

Přehled dosavadních zkušeností s mezinárodní klasifikací tenkojehlové aspirační cytologie štítné žlázy Bethesda 2010

Marie Ludvíková^{1,2}, Ivana Kholová³

¹Ústav biologie LF UK Plzeň

²Ústav patologie 1. LF UK a VFN Praha

³Patologie, Fimlab Laboratoře, Univerzitní nemocnice v Tampere, Tampere, Finsko

SOUHRN

V hodnocení tenkojehlové aspirační cytologie štítné žlázy se používá 6-ti stupňová standardizovaná mezinárodní klasifikace Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC), která byla oficiálně představena v roce 2010. Pro jednotlivé kategorie této klasifikace jsou stanoveny morfologické charakteristiky, riziko malignity a je navržen další klinický postup. Na základě několikaletého používání Bethesda systému v rutinní praxi se ukazují jeho přednosti i nevýhody, které jsou v článku souhrnně představeny. Významným přínosem této klasifikace v mezinárodním měřítku je sjednocení terminologie a diagnostických kategorií a zjednodušení srovnatelnosti cytologických závěrů mezi pracovišti. Nejproblematictější se jeví kategorie zahrnující nálezy Atypie nejistého významu/Folikulární léze nejistého významu (AUS/FLUS). Jedná se o značně heterogenní skupinu, která je v rutinní praxi nadměrně využívána, ačkoliv neumožňuje jednoznačný klinický postup. Jsou diskutovány možnosti dalšího zpřesnění této i ostatních kategorií Bethesda klasifikace. Slibné je zejména použití diagnostických, prognostických a prediktivních markerů, které nejsou v Bethesda systému dosud zahrnuty. Dále jsou krátce zmíněny možnosti molekulárních přístupů a alternativních technik jako biopsie tlustou jehlou.

Klíčová slova: tenkojehlová aspirační cytologie – štítná žláza – klasifikace Bethesda 2010 - výhody - nedostatky

Up-to-date experience with the international classification system Bethesda 2010 for thyroid fine-needle aspirate: a review

SUMMARY

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC) was introduced in thyroid fine needle aspiration cytology (FNAC) in 2010. A six-tier system is generally accepted. Bethesda categories include morphologic description, risk of malignancy and follow-up suggestions in each group. The system has its advantages and disadvantages, that are discussed. The most problematic are the categories of „Atypia of undetermined significance“ or „Follicular lesion of undetermined significance“ (AUS/FLUS). The group is heterogenous and overused thus far. The possibilities of its improvement are discussed. The Bethesda system does not include any prognostic and predictive markers. However, they represent the promising direction in the improved version of the BSRTC. Novel molecular methods and alternative techniques such as core needle biopsy are briefly discussed.

Keywords: fine needle aspiration cytology – thyroid gland – Bethesda classification 2010 – benefits - shortcomings

Cesk Patol 2014; 50(3): 155-160

Tenkojehlová aspirační cytologie (FNAC) se postupně stala od poloviny minulého století významnou předoperační metodou v klinicko-patologické diagnostice lézí štítné žlázy. Jako každá diagnostická metoda má také FNAC své přednosti a úskalí, jejichž znalost vede ke správnému indikování tohoto vyšetření v klinické praxi. Interpretace FNAC ve štítné žláze je obtížná, s četnými limitacemi procedurálního i diagnostického charakteru, a musí být vždy založena na vzájemné kombinaci cytologického a klinického obrazu a ultrazvukového vyšetření. Navíc dlouhou dobu neexistovala jednotná mezinárodní terminologie.

✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Marie Ludvíková, Ph.D.

