

ADEKVATNOST UZORKA U FNAC ŠTITASTE ŽLEZDE

Prof. dr Slavica Knežević Ušaj

Novi Sad, 29.oktobar. 2022.

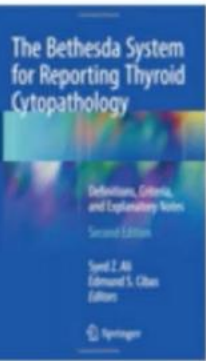
The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Definitions, Criteria,
and Explanatory Notes

Second Edition

Syed Z. Ali
Edmund S. Cibas
Editors

 Springer



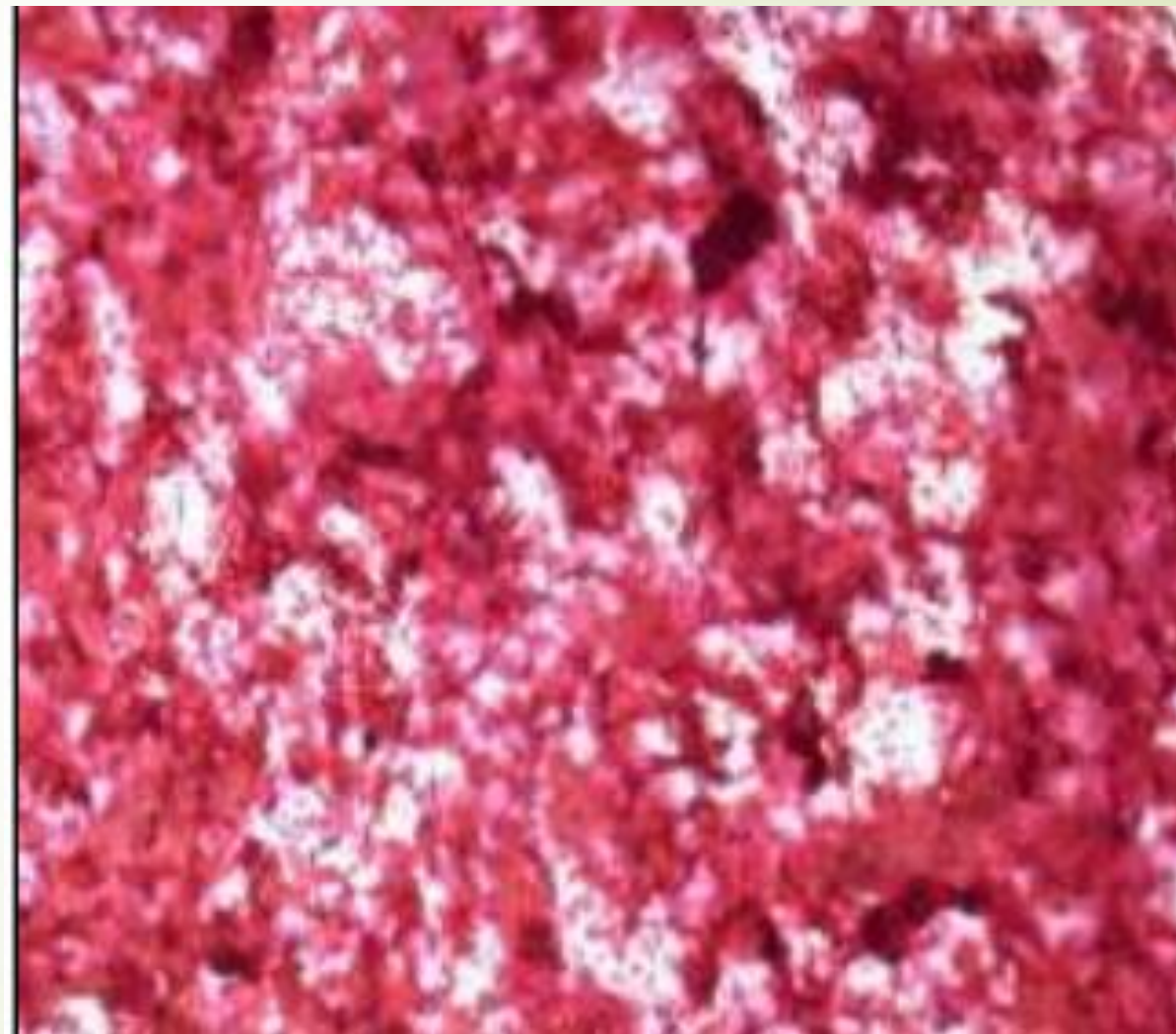
***V2: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology:
implied risk of malignancy and recommended clinical management.***

<u>Diagnostic category</u>	<u>Risk of malignancy (%)</u>	<u>Usual management</u>
<i>Nondiagnostic or Unsatisfactory</i>	<i>5-10</i>	<i>Repeat FNA with ultrasound guidance</i>
<i>Benign</i>	<i>0-3</i>	<i>Clinical and sonographic follow-up</i>
<i>Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance</i>	<i>~10–30</i>	<i>Repeat FNA, molecular testing, or lobectomy</i>
<i>Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm*</i>	<i>25-40</i>	<i>Molecular testing, lobectomy</i>
<i>Suspicious for Malignancy</i>	<i>50–75</i>	<i>Near-total thyroidectomy or lobectomy</i>
<i>Malignant</i>	<i>97–99</i>	<i>Near-total thyroidectomy</i>

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

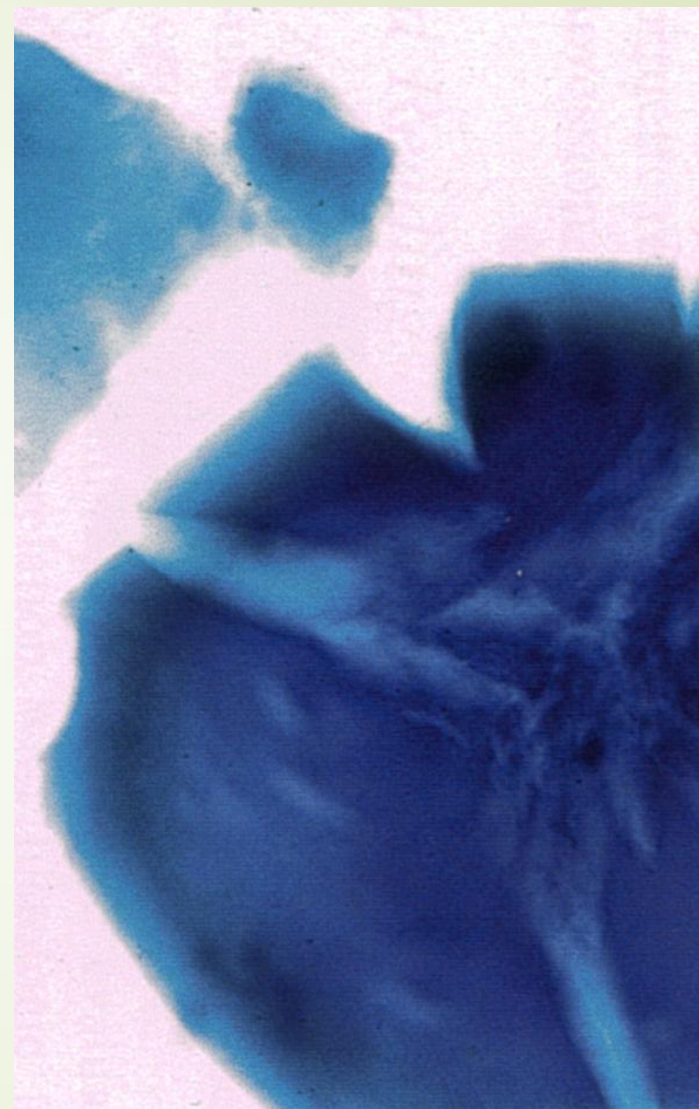
Bethesda I grupa: Nedijagnostički (ND)/nezadovoljavajući (NZ) FNAC

- Racionala
- Kriterijumi adekvatnih uzoraka
- Kriterijumi neadekvatnih uzoraka
- Učestalost nedijagnostičkih uzoraka
- Menadžment pacijenata sa ND uzorcima
- Budućnost ND kategorije



Šta sve doprinosi neadekvatnoj citologiji štitaste žlezde?

- ➡ Nedovoljni ili odsutni klinički podaci
- ➡ Sklerotične i nekrotične lezije (apscesi, infarkt, tumorska nekroza), cistično degenerisani čvorovi ili jako vaskularizovani nodusi
- ➡ Suboptimalna tehnika aspiriranja (palpaciona vs UZ vođena FNA)
- ➡ Suboptimalno procesuiranje citoloških preparata
 - debeli sloj razmaza, neravnomerno nanošenje aspirata,
 - ostaci gela za UZ
 - loša fiksacija, nekvalitetno bojenje
- ➡ Interpretativne i dijagnostičke greške



Tehnike izvođenja FNAC

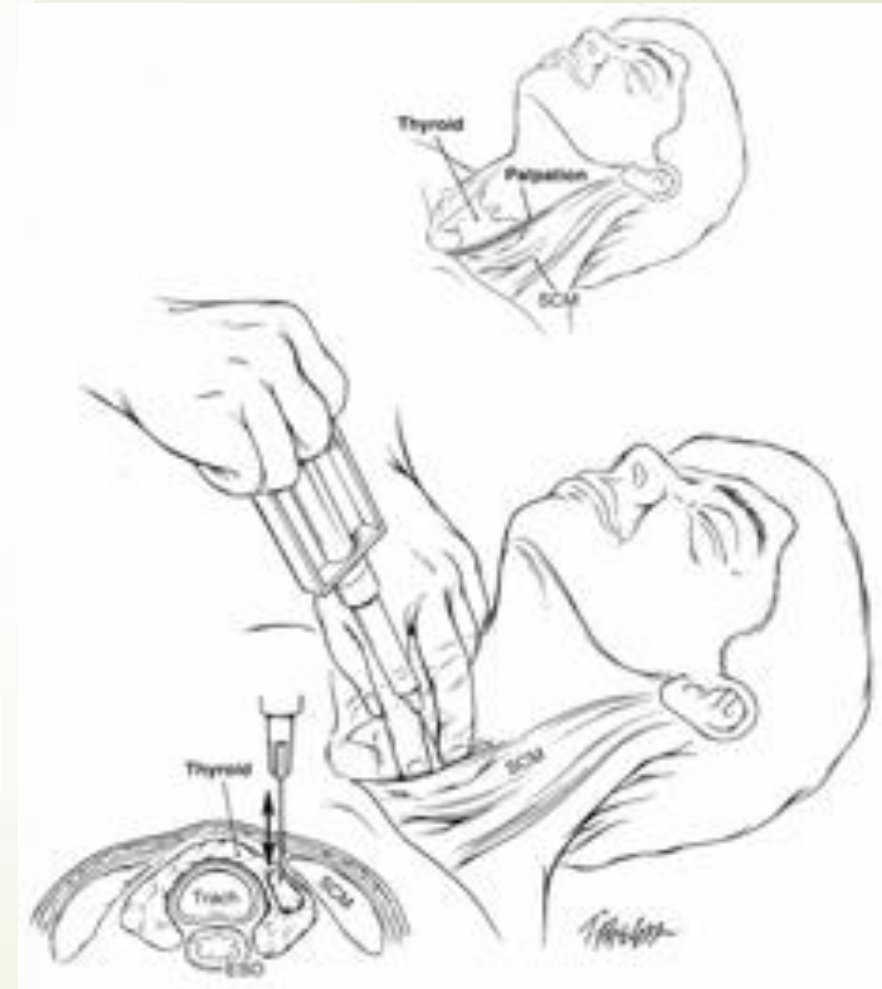
FNAC NIJE aspiraciona biopsija

Sukciona (pod negat.pritiskom) i kapilarna* FNA:

- -*Ekskurzije igle kroz leziju –
- - Neaspiraciona aspiraciona citologija

Minimum 3-6 “prolaza”

Igla veličine 25-27 gauge





CITOLOŠKE TEHNIKE

➡ DIREKTNI RAZMAZI:

➡ **1.Osušeni na vazduhu:** (fen, topla ploča, ne preko 50C)
-Romanowski tip bojenja ili modifikacija: MGG, Diff-Quik, H&E

2.Fiksirani u alkoholu (neposredno): Papanicolaou bojenje

➡ **INTRAOPERATIVNA CITOLOGIJA:** imprinti

➡ **CITOSPIN:** metod izbora kod hipocelularnih uzoraka

➡ **ĆELIJSKI BLOKOVI:** za sedimente i uzorke sa komadićima tkiva

➡ **LBC-ThinPrep*** i **SurePath***

➡ **ROSE (Rapid On-Site Evaluation)**

- Wet fixed smear
- Papanicolaou stain

Better for:

- Nuclear detail
- Nucleoli
- Squamous differentiation, keratinization
- Oncocytes
- Psammoma bodies
- Lymphoid: nuclear outline, chromatin pattern, nucleoli

- Air dried smear
- Romanowsky stain (Giemsa, Wright)

Better for:

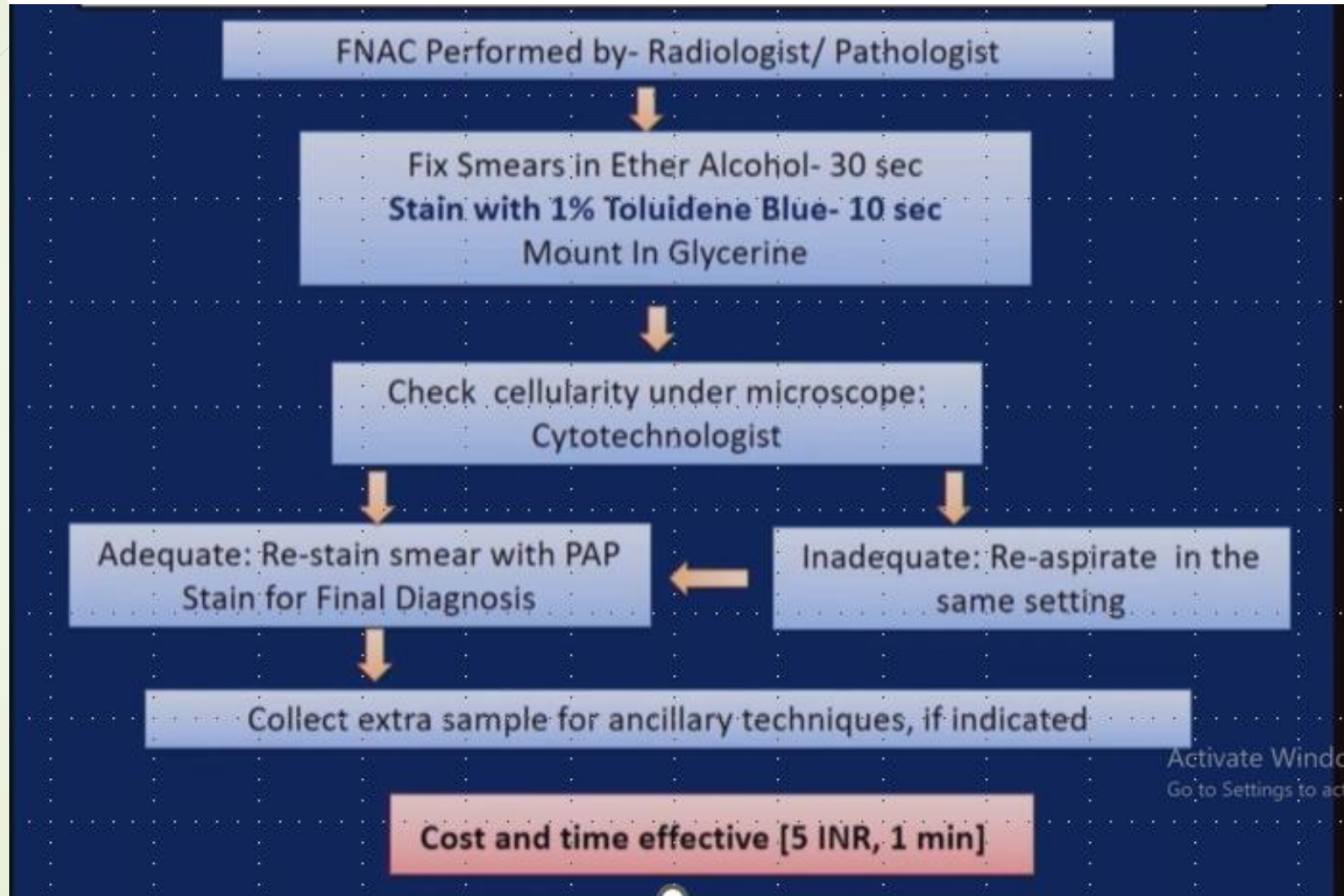
- Cytoplasmic detail
- Stromal component
- Mucin, colloid
- Lymphoid: lymphoglandular bodies, cytoplasmic basophilia, lipid vacuoles

