

Zanesljivost citološke diagnostike ščitničnih nodusov in možnosti za izboljšanje diagnostične zanesljivosti



Izr. prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik

Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru



Lea Ivanovska

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana



asist. Živa Ledinek

Oddelek za patologijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru



doc. dr. Barbara Perić

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani



izr. prof. dr. Katja Zaletel

Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

V številnih državah, kjer v citopatološki diagnostiki ščitničnih nodusov uporabljajo Klasifikacijo po Bethesda, se je zanesljivost citopatoloških diagnoz izboljšala. Klasifikacijo uporabljamo tudi v Sloveniji. Leta 2023 smo dobili tretjo, prenovljeno izdajo Klasifikacije, ki je prinesla naslednje novosti: i) diagnostične kategorije imajo po novem le eno ime: nediagnostično; benigno; atipija folikularnih celic, neopredeljena (AFC-N); folikularna neoplazma; sumljivo za malignom in maligno; ii) podatki o tveganju za malignost so posodobljeni; iii) diagnostična kategorija AFC-N ima le še dve podkategoriji (AFC-N-jedrna in AFC-N-zaradi drugih vzrokov); iv) strokovni izrazi v Klasifikaciji so usklajeni z zadnjo histološko Klasifikacijo ščitničnih neoplazem; vi) razširjeno poglavje o nodusih v ščitnici pri otrocih in maldostnikih; vii) poglavje o klinični obravnavi pacientov in o dodatnih metodah v citopatologiji. Podatkov o zanesljivosti citopatološke diagnostike nodusov v ščitnici v Sloveniji žal nimamo ali pa niso javno dostopni. V prispevku zato predstavljamo novosti v Klasifikaciji po Bethesda in preliminarne rezultate retrogradne analize zanesljivosti citopatološke diagnostike ščitničnih nodusov na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Ključne besede: ščitnični nodus, UZ-ABTI, Klasifikacija po Bethesda, tveganje za malignost

Uvod

V citopatološki diagnostiki ščitničnih nodusov v svetu in tudi Sloveniji uporabljamo Klasifikacijo po Bethesda. Klasifikacija temelji na splošno sprejetih in uveljavljenih diagnostičnih kriterijih, ki so temelj za zanesljivo diagnostiko in pripravo standardiziranih izvidov. Patološke spremembe v ščitnici so v Klasifikaciji po Bethesda razdeljene v šest diagnostičnih kategorij (Tabela 1). Za vsako diagnostično kategorijo so navedene tudi smernice za nadaljnjo obravnavo pacientov in tveganje za malignost (angl. *risk of malignancy*, ROM). V številnih državah, kjer uporabljajo Klasifikacijo po Bethesda, se je zanesljivost citopatoloških diagnoz ščitničnih nodusov

izboljšala. Klasifikacija omogoča jasno in preprosto komunikacijo med citopatologi, tirologi in kirurgi ter enotno obravnavo pacientov, pri katerih je indicirana ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo (UZ-ABTI) (1, 2).

Tabela 1: Diagnostične kategorije v Klasifikaciji po Bethesdi iz leta 2023

Nedignostično (Bethesda I)	Vsebina ciste brez epiteljskih celic
	Acelularen vzorec
Benigno (Bethesda II)	Drugo (nepregledno zaradi krvi, celice ujete med krvne strdke, neustrezna fiksacija in barvanje ...)
	Benigna folikularna nodularna bolezen* (hiperplastični nodus, adenomatoidni nodus, koloidni nodus ...)
	Kronični limfocitni (Hashimotov) tiroiditis
	Granulomatozni (subakutni) tiroiditis
Atipija folikularnih celic, neopredeljena (AFC-N) (Bethesda III)	Jedrna
	Drugo (arhitekturna, onkocitna, limfocitna, psamomska telesca ...)
Folikularna neoplazma (Bethesda IV)	Navedi, če so prisotne onkocitne celice**
Sumljivo za malignom (Bethesda V)	Sumljivo za papilarni karcinom ščitnice
	Sumljivo za medularni karcinom ščitnice
	Sumljivo za metastatski karcinom
	Sumljivo za limfom
	Drugo