Ústav biologie LF UK Plzeň

Karlovarská 48

323 01 Plzeň

Tel: +420 377 593 270

e-mail: ludvikova.m@email.cz; Marie.Ludvikova@lfp.cuni.cz

VÝCHODISKA PRO ZAVEDENÍ JEDNOTNÉ MEZINÁRODNÍ KLASIFIKACE FNAC VE ŠTÍTNÉ ŽLÁZE

Největší úskalí při hodnocení materiálu z tenkojehlové aspirace štítné žlázy představují od zavedení této metody do klinické praxe zejména tyreoidální uzly folikulárního charakteru zahrnující nenádorové i nádorové (benigní i maligní) léze. Jsou nejčastější příčinou falešně negativních výsledků FNAC ve štítné žláze. Tyto afekce byly v FNAC nálezech popisovány neurčitými termíny jako „folikulární léze“, „folikulární neoplazie“ nebo „proliferující mikrofolikulární léze“ a spadaly do indeterminované kategorie nálezů, v níž výskyt malignity dosahoval až 40 % (1). Uvedená terminologie odrážela známou skutečnost, že diferenciální diagnóza mezi folikulárním adenomem a minimálně invazivním folikulárním karcinomem štítné žlázy je založena pouze na histologickém průkazu kapsuloinvaze a/ nebo angioinvaze a nemůže být tudíž stanovena na cytologické úrovni (2).

Dříve používaná diagnostická schémata a terminologie v tyreoidální cytologické diagnostice byly nejednotné jak na národní, tak i na mezinárodní úrovni. Cytopatologové u nás hodnotili FNAC štítné žlázy většinou dle 4-stupňové klasifikace, která za-

Tabulka 1. Porovnání systémů hodnocení tenkojehlové aspirační cytologie štítné žlázy.

National Cancer Institute (Bethesda System) (10)	Royal College of Pathologists (11)	Italian Society of Pathology and Cytopathology – Italian Section of the International Academy of Pathology (12)	Papanicolaou Society (6)	American Thyroid Association (7)	American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi (13)
Diagnostické kategorie					
Nediagnostický nebo Neuspokojivý	Thy 1- Nediagnostický pro cytologickou diagnózu	Tir1 - Nediagnostický	Neadekvátní	Neadekvátní	Nediagnostický nebo suspektní na ultrazvuku
Benigní	Thy 2 – Nenádorový	Tir2 – Negativní pro maligní buňky	Benigní	Benigní	Benigní
Atypie nejasného významu/ Folikulární léze nejasného významu	Thy 3 – Možná nádorová atypie/ nediagnostický (Thy3a)	Tir3 – Indeterminovaný (folikulární proliferace)	Přítomnost atypických buněk	Indeterminovaný/ suspektní z malignity	Folikulární neoplazie
Folikulární neoplazie nebo Suspekce na folikulární neoplazii	Možná folikulární neoplazie (Thy3f)				
Suspekce z malignity	Thy 4 – Suspekce z malignity	Tir4 – Suspekce z malignity	Suspektní	Indeterminovaný/ suspektní karcinom	Maligní nebo suspektní
Maligní	Thy 5 – Maligní	Tir5 - Malignita	Maligní	Maligní	

hrnovala diagnostické kategorie: *neadekvátní, suspektní* (nejistý, indeterminovaný) z hlediska neoplazie/malignity, *benigní* a *maligní* (1). Na jiných pracovištích se naopak osvědčil 5-ti stupňový systém rozlišující indeterminovanou a suspektní kategorii (3,4). Roztříštěnost klasifikačního systému FNAC ztěžovala reprodukovatelnost, vzájemné porozumění a porovnání nálezů, a proto postupně sílily snahy o standardizaci hodnocení (5). Některé odborné společnosti zaměřené na cytopatologii (např. Papanicolaou Society of Cytopathology; the American Thyroid Association) přistoupily ke stanovení a zveřejnění doporučení pro hodnocení tenkojehlové aspirační cytologie štítné žlázy, avšak žádný z těchto systémů nebyl v širším měřítku akceptován (6,7).