ROSE

Trijaža uzoraka
Trijaža pacijenata

Procenat NA
preparata: 0,98%

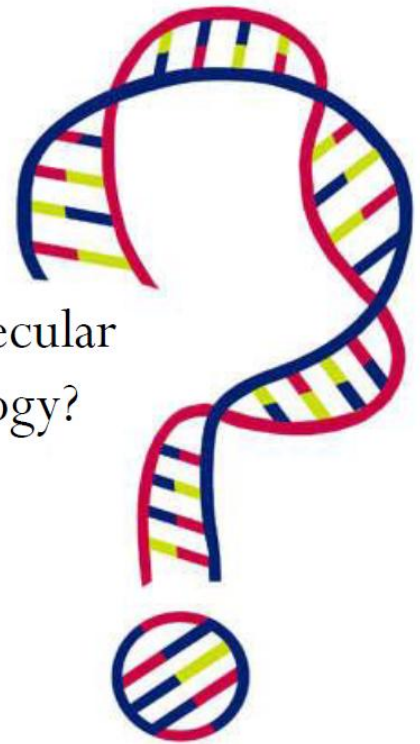
Rapid On Site Evaluation for thyroid aspirate

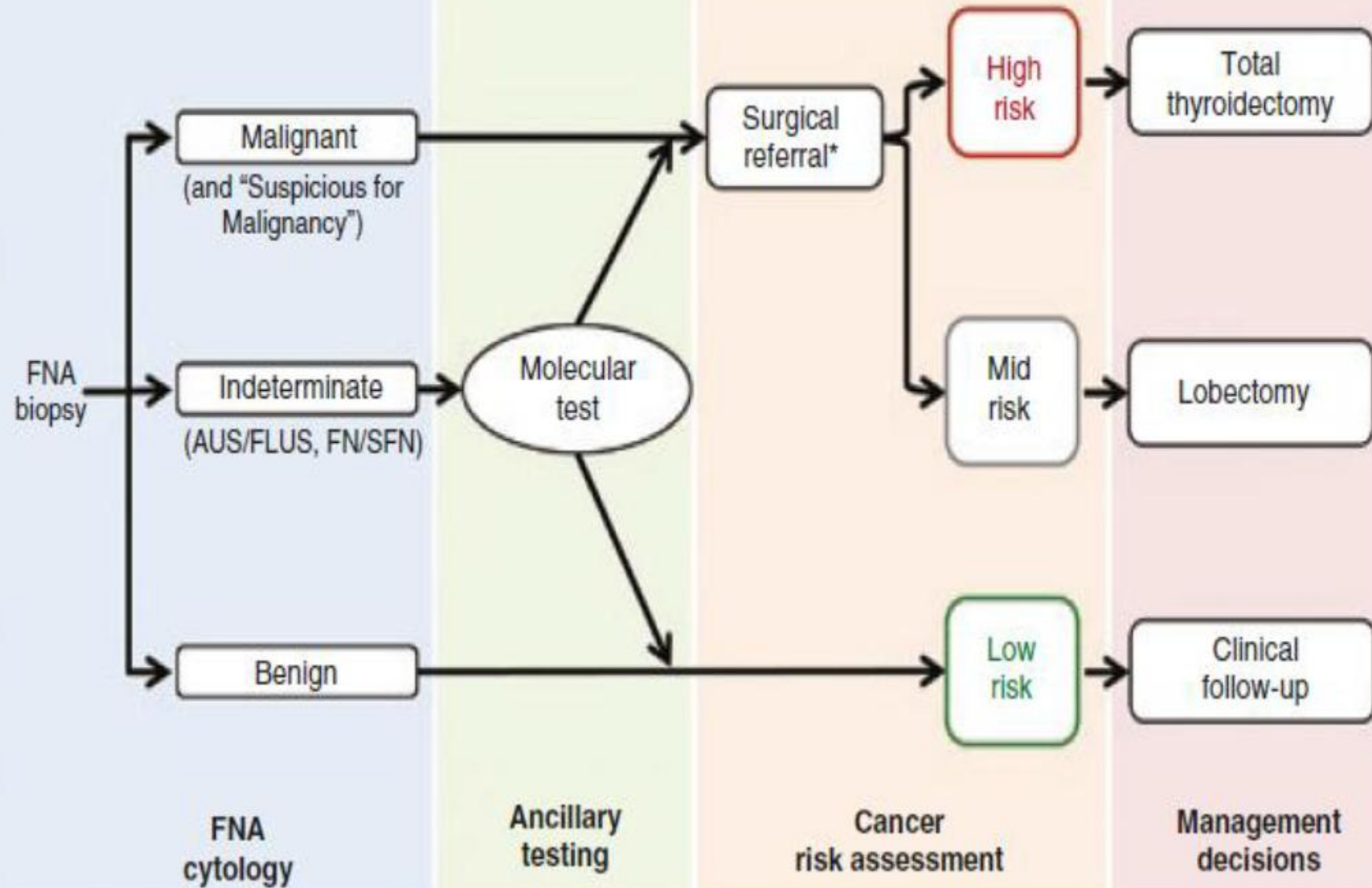


Nove citološke tehnike

- ➡ -U oko 25% čvorova - citološki nalaz se svrstava u neodređenu kategoriju AUS/FLUS
- ➡ BRAF, KRAS, NRAS, PTEN- visoko specifični za tireoidne karcinome
- ➡ PCR i NGS otvaraju mogućnost da se u citološkom materijalu poveća tačnost dijagnoze CA štitaste žlezde i prognoza

- What Is the Role of Molecular Testing in Thyroid Cytology?






Dostupni komercijalni molekularni testovi

- Afirma Gene Expression Classifier
- Rosetta GX Reveal
- ThyGenX/ThyraMIR
- ThyroSeq

BRAFV600E mutation i RET-PTC1/3 gene fusions: približno 100% rizik od PTC

RAS mut & PAX8-PPARG fusions – u FA, FC, NIFTP i PTC- marker neoplastičnih promena (pre nego maligniteta *per se*)



Zašto je adekvatnost uzoraka važna u FNAC štitaste žlezde?

- Procena adekvatnosti uzorka je integralni deo interpretacije FNAC štitaste žlezde
 - Step en pouzdanosti citološkog nalaza
 - Redukcija “lažno negativnih” dijagnoza zbog neadekvatnih (NA) uzoraka
-
- Adekvatnost/celularnost citoloških preparate zavisi od:
 - Vrste lezije (solidni vs cistični čvor)
 - Iskustva i veštine doktora koji izvodi FNA
 - Prokrvljenosti čvora
 - Koloidni nodusi

KARAKTERISTIKE IDEALNOG FNA RAZMAZA

Aдекватna celularnost i tanak jednoslojni razmaz

Aдекватna neposredna fiksacija (za Papnikolau tehniku)

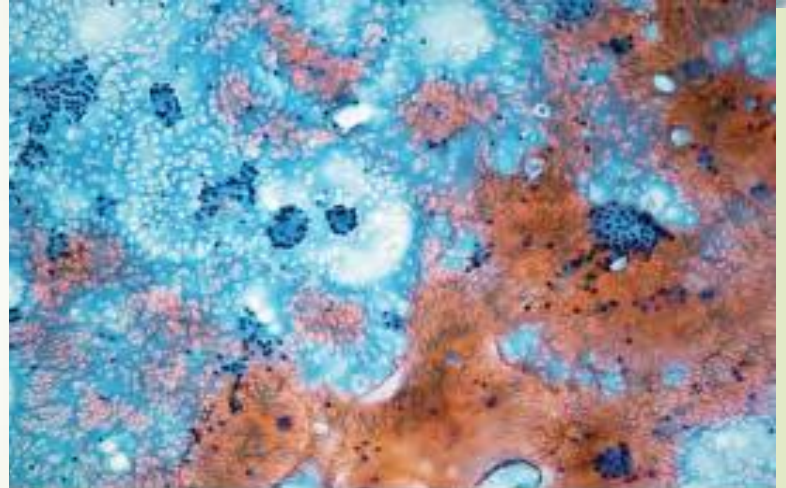
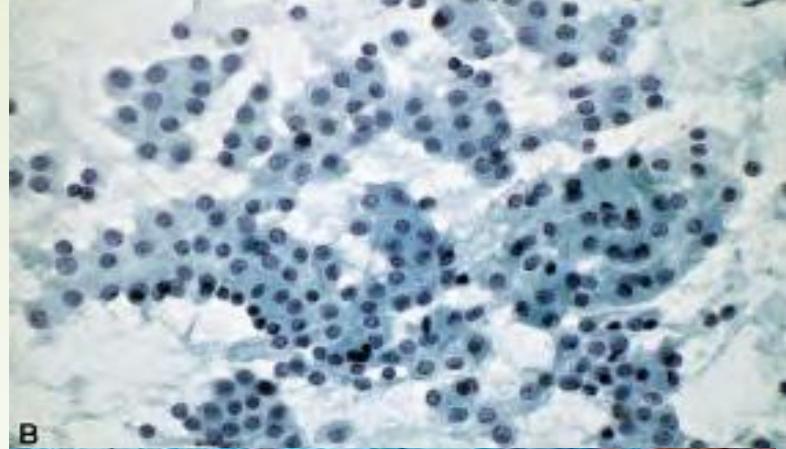
Kvalitetno obojeni celularni materijal

Mora da obezbedi detalje nuklearne morfologije

Da demonstrira citoplazmatske karakteristike

Psamozna telašca se dobro vizualizuju ako su prisutna

Obojen koloid





DEFINICIJA ADEKVATNOG PREPARATA

- Uzorak je nedijagnostički (ND) /neadekvatan (NA)/ nezadovoljavajući (NZ) ukoliko ne ispunjava kriterijume adekvatnog preparata
- **KRITERIJUM ADEKVATNOSTI:**
- Kvanitativni kriterijum: najmanje 6 grupa svaka sa najmanje 10 **benignih** dobro vizualizovanih folikulskih ćelija na jednom preparatu
- Kvalitativni kriterijumi: kvalitetno pripremljeni, u jednom sloju naneti, fiksirani i obojeni preparati
- Isti kriterijumi: konvencionalni preparati i LBC
- Kvanitativni kriterijumi nisu evidence based

ISTORIJAT

- Frost et al. Cancer 1998;84:17-25 – ThinPrep - 6 klastera sa po 10 epitelnih ćelija (5% neadekvatni preparati)
- Renshaw. Am J Clin Pathol 2002;118:518-521 najmanje 10 folikularnih ćelija bez atipije i bez Hürthle-ovih ćelija
- Michael et. al. Diagn Cytopathol 2007; 35:792-797 – ThinPrep preparati: najmanje 200 ćelija •
- Renshaw. Diagn Cytopathol 2010 - 30 epitelnih ćelija bez atipije i bez Hürthle-ovih ćelija
- **Bethesda 2007, 2017:** 6 klastera sa po 10 benignih folikulskih ćelija*

➤ Mayo Clinic: Clin Lab Med. 1993;13(3):699–709.



Stopa nedijagnostičkih FNAC preparata*

Study authors	Number of nodules biopsied	Nondiagnostic Rate (%)
Grant et al, 1988	8219	21
Yoder, et al, 2006	1043	5
Yassa et al, 2007	3589	13
Yang et al, 2007	4703	10
Theoharis et al, 2009	3037	12
Nayar et al, 2009	5194	5
Marchevsky et al, 2010	879	13
Hryhorczuk et al, 2011	1344	22
Renshaw, 2011	7089	24
Al Maqbali et al, 2012	1657	16
Coorough et al, 2013	4286	6
Ferreira et al, 2014	15,292	7
Range		5-24%