Maligno (Bethesda VI)	Papilarni karcinom ščitnice
	Karcinom folikularnih celic visokega gradusa (neanaplastični)
	Medularni karcinom ščitnice
	Nediferenciran (anaplastični) karcinom ščitnice
	Ploščatocelični karcinom
	Mešani karcinom ščitnice (npr. papilarni in medularni)
	Metastatska bolezen
	NeHodgkinov limfom
	Drugo

Opomba: * – v WHO Klasifikaciji tumorjev endokrinih organov se za multifokalne benigne proliferacije z nodularno hiperplazijo uporablja pojem "folikularna nodularna bolezen ščitnice", ki so ga prevzeli tudi avtorji tretje izdaje Klasifikacije po Bethesda "benigna folikularna nodularna bolezen"; ** – v WHO Klasifikaciji tumorjev endokrinega sistema so pojem Hürthlove celice zamenjali za onkocitne celice, kar je prevzeto tudi v tretji izdaji Klasifikacije po Bethesda.

Leta 2023 smo dobili tretjo, prenovljeno Klasifikacija po Bethesda. Najpomembnejše novosti v prenovljeni Klasifikaciji so:

1. Vsakadiagnostična kategorija ima ponovno ime: i) nediagnostično, ii) benigno, iii) atipija folikularnih celic, neopredeljena (AFC-N), iv) folikularna neoplazma, v) sumljivo za malignom, vi) maligno (Tabela 1). V predhodnih izdajah Klasifikacije, iz leta 2010 in 2017, se je za tri od šestih diagnostičnih kategorij uporabljalo več različnih imen, kar je vnašalo precej zmede pri razumevanju in interpretaciji citopatoloških izvidov, zato se ne priporoča več. Uporaba numeričnih diagnostičnih kategorij (Bethesda I-VI) je še vedno sprejemljiva, vendar le pod pogojem, da jo zapišemo za imenom diagnostične kategorije, npr. atipija folikularnih celic, neopredeljena (Bethesda III) (1,2).
2. Podatki o tveganju za malignost so posodobljeni z rezultati raziskav, ki so bile objavljene po letu 2017, ko je bila izdana druga izdaja Klasifikacije po Bethesda. Za prikaz tveganja za malignost se po novem poleg razpona uporablja še povprečno tveganje (Tabela 2).

3. Število diagnostičnih podkategorij se je v diagnostični kategoriji AFC-N zmanjšalo na dve: i) AFC-jedrna ii) AFC-zaradi drugih vzrokov (arhitekturna, onkocitna, limfocitna, psamoska telesca, drugi vzroki ...). Avtorji prenovljene Klasifikacije po Bethesdi so se za zmanjšanje števila diagnostičnih podkategorij odločili zaradi novih podatkov o tveganju za malignost in rezultatov molekularnega profiliranja. Tveganje za malignost je največje za jedrno atipijo, ker gre za citološke vzorce z nekaterimi značilnostmi papilarnega karcinoma ščitnice (Tabela 1). Pojem jedrna atipija se nanaša na blago povečanje jeder, bled kromatin in iregularne jedrne membrane. V prejšnjih izdajah Klasifikacije po Bethesdi se je namesto pojma jedrna atipija uporabljal pojem celična atipija (1,2).
4. Novost je poglobljena in obsežna diskusija o patoloških spremembah v ščitnici pri otrocih, njihovem tveganju za malignost in priporočilih za nadaljnjo obravnavo. Otroci imajo večje tveganje za malignost kot odrasli, zato se priporočila za nadaljnjo obravnavo razlikujejo od priporočil za odrasle (1,2).
5. Nomenklatura o boleznih ščitnice je v prenovljeni izdaji Klasifikacije po Bethesdi usklajena s peto izdajo histološke WHO Klasifikacije tumorjev endokrinih organov (angl. *WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs*), ki jo je izdala Svetovna zdravstvena organizacija leta 2022 (1–3).
6. Dodani sta dve novi poglavji o klinični obravnavi pacientov s ščitničnimi nodusi in dodatnih preiskavah v citopatologiji. Zaradi multidisciplinarnega pristopa v diagnostiki in zdravljenju ščitničnih nodusov so podatki o kliničnih značilnostih in rezultatih slikovne diagnostike za citopatologa vse bolj pomembni. Pomembna je tudi uporaba dodatnih preiskav, ki vpliva na zanesljivost in specifičnost citopatološke diagnoze. Pri bolnikih s sumom na zasevek ali limfom lahko z imunocitokemičnimi in pretočno citometričnimi preiskavami postavimo zanesljivo in specifično diagnozo. Z molekularnim testiranjem pacientov z mejnimi citopatološkimi diagnozami (AFC-N, folikularna neoplazma in sumljivo za malignom) lahko zmanjšamo število nepotrebnih operacij (1,2).