V říjnu roku 2007 uspořádal National Cancer Institute v Bethesda (Maryland, USA) interdisciplinární konferenci zaměřenou na tenkojehlovou aspirační cytologii štítné žlázy. Konferenci předcházelo online diskusní fórum. Hlavní náplní konference byla rozprava o problémech tyreoidální cytodiagnostiky s cílem nalézt shodu v terminologii a morfologických kritériích FNAC a usnadnit tak interpretaci cytologických diagnostických závěrů nejen mezi jednotlivými laboratořemi, ale též mezi cytopatologií a kliniky. Cílem nové klasifikace cytologických nálezů bylo rovněž snížit počet operací z důvodů benigních lézí. Závěry této konference byly následně široce diskutovány odbornou veřejností a publikovány (8). Na evropské úrovni se první diskuze odehrála na 35. Evropském cytologickém kongresu v Lisabonu v roce 2009, kde se jen část členů pracovní skupiny přiklápěla k názoru na kompletní převzetí Bethesda klasifikace, jiní preferovali pouze provedení korelace mezi navrhovaným systémem hodnocení a lokálně používanou terminologií nebo národními klasifikacemi (9). Bylo zde konstatováno, že v Evropě s výjimkou Velké Británie a Itálie chybí standardizované národní terminologie. Přehled vybraných klasifikací je uveden v tabulce (tab. 1) (6,7,10-13).

Výsledkem snah o unifikaci cytologických nálezů se stal šestistupňový mezinárodní standardizovaný systém „Bethesda

System for Reporting Thyroid Cytopathology“ (BSRTC), který je mezi cytology známý jako Bethesda (klasifikace) 2010. Kategorie systému s přesným vymezením zařazovaných lézí a s komentáři byly postupně představeny cytologům i klinikům a publikovány jak knižně, tak formou vědeckých článků na mezinárodní i národní úrovni (10,14-16).

CHARAKTERISTIKA BETHESDA KLASIFIKACE 2010

BSRTC představuje novou kategorizaci cytologických nálezů, která zahrnuje celkem 6 diagnostických kategorií uvedených v tab. 2. Z klinického hlediska je důležité, že nová klasifikace vychází z pravděpodobnostního přístupu a pro jednotlivé kategorie uvádí rizika malignity a zároveň doporučuje algoritmy dalšího postupu v péči o pacienta s onemocněním štítné žlázy (tab. 2). Významnou novinkou BSRTC bylo rozčlenění původně u nás užívané „indeterminované kategorie“ do 3 skupin (AUS/FLUS; SFN/FN; suspektní z malignity), které se liší v cytomorfologii, v riziku malignity a v doporučení pro další klinický postup. Dále byla nově vytyčena kritéria pro adekvátní vzorek, který musí obsahovat nejméně 6 skupin dobře identifikovatelných folikulárních buněk, přičemž každá skupina se skládá minimálně z 10 buněk. Znamená to tedy, že došlo ke zpřísnění kritérií (dříve požadavek na minimálně 5 skupin po 5 folikulárních buňkách). Výjimkou, kdy není vyžadován minimální počet folikulárních buněk ve vzorku, je přítomnost atypických folikulárních buněk, přítomnost převahy koloidu a zánětlivých buněk (8,10,14).

BSRTC nebyla zvláště v Evropě přijata bez výhrad ve všech zemích a všemi pracovišti. Jedním z důvodů k váhavému přijetí nové nomenklatury v některých evropských zemích je začlenění poněkud striktních amerických medicínských a legislativních požadavků do klasifikačních kritérií, což se projevilo např. v požadavcích na reprezentativnost vzorku. Používání Bethesda 2010 je nadále předmětem diskuze na evropských i amerických cytologických kongresech. Na 36. Evropském cytologickém kon-

gresu v Istanbulu (září 2011) byla BSRTC věnována plenární sekce. V jejích závěrech se konstatovalo, že v Evropě nadále existuje nejednotnost v systému diagnostických kategorií od plného přijetí systému Bethesda ve Francii, Řecku, Portugalsku, Turecku a Finsku až po její kompletní odmítnutí (17-19). Dosud používané 5-ti stupňové národní systémy klasifikace cytologií ve štítné žláze (Thy1-5; Tir 1-5) ve Velké Británii a Itálii jsou postupně vylepšovány (tab. 1). Ve Velké Británii nedávno doporučili rozdělení indeterminované kategorie (Thy3) na podkategorie Thy3a (atypické léze) a Thy3b (folikulární proliferace), což by mělo zlepšit další výběr pacientů k chirurgické intervenci (11,20). V Itálii se podobná úprava právě připravuje (12,21).