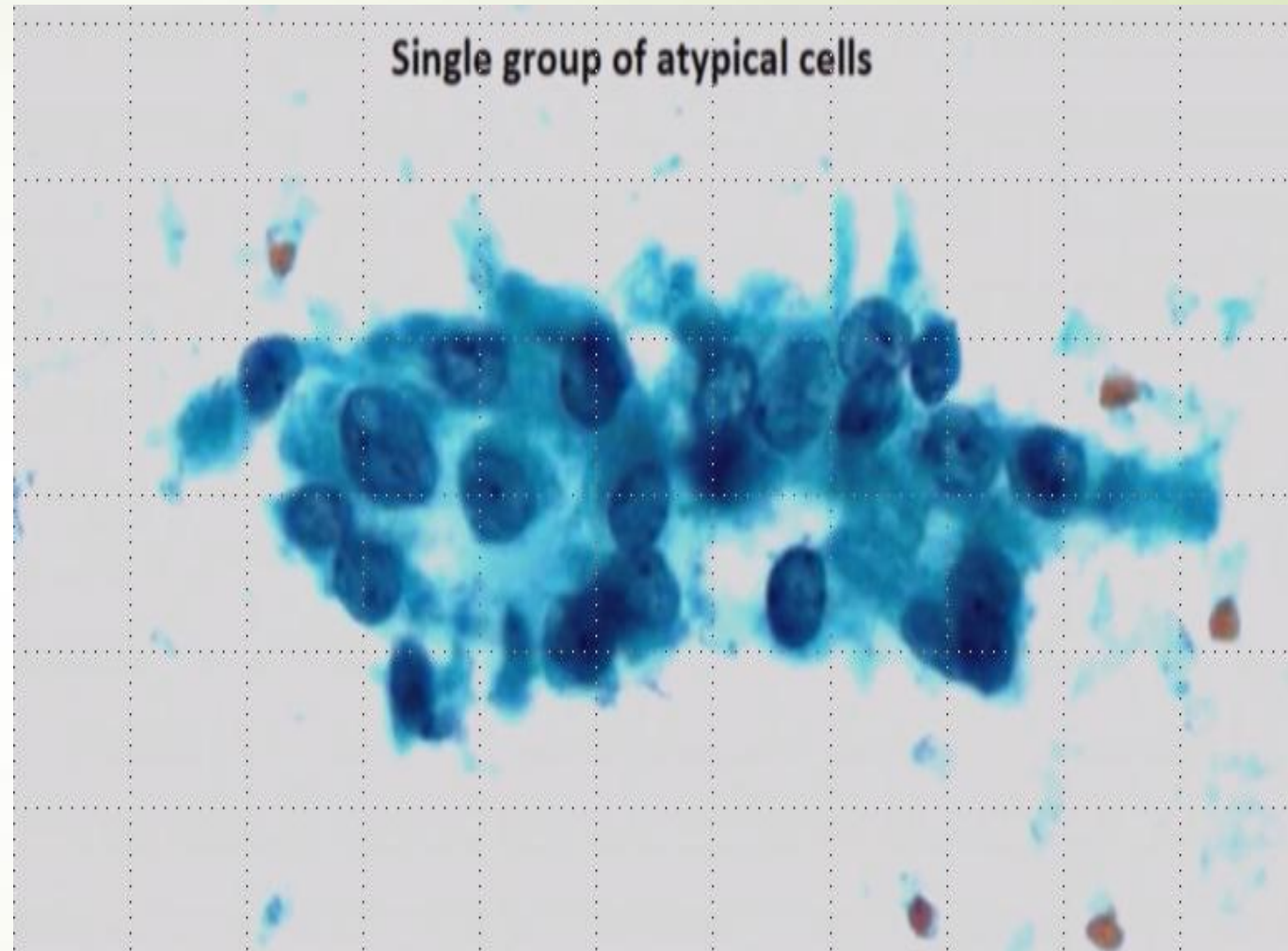
* Prema Bethesda kriterijumima

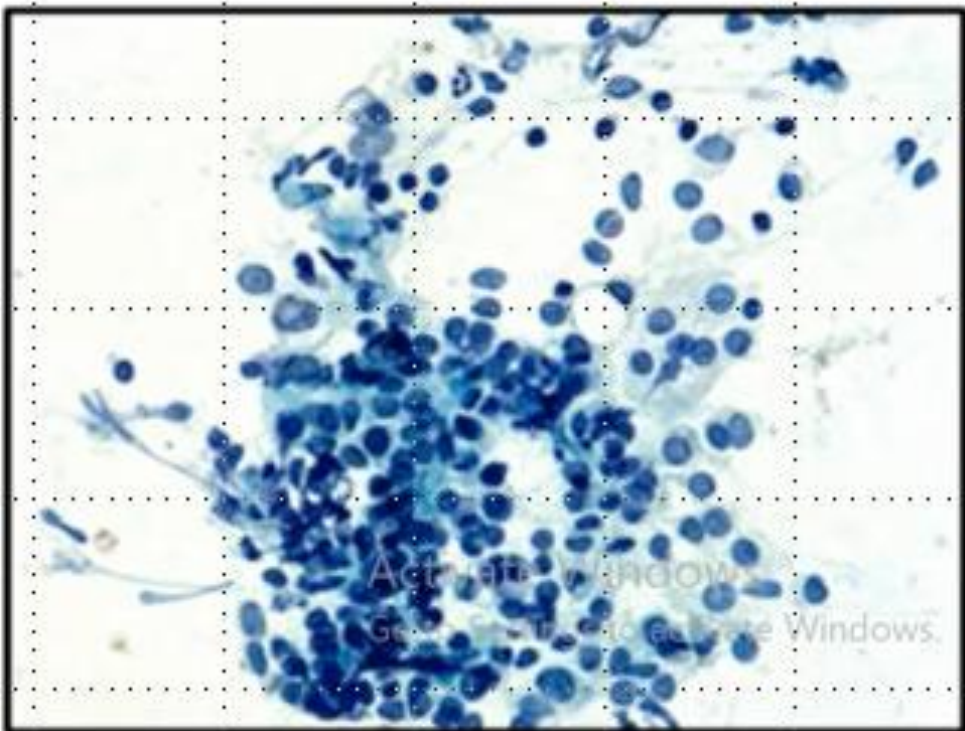
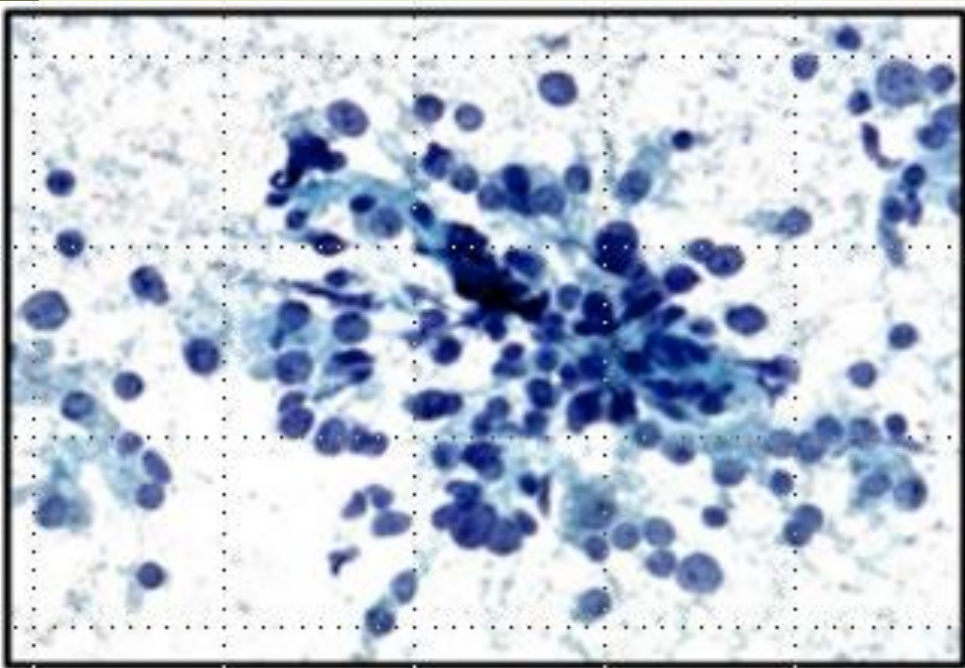
Kada se kriterijumi adekvatnosti ne primenjuju?

- Solidni čvorovi sa citološkom atipijom: ne smatraju se NZ
 - minimalan broj folikularnih ćelija nije potreban
 - nikada se ne smatraju ND
- Solidni čvorovi sa inflamacijom: mogu da sadrže samo inflamatorne ćelije
 - nikad se ne smatraju ND
- Koloidni čvorovi: ako je prisutan obilan koloid, razmaz je zadovoljavajući (benigni nodusi)
 - minimalan broj folikulskih ćelija nije potreban



- Jedna grupa atipičnih ćelija
- AUS/FLUS
- Bilo koja atipična ćelija ili grupa ćelija iako je celularnost neadekvatna izveštava se u citološkom nalazu
- Kvantitativan kriterijum – minimani broj folikulskih ćelija ne mora biti ispunjen





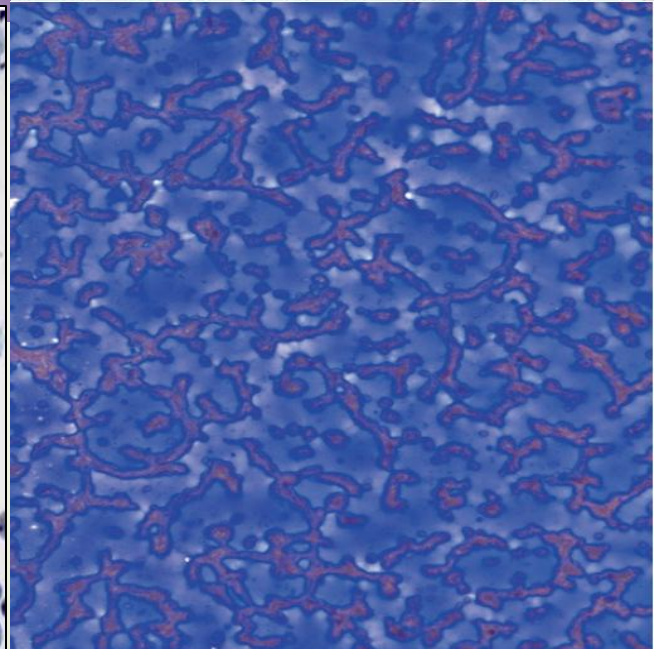
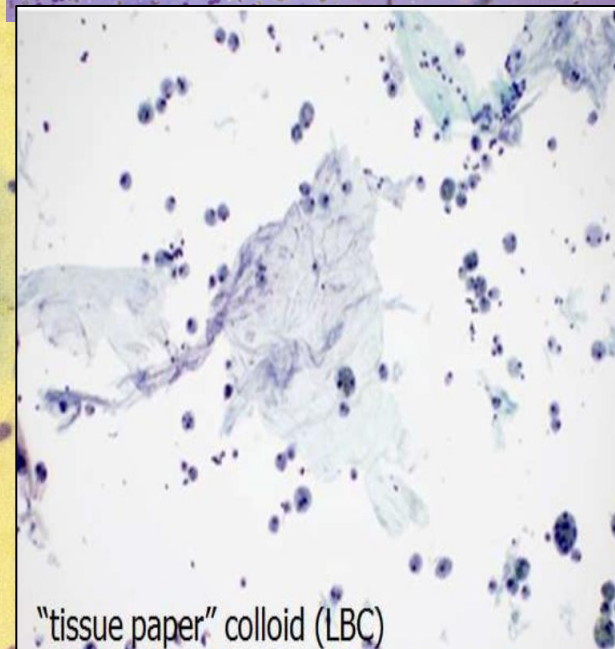
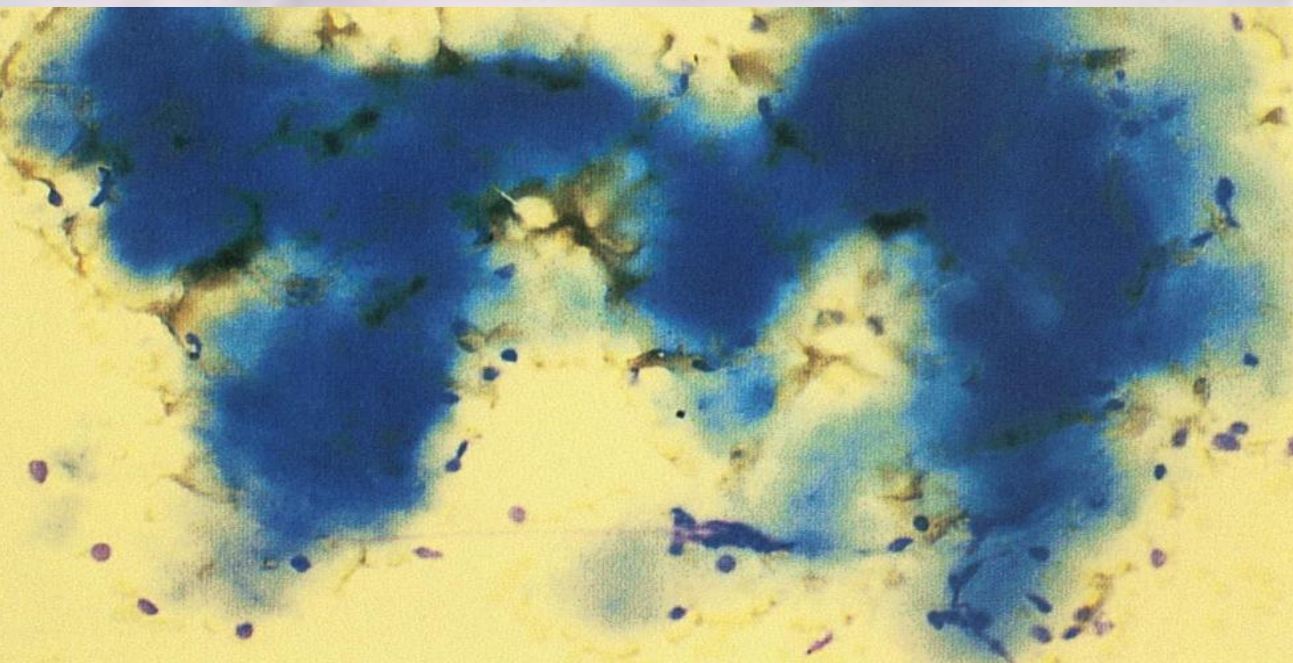
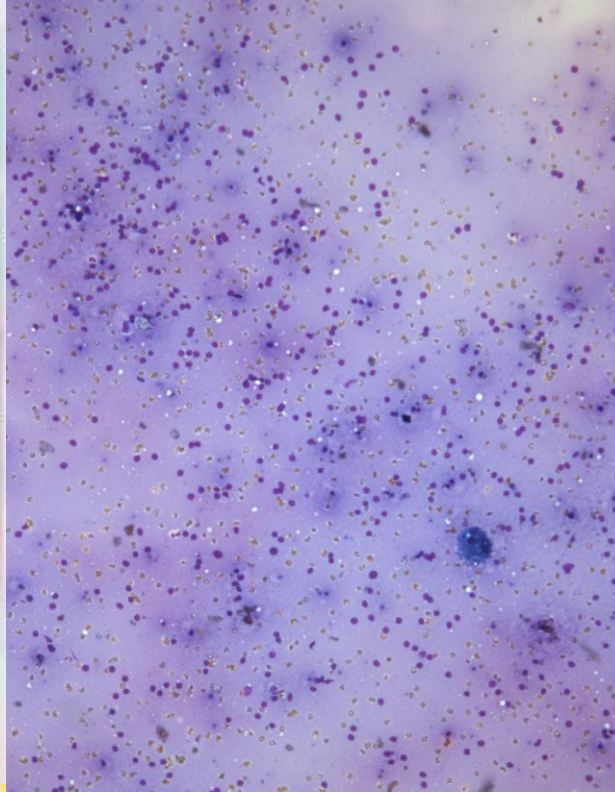
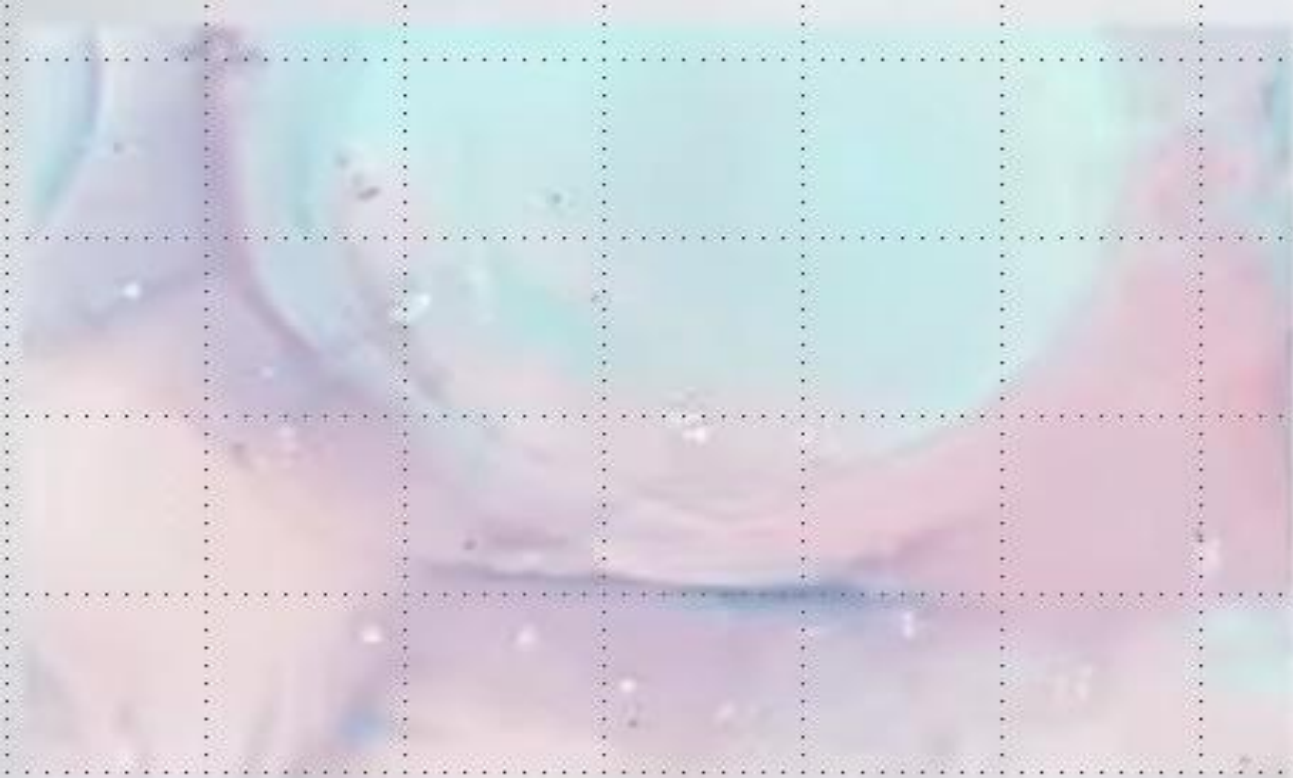
INFLAMATORNE EZIJE