Tabela 2: Diagnostične kategorije, tveganje za malignost in priporočila za obravnavo pacientov v Klasifikaciji po Bethesdi iz leta 2023.

Diagnostična kategorija	ROM*, povprečno % (razpon)	Priporočila za nadaljnjo obravnavo
Nediagnostično	13 (5–20)	Ponovna UZ-ABTI
Benigno	4 (2–7)	Klinično in ultrazvočno spremljanje
Atipija folikularnih celic, neopredeljena (AFC-N)	22 (13–30)	Ponovna UZ-ABTI, molekularne preiskave, diagnostična lobektomija ali aktivno sledenje
Folikularna neoplazma	30 (23–34)	Molekularne preiskave, diagnostična lobektomija
Sumljivo za malignom	74 (67–83)	Molekularne preiskave, lobektomija ali skoraj totalna tiroidektomija
Maligno	97 (97–100)	Lobektomija ali skoraj totalna tiroidektomija

Opomba: * ROM – tveganje za malignost (angl. risk of malignancy);
UZ-ABTI – ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo.

Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice, ki so trenutno v veljavi v Sloveniji in so bila nazadnje posodobljena leta 2022 (4), so usklajena v Klasifikacijo po Bethesdi iz leta 2017 (5). Vsi slovenski citopatološki laboratoriji, ki izvajajo citopatološko diagnostiko nodusov v ščitnici, uporabljajo Klasifikacijo po Bethesdi. Podatkov o zanesljivosti citopatološke diagnostike nodusov v ščitnici v Sloveniji žal nimamo ali pa niso javno dostopni. Zaradi zagotavljanja kakovosti zato pripravljamo retrogradno analizo o zanesljivost citopatološke diagnostike nodusov v ščitnici na Oddelku za citopatologijo Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL). Izračunati želimo tudi tveganje za malignost in preveriti podatke o nadaljnji obravnavi pacientov, pri katerih je bila narejena UZ-ABTI nodusa v ščitnici.

Zanesljivost citopatološke diagnostike ščitničnih nodusov

Naši preliminarni rezultati kažejo, da smo v enoletnem obdobju (od oktobra 2022 do oktobra 2023) pregledali 1338 vzorcev UZ-ABTI nodusov v ščitnici pri 1258 pacientih. V skladu s Klasifikacijo po Bethesda smo citopatološke diagnoze razvrstili v šest diagnostičnih kategorij: nediagnostično (323/24,1 %), benigno (806/60,3 %), AFC-N (72/5,4 %), folikularna/onkocitna neoplazma (63/4,7 %), sumljivo za malignom (33/2,5 %) in maligno (41/3,1 %).