Na 37. Evropském cytologickém kongresu v Cavtatě v roce 2012 byl zorganizován vědeckou sekci EFCS (European Federation of Cytology Societies) workshop, kde přední evropští experti diagnostikovali vybrané případy. Výsledky workshopu byly prezentovány na následné sekci a vyvolaly širokou diskuzi, která ukázala, že nejen cytologická, ale také bioptická diagnostika lézí štítné žlázy má svá úskalí. Na kongresu International Academy of Cytology v květnu 2013 v Paříži byla plenární sekce věnována personalizaci medicíny v diagnostice a léčbě nádorů štítné žlázy. Bethesda systém byl tématem ranní sekce Meet the Expert, která ukázala na postupné přijetí tohoto systému širokou odbornou veřejností.

PŘEDNOSTI A NEDOSTATKY BSRTC VYPLÝVAJÍCÍ Z KLINICKÉ PRAXE

Bethesda klasifikace jako nová standardizovaná nomenklatura tyreoidální cytopatologie je implementována do rutinní praxe od roku 2010, avšak některá především zahraniční pracoviště mají delší než pětileté zkušenosti s užíváním systému (22-25). Praxe potvrdila přednosti a odhalila nedostatky hodnotících schémat.

Přednosti BSRTC je zejména vytvoření *robustních diagnostických kritérií se sjednocenou terminologií a stanovením jednotného algoritmu klinického postupu*. Bethesda klasifikace 2010 významně přispěla ke zlepšení reprodukovatelnosti cytopatologických nálezů a jejich výpovědní hodnoty pro kliniky, což vedlo ke snížení počtu operací štítné žlázy (26). Účinnost tohoto systému klasifikace potvrdila i meta-analytická studie, která zkoumala vztah BSRTC a klinického přístupu a rizika malignity po zavedení standardizovaného hodnocení a která ukázala, že problémy přetrvávají pouze v kategorii AUS/FLUS (vysoký počet nedagnostických případů, vysoká variabilita rizika malignity) (27). V neposlední řadě BSRTC *usnadnila srovnávání výsledků v oblasti tyreoidální cytopatologie v národním i v mezinárodním měřítku*. *Vymezení folikulárních lézí je však bezesporu nejlepším rysem nového systému*.

Nedostatkem BSRTC je zejména *značná intra- a interpersonální variabilita*. Čtyři experti ve studii 107 případů dosáhli shody pou-

ze v 72 případech (67,3 %). Nejvíce rozdílů bylo v kategorii AUS/FLUS, kde z původních 9 případů pouze 2 byly takto diagnostikovány ostatními panelisty. Konsenzus pro maligní léze byl 80 % a pro benigní kategorii 73 % (18). V jiné studii byl zjištěn intrapersonální nesouhlas mezi AUS/FLUS a folikulární neoplazii a lézemi suspektními z malignity a maligními, interpersonální nesouhlas byl prokázán mezi AUS/FLUS a suspektními lézemi. Na základě výsledků autoři navrhli sloučení kategorií „AUS/FLUS“ a „folikulární neoplazie“ a kategorií „suspektní z malignity“ a „maligní“ (28).

Dalším předmětem kritiky systému Bethesda 2010 jsou *kritéria pro reprezentativnost vzorku, kdy striktní požadavky výrazně zvyšují počet reaspirací*. Problémem zůstávají cystické papilární karcinomy, které by při diagnostické kategorii cista zůstaly nedagnostikovány. Papilární karcinom (PTC) může být v BSRTC zařazen do 5 kategorií v závislosti na reprezentativnosti vzorku. Vzorek z cystické léze bez přítomnosti epitelii odpovídá kategorii „ND“. Suboptimálně aspirované nádory jsou zařazovány do skupiny AUS/FLUS. Reprezentativní vzorky pak spadají do kategorií „suspektní z malignity“ či „malignita“ (29). Folikulární varianta papilárního karcinomu je pak navíc mnohdy diagnostikována v kategorii „folikulární neoplazie“ (FN) (30).

Navrhovaná opatření k překonání výše uvedených nedostatků kladou důraz zejména na kontinuální vzdělávání, využívání reprezentativního edukačního materiálu a cytohistologických korelací a na zvyšování praktických zkušeností a dovedností při odběru materiálu a manipulaci s ním (31,32).

