προσδίδοντας σ'αυτή σύμβολο ομορφιάς. Έλληνες και Ρωμαίοι ιατροί επίσης περιέγραψαν θυρεοειδείς αδένες μεγάλων διαστάσεων, αποδεχόμενοι ότι η μεγάλη βρογχοκήλη μπορούσε να προκαλέσει δυσκολίες στην αναπνοή και απώλεια της φωνής αν και είναι πιθανόν να μην διαχώριζαν τον θυρεοειδή από τους τραχηλικούς λεμφαδένες²¹.

Από το τέλος του 17^{ου} αιώνα οι ιατροί θεωρούσαν τον θυρεοειδή ως έναν αδένα, του οποίου το παραγόμενο έκκριμα ήταν αναγκαίο για την επάλειψη του λάρυγγα και των χόνδρων αυτού.

Η ονομασία του αδένα «θυρεοειδής» προέρχεται από τη λέξη «θυρεός» και αποδόθηκε λόγω της σχηματικής του ομοιότητας με την ασπίδα. Αργότερα οι ιατροί, επηρεασμένοι από ανατομικές παρατηρήσεις των Versalius, Morgagni και άλλων σχετικά με την πλούσια αγγείωση του αδένα, απέδιδαν στον θυρεοειδή τον ρόλο της προστασίας του εγκεφάλου από αιφνίδιες εισροές αίματος.

Τον 19^ο αιώνα, ο υπερθυρεοειδισμός με τον εξόφθαλμο περιγράφηκαν από τους Graves-Basedow, ενώ άλλοι συγγραφείς περιέγραψαν την σχέση του θυρεοειδούς με τον κρετινισμό και το μυξοίδημα. Οι κλασικές



περιγραφές της θυρεοειδίτιδας από τον Hashimoto, τον De Quervain και τον Riedel, εμφανίσθηκαν στα τέλη του 19^{ου} και στις αρχές του 20ου αιώνα²³.

Αρκετά αργότερα έχουν προσδιορισθεί οι λειτουργικές σχέσεις μεταξύ του θυρεοειδή, της υπόφυσης και του υποθαλάμου. Η λειτουργική μελέτη του θυρεοειδούς αδένου έχει εξελιχθεί ραγδαία μετά την εφαρμογή ακριβών ραδιοανοσολογικών προσδιορισμών μικρών ποσοτήτων θυρεοειδικών ορμονών. Η χρόνια λεμφοκυτταρική θυρεοειδίτιδα χρησιμοποιείται ως μοντέλο για τους ανοσολόγους στην μελέτη των ανοσολογικών νοσημάτων²⁴.

Οι ορισμοί και οι κλινικές περιγραφές της ποικιλίας των νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς αδένου έχουν αναπτυχθεί τουλάχιστον τα τελευταία 40 χρόνια. Πρόσφατοι πρόοδοι στην ανοσοϊστολογία στάθηκαν χρήσιμες στην κατανόηση της ιστογένεσης αυτών των νεοπλασμάτων. Η καθιέρωση της κυτταρολογικής εξέτασης υλικού παρακέντησης με λεπτή βελόνη έχει αλλάξει την προσέγγιση της διάγνωσης των θυρεοειδικών όζων σημαντικά την τελευταία εικοσαετία²⁵.



ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ - ΓΕΝΙΚΟ

Α) ΔΙΑΠΛΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΟΤΗΣΗ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Β) ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Γ) ΘΗΛΩΔΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ



A) ΔΙΑΠΛΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΟΤΗΣΗ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

- Εμβρυολογία

Ο θυρεοειδής αδένας εμφανίζεται την 3^η εβδομάδα ως μια μέση ενδοδερμική πάχυνση στο έδαφος του πρωτογενούς φάρυγγα. Αυτή η πάχυνση πολύ γρήγορα αναλαμβάνει μια κατευθυνόμενη αύξηση προς τα κάτω που είναι γνωστή ως θυρεοειδικό εκκόλπωμα. Ο αναπτυσσόμενος θυρεοειδής αδένας κατέρχεται κατά μήκος του τραχήλου και διατηρεί την ένωσή του με τη γλώσσα με ένα πολύ στενό θυρεογλωσσικό πόρο, ο οποίος σχηματίζει πολλαπλές διακλαδώσεις που διατεινόμενες μετασχηματίζονται βραδύτερα σε κυστίδια διαχωριζόμενα μεταξύ τους από συνδετικό ιστό. Περίπου στις 7 εβδομάδες ο θυρεοειδής έχει πολύ συχνά φθάσει στην τελική του θέση που είναι μπροστά από την τραχεία και τότε ο θυρεογλωσσικός πόρος τις περισσότερες φορές εξαφανίζεται. Εν τούτοις το αρχικό άνοιγμα του θυρεογλωσσικού πόρου εξακολουθεί να παραμένει ως ένα υπολειμματικό εντύπωμα που είναι το τυφλό τρήμα στη βάση της γλώσσας²⁶. Εξάλλου μέρος του θυρεογλωσσικού πόρου κατά τον ισθμό μερικές φορές εξελίσσεται σε αδενικό εκκριτικό ιστό μέχρι του σώματος του υοειδούς οστού και αποτελεί τον πυραμοειδή λοβό του θυρεοειδούς.

Η σημασία του λοβού αυτού είναι μεγάλη, πρώτον γιατί φανερώνει την οδό που ακολούθησε ο αδένας κατά την διαμόρφωσή του από την ρίζα της γλώσσας προς τα κάτω και δεύτερον γιατί όταν υπάρχει μπορεί να γίνει πρόξενος αιμορραγίας κατά την τρώση του επί τραχειοτομίας. Η αγενεσία του θυρεοειδούς είναι σπάνια. Σε τέτοια περίπτωση μπορεί να σχηματισθεί έκτοπος θυρεοειδικός ιστός, όπως στη τραχεία, βάση της γλώσσας, υπερκλείδιο βόθρο, υπό το στέρνο και αρχικούς κλάδους της αορτής^{26,27,28}.



- Ανατομία (τοπογραφία, μορφολογία, αδρή κατασκευή, σχέσεις, αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία, νεύρα)

Ο φυσιολογικός θυρεοειδής αδένας ευρίσκεται προσκολλημένος στο κατώτερο μέρος του λάρυγγα και το ανώτερο μέρος της τραχείας με ινώδεις δεσμίδες (μέσες και πλάγιες). Αποτελείται από δύο πλάγιους λοβούς (δεξιό - αριστερό) και ένα μέσο, (τον ισθμό), που φέρεται εγκάρσια προ του αρχικού μέρους της τραχείας συνδέοντας τους πλάγιους λοβούς μεταξύ των. Έτσι όλος ο αδένας ομοιάζει σαν ένα Η του οποίου τα δύο κάθετα σκέλη προς τα κάτω είναι βραχύτερα των άνω και κατά πολύ ογκοδέστερα. Μερικές φορές από τον ισθμό εξορμάται προς τα άνω και τρίτος λοβός, ο πυραμοειδής (υπόλειμμα εξελιχθέν σε αδενώδες τμήμα του θυρεοογλωσσικού πόρου) που πορευόμενος κατά μήκος της μέσης γραμμής του λάρυγγα φθάνει μέχρι του υοειδούς οστού^{27,28}.

Το βάρος του φυσιολογικού αδένου του ενήλικα κυμαίνεται από 16 - 25 γραμμάρια και εξαρτάται από το φύλο (μεγαλύτερο στις γυναίκες κατά την εμμηνορροσία και την κύηση), τις λειτουργικές -καταστάσεις και την κατασκευή του ατόμου. Συνήθως το ύψος των πλαγίων λοβών είναι 5-6 εκατοστόμετρα, το πλάτος αυτών 2-3 εκατοστά και το πάχος 1-2 εκατοστά. Το μήκος του ισθμού σε εγκάρσια διάμετρο είναι 1,5-2 εκατοστά, το ύψος περίπου 1 εκατοστό και το πάχος αυτού 0,5-1,5 εκατοστά. Ο θυρεοειδής περιβάλλεται από λεπτή κάψα εν είδει θήκης, μάλλον χαλαρού συνδετικού ιστού που με διαφραγμάτια εισχωρεί μέσα στο παρέγχυμα.

Η επιφάνεια διατομής είναι λεία, καστανόχροης χροιάς και σκληρής ή υπόσκληρης σύστασης.

Κάθε λοβός του αδένου, έχει σχήμα πυραμίδας με κορυφή που φέρεται προς τα άνω, έξω και πίσω, βάση δε που βλέπει προς τα κάτω, έσω και αντιστοιχεί στο 5^ο με 6^ο ημικρίκιο της τραχείας. Διακρίνουμε έσω, έξω και οπίσθια επιφάνεια και τρία χείλη (πρόσθιο, οπίσθιο έξω και οπίσθιο έσω). Ο ισθμός φέρει πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια, άνω και κάτω χείλος.



Μπροστά από τους λοβούς βρίσκεται ο στερνουοειδής μυς και προ του ισθμού μόνο τα δύο συμπεπτοκώτα πέταλα της τραχηλικής περιτονίας, γι' αυτό ο αδένας είναι εντελώς ψηλαφητός.

Ο θυρεοειδής αδένας σχετίζεται με τις δύο κοινές καρωτίδες - δεξιά και αριστερά μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται μαζί με το κατώτερο μέρος του λάρυγγα και του φάρυγγα και με το ανώτερο μέρος της τραχείας και του οισοφάγου. Ο αδένας χαρακτηρίζεται από την άφθονη αγγείωσή του. Οι αρτηρίες του αδένα είναι η άνω (από την έσω καρωτίδα) και η κάτω (από την υποκλειδίο) θυρεοειδής. Μερικές φορές απαντά και η μέση θυρεοειδής (μονήρης κλάδος του αορτικού τόξου ή της ανώνυμης αρτηρίας). Ενώ οι φλέβες του είναι οι άνω θυρεοειδείς, που εκβάλλουν στην κοινή προσωπική, τη γλωσσική ή την έξω σφραγίτιδα και οι κάτω θυρεοειδείς, που εκβάλλουν στην έσω σφραγίτιδα ή στις ανώνυμες φλέβες. Τα λεμφαγγεία του θυρεοειδή αδένα εκβάλλουν στους επιχώριους λεμφαδένες, όπισθεν του θύμου, προ του κρικοθυρεοειδούς συνδέσμου, περί τον οισοφάγο και τέλος στους οπισθοστερνικούς. Τα νεύρα του είναι κυρίως συμπαθητικά, προερχόμενα από το μέσο και κάτω αυχενικό γάγγλιο και παρασυμπαθητικές ίνες από το άνω και κάτω λαρυγγικό νεύρο^{27,28}.

- Ιστολογία και Κυτταρολογία

Ο θυρεοειδικός ιστός αποτελείται από κυβοειδές επιθήλιο, το οποίο διατάσσεται σε μονή στιβάδα γύρω από σφαιρικούς χώρους που περιέχουν ζελατινώδη ύλη, το κολλοειδές. Αυτή η διάταξη σχηματίζει δομές γνωστές ως θυρεοειδικά θυλάκια.

Ο αδένας καλύπτεται από μια κάψα χαλαρού συνδετικού ιστού, η οποία προσεκβάλλει διαφραγμάτια μέσα στο παρέγχυμα, που διαχωρίζεται σε πολλαπλά λοβίδια, από 20-40 θυλάκια το καθένα. Ο θυρεοειδής είναι εξαιρετικά αγγειοβριθές όργανο. Το κάθε λοβίδιο έχει τα δικά του ενδολο-



βιδιακά αγγεία αλλά και περαιτέρω τα θυλάκια διαχωρίζονται μεταξύ τους από ένα λεπτό μεν αλλά πλούσιο αγγειοσυνδετικό δίκτυο.

Το ενδοθήλιο του τριχοειδικού αγγειακού δικτύου είναι θυριδωτό για διευκόλυνση της ορμονικής διόδου. Έχει υπολογισθεί ότι ο αριθμός των θυλακίων σε θυρεοειδή ενήλικα άνδρα ανέρχεται κατά προσέγγιση στα τρία εκατομμύρια. Η διάμετρος των θυλακίων είναι μεταβαλλόμενη μεταξύ 50 και 500 μm αναλόγως της λειτουργικότητας αυτών.

Ο αδένας νευρούται από το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό σύστημα. Η νεύρωση αυτή έχει αγγειοκινητική λειτουργία. Επιπλέον, υπερμικροσκοπικές και ραδιοαυτογραφικές μελέτες έχουν δείξει μία δικτύωση αδρενεργών ινών που καταλήγουν πλησίον της βασικής μεμβράνης των βασικών κυττάρων και επιδρούν με νευρογενή ερεθισμό επί του επιθηλίου για τη λειτουργία όλου του αδένος. Εν τούτοις η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη της προσθίας υποφύσεως αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της λειτουργικής κατάστασης του θυρεοειδούς αδένος²¹.

Η μορφολογία του επιθηλίου των θυρεοειδικών θυλακίων ποικίλει (πολυμορφισμός) ανάλογα με την περιοχή του αδένος και τη λειτουργική του δραστηριότητα. Έτσι στον ίδιο αδένος υπάρχουν μεγάλα θυλάκια, πλήρη κολλοειδούς, με κυβοειδές επιθήλιο, ενώ παραπλεύρως παρατηρούνται μικρά θυλάκια που έχουν κυλινδρικό επιθήλιο.

Όταν το επιθήλιο των θυλακίων είναι αποπεπλατυσμένο, ο αδένος θεωρείται ότι υπολειτουργεί. Το θυρεοειδικό επιθήλιο βρίσκεται πάντοτε επάνω σε βασική μεμβράνη και το ύψος του κυμαίνεται από 3 έως 20 μm. Τα θυρεοειδικά κύτταρα έχουν όλα τα χαρακτηριστικά κυττάρων, που ταυτοχρόνως συνθέτουν, επαναρροφούν και πέπτουν πρωτεΐνες, γι' αυτό το βασικό τους τμήμα είναι πλούσιο σε κοκκιώδες ενδοπλασματικό δίκτυο. Ο πυρήνας φυσιολογικά είναι στρογγυλός και κατέχει το κέντρο του κυττάρου. Ο κορυφαίος πόλος του κυττάρου φέρει συσκευή Golgi και κοκκία κολλοειδούς. Αφθονα λυσοσωμάτια διαμέτρου 0,5-0,6 μm, ανευρίσκονται επίσης σε



αυτή την περιοχή. Τα μιτοχόνδρια καθώς και μερικά ριβοσωμάτια είναι διάσπαρτα κατανεμημένα στο κυτταρόπλασμα. Η κυτταρική μεμβράνη του κορυφαίου πόλου παρουσιάζει μέτριο αριθμό μικρολαχνών.

Ο θυρεοειδής αδένας είναι ο μόνος ενδοκρινής αδένας, του οποίου το εκκριτικό προϊόν εναποθηκεύεται σε μεγάλη ποσότητα. Αυτή η συσσώρευση αφορά το κολλοειδές. Έχει υπολογισθεί ότι υπάρχει επαρκής ποσότητα ορμόνης εντός των θυλακίων για να εφοδιάζει τον οργανισμό τουλάχιστον για 10 μήνες. Το θυρεοειδικό κολλοειδές συντίθεται κυρίως από θυρεοσφαιρίνη που αποτελεί γλυκοπρωτεΐνη υψηλού μοριακού βάρους (680.000). Η χρωστική αντίδραση του κολλοειδούς κυμαίνεται ευρέως από οξεόφιλη έως βασεόφιλη.

Όταν το κολλοειδές είναι βασεόφιλο, το θυλάκιο που το περιέχει βρίσκεται σε στάδιο έντονης μεταβολικής δραστηριότητας, σε αντίθεση με το θυλάκιο που περιέχει οξεόφιλο κολλοειδές. Η δραστηριότητα των θυλακιδίων κυττάρων ρυθμίζεται από το επίπεδο της θυρεοτρόπου ορμόνης (T.S.H.) της κυκλοφορίας. Πτώση των ελευθέρων θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα διεγείρει την έκκριση θυρεοτρόπου ορμόνης (T.S.H.) και η αύξηση αναστέλλει την σύνθεση αυτής, εγκαθιστάμενου με αυτόν τον τρόπο ενός ομοιοστατικού ισοζυγίου που διατηρεί μια επαρκή ποσότητα T4 (τετραϊωδοθυρονίνης) και T3 (τριιωδοθυροξίνης) στον οργανισμό.

Η σύνθεση των ορμονών από τα θυλακιδώδη κύτταρα πραγματοποιείται σε τέσσερα στάδια, ως εξής: Παραγωγή θυρεοσφαιρίνης → Πρόσληψη ιωδίου από το αίμα → ενεργοποίηση αυτού → ιωδισμός των ριζών τυροσίνης της θυρεοσφαιρίνης. Οι θυρεοειδικές ορμόνες παραμένουν συνδεδεμένες με την θυρεοσφαιρίνη έως ότου εκκριθούν. Η απελευθέρωση γίνεται με υδρόλυση και ελεύθερες πλέον ορμόνες T4 και T3 εισέρχονται στα τριχοειδή αγγεία.

Μικρές ομάδες τριών έως πέντε μεγάλων πολυγωνικών κυττάρων με διαυγές κυτταρόπλασμα και κεντρικό ωοειδή πυρήνα ευρίσκονται μεταξύ



των θυλακίων και στην εσωτερική επιφάνεια της θυλακιδώδους βασικής μεμβράνης, διαχωριζόμενα από το κολλοειδές με τα θυλακιδώδη κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα είναι τα λεγόμενα παραθυλακιδώδη ή κύτταρα C με τα οποία συγκροτούν περίπου το 0,1% του όγκου ενός ενήλικα φυσιολογικού θυρεοειδούς αδένου.

Τα κύτταρα C έχουν τα χαρακτηριστικά των APUD κυττάρων (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation-πρόσληψη προδρόμων αμινών και αποκαρβοξυλίωση) και εκκρίνουν καλσιτονίνη, μία πολυπεπτιδική ορμόνη, αποτελούμενη από 32 αμινοξέα, που ρυθμίζει το επίπεδο του ασβεστίου στο αίμα. Συνήθως με τη χρώση αιματοξυλίνης - ηωσίνης είναι δύσκολο να αποκαλυφθούν τα παραθυλακιδώδη ή κύτταρα C και η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση καλσιτονίνης μπορεί να είναι απαραίτητη²⁶.



B) ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

- Γενικά

Τα νεοπλάσματα του θυρεοειδούς αδένος εκδηλώνονται ως επί το πλείστον με την μορφή του θυρεοειδικού όζου, χωρίς βέβαια ο θυρεοειδικός όζος να αποτελεί αποκλειστικό μορφολογικό στοιχείο των θυρεοειδικών νεοπλασμάτων. Οι θυρεοειδικοί όζοι μερικές φορές προσελκύουν την προσοχή και του ιδίου του ασθενούς όταν είναι ορατοί ή ψηλαφητοί, ενώ στον ιατρό προκαλούν την ενδεχόμενη πιθανότητα του καρκίνου²⁹. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι το 4-7% των ενηλίκων στις Η.Π.Α παρουσιάζουν θυρεοειδικούς όζους. Εν τούτοις ο καρκίνος του θυρεοειδούς είναι πολύ σπάνιος³⁰.

Ο όζος εκδηλώνεται συνήθως ως εστιακή καλά περιγεγραμμένη ψηλαφητή διόγκωση ή ασυνήθως ως απλό εντοπισμένο οίδημα του κατά τα άλλα φυσιολογικού αδένος. Οι όζοι διακρίνονται από διογκωμένους λεμφαδένες από το γεγονός ότι κινούνται ακολουθώντας τον λάρυγγα κατά την κατάποση. Οι όζοι τείνουν να παρουσιάζουν συμπαγή αλλά ελαστική σύσταση, ενώ σκληρές μάζες παρουσιάζονται περιστασιακά. Μαλακής σύστασης όζοι αποτελούν εξαίρεση. Οι περισσότεροι εντοπίζονται στους λοβούς, ενώ εντοπίσεις στον ισθμό είναι λιγώτερο συχνές.

Η ετήσια συχνότητα του θυρεοειδικού καρκίνου στις Η.Π.Α κυμαίνεται μεταξύ 25-35 νέες περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού και αποτελεί το 1% ($\pm 0,5$) όλων των καρκίνων του ανθρωπίνου σώματος³⁰. Από τους ψηλαφητούς όζους μόνο το 1-2% αντιστοιχούν σε καρκίνο. Αναφορές προερχόμενες από μελέτες σε χειρουργικά παρασκευάσματα ανεβάζουν το ποσοστό αυτό σε 20-30%, όμως η αυξημένη αυτή αναλογία είναι συνέπεια της επιλογής για χειρουργική επέμβαση υπόπτων περιστατικών. Έτσι θα έλεγε κανείς ότι ενώ οι θυρεοειδικοί όζοι είναι πολύ συχνοί, τα θυρεοειδικά καρκινώματα είναι πολύ σπάνια¹³. Παρά τα επιδημιολογικά αυτά στοιχεία,



κάθε όζος του θυρεοειδούς θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά και να διαφοροδιαγιγνώσκονται τα καλοήθη από τα κακοήθη νεόπλασματα. Περίπου το 50% των εμφανιζομένων κλινικά ως μονήρης όζος είναι προέχων όζος σε έδαφος πολυοζώδους βρογχοκήλης.

Κατά την διερεύνηση των θυρεοειδικών όζων εκτός από την ηλικία και το φύλο του ασθενούς, το ιστορικό πρέπει να περιλαμβάνει την γεωγραφική προέλευση και κάθε σχετική πληροφορία από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε κάθε προηγούμενη σχετική θεραπεία, όπως λ.χ. η αυχενική ακτινοθεραπεία. Το ιστορικό συμπληρώνεται με πληροφορίες για την εντόπιση του όζου, τον ρυθμό ανάπτυξης και για κάθε συνοδό τοπικό εύρημα (πόνος, βράγχος φωνής, δυσφαγία, δύσπνοια). Η τοπική εξέταση περιλαμβάνει εκτίμηση της εντόπισης, του μεγέθους, της σύστασης και της κινητικότητας του όζου καθώς και έλεγχο του τραχήλου για ανεύρεση υπόπτων λεμφαδένων.

Η F.N.A.B είναι υψηλής διαγνωστικής αξίας μέθοδος για την αξιολόγηση των θυρεοειδικών όζων και ιδιαίτερης αξίας για την επιλογή των ασθενών για χειρουργική αντιμετώπιση. Η όλη διαδικασία είναι σχετικά ανώδυνη, αποδεκτή από τον ασθενή και το αποτέλεσμα μπορεί να εκτιμηθεί ακόμη και προ της αναχωρήσεως του ασθενούς από το ιατρείο¹⁴.

- Επιδημιολογία - Αιτιολογία

Ο θυρεοειδικός καρκίνος υπολογίζεται στο 1% ($\pm 0,5$) όλων των καρκίνων του ανθρωπίνου σώματος³¹. Το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένος είναι το συχνότερο κακοήθες νεόπλασμα αυτού και συναντάται ως επί το πλείστον σε περιοχές όπου η συχνότης της οζώδους βρογχοκήλης είναι χαμηλότερη ή υπάρχει υπερεπάρκεια ιωδίου στο έδαφος, το νερό και τα τρόφιμα. Ακολουθεί σε συχνότητα το θυλακιώδες καρκίνωμα, το οποίο φαίνεται να υπερισχύει σε περιοχές με ενδημική οζώδη βρογχοκήλη, όπου η ποσότης του ιωδίου είναι ανεπαρκής. Οσον αφορά τον αδιαφο-



ροποίητο τύπο, έρχεται τρίτος στη συχνότητα και συναντάται συχνότερα σε περιοχές με υψηλή συχνότητα βρογχοκλήης²¹.

Ως προς το φύλο προσβάλλονται συχνότερα οι γυναίκες παρά οι άνδρες σε σχέση 3:1, ενώ στα παιδιά κάτω των 12 ετών η σχέση μεταξύ των δύο φύλων είναι ίση.

Ο θυρεοειδικός καρκίνος εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες με μικρή έξαρση συχνότητας μεταξύ 7 και 20 ετών και μεταξύ 40 και 65³¹. Η προσβολή εν γένει νεωτέρου πληθυσμού φαίνεται ότι ευρίσκεται σε αύξηση²¹. Από το 1935 μέχρι σήμερα η συχνότητα του θυρεοειδικού καρκίνου έχει τριπλασιασθεί και δεν έχει διαπιστωθεί μέχρι ποίου βαθμού η αύξηση αυτή είναι πραγματική ή φαινομενική. Υπέρ της πραγματικής συνηγορεί η καλώς τεκμηριωμένη ενοχοποίηση της ακτινοβολίας του θυρεοειδούς αδένα^{14,32,33}.

Το 6-7% των Ιαπωνέζων που εκτέθηκαν στην ατομική βόμβα ανέπτυξαν θυρεοειδικό καρκίνο^{34,35}. Το πρότυπο που σχετίσθηκε στην περίπτωση αυτή είναι περισσότερο θηλώδες παρά θυλακιδώδες θυρεοειδικό καρκίνωμα και πολύ σπάνια κάποια από τις αναπλαστικές μορφές αυτού. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ανάπτυξης μίας από τις μορφές καρκίνου του θυρεοειδούς σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μικρές δόσεις ραδιενεργού στοιχείου για την εκτέλεση σπινθηρογραφήματος ή μεγαλύτερες δόσεις για την αντιμετώπιση υπερθυρεοειδισμού με ραδιοενεργό ιώδιο³⁶. Από ορισμένους συγγραφείς θεωρούνται δυνητικά προκαρκινωμάτωσης καταστάσεις η νόσος του Graves και η χρόνια θυρεοειδίτιδα ενώ από άλλους αυτή η άποψη αμφισβητείται²¹. Αρκετές δημοσιεύσεις προερχόμενες από χειρουργικές κλινικές μελέτες δείχνουν ότι περισσότερο του 1/3 των θηλωδών καρκινωμάτων αναπτύσσονται σε θέσεις χρόνιας θυρεοειδίτιδας. Πρέπει να τονισθεί ότι το θηλώδες καρκίνωμα και η θυρεοειδίτιδα είναι δύο συνήθεις καταστάσεις και η πιθανότητα της τυχαίας συνύπαρξης ταιριάζει περισσότερο από το να προδιαθέτει η μια στην ανάπτυξη της άλλης¹⁴.



- Ταξινόμηση των θυρεοειδικών νεοπλασμάτων

Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO, 1988)

Γενικά οι περισσότεροι συγγραφείς ακολουθούν την τελευταία ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (1988) η οποία ακολουθεί την σειρά συχνότητας των διαφόρων μορφών του θυρεοειδικού καρκινώματος, ανεξαρτήτως της κλινικής πορείας ή της βιολογικής συμπεριφοράς αυτών¹.

Ιστολογικός τύπος	Συχνότης %
-------------------	------------

A) Καλοήγη	70 - 80
-------------------	----------------

- θυλακιώδες αδένωμα
- άλλα νεοπλάσματα (όπως: λιποαδένωμα, υαλοειδές δοκιδωτό αδένωμα)

B) Κακοήγη	20 - 30
-------------------	----------------

- | | |
|---|--------|
| - Θηλώδες καρκίνωμα | 60-80 |
| - Θυλακιώδες καρκίνωμα | 15-25 |
| - Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα | 10-15 |
| - Μυελοειδές καρκίνωμα | 5 - 10 |
| - Άλλα Νεοπλάσματα (όπως: επιδερμοειδές, λέμφωμα, σάρκωμα, μεταπλαστικό καρκίνωμα) | 1 - 2 |

- **Θ υ λ α κ ι ώ δ ε ς α δ έ ν ω μ α :** Το θυλακιώδες αδένωμα είναι το συχνότερο καλόγηθες νεόπλασμα το οποίο προσβάλλει και τα δύο φύλλα σε όλες τις ηλικίες. Συχνά εμφανίζεται για μεγάλο χρονικό διάστημα ως μονήρης όζος και αιφνιδίως αυξάνεται το μέγεθός του.

Ιστολογικά το αδένωμα διαιρείται στους τύπους που ακολουθούν: απλό, δοκιδώδες, μικροθυλακιώδες, μακροθυλακιώδες, τύπος από οξύφιλα κύτταρα και μικτός τύπος.



- Άλλα νεοπλασμάτα: Είναι μια ομάδα καλοήθων νεοπλασμάτων που περιλαμβάνει σπάνιους όγκους όπως το λιποαδένωμα και το υαλοειδές δοκιδώδες αδένωμα.

- Θηλώδες καρκίνωμα: (60 - 80%) είναι το συχνότερο καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένου και με καλλίτερη βιολογική συμπεριφορά.

- Θυλακιώδες καρκίνωμα: (15 - 25%) είναι ένας κακοήθης επιθηλιακός όγκος. Συναντάται σε όλες τις ηλικίες με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες σε αναλογία 7 : 1 και ως επί το πλείστον σε ηλικία άνω των σαράντα (40) ετών.

- Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα: (10 - 15%) συναντάται σε μεγάλη ηλικία και είναι ένα κακοήθες νεόπλασμα του θυρεοειδούς με τη χειρότερη πρόγνωση. Ιστολογικά διακρίνεται σε δύο υπότυπους: Μικροκυτταρικός τύπος και γιγαντοκυτταρικός. Το καρκίνωμα αυτό έχει κακή πρόγνωση με πενταετή επιβίωση 20% περίπου για το μικροκυτταρικό τύπο και για το γιγαντοκυτταρικό λίγους μήνες.

- Μυλοειδές καρκίνωμα: (5 - 10%) προέρχεται από τα διαυγή παραθυλακίωδη 'C' κύτταρα και χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση αμυλοειδούς και την παραγωγή καλσιτονίνης. Η πλειονότητα των ασθενών είναι άνω των σαράντα (40) ετών. Η νόσος εμφανίζεται οικογενώς ή σποραδικά στο πληθυσμό.

- Άλλα νεοπλασμάτα: (1-2%) είναι μια ομάδα κακοήθων νεοπλασμάτων που περιλαμβάνει σπάνιους όγκους όπως το επιδερμοειδές καρκίνωμα, το λέμφωμα το σάρκωμα και το μεταπλαστικό καρκίνωμα.

- Διαγνωστικές μέθοδοι

Κύριες εργαστηριακές διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθους ή κακοήθους θυρεοειδικού όζου είναι: το Σπινθηρογράφημα, η Υπερηχογραφική Τομογραφία,



η Αξονική - Μαγνητική Τομογραφία (M.R.I) η Ανοσοϊστοκυτταροχημεία, η Αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη, η Κυτταρομετρία και η ανοικτή βιοψία.

Σπινθηρογράφημα

Το σπινθηρογράφημα γίνεται ως επί το πλείστον με το υπερτεχνήτιο 99 και λιγότερο με το ραδιενεργό J131 ή J127. Οι εδείξεις του σπινθηρογραφήματος του θυρεοειδούς αδένα είναι: α) Ο κλινικός μονήρης όζος β) Η διάκριση των διαφόρων μορφών του υπερθυρεοειδισμού γ) Η διαφορική διάγνωση μαζών στο άνω μεσοπνευμόνιο δ) Η αξιολόγηση νεογνικού υπερθυρεοειδισμού ε) Αναζήτηση μεταστάσεων του θυρεοειδικού καρκινώματος και υπολειμματικού μετεγχειρητικού ιστού³⁷. Με το σπινθηρογράφημα οι όζοι διακρίνονται σε θερμούς και σε ψυχρούς. Οι θερμοί όζοι σπάνια συνοδεύονται από νεοπλασματική δραστηριότητα (<1% των περιπτώσεων). Αντιθέτως οι ψυχροί όζοι έχουν μεγαλύτερη τάση για νεοπλασματική δραστηριότητα (10-20%) και δεν διαφοροδιαγιγνώσκονται αν πρόκειται για αδένωμα ή αδενοκαρκίνωμα^{13,37,38}.

Υπερηχογραφική τομογραφία

Με την υπερηχογραφική τομογραφία καθορίζεται η σύσταση του όζου (συμπαγείς, κυστικοί ή μικτοί), ο αριθμός των όζων, ο καθορισμός της ακριβούς θέσεως και η έκταση. Αμεσος προσδιορισμός της κακοήθειας ή της καλοήθειας του όζου δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί.

Βοηθάται όμως ο χειρουργός στην επεμβατική διαδικασία και ο κυτταρολόγος ή ο χειρουργός στην παρακέντηση με λεπτή βελόνη. Σημασία επίσης έχει η υπερηχοτομογραφία στην παρακολούθηση του ασθενούς^{40,41,42,43,44}. Ακόμη υπάρχει το έγχρωμο υπερηχογράφημα το οποίο μπορεί να προσφέρει περισσότερες διαγνωστικές λεπτομέρειες από το απλό υπερηχογράφημα^{45,46}.



Αξονική τομογραφία

Η αξονική τομογραφία συμβάλλει ουσιαστικά στη διάγνωση των μεταστάσεων (όπως μαλακά μόρια, επιχώριοι λεμφαδένες) ή και απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Μαγνητική τομογραφία (M.R.I.)

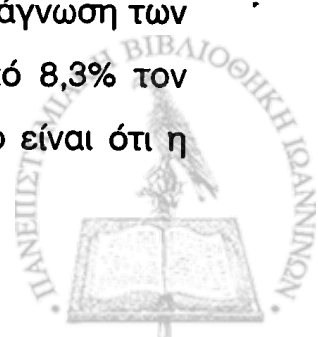
Τα τελευταία χρόνια και η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται συμπληρωματικά των άλλων μεθόδων^{47,48,49}.

Αναρροφητική παρακέντηση κυτταρικού υλικού με λεπτή βελόνη (F.N.A.B)

Ιστορικό

Όπως προελέχθη ουδέποτε ο κλινικός ιατρός μπορεί να αισθάνεται βέβαιος όσον αφορά τη φύση του ψηλαφητού όζου του θυρεοειδούς αδένα χωρίς πραγματοποίηση βιοψίας, αλλά επειδή η ανοικτή βιοψία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευρέως και απεριόριστα, για την επιλογή των ασθενών, που χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την F.N.A.B.⁵⁰. Η F.N.A.B είναι εύκολη, ταχεία, ακίνδυνη, χαμηλού κόστους και υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας μέθοδος. Πολλοί ερευνητές⁵¹ έδειξαν ότι η F.N.A.B. είναι η περισσότερο ευαίσθητη, ειδική και αποτελεσματική μέθοδος στην διερεύνηση ψηλαφητών μονήρων όζων που είχαν μεγάλη κλινική υπόνοια κακοήθειας⁵⁰.

Οι Silver και συνεργάτες⁵² ανέφεραν ότι το ποσοστό των ύποπτων όγκων του θυρεοειδούς στους υποβαλλόμενους σε εγχείρηση ασθενείς εκυμαίνετο από 16-35% μέχρι την καθιέρωση της F.N.A.B. Ο Hawkins και άλλοι⁵¹ ανέφεραν ότι, μετά τη εφαρμογή της F.N.A.B, το ποσοστό των ασθενών που χειρουργήθηκαν μειώθηκε από το 61% τον πρώτο χρόνο στο 14% τον πέμπτο χρόνο μετά την εφαρμογή της F.N.A.B και η διάγνωση των θυρεοειδικών καρκίνων σε χειρουργικά δείγματα αυξήθηκε από 8,3% τον πρώτο χρόνο σε 37,3% τον πέμπτο χρόνο. Τέλος αξιοσημείωτο είναι ότι η



F.N.A.B δεν έχει μόνο προεγχειρητική χρησιμότητα, μειώνοντας τον αριθμό των μη αναγκαίων θυρεοειδεκτομών, αλλά επιπλέον αυτή αποκαλύπτει καρκίνους και σε κλινικά μη ύποπτους όζους^{37,53}.

Πλεονεκτήματα της F.N.A.B. μεθόδου

- Μέθοδος χαμηλού κόστους
- Αποδεκτή από τον ασθενή. Λιγότερο τραυματική από μία ιστική βιοψία.
- Ταχεία. Το αποτέλεσμα μπορεί να δοθεί σε 20-30 λεπτά.
- Επαναλήψιμη (εάν είναι αναγκαίο).
- Υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας.
- Ακόμη και όταν η διάγνωση δεν είναι εντελώς καθοριστική βοηθά τον κλινικό για την επιλογή του τρόπου περαιτέρω διερεύνησης.
- Χρήσιμη για μικροβιολογική μελέτη, για ηλεκτρονική μικροσκοπική μελέτη, ανοσοκυτταροχημική διερεύνηση και άλλες μελέτες^{6,38}.

Μειονεκτήματα της F.N.A.B. μεθόδου

Ασυνήθως η μέθοδος μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές όπως: αιμορραγία, λοίμωξη και διασπορά καρκινικών κυττάρων (οι οποίες όμως είναι πολύ λιγότερες εκείνων που μπορούν να προκληθούν από την λήψη βιοπτικού υλικού). Επίσης τρώση της τραχείας μπορεί να παρατηρηθεί κατά την διάρκεια F.N.A.B. εν τω βάθει όζων που δεν έχει όμως αξιοσημείωτες συνέπειες. Τέλος βλάβη του λαρυγγικού νεύρου έχει αναφερθεί, ευτυχώς σπάνια^{6,38}.