V primerjavi s podatki v literaturi (9,3 % – 15,1 %) je bil delež nediagnostičnih vzorcev v našem laboratoriju (24,1%) sorazmerno visok (3). Razlogov zato je lahko več. Na delež lahko vplivajo tako značilnosti pacientov (debelost, antikoagulantna terapija) kot tudi značilnosti ščitničnih nodusov, ki jih punktiramo (velikost, struktura (cistična degeneracija), lega, npr. globoko ležeči nodusi, ipd.) ter nenazadnje usposobljenost zdravnika, ki izvaja UZ-ABTI. Punkcije majhnih, solidnih ali povsem cističnih ščitničnih nodusov so najpogostejši razlog za nediagnostične vzorce. Delež nediagnostičnih vzorcev lahko pomembno zmanjšamo s hitrim pregledom citološkega vzorca (angl. *rapid on site evaluation*, ROSE) takoj po končani punkciji. ROSE lahko napravimo ob bolniku ali s pomočjo telecitologije. Če ROSE ni na voljo, včasih pomaga večkratna punkcija nodusa, (npr. 3x), kar ni optimalna rešitev. Večkratna punkcija je smiselna predvsem za noduse, ki so v premeru večji od 3 cm, saj je znano, da je iz velikih nodusov težko pridobiti diagnostični vzorec (2). Molekularno testiranje za nediagnostične vzorce ni indicirano (1,2).

Ščitnične noduse z nediagnostično citopatološko oceno je treba v skladu s smernicami ponovno punktirati, razen v primeru, če je nodus popolnoma cističen. V naši skupini pacientov je bila UZ-ABTI na Kliniki za nuklearno medicino na Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana ponovljena pri 87 (30,4 %) bolnikih z nediagnostično citopatološko oceno. Ponovna UZ-ABTI je pri 50,5 % bolnikih pokazala benignen proces, pri 2,3 % AFC-N in pri 4,6 % folikularno neoplazmo. V 36,8 % primerih je bil tudi rezultat ponovne UZ-ABTI nediagnostičen. Po podatkih v literaturi je rezultat

ponovne UZ-ABTI benigni v 60–80 % (2). Zanimivi pa so rezultati kanadske raziskave, kjer je ponovna UZ-ABTI v 65 % primerih pokazala drugačno diagnostično kategorijo kot prva punkcija. Rezultati ponovne UZ-ABTI so bili v njihovem primeru: 35 % nediyagnostično, 37 % benigno, 26 % AFC-N, folikularna neoplazma, ali sumljivo in 2 % maligno (6).

Nizek delež citopatoloških diagnoz AFC-N in folikularna neoplazma sta pokazatelja dobrega dela laboratorija, ki pregleduje UZ-ABTI ščitničnih nodusov (7). Naši preliminarni rezultati kažejo, da je bil v našem laboratoriju delež vzorcev s citopatološko diagnozo AFC-N in folikularna neoplazma 5,4 % in 4,7 %. Rezultati so skladni s podatki v literaturi (AFC-N: 6,1–9,9 %; folikularna neoplazma: 4,5–7,7 %) in so pokazatelj dobrega dela našega laboratorija (7).

Podatke o napotitvi in nadaljnji obravnavi smo pridobili za 406 (32,2 %) pacientov, ki smo jih vključili v našo analizo kakovosti. Pridobili smo podatke za 86 (30,1 %) pacientov s citopatološko diagnozo nediyagnostično, 164 (20,1 %) pacientov z benigno diagnozo, 36 (54,5 %) pacientov z AFC-N, 56 % (80,0 %) s folikularno, 30 (96,8 %) pacientov z diagnozo sumljivo za malignom in 34 (89,5 %) pacientov z maligno diagnozo. Sto triinpetdeset pacientov (37,6 %) je bilo operiranih. Pri 85 (55,5 %) pacientih je histološka preiskava pokazala karcinom ali nizkorizične neoplazme.

Za operirane paciente s citopatološko diagnozo APC-N, folikularna neoplazma, sumljivo za malignom in maligno smo preliminarno ocenili tveganje za malignost (31,8 %, 36,6 %, 88,9 % in 100 %), ki je skladno s priporočili v Klasifikaciji po Bethesda (13–30 %, 23–34 %, 23–84 %, 97–100 %). Več kot polovica (61,1 %) pacientov s citopatološko diagnozo AFC-N in 76,8 % pacientov z diagnozo folikularna neoplazma je bilo operiranih, kar je več, kot je navedeno v podatkih v literaturi (29,9–45,5 % in 54,5–66,5 %) (7). Razlike v rezultatih med našo raziskavo in objavami v literaturi so posledica različne obravnave pacientov. V Sloveniji paciente s citopatološko oceno AFC-N in folikularna neoplazma sledimo ali operiramo, v zahodnem svetu pa paciente triažirajo z molekularnim testiranjem, s čimer zmanjšajo število nepotrebnih operacij. Na podlagi rezultatov molekularnega testiranja operirajo le paciente, pri katerih je tveganje za malignost visoko. Z molekularnim testiranjem paciente s citopatološko