Kategorie AUS/FLUS je nejvíce spornou a diskutovanou skupinou v nové mezinárodní klasifikaci. Je to jedna z indeterminovaných diagnostických kategorií BSRTC, která byla vymezena pro případy, které nemohou být interpretovány jako benigní pro přítomnost zvláštních cytologických a architektonických atypií a které zároveň nespĺňují jednoznačná kritéria pro kategorie FN/SFN a SM. Je to značně heterogenní skupina na jedné straně zahrnující benigní léze s hraniční celularitou, na druhé straně skutečné atypie ze suboptimálně punktované malignity, což ovlivňuje výsledné riziko malignity a znesnadňuje klinický postup. Objevují se proto *návrhy na modifikaci kategorie AUS/FLUS na základě subklasifikace, při níž oddělíme léze podle nízkého a vysokého rizika malignity*. Riziko malignity u AUS/FLUS lézí s jadernými rysy papilárního karcinomu je významně vyšší než u lézí obsahujících onkocyty nebo se vyznačujících architektonickými atypii (29,33-35). Histologická diagnóza papilárního karcinomu byla u cytologického nálezu FLUS zjištěna v 73,3 %, z čehož 57,1 % představovala folikulární varianta papilárního karcinomu. Naopak histologická malignita (folikulární karcinom) u AUS/FLUS s architektonickými atypii dosahovala pouze 21,1 % (36). Přítomnost onkocytů výrazněji zvyšuje zastoupení kategorií AUS/FLUS a FN/SFN i výskyt malignit v těchto skupinách (37). Většina studií týkajících se BSRTC se dosud zaměřovala na diagnostické (zejména indeterminované) kategorie, jejich riziko malignity a klinický přístup u dospělých pa-

Tabulka 2. Standardní mezinárodní klasifikace FNAC štítné žlázy – Bethesda 2010.

Diagnostická kategorie (nález)	Riziko malignity (%)	Klinické doporučení
1. Nediagnostický/neuspokojivý (ND/UNS)	1 – 4	Reaspirace za 3 měsíce
2. Benigní	0 – 3	Follow-up
3. Atypie nejasného významu/Folikulární léze nejasného významu (AUS/FLUS)	5 – 15	Reaspirace za 3 měsíce
4. Suspekce na folikulární neoplazii /Folikulární neoplazie (SFN/FN)	15 – 30	Lobektomie
5. Suspektní z malignity (kromě folikulárního karcinomu)	60 – 77	Lobektomie/ tyreoidektomie
6. Maligní	97 – 99	Tyreoidektomie, ev. radiace/ chemoterapie

Tabulka 3. Procentuelní zastoupení AUS/FLUS: výsledky vybraných studií užívajících Bethesda systém.

Studie	Časové období	Prospektivní / Retrospektivní	Počet vzorků	AUS/FLUS (N)	AUS/FLUS (%)
Shi et al.(25)	2004 - 2008	retro	8150	174	2,1
Theoharis et al. (24)	2008	pros	3037	95	3,1
Jo et al. (39)	1992 - 2009	retro	3080	104	3,4
Renshaw (34)	1996 - 2009	retro	7089	548	7,7
Layfield et al. (23)	2003 - 2007	retro	6872	664	9,7
Marchevsky et al.(41)	2006	retro	879	86	9,8
Vanderlaan et al. (31)	2005 - 2009	pros	4691	512	10,9
Somma et al. (40)	2006	retro	1737	275	15,8
Kim et al. (43)	2007 - 2009	pros	865	141	16,3
Nayar et Ivanovic (25)	2000 - 2006	retro	5194	924	17,8

N - počet AUS/FLUS diagnóz; % - procentuální zastoupení AUS/FLUS diagnóz; pros -prospektivní; retro - retrospektivní

cientů (29,33-36). Pouze Smith et al. analyzovali uplatnění BSRTC u dětí a riziko malignity v AUS/FLUS a dalších indeterminovaných kategoriích (38). Na základě cytohistologické korelace prokázali větší zastoupení malignity v těchto skupinách než u dospělých a nutnost cytologické subklasifikace kategorie AUS/FLUS. Subklasifikace kategorie AUS/FLUS by tak mohla zlepšit výběr pacientů pro chirurgickou intervenci (38).