Τεχνική της F.N.A.B. μεθόδου

Στην F.N.A.B. του θυρεοειδούς χρησιμοποιείται βελόνη διαμέτρου 0,64-0,75mm και μήκους 2,5-4 cm^{38,53}, η οποία προσαρμόζεται σε πλαστική σύριγγα 10-20 cm³. Τοπική αναισθησία δεν απαιτείται. Το δέρμα υπεράνω της μάζας καθαρίζεται με αντισηπτικό. Η βελόνη εισέρχεται εντός του όζου και δημιουργείται αρνητική πίεση με το έμβολο, ώστε το κυτταρικό υλικό να



εισέλθει εντός της βελόνης. Ελκοντας προς τα έξω και επαναπιέζοντας την σύριγγα με την βελόνη εντός του όζου σε διάφορες κατευθύνσεις προσπαθούμε να πάρουμε αντιπροσωπευτικό υλικό από διάφορες θέσεις.

Τουλάχιστον οκτώ έως δέκα μικρά ιστικά τεμαχίδια επιθηλιακού θυρεοειδικού υλικού απαιτούνται προκειμένου το υλικό να θεωρηθεί ως επαρκές. Το υλικό απ' ευθείας τοποθετείται και επιστρώνεται σε αντικειμενοφόρους πλάκες. Τα περισσότερα αναρροφήματα παρακέντησης με λεπτή βελόνη αποτελούνται από μικρή ποσότητα ημιστερεού κυτταρικού υλικού που εμπεριέχεται εντός της βελόνης ή της σύριγγας και απαιτεί άμεση επίστρωση σε αντικειμενοφόρες πλάκες προκειμένου να αποφευχθεί ή ξήρανση αυτού. Συνήθως ελάχιστη ποσότητα υλικού παραμένει εντός της βελόνης ή και της σύριγγας. Προκειμένου να γίνει αξιοποίηση και του ελαχίστου αυτού υλικού γίνεται αναρρόφηση φυσιολογικού ορού το οποίο εν συνεχεία εκχύνεται και επαναρροφάται μερικές φορές σε σωληνάριο φυγοκέντρησης και τέλος φυγοκεντρείται. Η μονιμοποίηση των επιχρισμάτων γίνεται συνήθως σε αλκοόλη 95% και χρωματίζεται με την ταχεία τροποποιημένη μέθοδο κατά Παπανικολάου⁵³.

Ενδείξεις F.N.A.B

Η μέθοδος είναι χρήσιμη στην διερεύνηση ψηλαφητών μονήρων όζων, περισσότερο εκείνων που είναι μεγαλύτεροι των 2 εκατοστών με ταχεία κατά το τελευταίο διάστημα ανάπτυξη της μάζας των, όταν ο ασθενής κλινικά χαρακτηρίζεται ύποπτος για κακοήθεια του θυρεοειδούς, όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό θυρεοειδικού νεοπλασματος και ακόμη όταν υπάρχει ιστορικό έκθεσης σε ακτινοβολία του τραχήλου για λόγους θεραπευτικούς (υπερπλασία θύμου αδένου, ακμή, χρόνια αμυγδαλίτις ή τραχηλική λεμφαδενοπάθεια). Εν γένει η μέθοδος βοηθά στην επιλογή ασθενών που χρήζουν χειρουργικής επέμβασης. Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι περίπου 9 εκατομμύρια άτομα έχουν θυρεοειδικούς όζους και από αυτά μόνο οι 11 χιλιάδες έχουν κακοήθεια. Συνεπώς είναι εμφανής η σπουδαιό-



τητα της F.N.A.B για την αρχική διαλογή των ψηλαφητών μόνιρων νεοπλασματικών όζων που θα διαχωριστούν από τους μη νεοπλασματικούς με σκοπό τη χειρουργική επέμβαση.

Γι' αυτήν την αρχική διαλογή κρίνεται σήμερα ότι η F.N.A.B. είναι η πλέον οικονομική μέθοδος εφαρμόσιμη πριν από την διενέργεια του σπινθηρογραφήματος με εξοικονόμηση στις Η.Π.Α περίπου 400 έως 800 δολαρίων κατά ασθενή³⁸.

Διαγνωστική ακρίβεια της F.N.A.B.

Εν γένει η διαγνωστική ακρίβεια της F.N.A.B του θυρεοειδούς αδένος είναι υψηλή (με την προϋπόθεση ότι το υλικό θα είναι επαρκές και αντιπροσωπευτικό) όπως φαίνεται από στατιστικές διαφόρων ερευνητών^{54,55,56,57,58}.

Η ευαισθησία της F.N.A.B κυμαίνεται μεταξύ 91% και 94% ενώ η ειδικότητα προσεγγίζει το 99%. Εξάλλου ο θετικός προγνωστικός δείκτης κυμαίνεται μεταξύ 93% και 97%, ενώ ο αρνητικός προγνωστικός δείκτης προσεγγίζει το 98%^{38,59}.

Ανοσοϊστοκυτταροχημεία

α) θυρεοσφαιρίνη (thyroglobulin): Η ανοσοϊστοκυτταροχημική διερεύνηση των θυρεοειδικών καρκινωμάτων για θυρεοσφαιρίνη αποτελεί μία ευαίσθητη και ειδική μέθοδο ταυτοποίησης των θυρεοειδικών καρκινωμάτων. Όλα τα θυλακιώδη και θηλώδη καρκινώματα ανεξάρτητα από την μορφολογική τους παραλλαγή χρωματίζονται θετικά για θυρεοσφαιρίνη ενώ τα μυελοειδή, τα αναπλαστικά, τα σαρκώματα και τα μεταστατικά καρκινώματα από άλλη εστία δείχνουν αρνητική χρωστική αντίδραση. Εν τούτοις ελάχιστη αναλογία των αναπλαστικών και μυελοειδών καρκινωμάτων είναι δυνατόν να παρουσιάσουν μικρή θυρεοσφαιρινική αντίδραση^{60,61}. Ο βαθμός διαφοροποίησης των θυλακιδών και θηλωδών καρκινωμάτων μπορεί να επηρεάσει τον βαθμό της χρωστικής αντίδρασης. Όσο καλλίτερης διαφορο-



ποίησης είναι το νεόπλασμα τόσο η αντίδραση είναι εντονότερη και αντιθέτως⁶¹.

Ο προσδιορισμός της θυρεοσφαιρίνης του ορού αποτελεί χρήσιμο δείκτη μεταστάσεων του θυρεοειδικού καρκινώματος μετεγχειρητικά. Το 93% των ασθενών που εξετάστηκαν μετά την χειρουργική αντιμετώπιση και που είχαν αυξημένες τιμές θυρεοσφαιρίνης, παρουσίαζαν τυπικές μεταστάσεις⁴¹.

β) Κερατίνη: Υψηλού μοριακού βάρους κερατίνες ανευρίσκονται στο θηλώδες αλλά όχι στο θυλακιώδες και το μυελοειδές καρκίνωμα²⁵. Η ανοσοϊστοκυτταροχημική χρώση με την χρήση του μονοκλωνικού αντιγόνου έναντι της κερατίνης 19 είναι χρήσιμη για την διάκριση του θηλώδους καρκινώματος από το θυλακιώδες αδένωμα και το θυλακιώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένου⁶³.

γ) Καλσιτονίνη: Αυτή η ορμόνη ανευρίσκεται και στα C - κύτταρα του φυσιολογικού αδένου και στα μυελοειδή καρκινώματα πρωτοπαθή και μεταστατικά¹⁴. Τα κύτταρα του μυελοειδούς καρκινώματος, σε παρασκεύασμα ανοσοπεροξυδάσης, εμφανίζουν θετική ανοσοδραστικότητα για καλσιτονίνη εντελώς περιφερικά του πρωτοπλάσματος όπου γίνεται η αποθήκευση της καλσιτονίνης^{14,64,65}.

δ) Αντιγόνο Επιθηλιακής Μembrάνης (E.M.A): Το αντιγόνο της επιθηλιακής μεμβράνης μπορεί να είναι χρήσιμος παράγων για την πρόβλεψη του κινδύνου απομεμακρυνσμένης μετάστασης κατά του χρόνου της αρχικής χειρουργικής αντιμετώπισης με πιθανότητα μεγαλύτερης του 50%⁶⁶.

Κυτταρομετρία

Ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι ενδείκνυται ο κυτταρομετρικός προσδιορισμός της ευπλοειδίας ή ανευπλοειδίας σε μερικούς θυρεοειδικούς όζους. Μπορεί να προβλέψει την βιολογική του συμπεριφορά ιδίως σε ότι αφορά τον διαχωρισμό των θυλακιδών νεοπλασμάτων σε κακοήγη ή



καλοήθη. Εντούτοις από διάφορες εργασίες των Johannessen et al^{70,71}, Joensuu et al⁷², και άλλων^{73,74}, προκύπτει ότι μία αξιόλογη αναλογία αδενωμάτων (27%), βρογχοκηλών (14%) και ακόμη σε μικρότερη βέβαια αναλογία φυσιολογικού θυρεοειδούς αδένα παρατηρήθηκε ανευπλοειδικό DNA. Η μορφομετρία φαίνεται να έχει μεγαλύτερη διαγνωστική και προγνωστική αξία στα θηλώδη καρκινώματα, όπου η ανευπλοειδία ως επί το πλείστον συνοδεύεται με φτωχή πρόγνωση⁷⁵. Συμπερασματικά θα μπορούσε να λεχθεί ότι οι μορφομετρικές μέθοδοι (κυτταρομετρία ροής και ανάλυσης εικόνας) ενδείκνυνται στις περιπτώσεις εκείνες όπου οι μορφολογικοί συμβατικοί χαρακτήρες δεν είναι σαφείς και ο μορφομετρικός προσδιορισμός θα ενισχύσει το διαγνωστικό βάρος προς την μία ή την άλλη πλευρά.

Ανοικτή βιοψία

Η ιστολογική εξέταση υλικού ανοικτής βιοψίας αποτελεί πολλές φορές το *sine qua non* για την τελική διάγνωση της νεοπλασματικής νόσου του θυρεοειδούς αδένα. Επισημαίνεται ιδιαίτερα η μοναδικότητα της εξέτασης αυτής για την αποκάλυψη διήθησης κάψας και αγγείων του αδένα, πράγμα το οποίο δεν είναι δυνατόν να αποκαλυφθεί με την F.N.A.B. Η αποκάλυψη της πολυεστιακότητας του νεοπλάσματος αποτελεί επίσης μεγάλης αξίας πλεονέκτημα της εξέτασης αυτής, δεδομένου ότι κατά την F.N.A.B. παρά το γεγονός της αναρρόφησης υλικού από διάφορες κατευθύνσεις της βελόνης, η πιθανότητα διαφυγής των εστιών είναι πάρα πολύ μεγάλη. Η διευκρίνιση κυτταρολογικής απάντησης με τον χαρακτηρισμό ύποπτης νεοπλασματικής επεξεργασίας είναι δικαιωματικό έργο της ανοικτής βιοψίας^{76,77}.



Γ) ΘΗΛΩΔΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

- Ιστοπαθολογία

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (1988) «Το θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένου είναι ένας κακοήθης επιθηλιακός όγκος, που προέρχεται από τα θυλακιώδη κύτταρα και παρουσιάζεται με θηλώδεις ή θυλακιώδεις ή μικτούς σχηματισμούς και χαρακτηριστικές πυρηνικές αλλοιώσεις»¹.

Το θηλώδες καρκίνωμα είναι το πιο σύνηθες κακοήθες νεόπλασμα του θυρεοειδούς αδένου σε περιοχές που έχουν επάρκεια ή περίσσεια ιωδίου στη διατροφή⁷⁸.

Κατά ορισμένους συγγραφείς²⁵ η συχνότητα του θηλώδους καρκινώματος στις Η.Π.Α. είναι περίπου το 60 με 80% των θυρεοειδικών καρκινωμάτων. Σ' αυτό το ποσοστό συμπεριλαμβάνονται όλα τα θηλώδη καρκινώματα, δηλαδή αμιγής θηλώδης τύπος περίπου (30%), μικτός τύπος (θηλώδης και θυλακιώδης) (45%) και αμιγής θυλακιώδης τύπος (25%)²⁵.

Κοινά μορφολογικά κριτήρια του θηλώδους καρκινώματος είναι οι διαυγείς ή υαλοειδείς (ground glass) πυρήνες (χρησιμοποιούνται ως το μοναδικό κριτήριο για την ταξινόμηση του θηλώδους καρκινώματος ακόμη και σε απουσία θηλών)¹⁴ οι οποίοι παρατηρούνται περίπου στο 80% των θηλωδών καρκινωμάτων, τα ενδοπυρηνικά πρωτοπλασματικά έγκλειστα που παρατηρούνται στο 80-85% και οι πυρηνικές αύλακες που είναι εμφανείς σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις²⁵. Ακόμη μπορεί να παρατηρηθούν ψαμμώδη σωμάτια σε ποσοστό όχι μεγαλύτερο του 40% και πολλαπλά προέχοντα πυρήνια^{38,79}.



- Ιστολογική ταξινόμηση

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

- A) Κλασσική μορφή του θηλώδους καρκινώματος .
 - α) Αμιγής θηλώδης τύπος (30%)
 - β) Αμιγής θυλακιώδης τύπος (25%)
 - γ) Μικτός τύπος (θηλώδης και θυλακιώδης) (45%)
- B) Μορφή θηλώδους καρκινώματος υψηλών κυττάρων (10%)
- Γ) Μορφή θηλώδους καρκινώματος κυλινδρικών κυττάρων (σπάνια)
- Δ) Διάχυτη σκληρυντική μορφή θηλώδους καρκινώματος (3-3,5%)
- E) Σπανιότατες μορφές θηλωδών καρκινωμάτων
 - 1) Συμπαγής
 - 2) Διαυγών κυττάρων
 - 3) Οξύφιλων κυττάρων (Hurthle Cells)

A) Κλασσική μορφή του θηλώδους καρκινώματος

Μπορεί να είναι: α) αμιγής θηλώδης (30%), β) αμιγής θυλακιώδης (25%) και γ) μικτή (θηλώδης και θυλακιώδης) μορφή (45%). Η διαφοροποίηση κυμαίνεται από υψηλού έως χαμηλού βαθμού. Τα κύτταρα είναι κυβοειδή με μικρή ή μεγάλη πυρηνοκυτταροπλασματική σχέση στα υψηλής και χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα αντίστοιχα. Μερικά καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα περιβάλλονται εξ'ολοκλήρου από κάψα η οποία σπανίως μπορεί να εμφανίζει μικροδιηθήσεις. Αυτά τα καρκινώματα έχουν



την καλλίτερη πρόγνωση και η συχνότητά τους υπολογίζεται στο 10% των κλασσικής μορφής θηλωδών καρκινωμάτων.^{25,80,81,82}

B) Μορφή θηλώδους καρκινώματος υψηλών κυττάρων

Αρχικά περιγράφηκε το 1976 από τους Hawk και Hazard^{5,83} και χαρακτηρίζεται από κύτταρα των οποίων το ύψος είναι διπλάσιο του πλάτους των κυττάρων με οξύφιλο πρωτόπλασμα και με πυρήνες που κείνται στη βάση των κυττάρων.

Η αναλογία της μορφής αυτής αναφέρεται ότι είναι μέχρι 10% των θηλωδών καρκινωμάτων. Συνήθως συνυπάρχει λεμφοκυτταρική διήθηση^{83,84,85,86,87,88}.

Γ) Μορφή θηλώδους καρκινώματος κυλινδρικών κυττάρων

Αρχικά περιγράφηκε από τον Evans το 1986¹⁰ και χαρακτηρίζεται από κύτταρα κυλινδρικά με διαυγές κυτταρόπλασμα και ψευδοστοιβαδοποίηση των πυρήνων. Τα νεοπλάσματα αυτής της μορφής είναι πολύ σπάνια^{10,89,90,91}.

Δ) Διάχυτη σκληρυντική μορφή θηλώδους καρκινώματος

Αρχικά περιγράφηκε από τους Vickery, Carcangiu και συνεργάτες το 1980^{8,9,92} και χαρακτηρίζεται από άφθονη διάχυτη και πυκνή σκλήρυνση του θυρεοειδικού παρεγχύματος που προκαλεί την διαίρεση του νεοπλασματικού όγκου σε μικροθηλές που πολλές φορές προσλαμβάνουν στροβιλοειδή εικόνα. Συνυπάρχει πλακώδης μεταπλασία, λεμφοκυτταρική διήθηση και παρουσία πολλών ψαμμωδών σωματίων στο κέντρο των θηλών⁹³. Η αναλογία της μορφής αυτής είναι 3-3,5%⁹⁴.

Ε) Σπανιότατες μορφές θηλωδών καρκινωμάτων

1) Συμπαγής: Αποτελείται αποκλειστικά από συμπαγείς σχηματισμούς με δοκιδώδη διάταξη.



2) Διαυγών κυττάρων: Πρόκειται για θηλώδες καρκίνωμα με διαυγές κυτταρόπλασμα, πλήρες γλυκογόνου και λίπους²⁵.

3) Οξυφίλων κυττάρων: (Hurthle cells). Πρόκειται για ένα ασύνηθες θηλώδες καρκίνωμα με οξύφιλα κύτταρα που χαρακτηρίζεται από άφθονο έντονα ηωσινόφιλο κοκκιώδες κυτταρόπλασμα^{95,96}.

- Βιολογική συμπεριφορά

Εν γένει η πρόγνωση των θηλωδών καρκινωμάτων θεωρείται καλή, χωρίς να διαφέρει αξιοσημείωτα το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με εκείνο του γενικού πληθυσμού. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την πρόγνωση μπορούν να διαιρεθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: Τους κλινικούς και τους μικροσκοπικούς²⁵.

A) Κλινικοί παράγοντες: Ηλικία (χειρότερη πρόγνωση μετά την ηλικία των 40 ετών), φύλο (γυναικών ελαφρώς καλύτερη από εκείνη των ανδρών), εξωθυρεοειδική επέκταση (χειρότερη πρόγνωση), εντούτοις ειδικά η επέκταση στους τραχηλικούς λεμφαδένες δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση, απομακρυσμένες μεταστάσεις (χειρότερη πρόγνωση, ιδίως εκείνες που αφορούν τον σκελετό), ιστορικό προηγηθείσης ακτινοβολίας δεν φαίνεται να επηρεάζει αξιόλογα την πρόγνωση⁷⁷.