Adekvatnost se odnosi samo na broj folikulskih ćelija

Makrofagi, limfociti i dr nemaligne ćelijske komponente se ne kvantifikuju

Za inflamatorne lezije (limfocitni tireoiditis, apscesi, granulomatozni tireoiditis)- nema zahteva za minimalnog broj folikulskih ćelija

UVEK KAD SE MOŽE POSTAVITI DG (LIMFOCITNI TIREOIDITIS) UZORAK SE SMATRA ADEKVATNIM



"tissue paper" colloid (LBC)



SEMANTIČKE DILEME

- ➡ **TERMINOLOGIJA: NEDIJAGNOSTIČKI
=NEADEKVATNI=NEZADOVOLJAVAJUĆI ?**
- ➡ Neadekvatni/nezadovoljavajući razmazi su uvek nedijagnostički
- ➡ Ne mora svaki ND razmaz biti tehnički neadekvatan/nezadovoljavajući
- ➡ Tehnički kvalitetni ali ND preparati: nedovoljni za dijagnozu (nespecifične karakteristike nedovoljno informativne za neki entitet)

National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference, 2007., Bethesda I

- Termini ND i NA/NZ preporučeni kao sinonimi
- Zavisi od institucije koji termin će koristiti (u dogovoru s kliničarima)
- Bethesda II 2017. (ista preporuka)
- TBSRTC fleksibilan sistem: alternativni termini

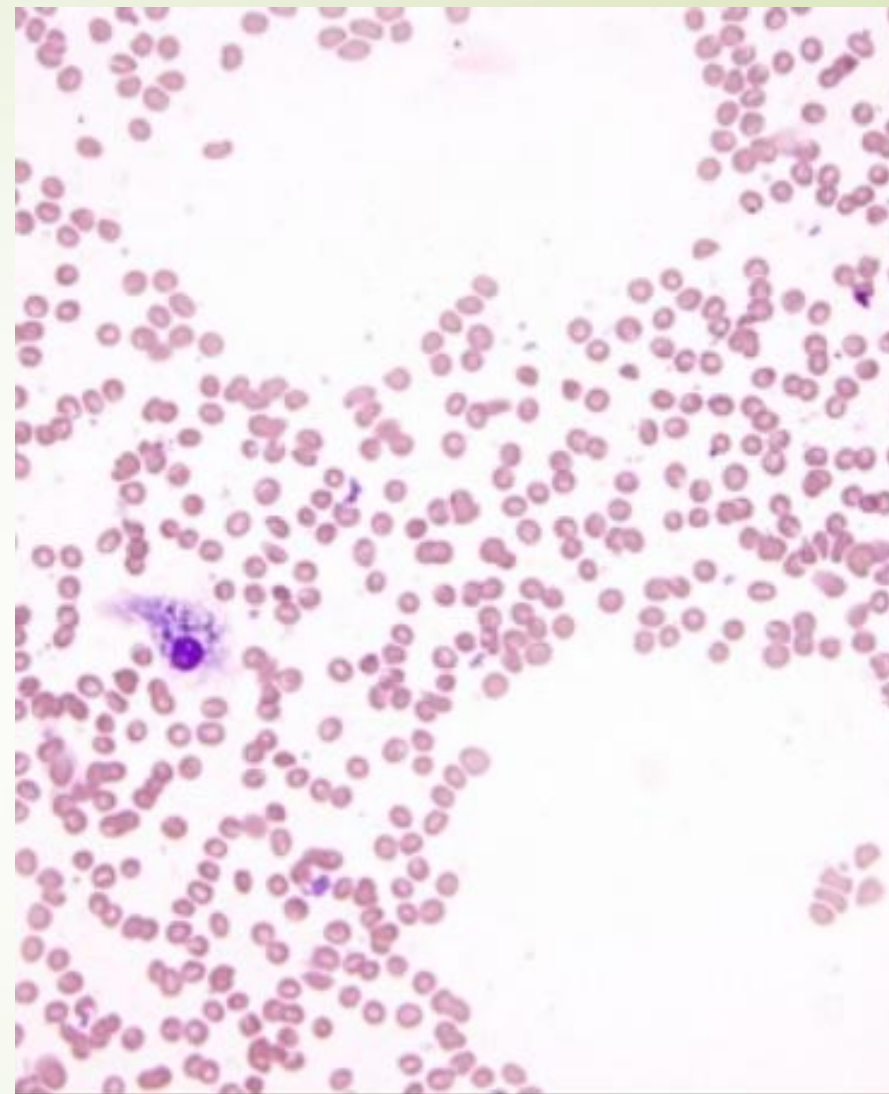
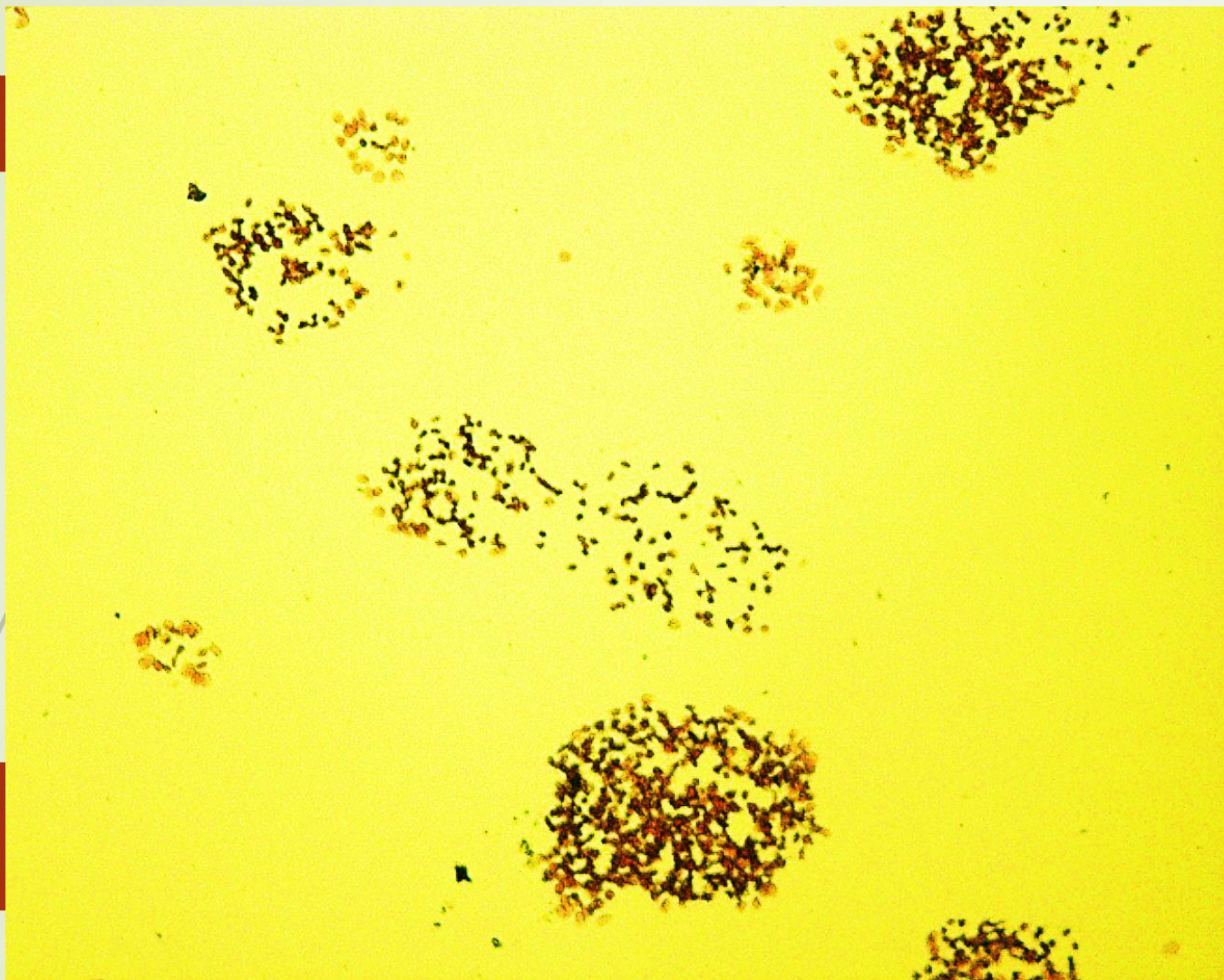


KRITERIJUMI NEDIJAGNOSTIČKIH PREPARATA

Manje od 6 grupa sa po 10 dobro vizualizovanih očuvanih benignih folikulskih ćelija

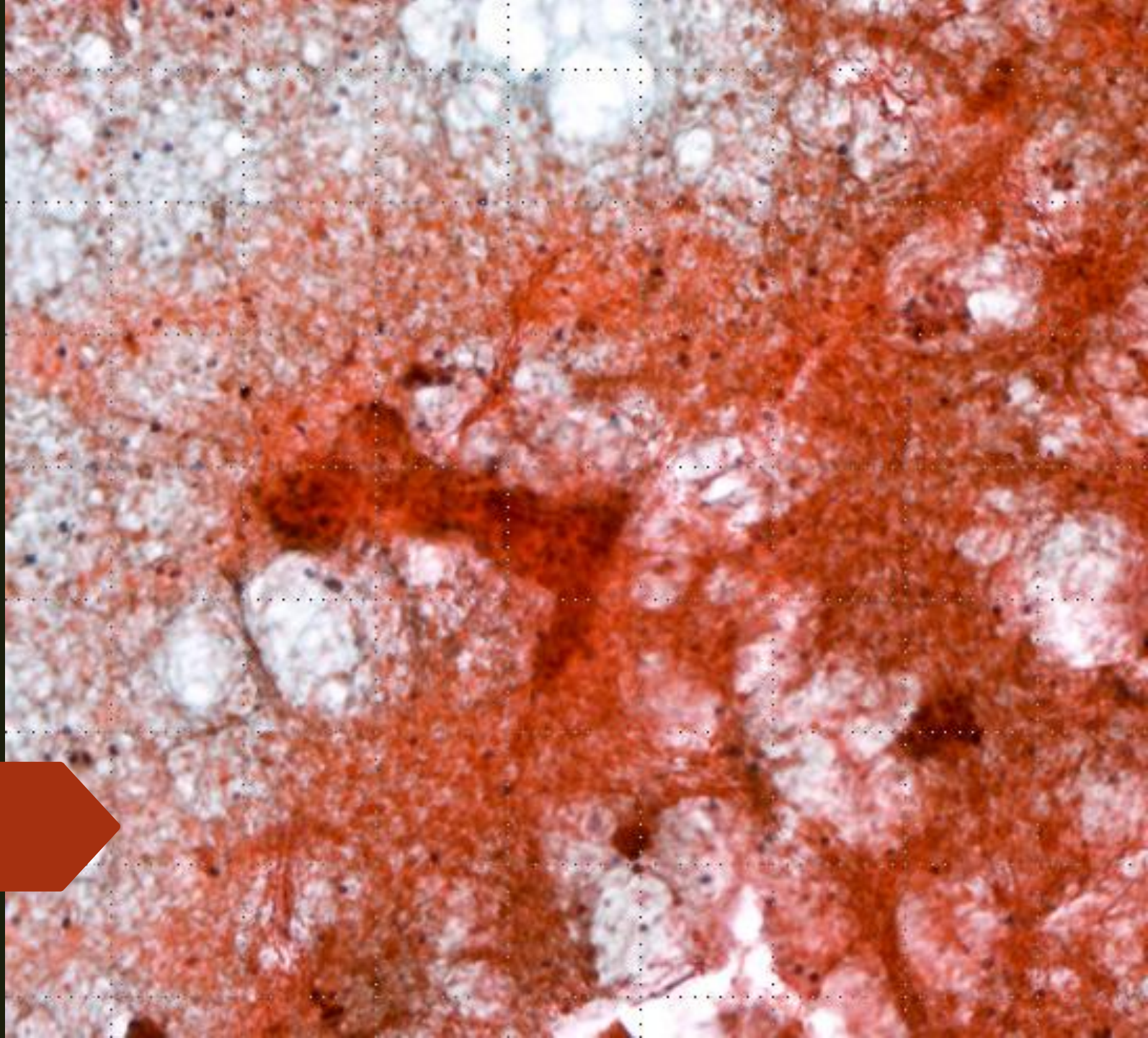
Tehnički nekvalitetni (debeo razmaz, nefiksirani, loše obojeni...) preparati

Cistična tečnost sa ili bez histiocita bez koloida i sa manje od 6 grupa od po 10 benignih jasno vidljivih folikulskih ćelija