Ve většině publikovaných studií je zmiňována *tendence k nadužívání kategorie AUS/FLUS* nad doporučených 7 % z celkového počtu provedených vyšetření. Rozpětí procentuálního zastoupení AUS/FLUS ve vybraných studiích je uvedeno v tabulce č. 3, některé studie dosáhly až 17,8 % (22-24,34,39-43). Naopak Mondal et al. v nedávno zveřejněné práci referují v souboru 1020 FNAs pouze 1% frekvenci diagnózy AUS/FLUS a zdůvodňují to skutečností, že si cytologové sami pod sonografickou kontrolou odebírají adekvátní materiál, který umožňuje přesnější diagnostické zařazení vzorků. V této studii bylo současně prokázáno vysoké zastoupení benigních diagnóz než je běžně v BSRTC obvyklé (87,5 %) (44).

Bethesda klasifikace vychází především z cytomorfologie a další možnosti jejího zpřesňování v tomto ohledu jsou již pravděpodobně vyčerpány. Je jisté, že je nutné hledat další způsoby v podobě proteomické a molekulární analýzy buněk. O těchto možnostech se současná BRSTC vůbec nezmiňuje, ačkoliv diagnostické i prediktivní markery nádorů štítné žlázy jsou známy. Hlavním úkolem pro další rozvoj klinického uplatnění BRSTC je *zavedení doplňkových diagnostických testů aplikovatelných na FNAC vzorcích do rutinní praxe* za účelem zpřesnění diagnostiky, resp. odhalení malignity. Již řadu let se v tyreoidální diagnostice rutinně užívají imunohistochemicky detekovatelné markery jako tyreoidální transkripční faktor-1 (TTF-1) k potvrzení původu léze ze štítné žlázy, kalcitonin při podezření na medulární karcinom, parathormon k potvrzení původu léze z příštítných tělísek či dipeptidyl peptidáza IV (DPPIV) a galectin-3 jako markery malignity (45-48). Další možné využití doplňkových imunohistochemických a molekulárně biologických metod je pro odhady agresivity maligních nádorů. Na základě samotné Bethesda klasifikace není možné predikovat prognózu u malignit. VanderLaan et al. (2012) předpokládali, že agresivita PTC stoupá v závislosti na Bethesda kategoriích III-VI (III, IV – low-risk; V, VI – high risk) (49). Vzhledem k tomu, že většina PTC cytologicky zařazených do kategorie AUS/FLUS a FN/SFN byly folikulární varianty papilárních karcinomů, které mají všeobecně příznivější prognózu, nepotvrdila se prediktivní role jednotlivých kategorií BSRTC (50).

V současné době se pozornost cytologů soustřeďuje na *možnost využití molekulární diagnostiky*. Panel obsahující mutace BRAF a RAS a chromozomální přestavby RET/PTC a PAX8/PPAR γ byl úspěšně testován na cytologických vzorcích s indeterminova-

ným morfoloogickým výsledkem. Sensitivita vyšetření dosáhla 80 % oproti 44 % při použití pouze morfologie (51). Stejná skupina vědců nyní opublikovala výsledky panelu ThyroSeq, který detekuje 284 mutací ve 12 nádorových genech. Nejčastější detekované mutace po BRAF a RAS byly PIK3CA, TP53, TSHR, PTEN, GNAS, CTNNB1 and RET (52). 30 – 40 % dobře diferencovaných karcinomů štítné žlázy však neobsahuje žádnou z dosud známých mutací (53). Na druhou stranu BRAF pozitivita má prognostický význam a znamená zvýšené riziko metastazování a recidivy choroby (53). Klasifikátor genové exprese Afirma byl studován multicentrickou studií a je komerčně dostupný. Metoda je postavena na genech typických pro benigní léze (53,54). Použití genových panelů je některými experty doporučováno (53,55), vědecké společnosti zatím zaujímají konzervativnější přístup (56).