B) Μικροσκοπικοί παράγοντες: Πολυεστιακότης (χειρότερη πρόγνωση), παρουσία κάψας (καλύτερη πρόγνωση), D.N.A πλοειδία (σαφής συσχέτιση μεταξύ ανευπλοειδίας και βαθμού επιθετικότητας του θηλώδους καρκινώματος) και τέλος οι μικροσκοπικές ποικιλίες του θηλώδους καρκινώματος, οι οποίες γενικά αποτελούν τον σπουδαιότερο από τους μικροσκοπικούς παράγοντες. Ο βαθμός διαφοροποίησης του θηλώδους καρκινώματος αποτελεί αξιόλογο προγνωστικό παράγοντα. Καλή διαφοροποίηση σχετίζεται με καλή πρόγνωση ενώ χαμηλή διαφοροποίηση με χειρότερη πρόγνωση⁷⁷. Παράγοντες που δεν σχετίζονται με την πρόγνωση είναι η σχετική αναλογία θηλωδών και θυλακιδωδών στοιχείων, η παρουσία ίνωσης, η



παρουσία συμπαγών περιοχών, πλακώδους μεταπλασίας ή ψαμμωδών σωματίων.

Τέλος οι κατωτέρω αναγραφόμενοι ιστολογικοί τύποι σχετίζονται σαφώς με κακή βιολογική συμπεριφορά και πρόγνωση και αποτελούν τις επιθετικές μορφές του θηλώδους καρκινώματος^{97,98,99,100}.

Οι μορφές αυτές είναι:

- 1) Χαμηλής διαφοροποίησης κλασσικού τύπου θηλώδες καρκίνωμα.
- 2) Θηλώδες καρκίνωμα με εστίες επιδερμοειδούς καρκινώματος.
- 3) Θηλώδες καρκίνωμα με εστίες αναπλαστικού καρκινώματος.

Οι τρεις αυτές μορφές αποτελούν περίπου το 5% των θηλωδών εν γένει καρκινωμάτων.

- 4) Θηλώδες καρκίνωμα υψηλών κυττάρων.
- 5) Θηλώδες καρκίνωμα κυλινδρικών κυττάρων.
- 6) Θηλώδες καρκίνωμα διάχυτης σκληρυντικής μορφής.

Οι τρεις τελευταίες επιθετικές μορφές αποτελούν 13-13,5% των θηλωδών καρκινωμάτων. Συνεπώς το σύνολο των επιθετικών μορφών του θηλώδους καρκινώματος ανέρχεται περίπου σε 18%⁷⁷.



... ..
... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..



ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ - ΕΙΔΙΚΟ

Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΠΙ ΤΩΝ ΔΙΚΩΝ ΜΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΘΗΛΩΔΟΥΣ
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟ
ΤΩΝ ΕΠΙΘΕΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΜΟΡΦΩΝ ΣΕ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΡ-
ΡΟΦΗΣΗ ΜΕ ΛΕΠΤΗ ΒΕΛΟΝΗ ΚΑΙ ΣΕ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ Η ΜΕΤΕΓ-
ΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟ ΥΛΙΚΟ.



13

ΑΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ - ΕΛΙΚΟ

Η ΔΕΥΤΕΡΗ ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΕΙΝΑΙ
 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΤΟΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΤΗ ΚΑΙ ΤΟΝ
 ΕΠΙΧΕΙΡΗΤΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΤΗ ΚΑΙ
 ΤΟΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΤΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΤΗ
 ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΤΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΤΗ
 ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΤΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΤΗ



A. ΥΛΙΚΟ

Μελετήσαμε κυτταρολογικά και ιστολογικά 46 περιπτώσεις θηλωδών καρκινωμάτων θυρεοειδούς αδένου, επανεκτιμήθηκαν και επιβεβαιώθηκε η διάγνωση. Η διάγνωση στηρίχθηκε τόσο σε υλικό μετά από αναρρόφηση με λεπτή βελόνη (F.N.A.B.) όσο και σε τομές εγχειρητικού υλικού εγλεισθέντος σε παραφίνη.

Το υλικό αυτό προήρχετο από τα εργαστήρια της Παθολογικής Ανατομικής και Κυτταρολογίας των Πανεπιστημιακών Νοσοκομείων Ιωαννίνων και Μπολώνιας, οι δε κλινικές πληροφορίες που οδήγησαν στην διερεύνηση των ασθενών με τις προαναφερθείσες μεθόδους αλλά ολο το ιστορικό τους προήρχετο από τις συνεργαζόμενες Χειρουργικές Κλινικές και την Κλινική της Ωτορινολαρυγγολογίας των προαναφερομένων Πανεπιστημίων. Οι 46 ασθενείς (εκ των οποίων 29 γυναίκες και 17 άνδρες) ήταν ηλικίας 16 έως 79 ετών.

Ο λόγος που οδήγησε τον κλινικό σε περαιτέρω διερεύνηση με παρακέντηση και βιοψία ήταν στη συντριπτική πλειοψηφία ο ψηλαφητός, ψυχρός, μονήρης, σκληρός, καθηλωμένος και ανώμαλος στην περιφέρεια όζος. Σε μικρή αναλογία η κλινική υπόνοια για την περαιτέρω κυτταρολογική και ιστολογική εξέταση, προέκυψε επί περιστατικών με πολλαπλότητα όζων ή κυστικής διαμόρφωσης. Η δειγματοληψία και επεξεργασία του υλικού της παρακέντησης (F.N.A.B.) έγινε όπως αναφέρεται στο πρώτο γενικό μέρος της εργασίας μας.

Για μεγαλύτερη ακρίβεια στην κύτταρο-ιστολογική συσχέτιση, σε κάθε περίπτωση επιλέξαμε ιστολογικό υλικό από πιθανή θέση που πέρασε η βελόνη της προηγηθείσας παρακέντησης (ύπαρξη αιμορραγικής περιοχής, πηκτικής νέκρωσης ή ινώδους αντίδρασης).

Εν αντιθέσει με το υλικό παρακέντησης της προεγχειρητικής διάγνωσης, το ιστολογικό υλικό ήταν εγχειρητικό, μονιμοποιήθηκε σε φορμόλη



10%, εγλείσθηκε σε παραφίνη και πάρθηκαν ιστολογικές τομές (8-12) από ύποπτες μακροσκοπικές περιοχές και χρώστηκαν με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης.

Στις 46 αυτές περιπτώσεις με κυτταρολογική (F.N.A.B) και ιστολογική διάγνωση θηλώδους καρκινώματος θυρεοειδούς αδένου έγινε εκτίμηση για την επιβεβαίωση της αρχικής διάγνωσης και επιπλέον διερεύνηση και εκτίμηση της βιολογικής συμπεριφοράς με βάση τα κυτταρολογικά μορφολογικά κριτήρια επιθετικότητας, που θα περιγραφούν λεπτομερώς παρακάτω.



B. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε στην παρούσα εργασία, όσον αφορά την διερεύνηση, την επί μέρους εκτίμηση και την τελική αξιολόγηση των στοιχείων του υλικού ως προς την επιθετικότητα ή μη των μελετηθισών περιπτώσεων βασίσθηκε σε τέσσερα σκέλη, τα ακόλουθα;

- 1) Διερεύνηση και εκτίμηση του κυτταρολογικού υλικού.
- 2) Διερεύνηση και εκτίμηση ιστολογικού υλικού.
- 3) Σύγκριση μεταξύ κυτταρολογικών και ιστολογικών διαγνώσεων.
- 4) Συσχέτιση με την ηλικία και το φύλο των ασθενών.

Δεν μελετήθηκε η συσχέτιση του τύπου του θηλώδους καρκινώματος με την επιβίωση του ασθενούς, διότι:

α) Δεν υπήρχε το απαιτούμενο χρονικό διάστημα τουλάχιστον μιας 5/ετίας από την ημέρα της κυτταρο-ιστολογικής διάγνωσης για την πλειονότητα των περιστατικών.

β) Οι παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η πρόγνωση, είναι πολλοί, μολονότι φαίνεται ότι ο τύπος του θηλώδους καρκινώματος και το στάδιο της νόσου κατά την αρχική διάγνωση παίζουν το σημαντικότερο ρόλο.

γ) Όπως είναι γνωστό από την σχετική βιβλιογραφία, έχουν αναγνωρισθεί ειδικοί τύποι θηλώδους καρκινώματος, που είναι δεδομένη η χειρότερη κλινική πορεία, η μικρότερη επιβίωση και η εν γένει κακή βιολογική συμπεριφορά.

Τα κυτταροπαθολογικά και ιστοπαθολογικά κριτήρια επι των οποίων στηρίχθηκε ο χαρακτηρισμός της βιολογικής συμπεριφοράς (επιθετικότητα ή μη) είναι κριτήρια που περιλαμβάνουν:

1) Τα κλασσικά κριτήρια υψηλής ή χαμηλής διαφοροποίησης στην κυτταρο-ιστολογική διάγνωση.



2) Κριτήρια που βασίζονται σε νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα των τελευταίων λίγων ετών, τα οποία εξακολουθούν να ευρίσκονται σε εξέλιξη.

A) Διερεύνηση και εκτίμηση των κυτταρολογικών παρασκευασμάτων

Στα κυτταρολογικά υλικά της μελέτης αυτής πραγματοποιήθηκε η εκτίμηση των εξής εννέα κυτταρολογικών παραμέτρων:

1) Διαστάσεις του κυττάρου: χρησιμοποιήθηκαν συμβατικά ως όριο σύγκρισης των διαστάσεων με ένα πολυμορφοπύρηνιο λευκοκύτταρο (Π.Λ) που βρίσκεται στο ίδιο οπτικό πεδίο.

2) Πυρρηνο-κυτταροπλασματική σχέση (Π/Κ)

3) Πυρηνική πολυμορφία

4) Κατανομή χρωματίνης

5) Πυρήνιο

6) Ο αριθμός των μιτώσεων σε δέκα οπτικά πεδία μεγάλης μεγέθυνσης (x400)

7) Υψηλού τύπου κύτταρα

8) Παρουσία μεταπλαστικών κυττάρων σε συνδυασμό με λεμφοκυτταρική αντίδραση και με ίνωση

9) Κυλινδρικά κύτταρα

Τέλος για να αποκτήσουμε την μετρική δυνατότητα των κυτταρολογικών παραμέτρων χρησιμοποιήσαμε μια βαθμολογία μεταξύ 1 και 3 ανάλογα με το μέγεθος διαταραχής εκάστης παραμέτρου (Πίνακας II).



ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΙ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ ΤΟΥ ΘΗΛΩΔΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ ΣΕ ΥΛΙΚΟ F. N. A. B.

ΠΙΝΑΚΑΣ II

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ		
	1 Π.Λ.*	2 Π.Λ.	3 Π.Λ.
Διαστάσεις κυττάρου	<1	=1	>1
Πυρηνο-κυτταροπλασματική σχέση	μικρή	μέτρια	υψηλή
Πυρηνική πολυμορφία	λεπτή	αδρή	συμπυκνωμένη ανώμαλη
Κατανομή χρωματίνης	μικρό	μεγάλο	προέχον ή πολλαπλό
Μιτώσεις σε 10 ο.π. μεγάλης μεγέθυνσης (x400)	<5	5-10	> 10
Υψηλού τύπου κύτταρα	σποραδικά	<30%	>30%
Μεταπλαστικά λεμφοκύτταρα και Ινοκύτταρα	σποραδικά μεταπλαστικά	αρκετά μεταπλαστικά σε υπόστρωμα λεμφοκυττάρων	αρκετά μεταπλαστικά σε υπόστρωμα λεμφοκυττάρων και ινοκυττάρων
Κυλινδρικά κύτταρα	σποραδικά	επικρατούντα	αποκλειστική παρουσία

* Π.Λ: πολυμορφοπύρηνο λευκοκύτταρο



Η βαθμολογία 1 αντιστοιχεί στην μικρότερη διαταραχή μιας παραμέτρου, η βαθμολογία 2 σε μέση διαταραχή και η βαθμολογία 3 σε υψηλή διαταραχή. Πιο συγκεκριμένα η βαθμολογία ανα παράμετρο αντιστοιχεί ως εξής:

Διαστάσεις κυττάρου:

- βαθμός 1: μέγεθος πολυμορφοπύρηνου
- βαθμός 2: μέγεθος ίσο με δυο πολυμορφοπύρηνια
- βαθμός 3: μέγεθος ίσο με τρία πολυμορφοπύρηνια

Πυρηνοκύτταροπλασματική σχέση:

- βαθμός 1: σχέση μικρότερη του 1
- βαθμός 2: σχέση ίση του 1
- βαθμός 3: σχέση μεγαλύτερη του 1

Πυρηνική πολυμορφία:

- βαθμός 1: μικρή
- βαθμός 2: μέτρια
- βαθμός 3: υψηλή

Κατανομή χρωματίνης:

- βαθμός 1: λεπτή, ομαλή
- βαθμός 2: αδρή
- βαθμός 3: συμπυκνωμένη, ασύμμετρη

Πυρήνιο:

- βαθμός 1: ορατό
- βαθμός 2: μεγάλο
- βαθμός 3: προέχων ή πολλαπλό



Μιτώσεις:

βαθμός 1:	<5
βαθμός 2:	5-10
βαθμός 3:	>10

Υψηλού τύπου κύτταρα:

βαθμός 1:	σποραδικά
βαθμός 2:	λιγότερα του 30%
βαθμός 3:	άνω του 30%

Μεταπλαστικά-λεμφοκύτταρα-ινοκύτταρα:

βαθμός 1:	σποραδικά μεταπλαστικά
βαθμός 2:	αρκετά μεταπλαστικά σε υπόστρωμα λεμφοκυττάρων.
βαθμός 3:	αρκετά μεταπλαστικά σε υπόστρωμα λεμφοκυττάρων + ινοκυττάρων.

Κυλινδρικά κύτταρα:

βαθμός 1:	σποραδικά
βαθμός 2:	επικράτηση
βαθμός 3:	αποκλειστική παρουσία

B) Διερεύνηση και εκτίμηση των ιστολογικών παρασκευασμάτων

Τα αντίστοιχα με τις κυτταρολογικές περιπτώσεις ιστολογικά παρασκευάσματα εκτιμήθηκαν με βάση τα εξής κριτήρια:

1) Κλασσικό θηλώδες καρκίνωμα καλώς διαφοροποιημένο

Αληθείς θηλές ή θυλακιώδεις ή μικτοί σχηματισμοί, χαρακτηριστικές πυρηνικές κυτταρικές αλλοιώσεις (υαλοειδείς πυρήνες, πυρηνικές αύλακες, ενδοπυρηνικά έγλειστα) και ψαμμώδη σωμάτια.



ii) Κλασσικού τύπου θηλώδες καρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης

Περιοχές αναγνωρίσιμου θηλώδους καρκινώματος, ανάμικτες με ζώνες συμπαγείς ή δοκιδώδεις, νέκρωση, μτώσεις και έντονη πυρηνική ατυπία (υψηλή πυρηνοκυτταροπλασματική σχέση, πολλαπλά ή προέχοντα πυρήνια).

iii) Μέτριας διαφοροποίησης

Στοιχεία του καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος με συμμετοχή όμως και μερικών στοιχείων χαμηλής διαφοροποίησης.

iv) Συγκεκριμένοι μορφολογικοί τύποι του θηλώδους καρκινώματος

α) Μορφή υψηλών κυττάρων

Υψηλού τύπου κύτταρα με κοκκιώδες ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα (ύψος τουλάχιστον το διπλάσιο του πλάτους) σε αναλογία μεγαλύτερη του 30%. Οι πυρήνες κείνται στη βάση των κυττάρων, κυριαρχεί μάλλον ο δοκιδώδης σχηματισμός αντί του θηλώδους.

β) Διάχυτη σκληρυντική μορφή

Η έντονη πλακώδης μεταπλασία (που δίνει συχνά στροβιλοειδή εικόνα σε μερικές θηλές), η εκτεταμένη λεμφοκυτταρική διήθηση και η έντονη ίνωση, αποτελούν την χαρακτηριστική τριάδα που συνδυάζεται με αφθονία ψαμμωδών σωματίων.

γ) Μορφή κυλινδρικών κυττάρων

Κύτταρα κυλινδρικά με κυτταρόπλασμα διαυγές και κενοτοποιώδες. Πυρήνες ψευδοπολύστιβοι, περισσότερο επιμηκυσμένοι και πικνοχρωματικοί.



Γ. ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τα ευρήματα από την διερεύνηση των 46 περιπτώσεων θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς, απο πλευράς προχειρητικής εξέτασης αναρροφήματος με λεπτή βελόνη των υπόπτων όζων ή εν γένει των υπόπτων περιοχών καθώς επίσης και της ιστολογικής εξέτασης του εγχειρητικού υλικού αναλύονται λεπτομερώς αντιστοίχως στον πίνακα III (κυτταρολογικού υλικού) και στον πίνακα VII ιστολογικού υλικού).

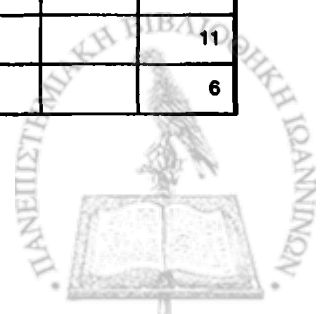
1) Διερεύνηση του κυτταρολογικού υλικού

Με βάση την αθροιστική βαθμολογία των κυτταρολογικών παραμέτρων μιας εκάστης των κυτταρολογικών περιπτώσεων γίνεται σαφές ότι οι 46 περιπτώσεις ομαδοποιούνται σε τρεις κατηγορίες (Πίνακας III και Πίνακας IV).

ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΑΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ III

Περιστ.	Δ.Κ.	N.C.	Πυρ.πολ.	Κατ. χρ.	Πυρ.	Μίτωσ.	Υψ.τ.κυτ.	Μετ.Λεμφ.ινοκυτ	Κυλιν.	Σύνολο
1	2	3	3		2	2	2			14
2	3	3	2	2	2	1	2			15
3	3	3	2	1	2	1	3		1	16
4	3	3	2		3	2	2	3		18
5	3	2	2		3	2	2	3		17
6	3	3	2		2	2	2	3	1	18
7	2	2	2		2	3	2	3	1	17
8	3	3	2	3	2		2	3		18
9	2	2	2		3	2	2	3		16
10	2	2	2		2	1	1			10
11	2	2	2		3	1	1			11
12	2	2	3		2	1	1			11
13	1	2	1		1		1			6



Συνέχεια Πίνακα III

Περιστ.	Δ.Κ.	N.C.	Πυρ.πολ.	Κατ. χρ.	Πυρ.	Μίτρω.	Υψ.τ.κυτ.	Μετ.λεμφ.ινοκυτ	Κυλιν.	Σύνολο
14	1	2	1		1		1			6
15	1	2	1		1		1	1		7
16	1	1	1		1		1	1		6
17	1	2	1		1		1			6
18	2	1	1		1		1			6
19	2	1	2		1		1			7
20	1	2	2		1					6
21	2	2	1		1			1		7
22	1	1	2		1		1	1		7
23	2	2	1		1					6
24	2	1	1		2			1		7
25	1	2	2		1		1			7
26	1	1	2		1		1			6
27	2	2	1		1			1		7
28	1	1	2		1		1			6
29	1	2	1		1		1			6
30	1	1	1		2					5
31	1	2	2		1		1			7
32	1	2	1		2		1			7
33	2	1	2		1		1			7
34	1	2	1		1		1			6
35	1	2	2		1		1			7
36	2	2	1		1		1			7
37	1	1	2		1					5
38	1	2	1		1		1			6
39	2	2	1		1		1			7
40	2	2	1		1		1			7
41	1	2	1		1		1	1		7
42	1	2	1		2					6
43	1	1	1		1			1		5
44	2	1	2		1			1		6
45	2	2	1		1		1			7
46	1	1	2		1		1			6



ΤΕΛΙΚΗ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΠΙΝΑΚΑΣ IV

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ
α)	Καλής διαφοροποίησης	μη επιθετική	34
β)	Χαμηλής διαφοροποίησης κλασικού τύπου + Ειδικές μορφές κακής βιολογικής συμπεριφοράς	επιθετική	9
γ)	Μέτριας διαφοροποίησης	ενδιάμεση	3
ΣΥΝΟΛΟ			46

α) Πρώτη κατηγορία: (μη επιθετικές μορφές)

Σε αυτήν ανήκουν 34 περιπτώσεις (υπ. αριθ. 13 έως 46 του πίνακα III), στις οποίες το σύνολο βαθμολογίας κυμαίνεται από 5 έως 7. Τις περιπτώσεις αυτές τις κατατάξαμε στα καλώς διαφοροποιημένα κλασσικού τύπου θηλώδη καρκινώματα, δεδομένου ότι αντιστοιχούν στο μικρότερο πλαίσιο της βαθμολογικής εκτίμησης της κυτταρικής ατυπίας και η μέση τιμή της βαθμολογικής διασποράς των είναι 6,3 με εκατέρωθεν αυτής ακραίες τιμές της διασποράς 5 και 7.

Από τα 34 αυτά καλώς διαφοροποιημένα κλασσικού τύπου θηλώδη καρκινώματα όπως δείχνει ο πίνακας V (παραπομπή εικ. 1,2), τα 14 ήταν αμιγείς θηλώδεις τύποι, τα 7 αμιγείς θυλακιώδεις και τα 13 μικτοί (θηλώδεις και θυλακιώδεις) τύποι.



ΠΡΩΤΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ - ΜΗ ΕΠΙΘΕΤΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ V

ΤΥΠΟΙ	ΑΡΙΘΜΟΣ
Αμιγείς θηλώδεις	14
Αμιγείς θυλακιώδεις	7
Μικτές	13
Σύνολο	34

β) Δεύτερη κατηγορία (επιθετικές μορφές)

Στην δεύτερη κατηγορία κατατάξαμε 9 περιπτώσεις (υπ. αριθ. 1 έως 9 του πίνακα III), στις οποίες το σύνολο βαθμολογίας κυμαίνεται από 14 έως 18. Τις περιπτώσεις αυτές τις κατατάξαμε στα χαμηλής διαφοροποίησης θηλώδη καρκινώματα κλασσικού τύπου και ειδικές μορφές κακής βιολογικής συμπεριφοράς, δεδομένου ότι αντιστοιχούν στο ανώτερο πλαίσιο της βαθμολογικής εκτίμησης της κυτταρικής ατυπίας και η μέση τιμή της βαθμολογικής διασποράς των είναι 16,5, οι δε εκατέρωθεν αυτής ακραίες τιμές της διασποράς 14 και 18.

Από τις 9 αυτές περιπτώσεις θηλώδους καρκινώματος, κυτταρολογικά 3 ήταν κλασσικού τύπου θηλώδη καρκινώματα χαμηλής διαφοροποίησης και 6 περιπτώσεις ειδικές μορφές θηλώδους καρκινώματος κακής βιολογικής συμπεριφοράς, από τις οποίες οι 5 του τύπου υψηλών κυττάρων και μία της διάχυτης σκληρυντικής μορφής (πίνακας VI , παραπομπή εικ. 3,4,5)



ΔΕΥΤΕΡΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ - ΕΠΙΘΕΤΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ VI

ΜΟΡΦΕΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ
Χαμηλής διαφοροποίησης κλασσικού τύπου	3
Τύπου υψηλών κυττάρων	5
Τύπου διάχυτης σκληρυντικής μορφής	1
Σύνολο	9

γ) Τρίτη κατηγορία (ενδιάμεσες μορφές)

Σε αυτήν την κατηγορία κατατάξαμε 3 περιπτώσεις στις οποίες το σύνολο βαθμολογίας ευρίσκεται μεταξύ 10 έως 11 και συγκεκριμένα εκείνες που αντιστοιχούν στους αύξοντες αριθμούς 10,11,12 του πίνακα III. Τις περιπτώσεις αυτές τις κατατάξαμε στα μέτριας διαφοροποίησης κλασσικού τύπου θηλώδη καρκινώματα, δεδομένου ότι αντιστοιχούν σε ενδιάμεσο πλαίσιο βαθμολογικής εκτίμησης της κυτταρικής ατυπίας μεταξύ πρώτης και δεύτερης κατηγορίας με μέση τιμή της διασποράς 10, 7, και με εκατέρωθεν ακραίες τιμές διασποράς 10 και 11 (παραπομπή εικ. 6,7).



II) Διερεύνηση του ιστολογικού υλικού

Το αποτέλεσμα εκτίμησης της εξέτασης των ιστολογικών παρασκευασμάτων έχει όπως δείχνει ο πίνακας VII που ακολουθεί:

ΠΙΝΑΚΑΣ VII

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ
α)	Καλής διαφοροποίησης	μη επιθετική	35
β)	Χαμηλής διαφοροποίησης κλασικού τύπου + Ειδικές μορφές κακής βιολογικής συμπεριφοράς	επιθετική	9
γ)	Μέτριας διαφοροποίησης	ενδιάμεση	2
ΣΥΝΟΛΟ			46

Επί τη βάση αυτού καταλήξαμε στη κατανομή των μορφών του θηλώδους καρκινώματος ως εξής:

α) Πρώτη κατηγορία (μη επιθετικές μορφές)

Στην κατηγορία αυτή κατατάξαμε 35 περιπτώσεις καλής διαφοροποίησης από τις οποίες οι 15 ήταν αμιγείς θηλώδεις, 7 αμιγείς θυλακιώδεις τύποι και 13 μικτοί τύποι (πίνακας VIII, παραπομπή εικ.8).



ΠΡΩΤΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ (ΜΗ ΕΠΙΘΕΤΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ)

ΠΙΝΑΚΑΣ VIII

ΤΥΠΟΙ	ΑΡΙΘΜΟΣ
Αμιγείς θηλώδεις	15
Αμιγείς θυλακιώδεις	7
Μικτές	13
Σύνολο	35

Η κατάταξη αυτή των 35 περιπτώσεων στις κλασσικές μορφές καλής διαφοροποίησης του θηλώδους καρκινώματος στηρίχθηκε στην τυπική ιστολογική μορφολογική εικόνα: Παρουσία αληθών θηλών που αποτελούνταν από έναν κεντρικό αγγειοσυνδετικό άξονα καλυπτόμενο από μία ή δύο σειρές επιθηλιακών κυττάρων ή από θυλακιώδεις σχηματισμούς με τις χαρακτηριστικές του θηλώδους καρκινώματος κυτταρικές αλλοιώσεις (διαυγείς πυρήνες, ενδοπυρηνικά έγκλειστα, πυρηνικές αύλακες) ή και συνύπαρξη ενδοθηλωδών ψαμμωδών σωματίων.

β) Δεύτερη κατηγορία (επιθετικές-μορφές)

Σ'αυτήν την κατηγορία κατατάξαμε 3 περιπτώσεις χαμηλής διαφοροποίησης και 6 ειδικές μορφές που χαρακτηρίζονται από αναγνωρισμένη κακή βιολογική συμπεριφορά (πίνακας ΙΧ, παραπομπή εικ. 9, 10 ,11).



ΔΕΥΤΕΡΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ (ΕΠΙΘΕΤΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΧ

ΜΟΡΦΕΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ
Χαμηλής διαφοροποίησης κλασσικού τύπου	3
Τύπου υψηλών κυττάρων	5
Τύπου διάχυτης σκληρυντικής μορφής	1
Σύνολο	9

Στις 3 περιπτώσεις κλασσικής μορφής θηλώδους καρκινώματος χαμηλής διαφοροποίησης, πέραν των τυπικών χαρακτήρων του θηλώδους καρκινώματος υπήρχαν απο ιστολογικής μορφολογικής πλευράς συμπαγείς περιοχές με ταινιοειδή ή δοκιδώδη δάταξη. Στις καλώς διαφοροποιημένες μορφές η αγγειακή διήθηση σπανίως ήταν παρούσα αντιθέτως σ' αυτές τις 3 περιπτώσεις ήταν εμφανής. Επίσης τα μορφολογικά κυτταρολογικά κριτήρια ενδεικτικά χαμηλής διαφοροποίησης ήταν ιδιαίτερα εμφανή (πυρηνική πολυμορφία, ανώμαλη κατανομή χρωματίνης, μεγάλη πυρηνο-κυτταροπλασματική σχέση, πολλές μιτώσεις).

Από τις ειδικές μορφές οι 5 προσδιορίστηκαν ως θηλώδη καρκινώματα τύπου υψηλών κυττάρων, δεδομένου ότι κυριαρχούσε το στοιχείο των κυττάρων με ύψος μεγαλύτερο του διπλασίου του πλάτους, με άφθονο κοκκιώδες οξύφιλο κυτταρόπλασμα και πυρήνα κείμενο βασικά. Η 6^η περίπτωση προσδιορίστηκε ως διάχυτη σκληρυντική μορφή με την χαρακτηριστική μεγάλη ίνωση, έντονη πλακώδη μεταπλασία, εκτεταμένη λεμφοκυτταρική διήθηση και την αφθονία των ψαμμωδών σωματίων.



γ) Τρίτη κατηγορία (ενδιάμεσες μορφές)

Σ'αυτήν την κατηγορία κατατάξαμε 2 περιπτώσεις με μέτρια διαφοροποίηση. Τα ιστολογικά ευρήματα σ' αυτή την κατηγορία ήταν εκείνα μεν των επιθετικών μορφών χωρίς όμως ο βαθμός της επιθετικότητας να φθάνει σαφώς τους ιστοπαθολογικούς χαρακτήρες της ακραίας επιθετικότητας ενώ συγχρόνως καταθέσεις υπήρχαν και στοιχεία καλής διαφοροποίησης (παραπομπή εικ. 12).

III) Κυτταρο - ιστολογική συσχέτιση

Στο τμήμα αυτό της εργασίας μας γίνεται μια σύγκριση μεταξύ των διαγνωστικών ευρημάτων του υλικού μας από πλευράς κυτταροδιάγνωσης και ιστοδιάγνωσης. Από τον συγκριτικό έλεγχο των αποτελεσμάτων (κυτταρολογικών και αντιστοίχων ιστολογικών) διαπιστώθηκε πλήρης κυτταρο-ιστολογική συμφωνία εκτός μιας περίπτωσης. Λεπτομερώς τα ευρήματα της συσχέτισης συνοψίζονται στον πίνακα Χ που ακολουθεί.

ΠΙΝΑΚΑΣ Χ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ	ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΑΡ. ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ
α)	Καλής διαφοροποίησης - θηλώδους τύπου - θυλακιώδους τύπου - μικτού	34	35
β)	Χαμηλής διαφοροποίησης + ειδικές μορφές κακής βιολογικής συμπεριφοράς	9	9
γ)	Μέτριας διαφοροποίησης	3	2
ΣΥΝΟΛΟ		46	46



Από την κυτταρο-ιστολογική συσχέτιση των μορφών των 46 περιστατικών θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς αδένου που διερευνήσαμε και εκτιμήσαμε προκύπτει ότι υπήρξε πλήρης ταύτιση κυτταρο-ιστολογικής διάγνωσης των αντιστοιχών περιστατικών εκτός μίας περιπτώσεως και συγκεκριμένα εκείνης με αύξοντα αριθμό 10 του πίνακα ΙΙΙ. Η περίπτωση αυτή κυτταρολογικά μεν εντάχθηκε στα μέτριας διαφοροποίησης θηλώδη καρκινώματα, ιστολογικά δε εντάχθηκε στα καλής διαφοροποίησης. Ετσι έχουμε κυτταρολογικά 34 περιπτώσεις καλής διαφοροποίησης, 3 περιπτώσεις μέτριας και 9 περιπτώσεις χαμηλής διαφοροποίησης. Ενώ ιστολογικά 35 περιπτώσεις καλής διαφοροποίησης, 2 περιπτώσεις μέτριας και 9 περιπτώσεις χαμηλής διαφοροποίησης.

IV) Συσχέτιση με την ηλικία και το φύλο των ασθενών

Από τη μελέτη εκάστης κυτταρο-ιστολογικής περίπτωσης προέκυψε ότι η ηλικία των ασθενών εκυμαίνεται από 16 έως 79 χρονών. Ασθενείς με καλής διαφοροποίησης θηλώδη καρκινώματα θυρεοειδούς ήταν κατά μέσον όρο 44 χρονών (από 16 έως 78). Στις 3 (κυτταρολογικές) περιπτώσεις της μέτριας διαφοροποίησης η μία περίπτωση (που ιστολογικά κατατάχθηκε στα καλής διαφοροποίησης) ο ασθενής ήταν ηλικίας 46 χρονών και οι άλλοι δύο ασθενείς ήταν 48 και 52 χρονών. Η ηλικία των ασθενών με χαμηλής διαφοροποίησης θηλώδη καρκινώματα ήταν από 16 έως 79 ετών (μέση ηλικία 57 ετών).

Ως προς το φύλο παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα στις γυναίκες (30 γυναίκες έναντι 16 ανδρών). Συγκεκριμένα στις 35 καλής διαφοροποίησης περιπτώσεις οι 25 αφορούσαν γυναίκες και οι 9 άνδρες. Από τις 3 περιπτώσεις μέτριας διαφοροποίησης οι δύο αφορούσαν άνδρες και μία γυναίκα. Από τις 5 περιπτώσεις υψηλού τύπου θηλώδους καρκινώματος οι 3 αφορούσαν γυναίκες και οι 2 άνδρες, η μία περίπτωση της διάχυτης σκληρυντικής μορφής αφορούσε γυναίκα και οι τρεις περιπτώσεις κλασσικού τύπου αφορούσαν άνδρες.



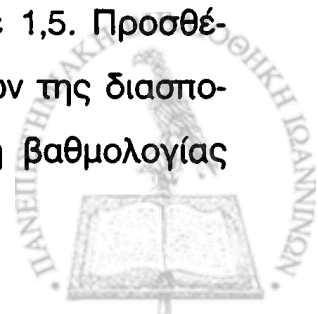
Δ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Η στατιστική επεξεργασία των ευρημάτων σε κάθε βιολογική-έρευνα μας παρέχει την δυνατότητα να επιτύχουμε συγκρίσεις εξ' αντικειμένου μεταξύ ομάδων παρατηρήσεων αφ' ενός και αφ'ετέρου να είμαστε όσο το δυνατόν περισσότερο βέβαιοι ότι δεν παραλείψαμε την αξιολόγηση ενός παράγοντα που υπάρχει σε μια ομάδα παρατηρήσεων και δεν υπάρχει σε άλλη²².

Όπως ήδη αναφέρθηκε (δεύτερο μέρος, κεφάλαιο-μέθοδος) η μέση τιμή της βαθμολογίας των μη επιθετικών μορφών ήταν 6,3 ενώ των επιθετικών μορφών 16,5. Συγκρίνοντας τις δυο μέσες τιμές παρατηρούμε ότι όχι μόνο δεν υπάρχει αλληλοκάλυψη αλλά η μεταξύ αυτών απόσταση είναι σημαντική με διαφορά 10,2.

Το σταθερό λάθος της μέσης τιμής των επιθετικών μορφών υπολογίστηκε σε 0,5 και των μη επιθετικών σε 0,1. Είναι προφανές ότι και οι αριθμοί αυτοί ουδόλως μεταβάλλουν τη βαθμολογική απόσταση μεταξύ επιθετικών και μη επιθετικών μορφών, αλλά και η πιθανή πλάνη της διαφοράς μεταξύ των δύο μέσων τιμών, η οποία ανευρέθη να είναι 0,51 όχι μόνο δεν μεταβάλλει τον σαφή διαχωρισμό της βαθμολογίας των μη επιθετικών και επιθετικών μορφών, αλλά και με βάση την πάγια στατιστική αρχή εφ' όσον η διαφορά των δύο μέσων τιμών είναι μεγαλύτερη του διπλασίου της πιθανής πλάνης, εκλαμβάνεται ως στατιστικά σημαντική. Πέραν αυτών δεν υπάρχει αλληλοκάλυψη μεταξύ της έκτασης διασποράς των δύο σειρών.

Η έκταση της διασποράς, (ακραίες τιμές εκατέρωθεν της μέσης τιμής των δύο σειρών) ήταν για μεν τις μη επιθετικές μορφές 5 με 7 για δε τις επιθετικές 14 με 18. Περαιτέρω επεξεργασία παρουσιάζει την σταθερή απόκλιση της διασποράς από τη μέση τιμή, για μεν τη σειρά των μη επιθετικών μορφών σε 0,632, για δε την σειρά των επιθετικών σε 1,5. Προσθέτοντας και αφαιρώντας τις τιμές αυτές επί των ακραίων τιμών της διασποράς παρατηρούμε και πάλι ότι δεν υπάρχει αλληλοκάλυψη βαθμολογίας



επιθετικών και μη επιθετικών μορφών. Συμπερασματικά το στατιστικό κριτήριο t ("student test" εισαχθέν από τον W.S.Gosset) είναι:

$$\frac{16,5-6,3}{0,51} = \frac{10,2}{0,51} = 20$$

ήτοι: $t > 3$, γεγονός που προσδιορίζει την διαφορά των δύο μέσων τιμών των μη επιθετικών και επιθετικών μορφών σύμφωνα με τις καθιερωμένες στατιστικές παραδοχές, ως στατιστικά σημαντική^{22,162}.



Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κατά την τελευταία 20ετία επήλθε σημαντική κλινική και εργαστηριακή πρόοδος ως προς την εκτίμηση και αντιμετώπιση των θηλωδών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένου, τα οποία αποτελούν την μεγαλύτερη αναλογία των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς (60 έως 80%). Η πρόοδος αυτή ξεκινά από μία βασική διαπίστωση ότι σε μια αξιόλογη αναλογία που εγγίζει περίπου το 15-20%, τα θηλώδη καρκινώματα έχουν κακή βιολογική συμπεριφορά και η φυσική τους πορεία είναι επιθετική.

Τέσσερα γεγονότα αντανακλούν στις επελθούσες μεταβολές της τελευταίας 20ετίας ως προς την εκτίμηση και αντιμετώπιση των θηλωδών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένου :

1) Το φως της δημοσιότητας άρχισαν να βλέπουν αρκετές εργασίες οι οποίες εντοπίζουν ορισμένους τύπους του θηλώδους καρκινώματος που αναμφίβολα δείχνουν επιθετικότητα και κακή πρόγνωση.

2) Η επιθετικότητα και κακή πρόγνωση μέρους των θηλωδών νεοπλασμάτων του θυρεοειδούς αποτελούσε μία διάχυτη κλινικο-εργαστηριακή διαπίστωση μεταξύ των επιστημόνων που ασχολούνται ειδικότερα με το θέμα.

3) Με την επέκταση των προγραμμάτων μαζικού προληπτικού ελέγχου του πληθυσμού, ιδίως στην Αμερική αλλά και σε άλλες χώρες της Δυτικής Ευρώπης καθώς και την Ιαπωνία, διαπιστώθηκε ότι μία σημαντική αναλογία (4 έως 7%) του πληθυσμού εκδηλώνει ψηλαφητούς μονήρεις όζους (και σπανιότερα πολλαπλούς) οι οποίοι πάντοτε γεννούν τον προβληματισμό στον κλινικό σχετικά με την καλοήγη ή κακοήγη φύση των. Από επιδημιολογικές μελέτες προκύπτει ότι η κακοήθης νεοπλασματική φύση αυτών των όζων δεν υπερβαίνει το 1-2%.

4) Η αναρροφητική παρακέντηση με λεπτή βελόνη των όζων του θυρεοειδούς, έγινε κατά τα τελευταία έτη ευρέως διαδεδομένη τόσο για την



διάγνωση γενικότερα των παθήσεων του θυρεοειδούς αδένος όσο και για την διάγνωση των θηλωδών καρκινωμάτων, μιας ποικιλίας των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένος.

Πέραν όμως της γενικής διαγνωστικής δυνατότητας των θηλωδών καρκινωμάτων, ιδιαίτερη σημασία θα είχε η δυνατότητα καθορισμού των επιθετικών μορφών επί κυτταρολογικού υλικού από παρακέντηση με λεπτή βελόνη, ώστε έγκαιρα να γίνει η προεγχειρητική επιλογή και η περαιτέρω χειρουργική και λοιπή αντιμετώπιση.

Μέχρι ποίου βαθμού μπορεί να συμβάλλει η προεγχειρητική κυτταρολογική διάγνωση επί υλικού παρακέντησης και να ταυτισθεί με την μετεγχειρητική ιστολογική διάγνωση του εξαιρεθέντος υλικού αποτελεί το επίκεντρο του στόχου της παρούσης εργασίας.

Οι 46 περιπτώσεις θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς αδένος οι οποίες αφορούσαν 29 γυναίκες και 17 άνδρες ηλικίας από 16 έως 79 χρονών εκτιμήθηκαν επί μέρους και αξιολογήθηκαν σε επίπεδο κυτταρολογικής διάγνωσης, ιστολογικής διάγνωσης, συσχετισμού των κυτταρολογικών και ιστολογικών διαγνώσεων και τέλος συσχετισμού με το φύλο και την ηλικία των ασθενών. Συσχέτιση με την κλινική πορεία και την επιβίωση των ασθενών δεν έγινε για τους λόγους που αναφέρθηκαν λεπτομερώς στο κεφάλαιο της μεθοδολογίας (ανεπάρκεια απαιτούμενου μακρού χρόνου παρακολούθησης κλινικής πορείας, πολυπαραγοντική πρόγνωση, ειδικοί τύποι με δεδομένη την κακή πρόγνωση).

Ως προς την διερεύνηση σε κυτταρολογικό επίπεδο έγινε η χρήση κυτταρολογικών διαγνωστικών παραμέτρων, αναγνωρισμένων από μακρού χρόνου ως γενικά κριτήρια των καλώς διαφοροποιημένων κακοήθων νεοπλασμάτων - μη επιθετικών μορφών, καθώς επίσης και των αναμφισβήτητων ειδικών εκείνων μορφών του θηλώδους καρκινώματος που αναγνωρίστηκαν τα τελευταία χρόνια ως δεδομένοι επιθετικοί τύποι: θηλώδες καρκίνωμα



τύπου υψηλών κυττάρων , διάχυτη σκληρυντική μορφή και τύπου κυλινδρικών κυττάρων^{5,6,9,10,87,88,93,94}.

Η κακή βιολογική συμπεριφορά των χαμηλής διαφοροποίησης - επιθετικών μορφών - ευρίσκεται περίπου στο μέσον μεταξύ των κλασσικού τύπου θηλωδών καρκινωμάτων και των αναπλαστικών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς. Δηλαδή είναι χειρότερη μεν των καλώς διαφοροποιημένων κλασσικών μορφών του θηλώδους καρκινώματος, ευμενέστερη όμως των αναπλαστικών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς (μικροκυτταρικό, γιγαντοκυτταρικό, ατρακτοκυτταρικό).

Όπως φαίνεται από τους πίνακες II και III οι περισσότερες κυτταρολογικές διαγνωστικές παράμετροι ανάγονται σε χαρακτηριστικά του πυρήνα των κυττάρων, η σημασία των οποίων για την διάγνωση του καρκίνου στις μικρομορφολογικές επιστήμες είχε ήδη επισημανθεί από το 1858 από τον Rudolf Virchow, ο οποίος στο βιβλίο του Cellular Pathology περιγράφει και σχηματογραφεί τις πυρηνικές αλλοιώσεις καρκινικών κυττάρων.

Αποτελεί κοινή γνώση και αποδοχή ότι ο βαθμός κακοήθειας ενός νεοπλασματος άμεσα σχετίζεται με το βαθμό της εκτροπής των κυτταρικών παραμέτρων, ιδίως της πυρηνο-κυτταροπλασματικής σχέσης, της πυρηνικής μορφολογίας, της κατανομής της χρωματίνης, των χαρακτηριστικών του πυρήνιου και του μεγέθους του όλου κυττάρου.

Όπως ελέχθει στο κεφάλαιο του υλικού της εργασίας μας, χρησιμοποιήθηκαν καρκινώματα του θυρεοειδούς διαγνωσθέντα κυτταρολογικά και ιστολογικά ως θηλώδη καρκινώματα με βάση τα γενικά μορφολογικά κριτήρια των θηλωδών καρκινωμάτων .

Η εκτίμηση των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για τον χαρακτηρισμό των 46 θηλωδών καρκινωμάτων του υλικού της παρούσης μελέτης μας οδήγησε στον διαχωρισμό τριών κατηγοριών.

Στην πρώτη κατηγορία των 34 μη επιθετικών μορφών (κλασσικού τύπου καλώς διαφοροποιημένων θηλωδών καρκινωμάτων) με την χαμηλό-



τερη βαθμολογία των παραμέτρων, μέσης τιμής 6,3 και εκατέρωθεν ακραίες τιμές διασποράς 5 και 7, όχι μόνο δεν αλληλοκαλύπτονται αλλά απέχουν σημαντικά από την μέση τιμή και τις ακραίες τιμές διασποράς της δεύτερης κατηγορίας των 9 περιπτώσεων. Ο χαμηλός μέσος όρος της βαθμολογίας των καλώς διαφοροποιημένων μη επιθετικών θηλωδών καρκινωμάτων προήλθε από το γεγονός ότι οι κυτταρολογικές παράμετροι ήταν ελάχιστα διαταραγμένες, όπως συναντώνται στα καλώς διαφοροποιημένα νεοπλάσματα.

Από τον πίνακα IV (σελ.53) κατανομής των καλώς διαφοροποιημένων θηλωδών καρκινωμάτων φαίνεται ότι από το σύνολο των 34 περιπτώσεων 14 ήταν αμιγείς θηλώδεις τύποι, 7 αμιγείς θυλακιώδεις και 13 μικτοί (θηλώδεις + θυλακιώδεις) τύποι. Πράγματι στη σύγχρονη θυρεοειδική κυτταροπαθολογία και ιστοπαθολογία για τον χαρακτηρισμό ενός καρκινώματος του θυρεοειδούς ως θηλώδους ή θυλακιώδους τύπου, περισσότερο μετρούν οι χαρακτηριστικές κυτταρικές αλλοιώσεις παρά η διάταξή τους σε θηλώδεις ή θυλακιώδεις σχηματισμούς²⁵.

Στη δεύτερη κατηγορία των 9 κυτταρολογικών περιπτώσεων θυρεοειδικών καρκινωμάτων επιθετικών μορφών (χαμηλής διαφοροποίησης κλασσικού τύπου θηλώδους καρκινώματος και ειδικών τύπων) με την υψηλότερη βαθμολογία, μέσης τιμής 16,5 και εκατέρωθεν ακραίες τιμές διασποράς 14 και 18, όχι μόνον δεν αλληλοκαλύπτονται αλλά απέχουν σημαντικά από την μέση τιμή και τις ακραίες τιμές διασποράς από την πρώτη κατηγορία. Ο υψηλός μέσος όρος της βαθμολογίας των επιθετικών μορφών των θηλωδών καρκινωμάτων προήλθε από το γεγονός ότι οι κυτταρολογικές παράμετροι ήταν έντονα διαταραγμένες όπως συναντώνται στα χαμηλής διαφοροποίησης κακοήγη νεοπλάσματα, αλλά και στο γεγονός ότι πέραν των τριών κλασσικών μορφών χαμηλής διαφοροποίησης υπήρξε και η υψηλή βαθμολογία των ειδικών τύπων του θηλώδους καρκινώματος των αναγνωρισμένων ως κακής βιολογικής συμπεριφοράς. Από τους τύπους αυτούς των επιθε-



τικών μορφών οι 3 αφορούσαν χαμηλής διαφοροποίησης κλασσικές μορφές θηλώδους καρκινώματος και οι 6 ειδικές μορφές (τύπου υψηλών κυττάρων σε 5 περιπτώσεις και διάχυτος σκληρυντικός τύπος σε 1 περίπτωση).

Η μεγαλύτερη ακραία τιμή βαθμολογίας των μη επιθετικών μορφών όχι μόνον δεν αλληλοκαλύπτονταν αλλά υπήρχε σημαντική απόσταση από τη μέση τιμή και τις ακραίες τιμές διασποράς από την πρώτη κατηγορία, γεγονός που δείχνει τον σαφή και εμφανή διαχωρισμό των μη επιθετικών από τις επιθετικές μορφές.

Στην τρίτη κατηγορία των τριών κυτταρολογικών περιπτώσεων θυρεοειδικών καρκινωμάτων μέτριας διαφοροποίησης οι εκατέρωθεν ακραίες τιμές διασποράς 10 και 11, απέχουν σημαντικά από τις ακραίες τιμές διασποράς των επιθετικών και μη επιθετικών μορφών. Εμφαση θα πρέπει να δοθεί στο γεγονός ότι οι μεγαλύτερες αποστάσεις της μέσης τιμής βαθμολογίας και της εκατέρωθεν αυτής διασποράς είναι εμφανέστερες μεταξύ της πρώτης κατηγορίας των καλώς διαφοροποιημένων θηλωδών καρκινωμάτων σε σχέση με της δεύτερης κατηγορίας των χαμηλής διαφοροποίησης και ειδικών μορφών κακής βιολογικής συμπεριφοράς. Ευνόητο είναι ότι η μέση τιμή και οι ακραίες τιμές της τρίτης κατηγορίας απέχουν ολιγότερο σε σχέση με τις τιμές των δύο άλλων κατηγοριών.

Ως προς την διερεύνηση σε ιστολογικό επίπεδο και σε σύγκριση με την κυτταρολογική διερεύνηση υπάρχει ταυτόσημη εκτίμηση των περιπτώσεων, πλην μιας περιπτώσεως η οποία χαρακτηρίστηκε κυτταρολογικά ως μέτριας διαφοροποίησης, ενώ ιστολογικά χαρακτηρίστηκε καλής διαφοροποίησης. Πρόκειται για περίπτωση αμιγούς θηλώδους καρκινώματος που στο κυτταρολογικό παρασκεύασμα υπήρχε πυκνή και επικαλυπτόμενη συσσώρευση συγκυτιακών σχηματισμών η οποία δεν επέτρεπε την άνετη εκτίμηση παραμέτρων διαφοροποίησης εν αντιθέσει με το αντίστοιχο ιστολογικό παρασκεύασμα το οποίο αποτελείτο από θηλώδες πρότυπο που επέτρεπε την ευχερέστερη εκτίμηση των παραμέτρων διαφοροποίησης



βάσει των οποίων κατετάγη ιστολογικά στην κατηγορία των καλής διαφοροποίησης (Πίνακας VII, Πίνακας X).

Με την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας^{84,85,89,90,91,92} η οποία άλλωστε είναι και περιορισμένη παρατηρούμε ότι: η αναλογία των επιθετικών μορφών του θηλώδους καρκινώματος ανέρχεται μεταξύ 15 και 20% από την οποία το 10% καταλαμβάνει ο τύπος των υψηλών κυττάρων, το 3-3,5% ο τύπος της διάχυτης σκληρυντικής μορφής και το υπόλοιπο 4-8% οι επιθετικές μορφές του κλασσικού τύπου θηλώδους καρκινώματος. Στις δικές μας περιπτώσεις της παρούσης μελέτης οι επιθετικές μορφές στο σύνολο των 46 περιπτώσεων ήταν εννέα, από τις οποίες αντίστοιχα οι πέντε ήταν τύπου υψηλών κυττάρων, η μία διαχύτου σκληρυντικού τύπου και οι τρεις κλασσικού τύπου. Μολονότι δεν υπάρχει δυνατότητα επι τοις εκατό (%) σύγκρισης ούτε γενικότερης αναγωγής, οι αναλογίες αυτές ευρίσκονται εντός των αναφερομένων στην προαναφερθείσα βιβλιογραφία σχέσεων^{5,6,8,9,10,11,12}.

Η επιθετικότητα ή μη των θηλωδών καρκινωμάτων δεν είναι ο μόνος προγνωστικός παράγοντας για την εκτίμηση της κλινικής πορείας και της επιβίωσης των ασθενών²¹. Η πρόγνωση προσδιορίζεται από μια συνισταμένη πολλών παραγόντων όπως: η ηλικία, το φύλο, η εξωθυρεοειδική επέκταση, το μέγεθος του όγκου, η ύπαρξη ή μη ψευδοκάψας, η πολυεστιακότητα, οι απομεμακρυσμένες μεταστάσεις, και D.N.A. πλοειδία. Στα δικά μας περιστατικά η μέση ηλικία, των μεν ασθενών των μη επιθετικών μορφών ήταν 52 ετών (16 έως 78 ετών) των δε επιθετικών 65 ετών (16 έως 79 ετών). Στις γυναίκες φαίνεται να υπάρχει καλύτερη πρόγνωση από ότι στους άνδρες, αν και σε μερικές σειρές η διαφορά δεν είναι σημαντική²¹. Από τις δικές μας περιπτώσεις των επιθετικών μορφών, 5 ήταν άνδρες και 4 γυναίκες, ενώ στις μη επιθετικές μορφές οι 25 ήταν γυναίκες και οι 9 άνδρες, οι υπόλοιπες 3 περιπτώσεις ήταν μέτριας διαφοροποίησης και αφορούσαν μια γυναίκα και δυο άνδρες. Παρ' όλα αυτά ασφαλές συμπέρασμα για την πρόγνωση εν



σχέσει με την ηλικία και το φύλο των ασθενών δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί λόγω του μικρού αριθμού των περιστατικών.

Η εξωθυροειδική επέκταση αποτελεί πολύ σημαντικό δυσμενή-παράγοντα. Το μέγεθος του όγκου είναι αντιστρόφως ανάλογο προς την πρόγνωση, η ύπαρξη ψευδοκάψας αποτελεί ευνοϊκότερη προγνωστική παράμετρο μολονότι οι μεταστάσεις δεν αποκλείονται. Η πολυεστιακότητα είναι παράγοντας χειρότερης πρόγνωσης. Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις αποτελούν στοιχείο δυσμενούς πρόγνωσης, ιδίως εκείνες που αφορούν τον σκελετό και τέλος η ανευπλοειδία του D.N.A. εμφανίζει θετική συσχέτιση με την επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Απεναντίας η παρουσία τραχηλικών λεμφαδικών μεταστάσεων δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα²¹. Οι περισσότεροι συγγραφείς⁷⁷ συμφωνούν ότι την μεγαλύτερη βαρύτητα από όλους τους προγνωστικούς παράγοντες έχουν εξ ίσου η μορφή του θηλώδους καρκινώματος από πλευράς επιθετικότητας ή μη και το κλινικό στάδιο της νόσου κατά την πρώτη διάγνωση, αν και μερικοί μεταξύ των δύο δίνουν το προβάδισμα στη μορφολογική εκτίμηση της επιθετικότητας¹⁴.



ΣΤ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μελετήσαμε κυτταρολογικά και ιστολογικά 46 περιπτώσεις θηλωδών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένα επι υλικού αναρροφητικής παρακέντησης με λεπτή βελόνη και ανοικτής βιοψίας αντίστοιχα. Ο καθορισμός του ιστοκυτταρολογικού τύπου έγινε με βάση τα μορφολογικά κριτήρια των θηλωδών καρκινωμάτων .