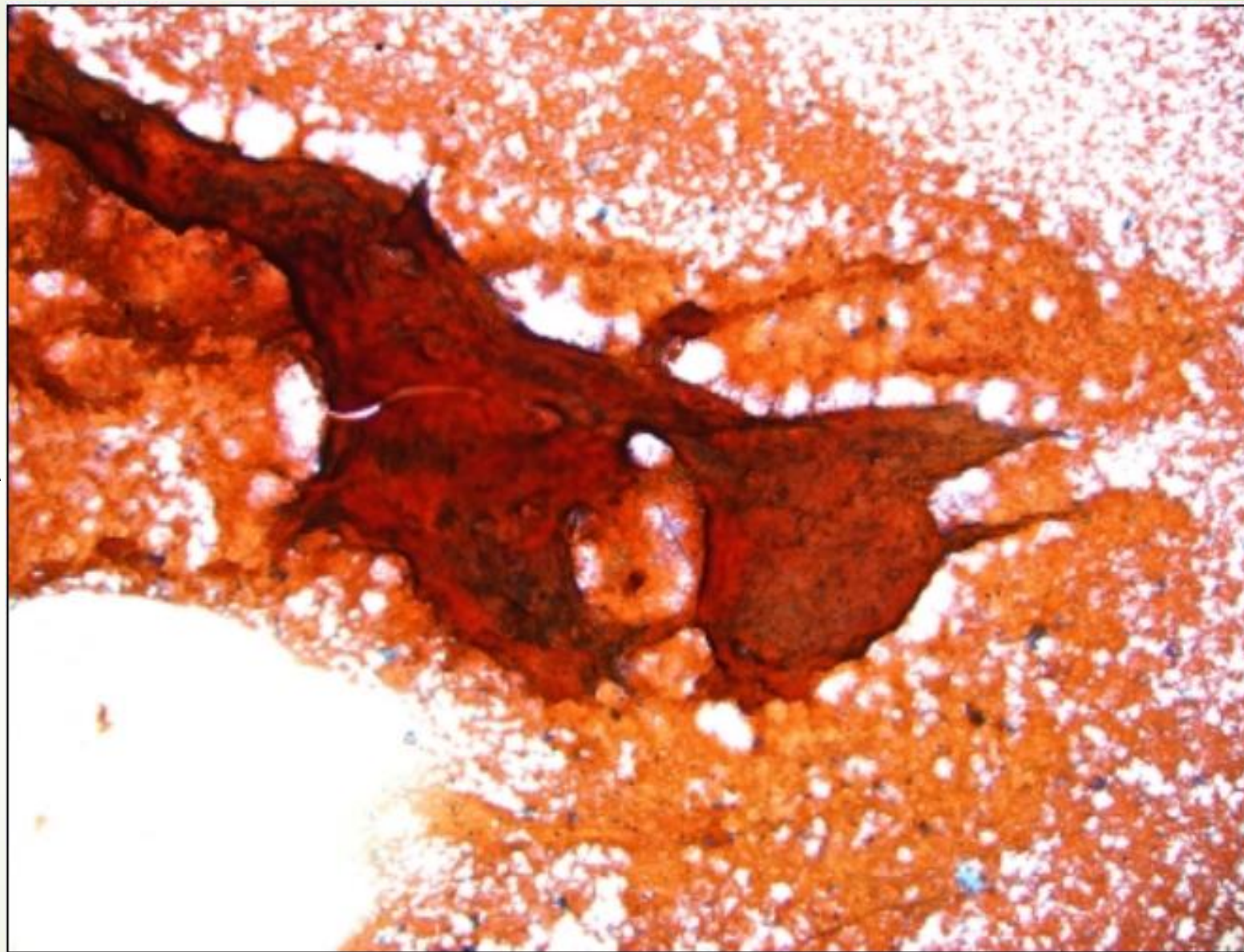
NEDIJAGNOSTIČKI UZORCI

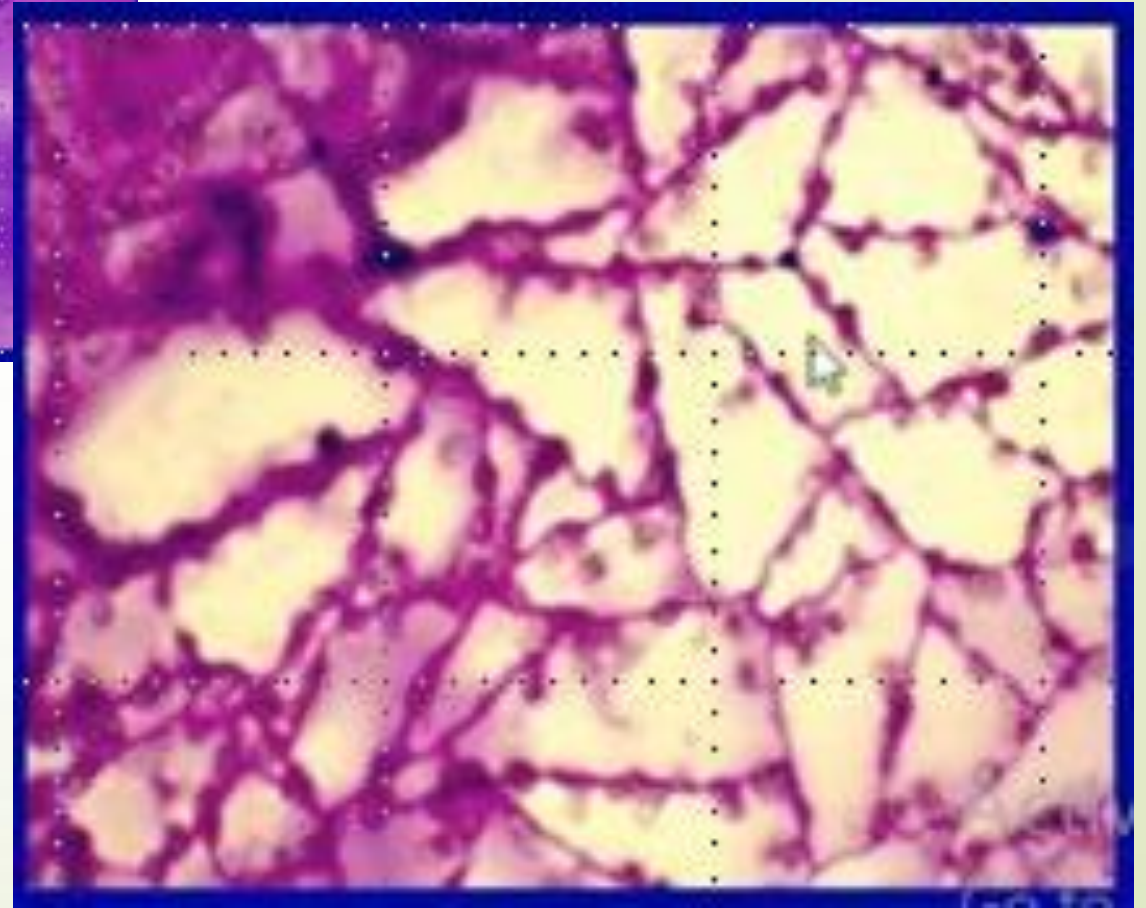
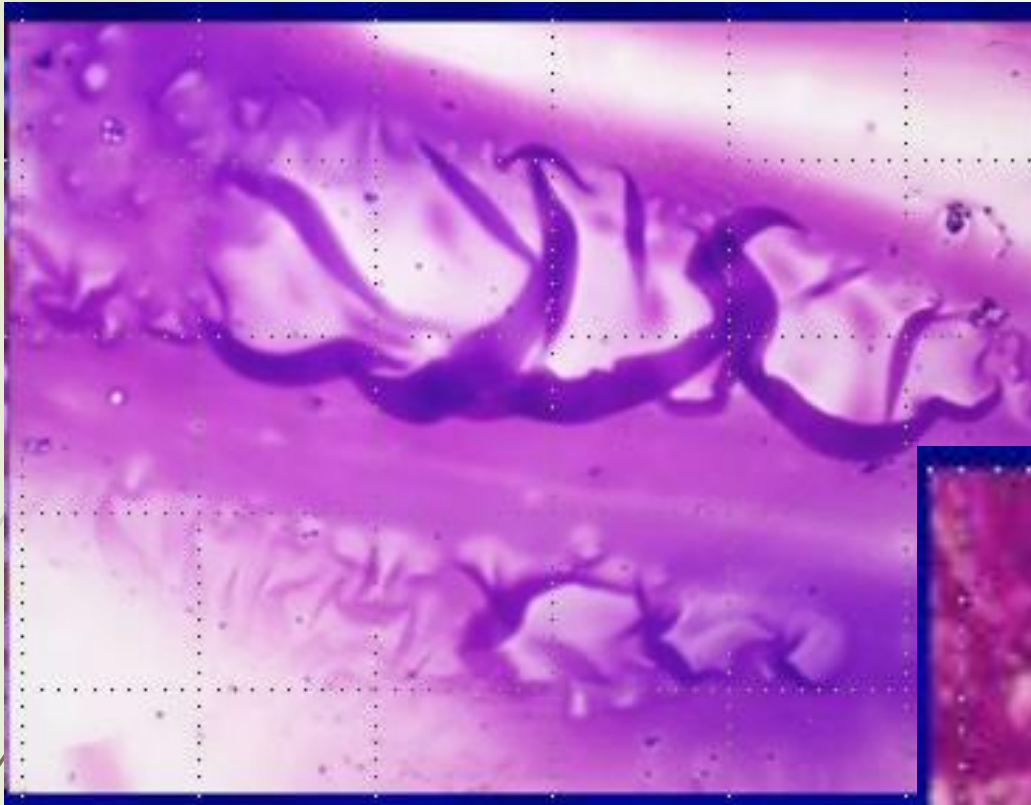
ND. Obilna krv
onemogućava
analizu
folikulskih ćelija



Krv i ugrušak

Nema tireoidnih elemenata

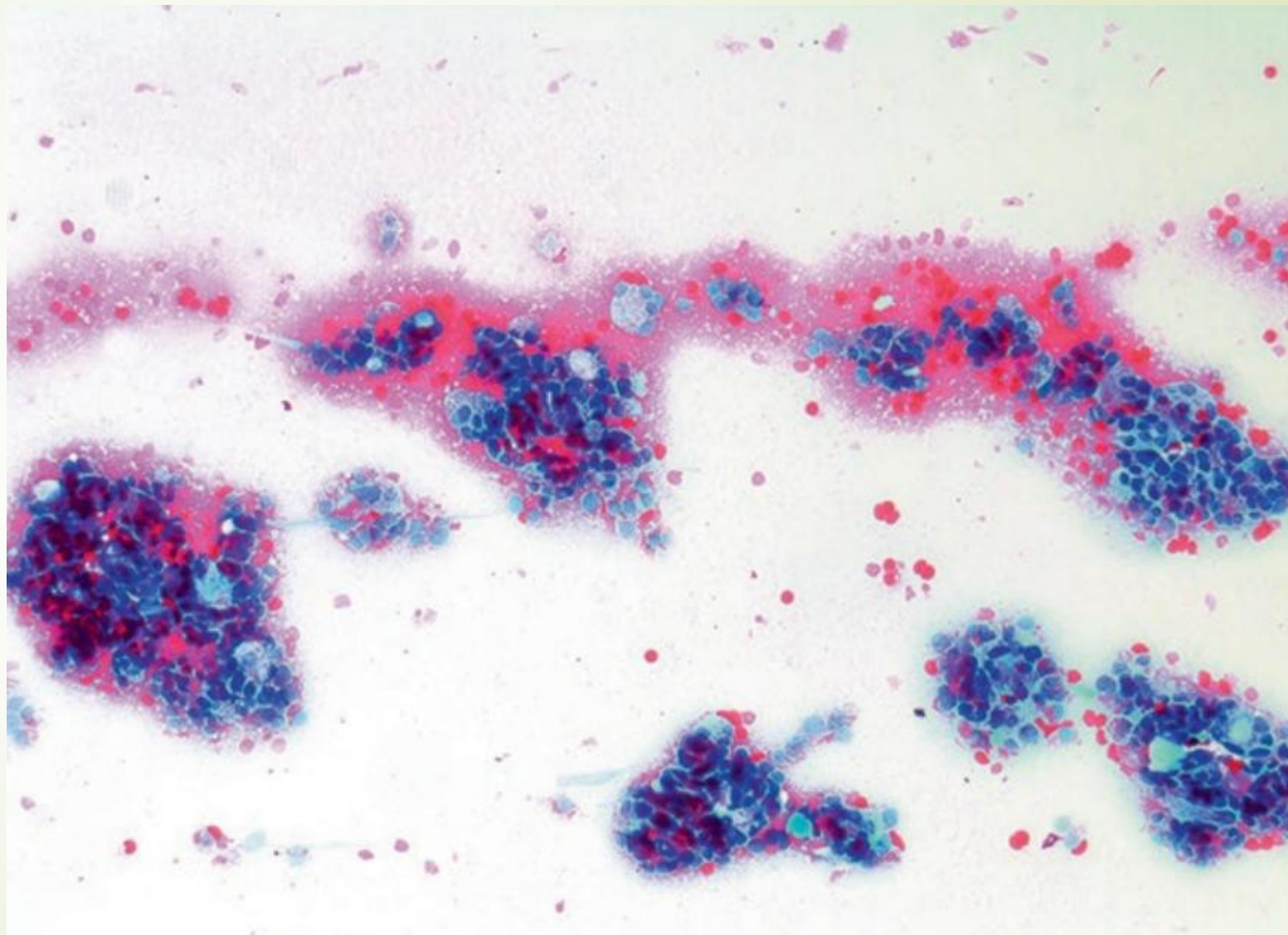




NEDIJAGNOSTIČKI PREPARATI:

**Zbog sušenja na vazduhu pre
fiksacije.**

Nejasni ćelijski detalji



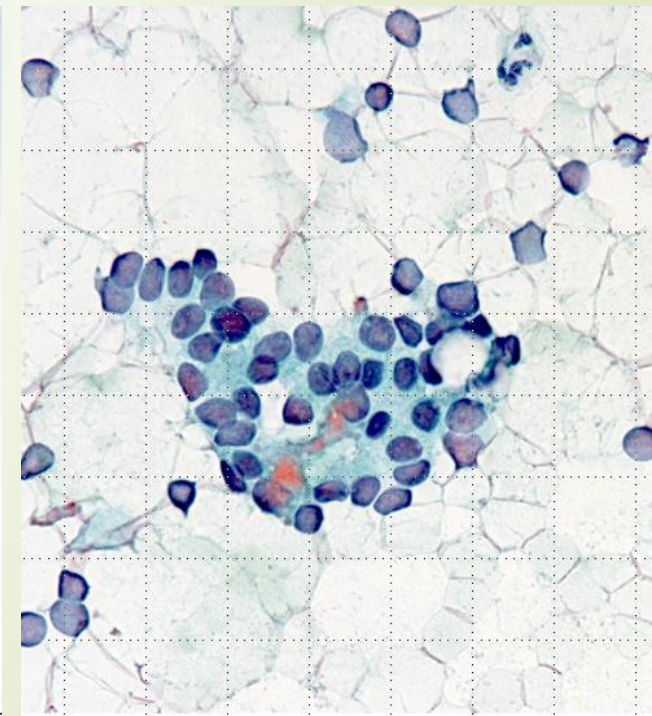
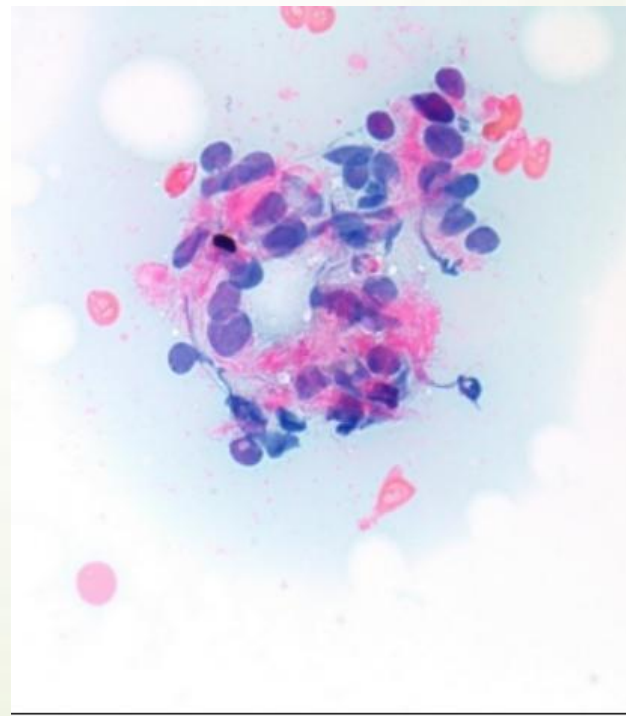
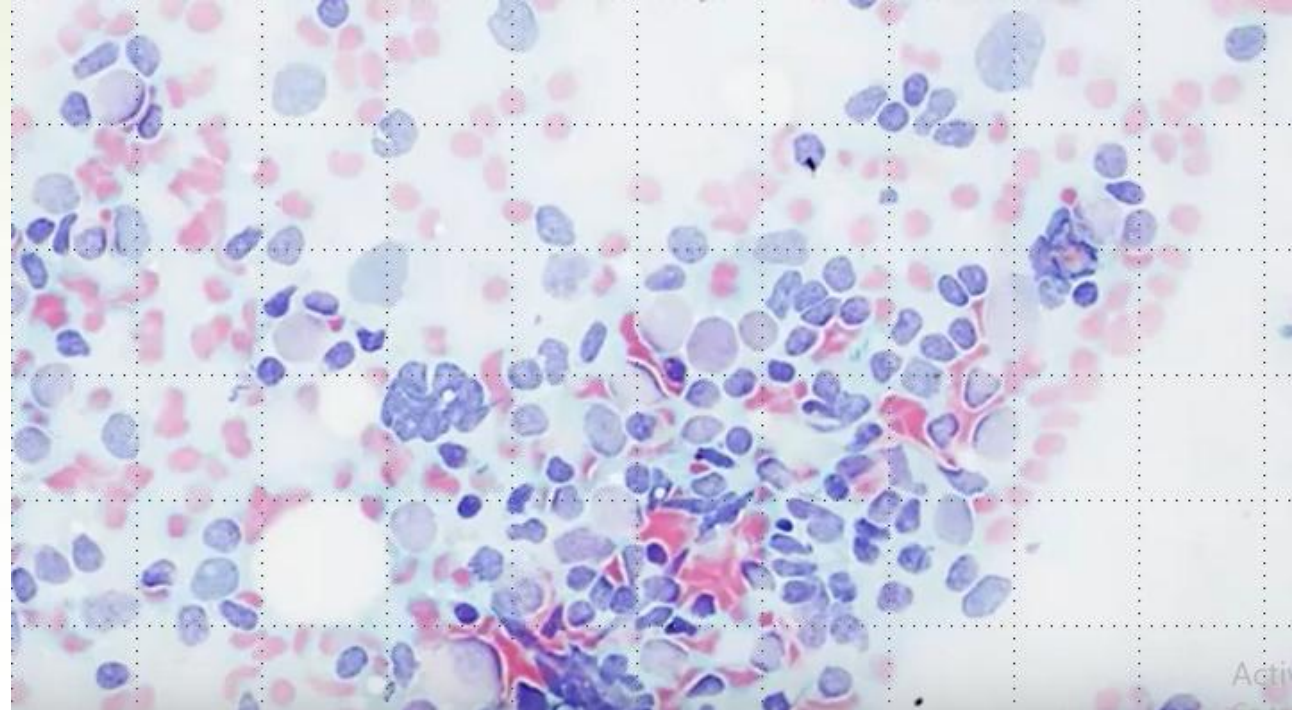
NEZADOVOLJAVAJUĆI FNAC:

➤ Presušeni preparati:

- Folikulske ćelije sa nejasnim nuklearnim karakteristikama, nabubrele ćelije

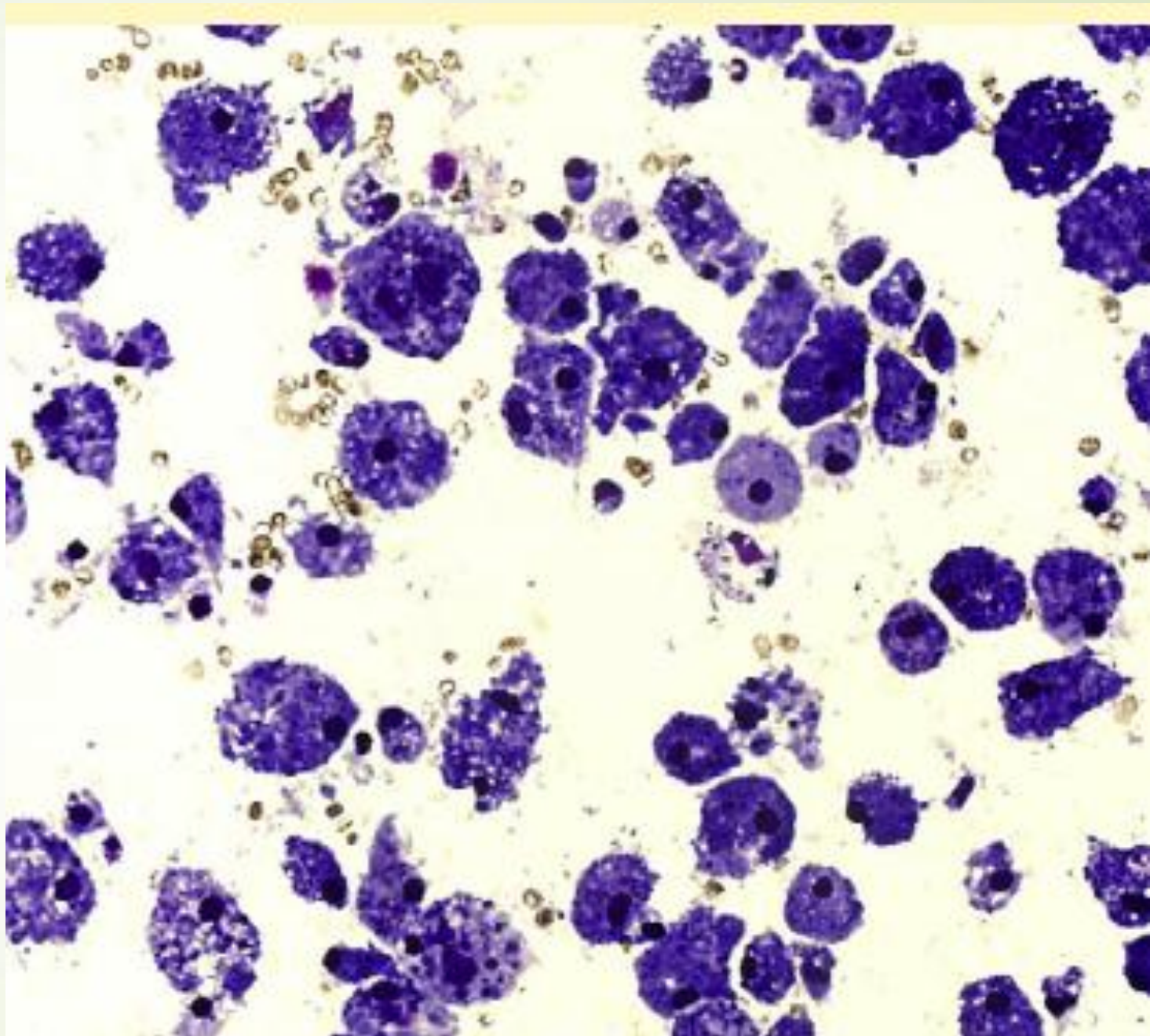
➤ Nedovoljno osušeni preparati:

- uvećanje jedara, nejasne granice, hromatin poprima groteskne karakteristike



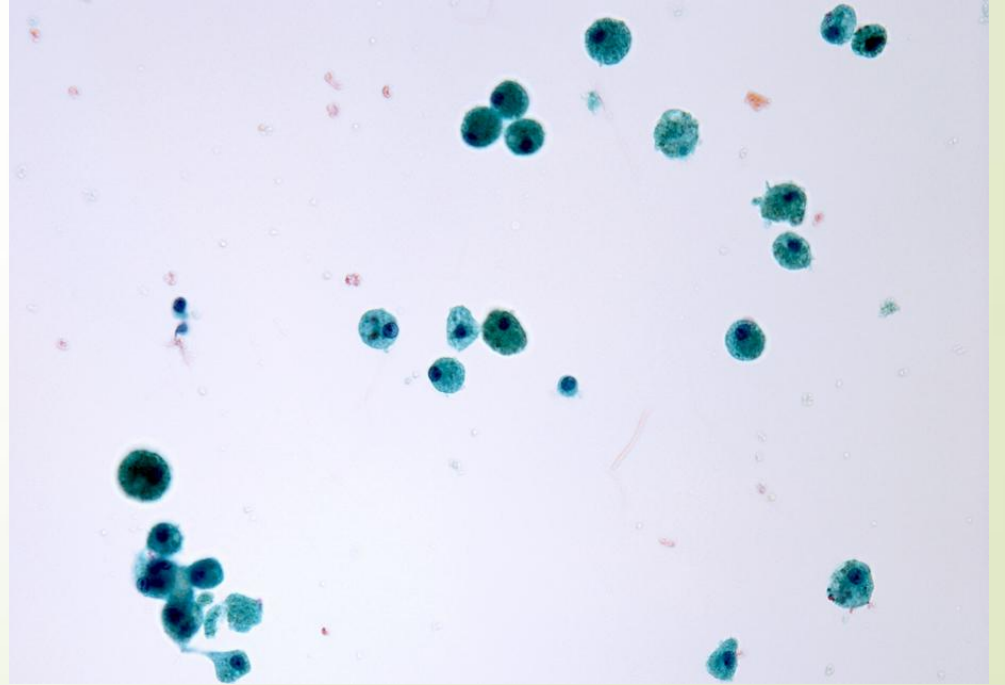
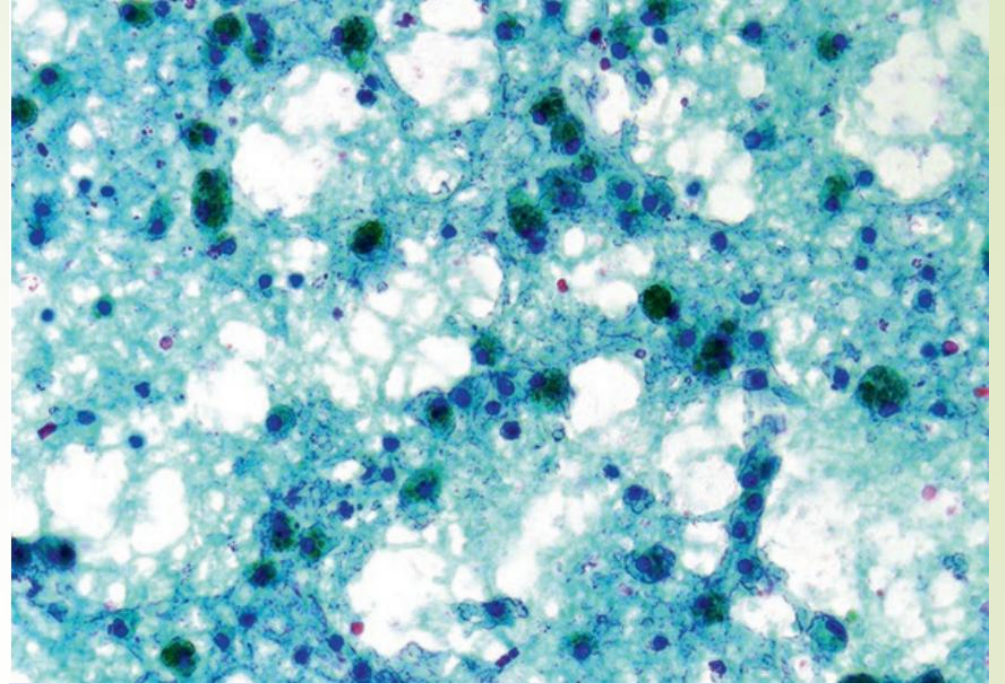
➤ Citospin preparat iz CISTIČNE TEČNOSTI

- Nema koloida
- Nema folikulskih ćelija
- Uzorak je ND
- Citološki izveštaj: "Cistična tečnost sa malim brojem ili bez folikulskih ćelija"
- Subkategorizacija ND kategorije



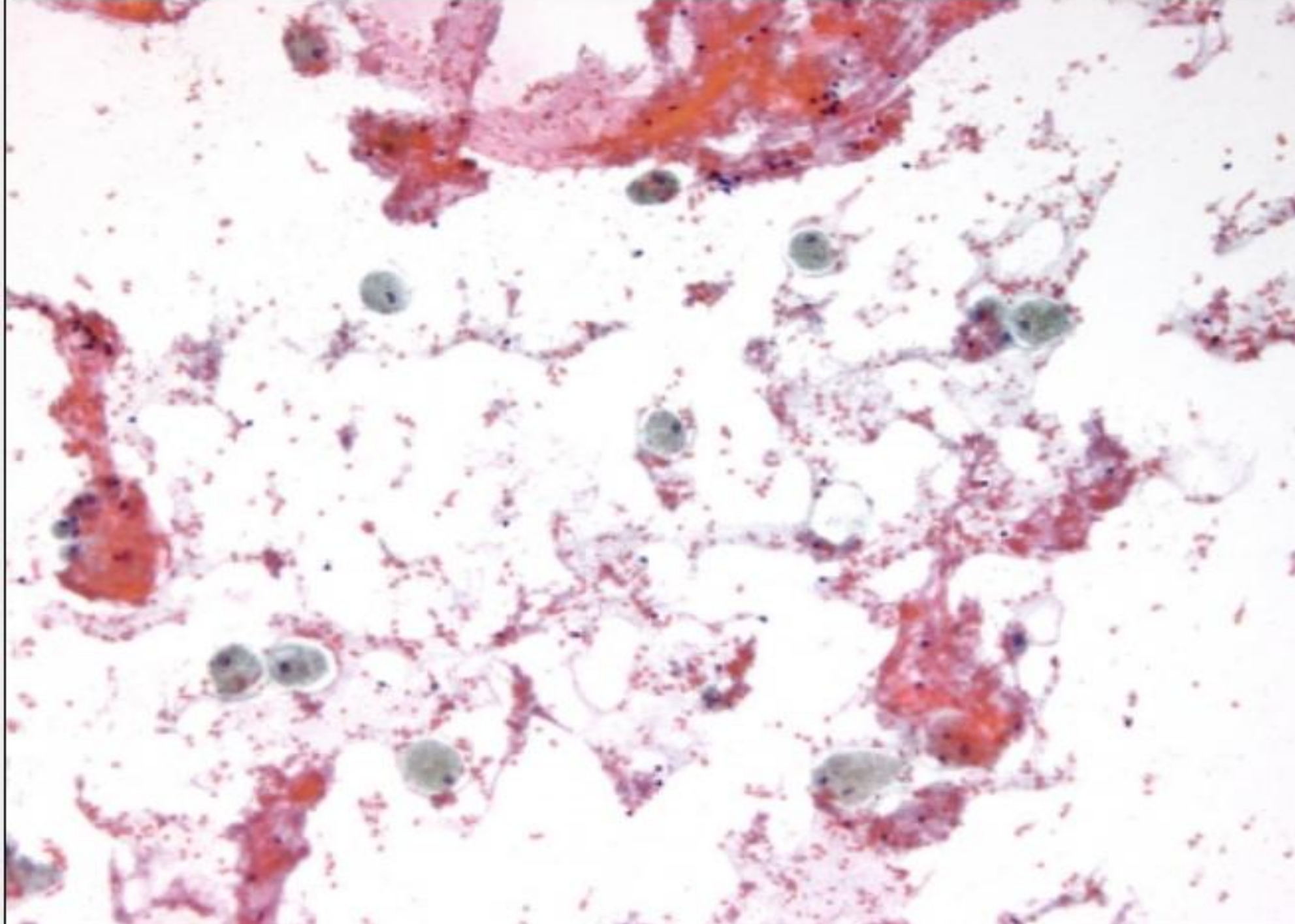
“CYSTIC FLUID ONLY”

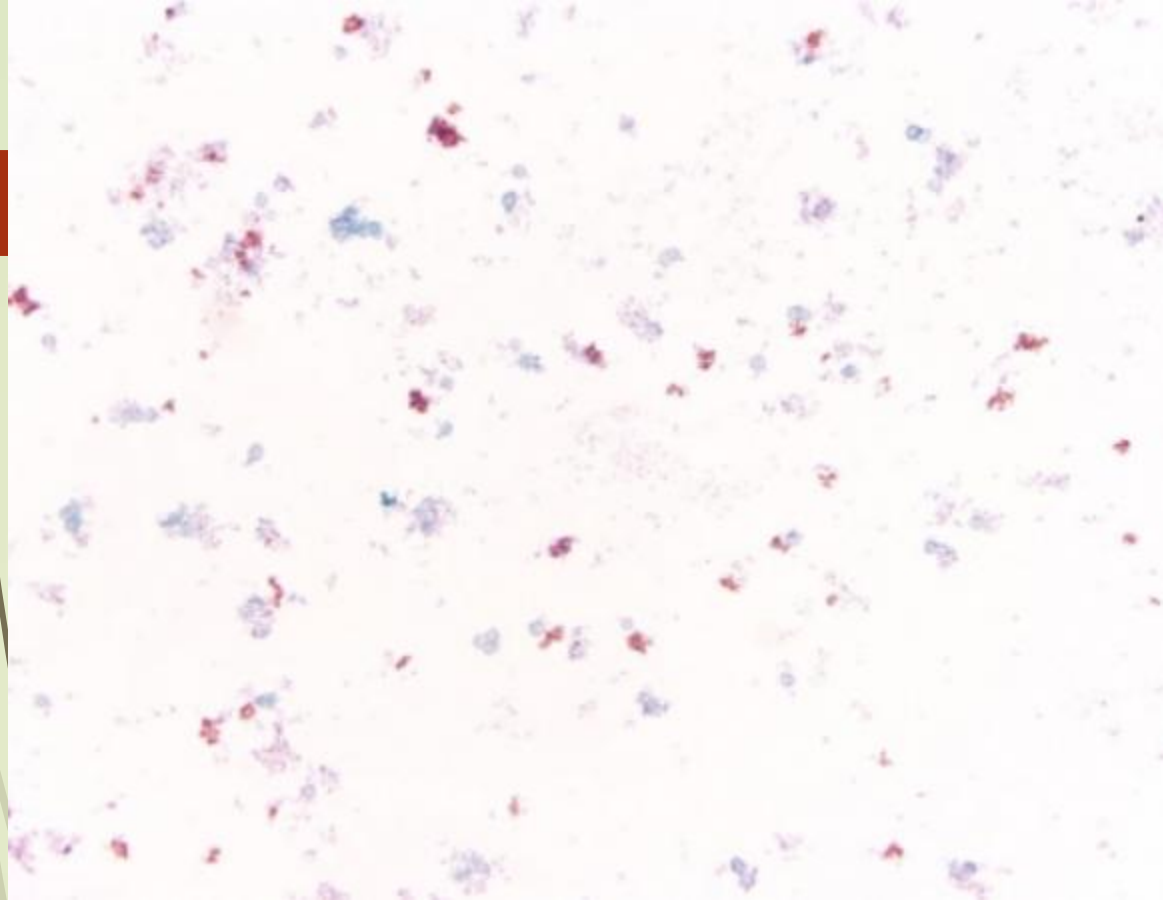
- NEDIJAGNOSTIČKI (samo cistična tečnost)
- Dif.dijagnoza:
 - Cistične promene u koloidnom nodusu
 - Cistične promene u papilarnom CA (oko 25% su cistični tumori)
- Mogu biti klinički adekvatni (uz odgovarajući klinički settings) iako se izveštavaju kao ND