diagnozo AFC-N razdelimo na skupino z visokim tveganjem, ki potrebuje operacijo, in na skupino z nizkim tveganjem, kjer paciente lahko sledimo. Molekularne aberacije, ki so značilne za bolnike z visokim tveganjem za malignost, vključujejo mutacije *BRAFV600E*, fuzije *RET*, *ALK* in *NTRK* ter mutacije *TP53*. Za paciente z nizkim ali srednjim tveganjem za malignost so značilne mutacije *BRAFK601E* in *RAS* ter fuzije *PAX8-PPARG* in *THADA*. Za molekularno testiranje so na voljo številni komercialni testi. V Združenih državah Amerike (ZDA) se največ uporabljata Afirma® (Veracyte) in ThyroSeq® (Sonic Healthcare) (8). Podobno z uporabo molekularno diagnostičnih tehnik lahko ustrezno triažiramo paciente in pomembno zmanjšamo število operacij pri pacientih s citopatološko diagnozo folikularna neoplazma (8).

Večina pacientov s citopatološko diagnozo sumljivo za malignom in maligno je bilo operiranih, kar je skladno s podatki v literaturi (7). Le trije pacienti s sumom na papilarni karcinom ščitnice se na zdravljenje na OIL niso zglasili. Predvidevamo, da so bili obravnavani v eni od drugih slovenskih bolnišnic. Osem pacientov ni bilo operiranih, ker so imeli anaplastični karcinom ščitnice ali metastatsko bolezen. Histološka preiskava je pokazala malignom ščitnice pri 88,9 % pacientih s citopatološko diagnozo sumljivo za malignom in pri 100 % operiranih pacientih s citopatološko diagnozo maligno. Tveganje za malignost je bilo za paciente s sumljivo diagnozo za malignom kot tudi s citopatološko diagnozo maligno skladno s priporočili v Klasifikaciji po Bethesdi (1,2)

Zaključki

Rezultati preliminarne retrospektivne analize kažejo, da je citopatološka diagnostika ščitničnih nodusov na OIL zanesljiva in se izvaja v skladu s slovenskimi in mednarodnimi priporočili. Odstopa delež nediagnostičnih vzorcev, ki je višji kot v mednarodni literaturi in najverjetneje odraža dejstvo, da iz analize niso bili izključeni bolniki z enostavnimi cistami ali pretežno cističnimi nodusi, pri katerih je nediagnostična kategorija pričakovana. Z uporabo dodatnih molekularnih testov bi lahko bolje opredelili tveganje za malignost pri bolnikih s citopatološkimi diagnozami AFC-N in folikularna neoplazma in tako zmanjšali delež nepotrebnih operacij.



Literatura:

1. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023;33(9):1039–44.
2. Ali SZ, VanderLaan PA. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, 3rd ed. Springer, 2023.
3. Bychkov A, Jung CK. What's new in thyroid pathology 2024: updates from the new WHO classification and Bethesda system. *JPTM*. 2002;58:98–101.
4. Bešić N, Grošel A, Perhavec A, Doma A, Schwarzbartl-Pevac A, Klevišar Ivančič A, et al. Posodobljena priporočila diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. *Onkologija*. 2022;1:76–106.
5. Ali SZ, Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, 2nd ed. Springer, 2018.
6. Allen L, Al Afif A, Rigby MH, Bullock MJ, Trites J, Taylor SM, et al. The role of repeat fine needle aspiration in managing intermediate thyroid nodules. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;48(1):16.

7. Bychkov A, Suzuki A. Thyroid & parathyroid Cytology. Bethesda system. Bethesda system diagnostic categories. 2022. Parthology Outlines.com (<https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroiddiagnostic.html>).
8. Han M, Fan F. Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology - An Updated Review. JCTP. 2023;3 (2):84–98.