Από την συσχέτιση των αντιστοιχών κυτταρολογικών και ιστολογικών διαγνώσεων διαπιστώθηκε πλήρης κυτταρο-ιστολογική ταύτιση, πλην μιας περιπτώσεως μερικής ασυμφωνίας, γεγονός που αποδεικνύει την μεγίστου βαθμού αξιοπιστία της κυτταροδιάγνωσης σε υλικό αναρροφητικής παρακέντησης με λεπτή βελόνη κατά την διερεύνηση των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένα. Η περίπτωση μερικής ασυμφωνίας που προαναφέρθηκε, κυτταρολογικά εντάχθηκε στα μέτριας διαφοροποίησης θηλώδη καρκινώματα ενώ ιστολογικά στα καλής διαφοροποίησης.

Πρόκειται για αμιγές θηλώδες καρκίνωμα που στο κυτταρολογικό παρασκεύασμα υπήρχε πυκνή ή επικαλυπτόμενη συσσώρευση συγκυτιακών σχηματισμών η οποία δεν επέτρεπε την άνετη εκτίμηση των παραμέτρων διαφοροποίησης.

Το γεγονός της υψηλού βαθμού συμφωνίας των κυτταρολογικών διαγνώσεων με τις ιστολογικές διαγνώσεις επιτρέπει την εφαρμογή της κυτταρολογικής εξέτασης υλικού αναρροφητικής παρακέντησης με λεπτή βελόνη ως αποτελεσματικής μεθόδου προεγχειρητικής ιδίως διερεύνησης των καρκινωμάτων θυρεοειδούς αδένα και ιδιαίτερα για τον καθορισμό των επιθετικών μορφών του θηλώδους καρκινώματος, που τόσο μεγάλη σημασία έχει για την έγκαιρη επιθετική εγχειρητική αντιμετώπιση ώστε να επιτευχθεί η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη επιβίωση των ασθενών που πάσχουν από επιθετικές μορφές του θυρεοειδικού θηλώδους καρκινώματος.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσης διατριβής είναι: α) η διερεύνηση των θηλωδών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένος και ο καθορισμός των επιθετικών μορφών με κυτταρολογικά κριτήρια, β) η συσχέτιση των αποτελεσμάτων της διερεύνησης αυτής με τα αποτελέσματα καθορισμού των επιθετικών μορφών με ιστολογικά κριτήρια και εν γένει η απόκτηση γνώσεων επί του αντικειμένου των επιθετικών μορφών του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς.

Διερευνήσαμε 46 περιπτώσεις θηλωδών καρκινωμάτων. Ο τρόπος διερεύνησης βασίσθηκε :

1) Στην αξιολόγηση του κυτταρολογικού υλικού, 2) Στην αξιολόγηση του ιστολογικού υλικού και 3) Στην σύγκριση μεταξύ κυτταρολογικών και ιστολογικών διαγνώσεων.

Για την εκτίμηση των κυτταρολογικών παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε μία προκαθορισθείσα βαθμολογική κλίμακα. Με βάση την αθροιστική βαθμολογία κάθε περίπτωσης, οι περιπτώσεις διαχωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες: 1) Μη επιθετικές μορφές (34 περιπτώσεις), 2) Επιθετικές μορφές (9 περιπτώσεις), 3) Ενδιάμεσες μορφές (3 περιπτώσεις).

Από τον συγκριτικό έλεγχο των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε πλήρης συμφωνία κυτταρολογικών - ιστολογικών διαγνώσεων, εκτός μιας περίπτωσης μερικής ασυμφωνίας ως προς τον βαθμό διαφοροποίησης. Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι ο διαχωρισμός των επιθετικών μορφών με κυτταρολογικά κριτήρια είναι εφικτός και ασφαλής και μπορεί να είναι ιδιαίτερης κλινικής και προγνωστικής σηματικότητας.



SUMMARY

The aims of this project are, the investigation of the papillary carcinoma of the thyroid gland, using cytopathologic criteria in order to determine their aggressive nature, the correlation between the results of this study with the results obtained from the determination of their aggressive nature using histopathological criteria and further knowledge on the subject of papillary carcinoma of the thyroid gland.

We investigated 46 cases of papillary carcinoma and the methodology was based on: 1) the study of the cytopathological material, 2) the study of the histopathological material and 3) the comparison between the cytopathological and histopathological results.

For the determination of the cytopathological parameters a predefined scale of degrees was used. With respect of the sum total of each case, all the cases were divided into three categories: 1) non aggressive forms (34 cases), 2) aggressive forms (9 cases) and 3) moderate forms (3 cases).

A comparison between the results showed cytopathological and histological agreement with the exception of one case only. Our findings show that this grading system of the aggressive forms of cancer using cytopathological criteria, is possible and safe. Moreover this can be of great clinical and prognostic significance.

Dimitra K . Galanopulu





Εικόνα 1



Εικόνα 2



Εικόνα 3



Εικόνα 4





Εικόνα 5



Εικόνα 6

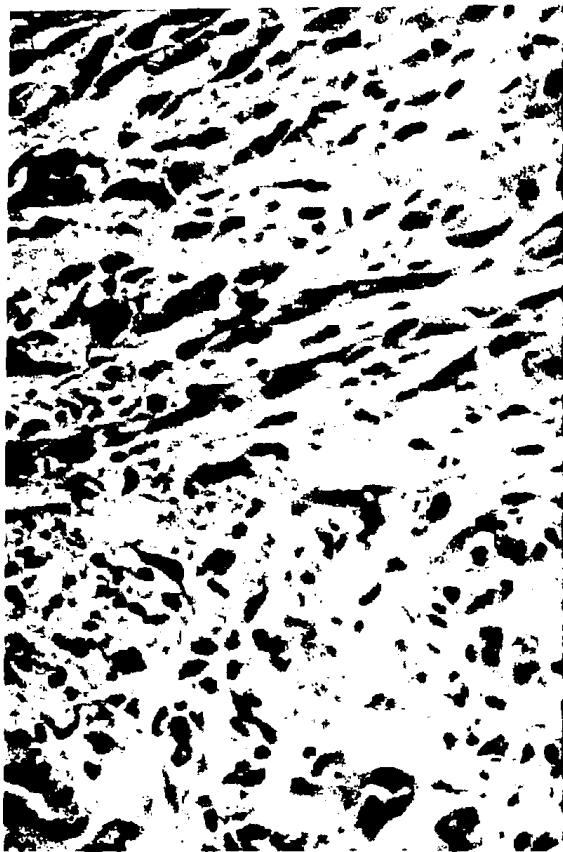


Εικόνα 7

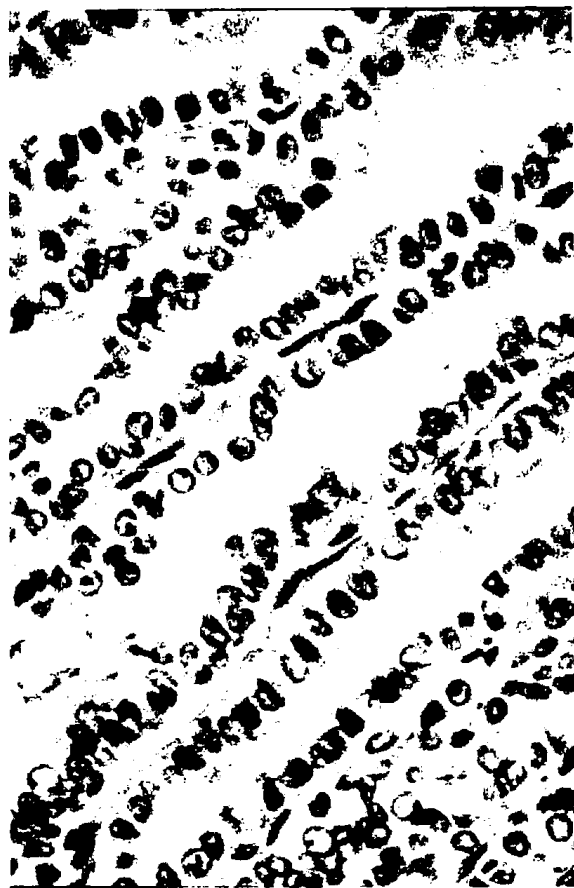


Εικόνα 8

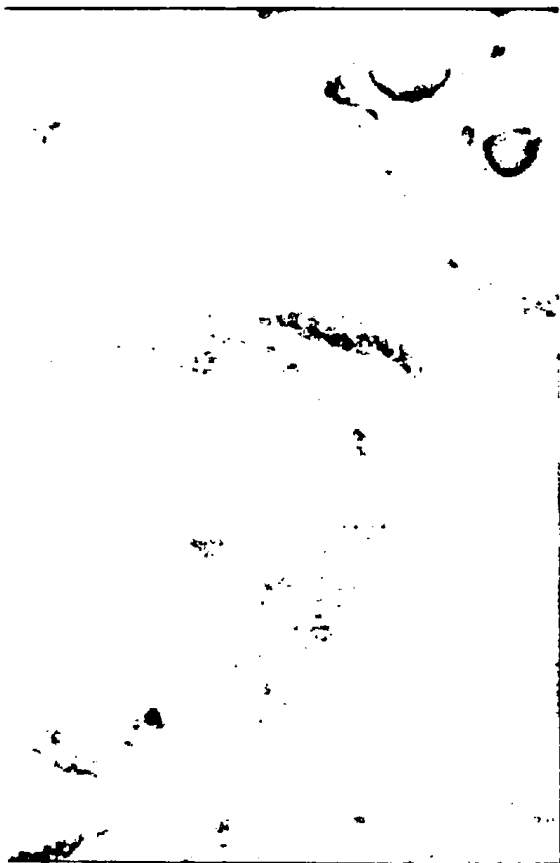




Εικόνα 9



Εικόνα 10



Εικόνα 11



Εικόνα 12



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Hedinger C, Williams E D and Sobin LH. The W.H.O Histological classification of Thyroid Tumors: A Commentary on the second Edition. Cancer 1989; 63: 908-911.
- 2) Tscholl-Ducommun J. and Hedinger E. Papillary Thyroid carcinomas. Morphology and diagnosis. Virchows Arch . 1982; 369: 19.
- 3) Beaugie JM, Brown CL, Doniach J, Richardson JE. Primary Malignant tumors of the Thyroid: The relationship between histological classification and clinical behaviour: Br J surg 1976; 63: 173-181.
- 4) Woolner LB, Beahrs OH, Blak B, McConahey W, Keating FR: Classification and prognosis of thyroid carcinoma, a study of 885 cases observed in a 30-year period. Am j S.1961; 102: 354-387.
- 5) Johnson, T.L., Lloyd, R.V.: Prognostic implications of the tall cell Variant of papillary thyroid carcinoma. Am.J.surg. parthol.1988; 12: 22-27.
- 6) Johnson TL,Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH,ans James C.Sisson, Prognostic Implications of the Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am.J. Surg pathol.1988; 12(1): 22-27.
- 7) Carcangiu ML, et al: Poorly differentiated ('insular') thyroid Carcinoma.Am. J. Pathol.1984;8:655.
- 8) Caruso G, Tabarri B, Lucchi I,Tison V: Fine Needle aspiration cytology in a case of diffuse sclerosing carcinoma of the thyroid. Acta cytologica 1990; 34.
- 9) Carcangiu ML, Bianchi S: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid Carcinoma.Clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol 1989;13:1041-1049



- 10) Evans, H.L.: Columnar cell carcinoma of the thyroid: A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 77-80.
- 11) Sobrinho-Simoes, M.A., Nesland, J.M., and Johannessen, J.V.: Columnar cell carcinoma: another variant of Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 264.
- 12) Hui PK, Chan JKC, Cheung PSY, Gwi E: Columnar cell carcinoma of the thyroid. Fine Needle Aspiration findings in a case. *Acta Cytologica* 1990; 34: No 3, May-June.
- 13) Suen K C. Papillary carcinoma. Atlas and text of aspiration Biopsy cytology: 1990; 28-39.
- 14) Robbins S.L, Tumors of thyroid Gland. 1989; 1230-1236.
- 15) Koss L.G, Malignant tumors of the thyroid. 1984 ; 169-188.
- 16) Lo whagen T, Willems Js, Lundell G. Sundblad R, and Granberg PO: Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. *World J Surg* 1981 ; 5: 61-73.
- 17) Friedman M, Schimaoka K, and Getaz P: Needle aspiration of 310 thyroid lesions. *Acta cytol* 1979 ; 23: 194-203.
- 18) Kini SR, Miller JM, and Hamburger JT: Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1980; 24: 511-521.
- 19) Miller JM, Kini SR, Hamburger JT: Diagnosis of thyroid nodules by fine needle aspiration and needle biopsy. *JAMA*. 1979; 241: 481-486.
- 20) Tscholl - Ducommun J, and Hedinger CE: Papillary thyroid carcinomas. Morphology and prognosis. *Virchows, Arch Pathol Anat*, 1982; 396: 19-39.
- 21) Livolsi VA: Surgical pathology of the thyroid, 22o vol. delle serie: Major problem in pathology, Philadelphia, W.B.Saunders, 1990.



- 22) Τριχόπουλος Δ. Ιατρική Στατιστική. Εκδ. Παριζιάνος 1975.
- 23) Williams E D. Pathologic and natural history. In: Duncan W. (ed): Thyroid Cancer. New York, Springer - Verlag 1980; p. 47- 55.
- 24) Kini R, Sudne: Thyroid. Igaku - Shoin, 1987.
- 25) Melcher D, Lineham J. Smith R: Historical Development. Churchill Livingtone 1984; p. 1 - 3.
- 26) Μεταφράσεις Αλεξ. Κοντόπουλου 1978 από Keith L.Moore ph.D, F.I.H.C W.B Saunders company 1978.
- 27) Σάββα Π.Α : Ανατομική του Ανθρώπου, εκδ.οίκος Κυριακίδη, Θεσ/νίκη 1985.
- 28) Pensa A, - Favaro G, Cattaneo L: Ghiandola tiroidea. Trattato di Anatomia Umana.1975; 927.
- 29) Klonoff D.C., and Greenspan, F.S.: The thyroid nodule. Adv Intern Med,1982; 27: 101.
- 30) Vander J.B., et al.: The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of incidence of thyroid malignancy. Ann intern Med,1968 ; 69: 537.
- 31) Internation union Against cancer. Clinical oncology Springer-Verlag, 1987.
- 32) Roudebush, C.P.I: - history of radiation - associated thyroid cancer. Arch Intern Med1978; 138: 1631.
- 33) Refetoff, S. et al.: Continning occurence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. N.Engl J Med 1975; 292: 171.
- 34) Sampson, R.J., et al.: Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. J.A.M.A. 1969; 209: 65.
- 35) Devall L.: Initial observations of Fallout from the reactor accident of Chernobyl. Nature 1986; 231: 91.



- 36) Rall, J.E.: The effects of radiation on the thyroid gland. A quantitative analysis. In soto, R.J., et al. (eds.): physiopathology of Endocrine Disease and Mechanisms of Hormone Action. New York, Allen R. Liss, 1981; p. 29.
- 37) Lakshaman M, Schaffer A, Robbins J: A Simplified Low iodine diet in I - 131 scanning and therapy of thyroid cancer. Clin Nucl Med 1988; 13: 866-868.
- 38) Ramzy I, MIAC. Thyroid Neoplasms, 1990 ; p. 279.
- 39) Mizukani, Y., Nonomura, A.: Immunohistochemical demonstration of ras p. 21 oncogene product in normal, benign and malignant human thyroid tissues. Cancer 1988; 61: 873-880.
- 40) Carroll B: Asymptomatic Thyroid nodules incidental sonographic detection. A.J.R. 1982; 133: 499-501.
- 41) Γραμματικός Φ.: Παθήσεις τού θυρεοειδούς αδένος. Πυρηνική Ιατρική, 1996; εκδ.4^η:69-75.
- 42) Bruneton J.N : Ultrasonography of the neck: Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 1987
- 43) Katz JF, Kane RA, Teyes J: Thyroid nodules: Sonography pathologic correlation. Radiology 1984; 151: 741-745.
- 44) Jen - Den Lin, Bie - Yu Huang, Tzu - Chieh Chao, Chuen Hsueh: Diagnosis of Occult Thyroid Carcinoma by Thyroid ultrasonography with fine Needle Aspiration Cytology. Acta cytol 1997 ; 41:1751 - 1756.
- 45) Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, Viacava P, Bogazzi F, Martino E, Pinchera A.: Role of conventional ultrasonography and color flow - doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. Eur J Endocrinol 1998; 138: 41- 46.



- 46) Messina G, Viceconti N, Trinti B.: Echotomography and color – doppler in the diagnosis of thyroid carcinoma. *Ann Ital Med Int* 1996; 11: 263 - 267
- 47) Kusunoki T, Murata K, Hosoi H, Nishida S, Tomura T, Inoue M: Malignancies of human thyroid tumors and dynamic magnetic resonance imaging (MRI). *Auris Nasus Larynx* 1998; 25: 419 – 424.
- 48) Noma S, et al : Thyroid gland : MR imaging. *Radiology* 1987; 164 :495 - 499
- 49) Mountz JM, et al: MR imaging of the thyroid: comparison with scintigraphy in the normal and diseased gland. *J Comput Assist Tomogr.*1987 : 11: 612 –619.
- 50) Suen K e Quenville NF: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: A study of 304 case. *J. Clin Pathol* 1983 ; 36: 1036.
- 51) Hawkins F, Bellido D, Bernal C, et al. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid cancer the thyroid disease. *Cancer* 1987; 59: 1206-1209.
- 52) Silver CE, Brauer RJ, Schreiber K. Cytologic evaluation of thyroid nodules. New criteria for surgery. *NY State J Med* 1984; 84: 109-112.
- 53) Suen KC. Aspiration Technigue. *Atlas and text of aspiration biopsy Cytology* 1990; p. 1 - 4.
- 54) Lowhagen T, Granberg PO, Lundell G, Skinnari P, Sundnholm R, Williams JS: Aspiration biopsy cytology (A B C) in nodules of the thyroid suspected to be malignant. *Surg Clin North Am* 1979; 59:3 – 18.
- 55) Kini SR :Thyroid in *Guides to Clinical Aspiration Biopsy*. New York, Igaku - Shoin.1987; p.121 - 187, 207 - 233.
- 56) Miller JM, Kini SR, Hamburger JT : *Needle Biopsy of the Thyroid*. New York, Praeger.1983.