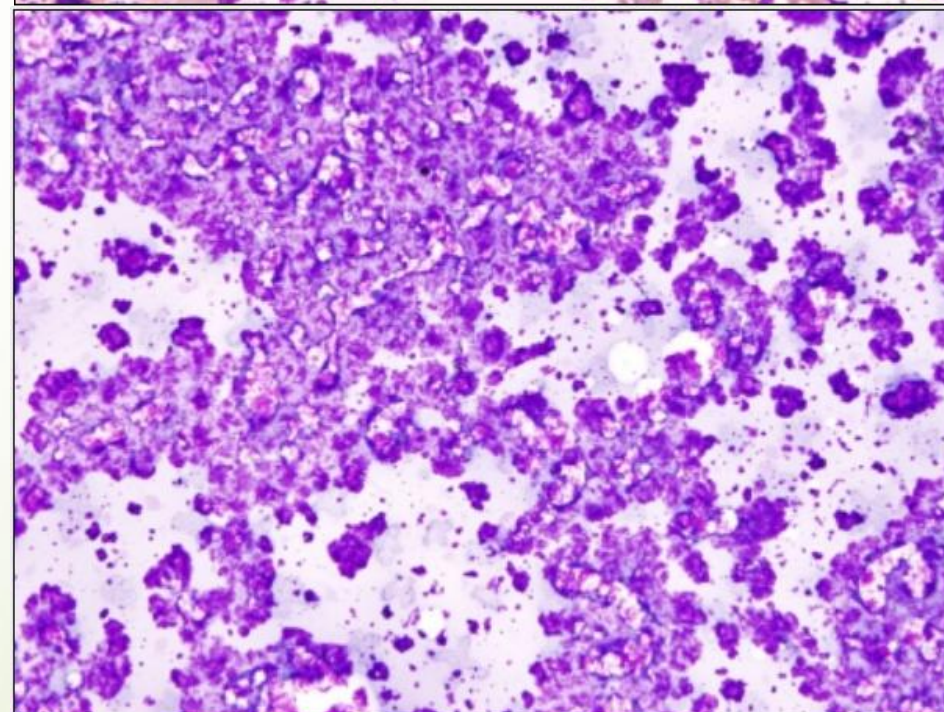
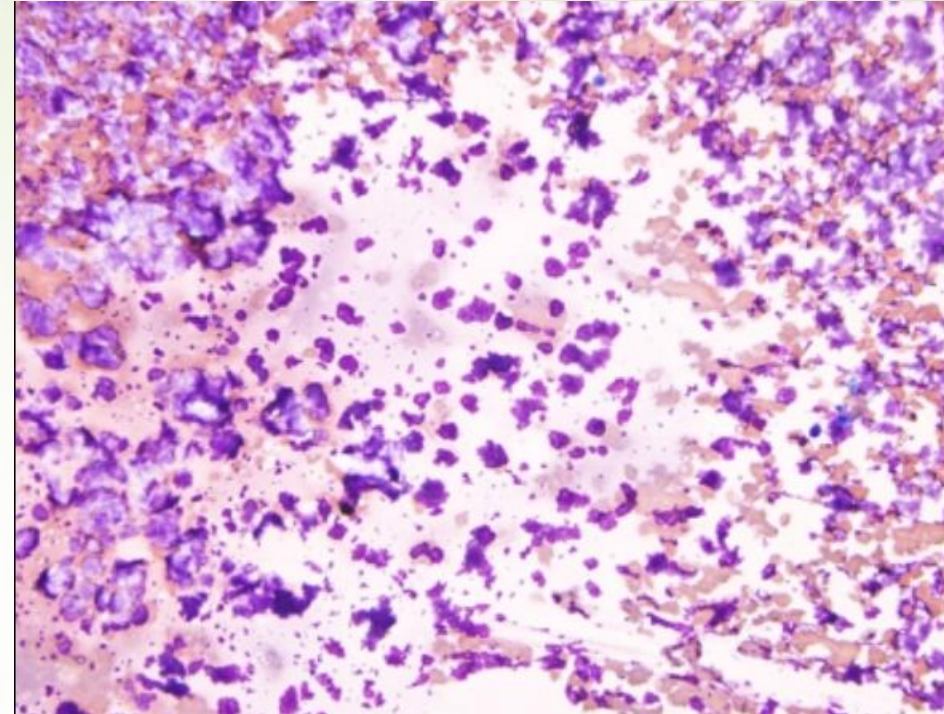
➡ Histiociti u
hemoragičnom
background-u

➡ DD- cistični
papilarni karcinom

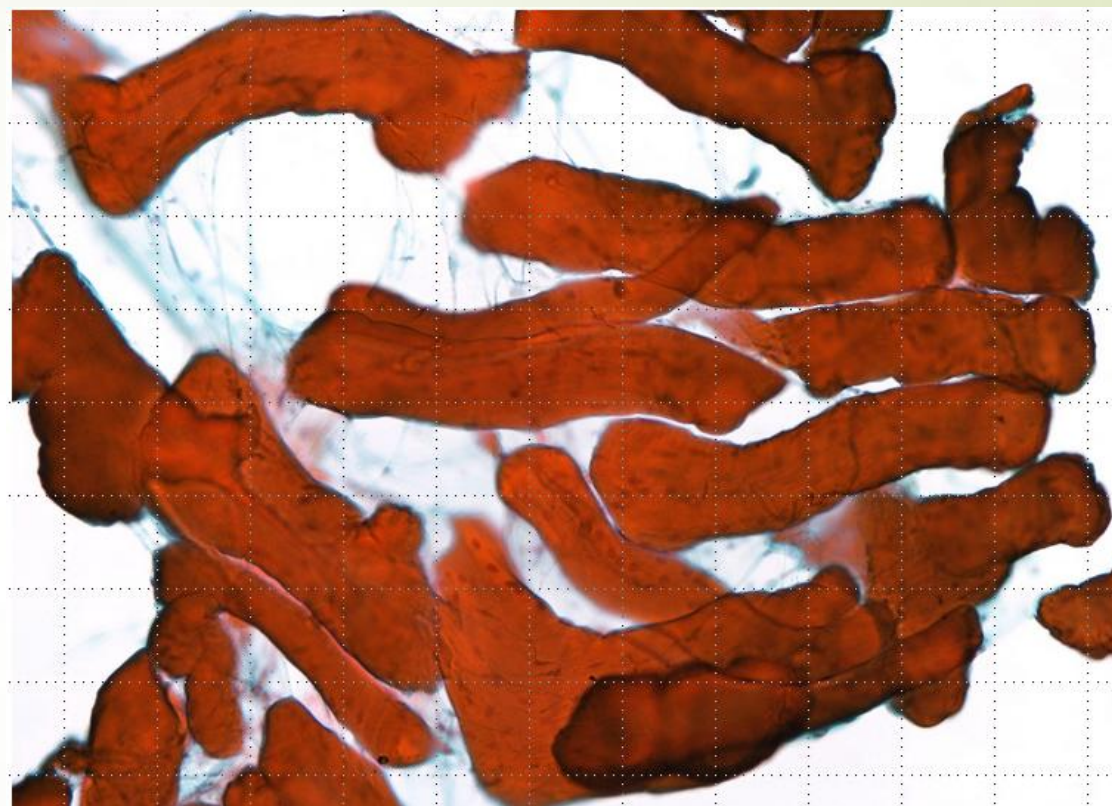
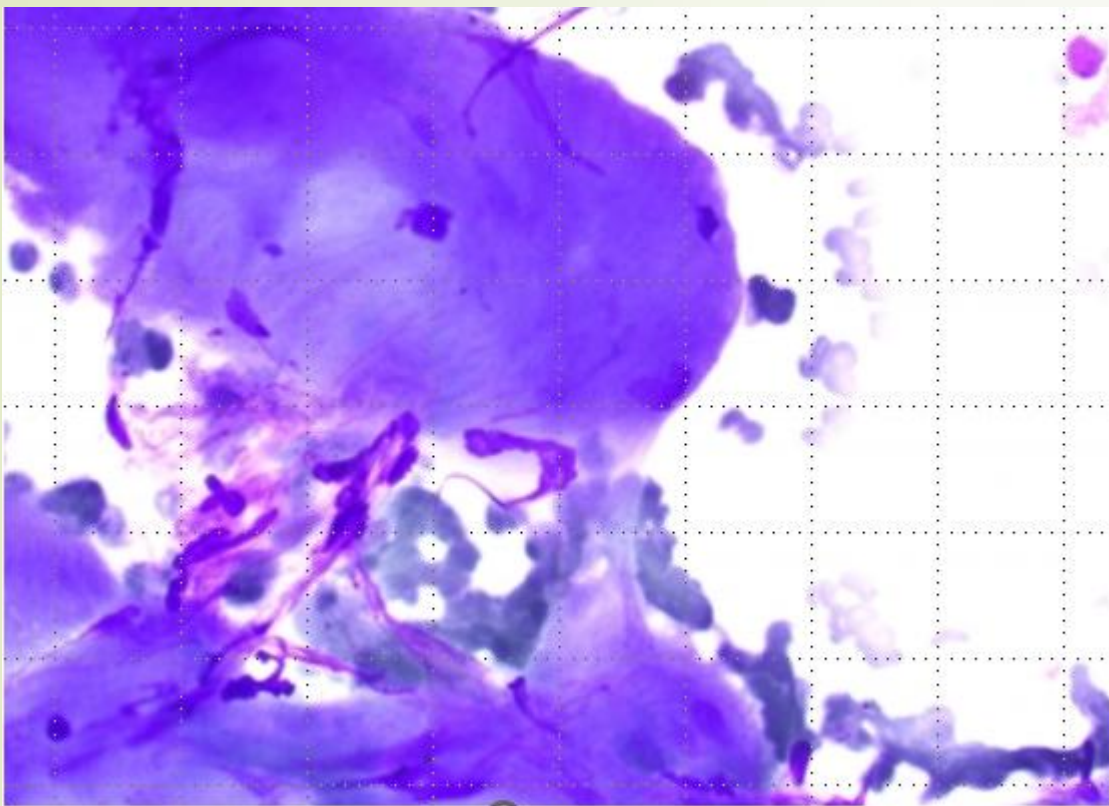




Hemoliza bez tireoidnih elemenata



Krv i precipitirana boja
Često kod Romanowsky metode

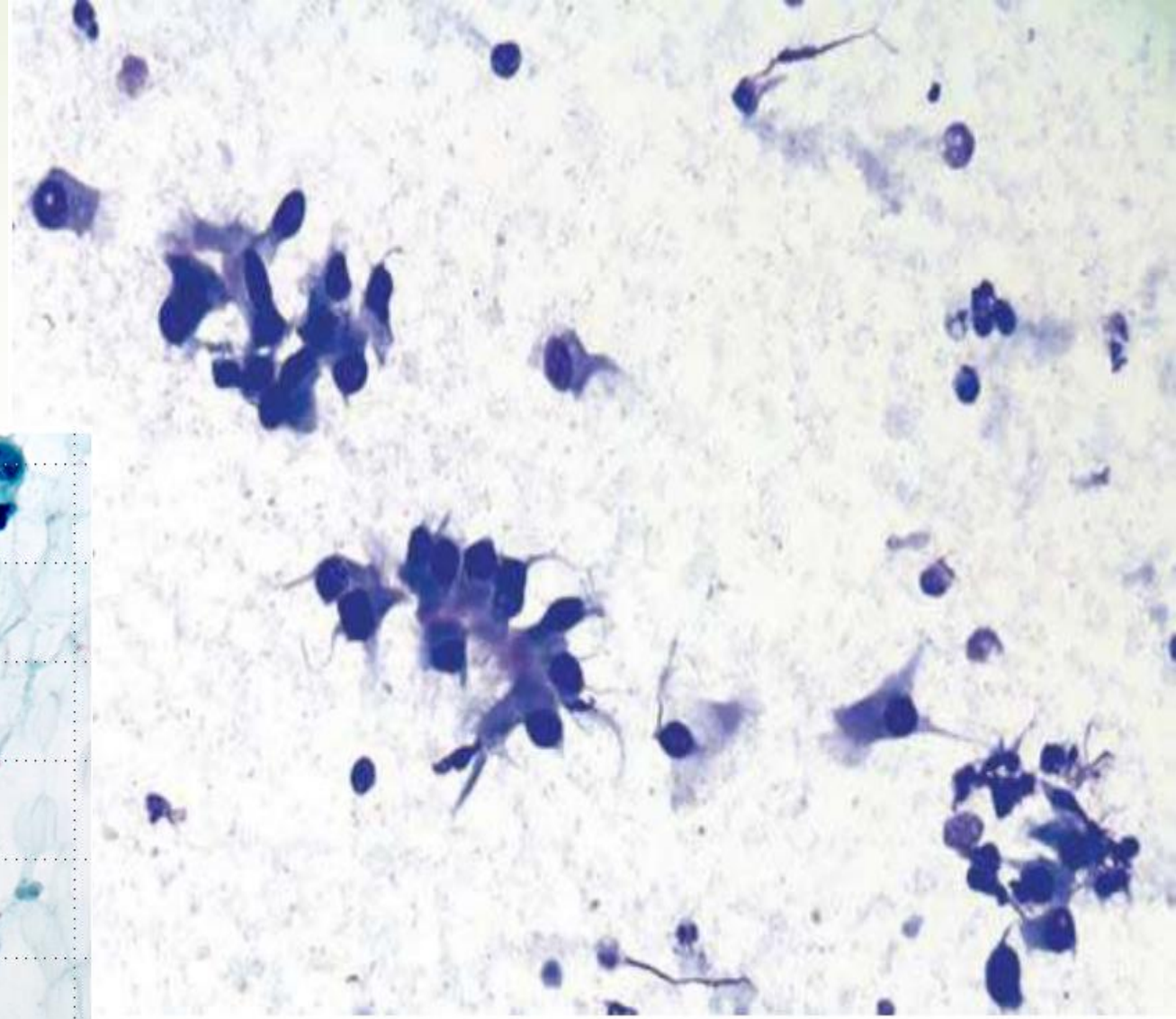


➡ Nedijagnostička FNAC.
Veliki fragmenti skeletne muskulature.