- 57) Leopold G. Koss, Stauslaw Woyke, Wlodzimierz Olszewski : 'Aspiration Biopsy. 1984; p. 169 - 171.
- 58) Frable NJ :Thin Needle Aspiration Biopsy.Philadelphia, WB. Saunders, 1983.
- 59) Bibbo M : Comprehensive Cytopathology. Second edition. Philadelphia, WB Saunders. 1997 ; p. 688.
- 60) Albores - Saavedra J, Mehrdrad N, Civantos F, Morales A.: Thyroglobulin in Carcinoma of the Thyroid. Hum pathol 1983; 14 : 62 - 66.
- 61) Holm R , Sobrinho - Simoes M , Nesland J , Sambade C , Johannessen J V. ; Medullary Thyroid Carcinoma with Thyroglobulin Immunoreactivity. Lab. Invest. 1987; 57: p. 258.
- 62) Ryff A , Staub J-J, Kohler - Faden R, Muller - Brand J, Heitz P.; Thyroglobulin production by Malignant Thyroid Tumors. Cancer 1986; 57: 1145 - 1153.
- 63) Lodewijk j , Goos N , Muijen V, Fleuren J. ; Expression of Keratin 19 Distinguishes Papillary Thyroid Carcinoma from Follicular Carcinoma and Follicular Thyroid Adenoma. Am J Clin. Pathol.1989; 92: 654 - 658.
- 64) Saad M, Ordonez N, Guido J, Samaan N. The Prognostic Value of Calcitonin Immunostaining in Medullary Carcinoma of the Thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: p. 850.
- 65) Lloyd R , Sisson J , Marangos P. : Calcitonin, Carcinoembryonic Antigen and Neuron - Specific Enolase in Medullary Thyroid Carcinoma. Cancer 1983; 51: 2234 - 2239.
- 66) Yamamoto Y , Izumi K , Otsuka H. : An Immunohistochemical Study of Epithelial Membrane Antigen, Cytokeratin, and Vimentin in Papillary Thyroid Carcinoma. Cancer 1992; 70: 2326 - 2333.



- 67) Franc, B. and Caillon, B.: Le Cancer Medulaire de la thyroïde: definitions morphologiques et immunohistochemiques. Le role du pathologiste en 1987. Ann d' Endocrinol 1988; 49: 22-33.
- 68) Holm, R., Sobrinho-Simoes, M.: Medullary carcinoma of the thyroid gland: an immunocytochemical study. Ultrastruct Pathol 1985; 8: 25-41.
- 69) Saad, M.F., Ordonez, N.G.: The prognostic value of calcitonin immunostaining in Medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 850-856.
- 70) Johannessen, J.V., Sobrinho-Simoes, M., et al.: The diagnostic value of flow cytometric D.N.A measurements in selected disorders of the human thyroid. Am J Clin Pathol 1982; 77: 20-25.
- 71) Johannessen, J.V., Sobrinho-Simoes, M: A Flow Cytometric D.N.A analysis of papillary thyroid carcinoma. Lab Invest. 1981; 45: 336-341.
- 72) Joensuu, H., Klemi, P., and Eerola, E.: DNA aneuploidy in follicular adenomas of the thyroid gland. Am J Pathol 1986; 124: 373-376.
- 73) Arps, H., Sablotny, B.: DNA cytophotometry in malignant thyroid tumors-use of different evaluation schemes for prognostic statements. Virch Arch Pathol Anat 1988; 413: 319-323.
- 74) Mattfeldt, T., Schurmann G., and Feichter, G.: Stereology and flow cytometry of well-differentiated follicular neoplasms of the thyroid gland. Virch Arch Pathol Anat 1987; 410: 433-441.
- 75) Hay JD: Cytometric D.N.A ploidy analysis in thyroid cancer. Diagn oncol 1991; 1: 181 - 186.
- 76) Hamburger I.J, Hamburger W. ST. Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules. Surgery . 1985; 21: 307 - 312.
- 77) Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology Papillary carcinoma. Louis ST, Mosby CV, 1989; p 398 - 433



- 78) Williams, E.D., Doniach, J.: Thyroid cancer in an iodide rich area. Cancer 1977; 39: 215-222.
- 79) Vickery AL, Carcangiu ML, Johannessen JV: Papillary carcinoma. Sem Diagn Pathol 1985; 2: 90.
- 80) Harach HR, Zusman SB: Cytologic findings in the follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. Acta Cytol 1992; 36: 142 - 146.
- 81) Hugh JC, Duggan MA, Chang - Poon V: Fine - needle aspiration appearance of the follicular variant of thyroid papillary carcinoma: A report of three cases. Diagn Cytopathol 1988; 4: 196 - 201.
- 82) Sakamoto A, Kasai N, and Sugano H: Poorly differentiated carcinoma of the thyroid A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. Cancer 1983; 52: 1849-1855.
- 83) Hawk, W.A, and Hazard, J.B.: The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. Cleve Clin Quart 1976; 43: 207-216.
- 84) Johnson TL, Lloyd RV : Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1988; 12: 22 -27.
- 85) Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, and James C. Sisson: Prognostic Implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 1988; 12: 22 - 27.
- 86) Cameselle - Teijeiro J, Febles - Perez C, Cameselle - Teijeiro JF, Alfonsin - Barreiro N, Moldes - Boullosa J, Barreiro F. Cytologic Clues for Distinguishing the Tall Cell Variant of Thyroid. Papillary Carcinoma. Acta Cytol 1997; 41 : 1310 - 1316.
- 87) Harach HR, Zusman SB: Cytopathology of Tall Cell Variant of thyroid papillary carcinoma. Acta Cytol 1992; 36: 895 - 899.
- 88) Kaw YT: Fine needle aspiration cytology of the Tall Cell Variant of papillary carcinoma of the thyroid. Acta Cytol 1994; 38: 282 - 283.



- 89) Evans HL: Columnar cell carcinoma of the thyroid : A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 1986; 85: 77 - 80.
- 90) Sobrinho-Simoes MA, Nesland JM, and Johannessen JV : Columnar cell carcinoma : another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. Am J Clin Pathol 1988; 89: 264.
- 91) Hui pk, Chan Jkc, Cheung psy, Gwi E: Columnar cell carcinoma of the thyroid. Fine needle aspiration findings in a cases. Acta Cytol 1990; 34: 355.
- 92) Caruso G, Tabarri B, Lucchi I, Tison V: Fine needle aspiration cytology in a case of diffuse sclerosing carcinoma of the thyroid. Acta Cytol 1990; 34: No 3 May-June.
- 93) Priyanthi Kumarasinghe M: Cytomorphologic Features of Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Carcinoma of the Thyroid. Acta Cytol 1998; 42: 983 - 986.
- 94) Caruso G, Tabarri B, Lucchi I, Tison V : Fine needle aspiration cytology in a case of diffuse sclerosing carcinoma of thyroid. Acta Cytol 1990; 34: 352 - 354.
- 95) Vasei M, V. Kumar P, Malekhoseini SA, Kadivar M: Papillary Hurthle Cell Carcinoma (Warthin - Like Tumor) of the thyroid. Acta Cytol 1998; 42: 1437 - 1440.
- 96) Dzieciol J, Musiatowicz B, Zimnoch, Kemon A, Sulkowski S: Papillary Hurthle Cell Tumor of Thyroid. Report of a case with a cytomorphologic Approach to diagnosis. Acta Cytol 1996; 40: 311 - 314.
- 97) Cameselle - Teijeiro J, Febles - Perez C, Sobrinho - Simoes M: Cytologic features of fine needle aspiration of Papillary and Mucoepidermoid Carcinoma of the Thyroid with Anaplastic Transformation. Acta Cytol 1997; 41:1356 - 1360.



- 98) Bondeson L, Bondeson AG, Tompson NW: Papillary carcinoma of the thyroid with mucoepidermoid features. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 175 - 179.
- 99) Bronner MP, Li Volsi VA: Spindle Cell squamous carcinoma of the thyroid: An unusual anaplastic tumor associated with tall cell papillary cancer. *Med Pathol* 1991; 4: 637 - 643.
- 100) Woyke S, Al-Jassar AK, Al-Jarallah MA, Temmin L: Papillary carcinoma of the thyroid with numerous spindle - shaped tumor cells in fine needle aspiration smears : A case report. *Acta Cytol* 1994; 38: 226 - 230.
- 101) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (editors): *Robbins Pathologic Basic of Disease*. 4th edition. Philadelphia ,WB Saunders, 1989; p. 1215 - 2000.
- 102) Papanicolaou G. *Atlas of exfoliative cytology*. Harvard University press, Cambridge, Mass 1963.
- 103) Leung C-S, Hartwick RWJ, Bedard VC: Correlation of cytologic and histologic features in variants of papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 1993; 37: 645 - 650.
- 104) Cady B, Sedwick CE, Meissner WA, Wool MS, Salzman FA, Werber J.: Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976;184: 541-553.
- 105) Caruso G, Tabarri B, Lucchi I, Tison V: Fine Needle aspiration cytology in a case of diffuse sclerosing carcinoma of the thyroid. *Acta cytologica*. Volume 34, No 3, May-June 1990.
- 106) Botsch H., Glatz J, Schulz E, Wenzel K-W: Long-term follow-up using serial serum thyroglobulin determination in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1983; 52: 1856-1859.
- 107) Fui SCNT, Hoffenberg R., Maisey MN, Black EG.: Serum thyroglobulin concentrations and whole-body radioiodine scan in follow-up of



- differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. Br Med J 1979; 2: 298-300.
- 108) Winkler C. Nuclear Medicine in clinical oncology. Springer-Verlag, Berlin 1986; p.66-73.
- 109) Albores-Saavedra, J., Nadji M.: Thyroglobulin in carcinoma of the thyroid. An immunohistochemical study. Hum Pathol 1983; 14: 62-66.
- 110) De Micco, C., Ruf, J.: Immunohistochemical study of thyroglobulin in thyroid carcinomas with monoclonal antibodies. Cancer 1987; 59: 471-476.
- 111) Monaco, F., Carducci, C., et al.: Human undifferentiated thyroid carcinoma synthesizes and secretes 195 thyroglobulin. Cancer 1984; 54: 79-83.
- 112) Kameda, Y., Harada, T.: Immunohistochemical study of the Medullary thyroid carcinoma with reference to C-thyroglobulin reaction of tumor cells. Cancer 1979; 44: 2071-2082.
- 113) Fagin, J.A., Namba, H.: Protooncogene mutations in human thyroid neoplasms: H-ras amplification and gene rearrangements. Clin Res 1989; 37:107A (abstract).
- 114) Terries, P., Sheng, Z.M.: Structure and expression of C-myc and c-ras protooncogenes in thyroid carcinomas. Br J Cancer 1988; 57: 43-47.
- 115) Yamashita, S., Ong, J.: Expression of the myc cellular proto-oncogene in human thyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab. 1986; 63: 1170-1173.
- 116) Stewart FW : The diagnosis of tumors by aspiration. Am J Path 1933; 9: 801.
- 117) Sayago C: Aspiration and surgical biopsy Am J Roentgenol 1942; 48:78.
- 118) Berg. J. W and Robbins GF: A late look at the safety of aspiration biopsy. Cancer 1962; 15: 826.



- 119) Mathin HE, Ellis EB: Biopsy by needle puncture and aspiration. Am Surg.1930; 92: 169.
- 120) Silverman JF, West RE, Larkin E.W, Park HM, Finley JL, Swanson MS, Fore WW. The role of fine needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of the thyroid neoplasm. Cancer 1986; 57: 1164-1170.
- 121) Stavric GD, Karanfilski BT, Kalamaras AK, Serafimov NZ, Georgievska BS, Korubin VH. Early diagnosis and detection of Clinically non-suspected thyroid neoplasia by the cytologic method. Cancer 1980; 45: 340-344.
- 122) Battisti E., Bella nova B, Busutti L, Serra D, Eusebi V, Pirodda E: L'apporto della citodiagnostica nella chirurgia della thyroide. Gli ospedali della vita XVI 1989;4: 23.
- 123) Koss, Leopold G. Aspiration biopsy. Papillary Carcinoma 1984 ; p. 169.
- 124) Varhaug J.E, Segadal E, Heimann P: The utility of fine needle aspiration biopsy cytology in the management of thyroid tumors. World J Surg.1981; 5: 573-577.
- 125) Gershengorn MC, McClung MR, Chu EW, Weintraub BD, Robbins J: Fine needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of thyroid nodules. Ann Intern Med 1977; 87: 265-269.
- 126) Luck JB, Mumaew VR, Frable WJ: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. Differential diagnosis by videoplan image analysis. Acta cytol 1982; 26: 793-796.
- 127) Gal. R., Aronof A, Gertzmann H, Kessler E: The potential Value of the demonstration of thyroglobulin by immunoperoxidase techniques in fine needle aspiration cytology. Acta cytol 1987; 31: 713-716.
- 128) Frazell EL, Foote FW. Papillary Cancer of the thyroid. A review of 25 years of experience. Cancer 1958; 11: 895-922.



- 129) Vickery A.L., Carcangiu M.: Papillary carcinoma Sem. Diagn Pathol. 1985; 2: 90-100.
- 130) Rosai J., Zampi G, Carcangiu ML: Papillary carcinoma of the thyroid: a discussion of the several morphologic expressions with particular emphasis on the Follicular variant. Am J Surg Pathol. 1983; 7: 809-817.
- 131) Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, and Rosai J.: Papillary Carcinoma of the Thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases Treated at the University of Florence , Italy. Cancer 1985; 55: 805-828.
- 132) Evans, H.L.: Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid : A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. Am J Surg Pathol. 1987; 11: 592-597.
- 133) Schroder, S., Bocker, W., et al.: The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. Cancer 1984; 54: 90-93.
- 134) Akhtar M, Ali M.A, Hug M, Bakry M: Fine needle aspiration biopsy of papillary thyroid carcinoma: cytologic, histologic and ultrastructural correlations. Diagn Cytopathol. 1991; 7: 373.
- 135) Jones JD, Pittman DL, Sanders LR: Necrosis of thyroid nodules after fine needle aspiration. Acta Cytol. 1985; 29: 29.
- 136) Rupp M, Ehya H: Nuclear grooves in the aspiration cytology of papillary carcinoma of the thyroid. Acta Cytol. 1989; 33: 21-24.
- 137) Miller JM, Hamburger J.: The Needle biopsy diagnosis of the papillary thyroid carcinoma. Cancer 1981; 48: 989-993.
- 138) Vickery AL JR: Thyroid papillary carcinoma. Am J Surg Pathol. 7: 797-807, 983.
- 139) Chan JK, Carcangiu ML, Rosai J: Papillary carcinoma of the thyroid with exuberant nodular fasciitis-like stroma. Report of three cases. Am J Clin Pathol. 1991; 95: 309.



- 140) Chang T-C, Kuo S-H, How S-W: Coefficient of variation of nuclear diameters as a prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 1991; 13: 403.
- 141) Meissner WA, Adler A: Papillary carcinoma of the thyroid : A study of the pathology of two hundred twenty-six cases. *Arch Pathol.* 1958; 66: 518.
- 142) Schindler AM, Van Melle G, Evequoz B, Scazziga B: Prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1991; 68: 324.
- 143) Tollefsen HR. De cosse JJ Hutter RVP: Papillary carcinoma of the Thyroid. A Clinical and Pathological study of 70 fatal cases. *Cancer* 1964; 17: 1035-1044.
- 144) Melcher D., Lineham J. and Smith R. Churchill Livingstone, Technique and interpretation. *Practical Aspiration Cytology* 1994; p. 1-3.
- 145) Vickery AL, (session chairman), Carcangiu ML, Johannessen JV, and Sobrinho-Simoes M: Papillary carcinoma. *Seminar Diagnostic Pathology* 1985; 2: 90-100.
- 146) Chen KTK, Rosai J: Follicular Variant of thyroid papillary carcinoma: A clinicopathologic study of six cases. *Am J Surg Pathol* 1977; 2: 123-129.
- 147) Suen KC, Quenville NF: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a study of 304 cases. *J. Clin Pathol.* 1983; 36: 1036-1045.
- 148) Hutter RVP. Tollefsen HR. Decosse JJ. Foote FW Jr. Frazell EL. Spindle and giant cell metaplasia in papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg.* 1965; 110: 660-668.
- 149) Ackerman M., Tennvall J, Biorklund A. et al. Sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tumours of the thyroid gland. *Acta cytol (Baltimore)* 1985; 29: 850-855.
- 150) Klemi PJ, Joensuu H, Nylamo E: Fine Needle Aspiration Biopsy in the diagnosis of Thyroid Nodules. *Acta Cytol.* 1991; 35: 434-438.



- 151) Gould E., Watzak L, Chamizo W, Albores-Saavedra J: Nuclear grooves in cytologic preparations. A study of the utility of this feature in the diagnosis of papillary cancer. *Acta Cytol.* 1989; 33: 16 - 22
- 152) Miller TR, Bottles K, Holly E, Friend NF, Abele JS: A step-wise logistic Regression Analysis of Papillary Carcinoma of the Thyroid. *Acta Cytol.* 1986; 30: 285 - 293.
- 153) DeGroot, LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH: Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin End Metab.* 1990; 71: 414-424.
- 154) Chan J, Tsui M, Tse C: Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: A histological and immunohistochemical study of three cases. *Histopathology* 1987; 11: 191-201.
- 155) Bondeson, L., Azavedo, E.: Nuclear DNA, Content and behavior of oxyphil thyroid tumors. *Cancer* 1986; 58: 672-675.
- 156) Christov, K.: Flow cytometric DNA measurements in human thyroid tumors. *Virch Arch Cell Pathol.* 1986; 51: 255-263.
- 157) Li J, Cais S, Zhang J ; Differential diagnosis of benign and malignant thyroid tumors with two - dimensional and color doppler ultrasonography. *Chung Kuo I Hsueh Yuan Hsueh Pao* 1994; 16: 93 - 97.
- 158) Pacella CM, Guglielmi R, Fabbrini R, Bianchini A, Rinaldi R, Panunzi C, Pacella S, Crescenzi A, Papini E. Papillary carcinoma in small hypo-echoic thyroid nodules: predictive value of echo color doppler evaluation. Preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17: 127 - 128.
- 159) Urso M, Angelilis L, Ambrosio GB. Vasculazation of single thyroid nodule as an indicator malignant neoplasm: a study using echo - color - doppler. *Ann Ital Med Int* 1996; 11: 175 - 179.



- 160) Fernandez Garcia P, Cervera Deval J, Marco Domenech SF, Laguna Sastre M. Familial medullary carcinoma of the thyroid. The usefulness of ultrasonography and doppler color. Rev Clin Esp 1998; 198: 745 - 748.
- 161) Cyna - Gorse F, et all. (See Related Articles). Cervico - Mediastinal recurrences of differentiated thyroid cancers: value of MRI. J Radiol. 1996; 77: 1195 - 1200.
- 162) SIR AUSTIN BRADFORD HILL. Principles of medical statistics. Lancet, London 1971; 1-13.