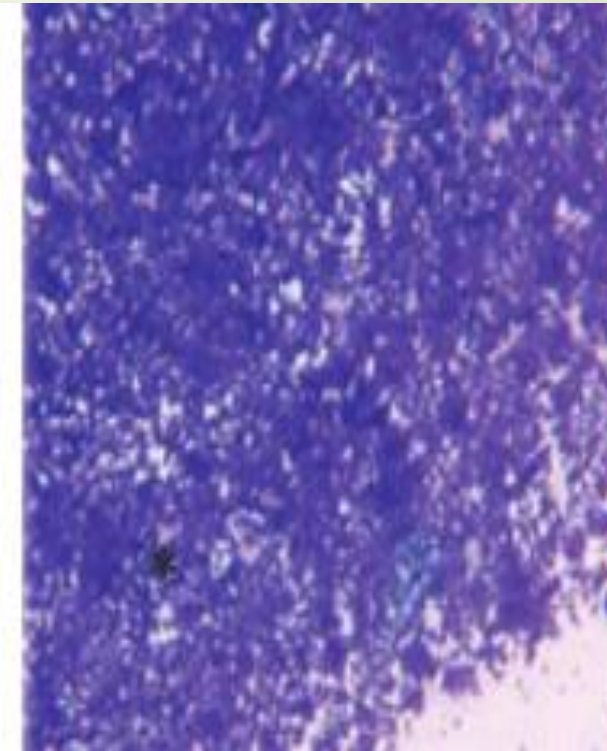
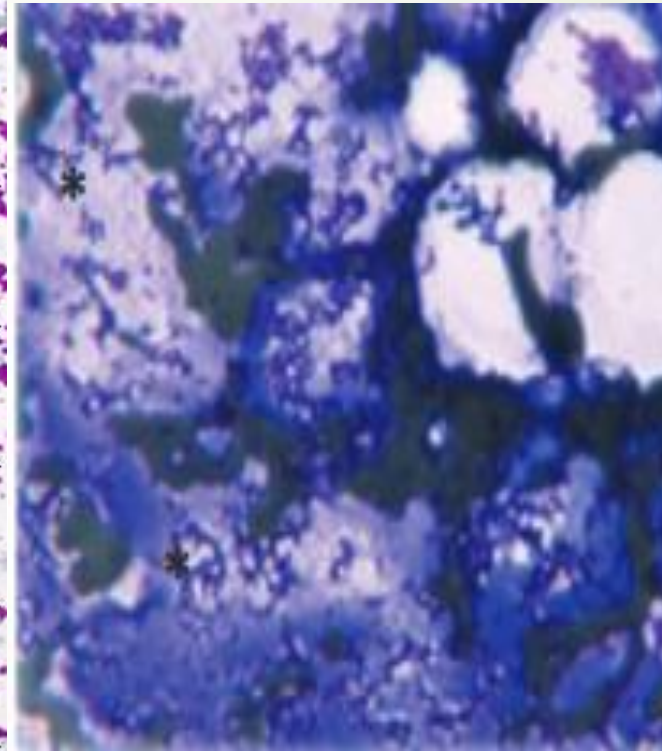
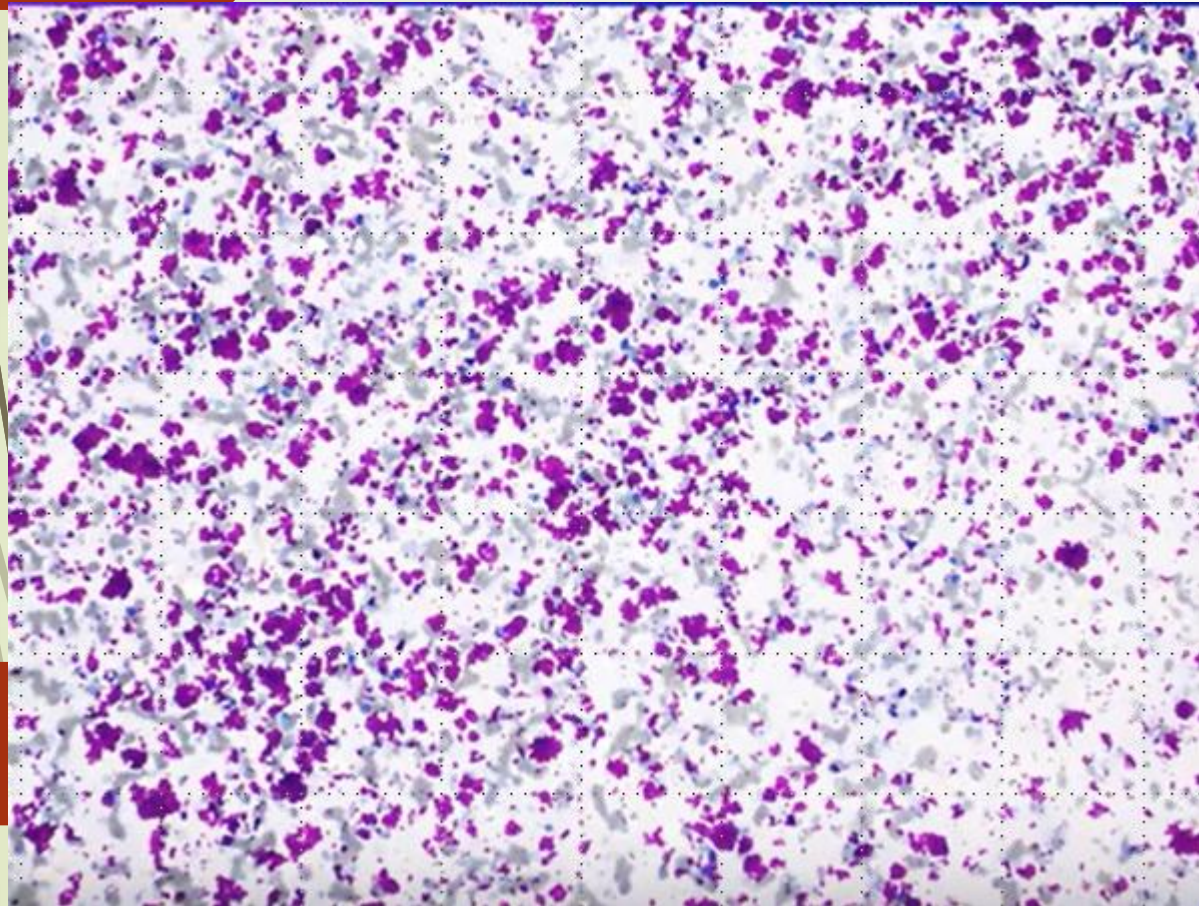
➡ Nedijagnostička FNAC

➡ Slučajna punkcija traheje (kod lezija istmusa)

Parče hrskavice



Respiratorni epitel iz traheje



GEL ZA UZ: - Prikriva ćelije ili ih potpuno istisne
- može se protumačiti kao nekroza ili kalcifikacije

- Benigne stromalne ćelije
- Odsustvo folikulskih ćelija
- Nezadovoljavajući za evaluaciju

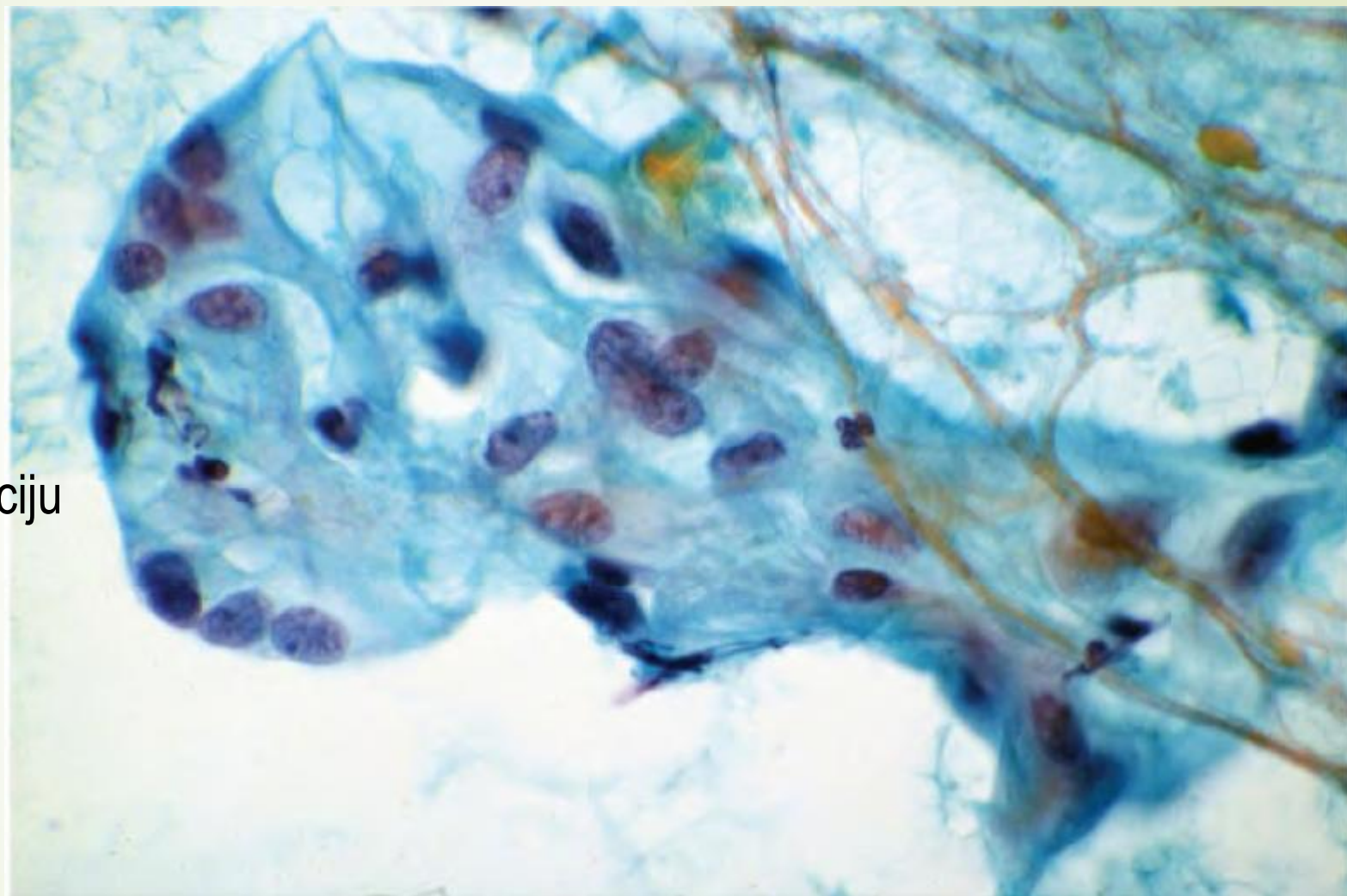


Table 1.2 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: implied risk of malignancy and recommended clinical management

Diagnostic category	Risk of malignancy (%) ROM	Usual management ^a
Nondiagnostic or Unsatisfactory	5–10 ^b	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	0–3 ^c	Clinical and sonographic follow-up
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	~10–30 ^d	Repeat FNA, molecular testing, or lobectomy
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm ^e	25–40 ^f	Molecular testing, lobectomy
Suspicious for Malignancy	50–75	Near-total thyroidectomy or lobectomy ^{g,h}
Malignant	97–99	Near-total thyroidectomy or lobectomy ^h

2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce
on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Bryan R. Haugen, M.D.¹ (Chair)*,

[A12] Nondiagnostic cytology

■ RECOMMENDATION 10

A) For a nodule with an initial nondiagnostic cytology result, FNA should be repeated with US guidance and, if available, on-site cytologic evaluation (**Strong recommendation, Moderate-quality evidence**)

E Kod potpuno cističnih čvorova sa obilnim koloidom reaspiracija nije potrebna osim kod suspektnog UZ nalaza

require close observation or surgical excision for histopathologic diagnosis (**Weak recommendation, Low-quality evidence**)

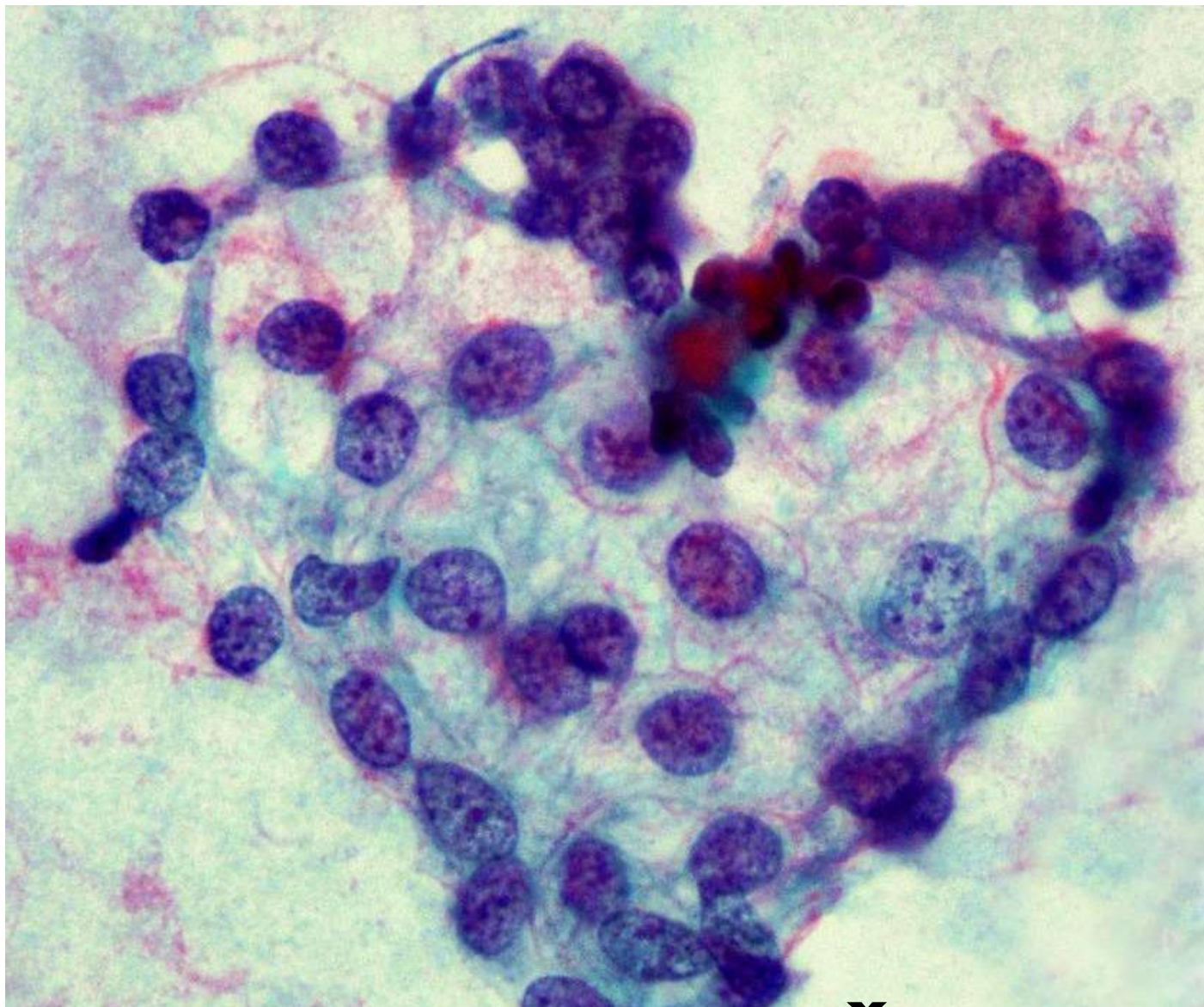
C) Surgery should be considered for histopathologic diagnosis if the cytologically nondiagnostic nodule has a high suspicion sonographic pattern, growth of the nodule (greater than 20% in two dimensions) is detected during ultrasound surveillance, or clinical risk factors for malignancy are present (**Weak recommendation, Low-quality evidence**)

Budućnost ND kategorije

- ➡ TBSRTC je fleksibilan sistem podložen promenama
- ➡ Vreme do ponavljanja FNA kod ND uzoraka može se skratiti (< 3mes)
 - Ne utiče značajno na pojavu reparatorne atipije*
- ➡ Da li je opravdana revizija kvantitativnog kriterijuma adekvatnosti?
 - Smanjenje procenta ND uzoraka-manji broj ponavljanja**
 - Ne utiče značajno na lažno negativne nalaze
 - Za sada nema konsenzusa
 - Budući izazov

*Diagn Cytopathol. 2012;40(suppl 1):E13

**Acta Cytol. 2014;58(4):330–4.



HVALA NA PAŽNJI