Další cestou je hledání možností, jak zvýšit diagnostickou výtežnost zejména u případů, kde je indikováno opakovat FNAC. Alternativně k tenkojehlové reaspiraci se v poslední době začíná doporučovat biopsie tlustou jehlou (core needle biopsy) (CNB). Mnohé reference ukazují na některé její přednosti. Jednak vede ke zvýšení počtu diagnostických odběrů (ve srovnání s opakovanou FNA při dříve nejasném výsledku FNA), jednak zvyšuje senzitivitu pro malignitu a umožňuje lépe aplikaci doplňkových diagnostických, prognostických a prediktivních imunohistochemických a molekulárních metod. Nepřináší však žádné zlepšení v diagnostice folikulárních lézí (57-59).

ZÁVĚR

Bethesda systém přinesl jednotnou klasifikaci lézí štítné žlázy: vedle diagnostických kritérií obsahuje i doporučený klinický postup. Klasifikace zpřísnila kritérium pro diagnostický vzorek. Zavedení Bethesda systému klasifikace tyreoidálních cytologií do praxe potvrdilo přednosti a odhalilo nedostatky tohoto hodnocení. Velkým přínosem je sjednocení systému hodnocení na mezinárodní úrovni a zavedení jednotné terminologie. Kategorie AUS/FLUS je heterogenní a nejvíce diskutována v odborných kruzích. Na morfoloogické úrovni se zdají možnosti dalšího zlepšování tohoto systému vyčerpány. Bethesda klasifikace 2010 však neobsahuje začlenění prognostických a prediktivních markerů a molekulární analýzu, které představují slibnou platformu pro další zlepšování tyreoidální cytodiagnostiky.

Poděkování

Práce byla podpořena projektem Program rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36).

LITERATURA

- Čáp J, Ryška A. Aspirační cytologie štítné žlázy. NUCLEUS HK; 2003: 31-36; 86-102.
- Fonseca E, Sobrinho-Simoes M. Diagnostic problems in differentiated carcinomas of the thyroid. *Pathol Res Pract* 1995; 191(4): 318-331.
- Poller DN, Ibrahim AK, Cummings MH, Mikel JJ, Boote D, Perry M. Fine-needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 2000; 90(4): 239-244.
- Yoder BJ, Redman R, Massoll NA. Validation of a five-tier cytodiagnostic system for thyroid fine needle aspiration biopsies using cytohistologic correlation. *Thyroid* 2006; 16: 781-786.
- Bongiovanni M, Krane JF, Cibas ES, Faquin WC. The atypical thyroid fine-needle aspiration: past, present, and future. *Cancer Cytopathol* 2012; 120(2): 73-86.
- Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for fine-needle aspiration procedure and reporting. The Papanicolaou society of cytopathology task force on standards of practice. *Diagn Cytopathol* 1997; 17: 239-247.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated cancer. *Thyroid* 2006; 16(2): 109-142.
- Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 425-437.
- Kocjan G, Cochand-Priollet B, de Agustin PP, et al. Diagnostic terminology for reporting thyroid fine needle aspiration cytology: European Federation of Cytology Societies thyroid working party symposium, Lisbon 2009. *Cytopathology* 2010; 21: 86-89.
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132(5): 658-665.
- Cross PA, Chandra A, Giles T, Johnson S, Kocjan G, Poller D, Stephenson T. Guidance in the reporting of thyroid cytology specimens. Royal College of Pathologists, November 2009.
- Fadda G, Basolo F, Bondi A, et al. Cytological classification of thyroid nodules: proposal of the SIAPEC-IAP Italian Consensus Working Group. *Pathologica* 2010; 102: 405-408.
- Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12(1): 63-102.
- Ali ZS, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. New York, Springer, 2010.
- Dušková J. Nový systém pro sjednocené hodnocení tenkojehlových aspiračních biopsií štítné žlázy – Bethesda 2010. *Cesk Patol* 2011; 47(1): 8-14.
- Dušková J. Nový systém mezinárodně sjednoceného hodnocení tenkojehlových aspiračních biopsií štítné žlázy: Bethesda klasifikace 2010. *DMEV* 2010; 13(4), 191-195.
- Arola J, Kholová I, Timonen T, Krogerus L. Reporting of thyroid fine needle samples is changing in Finland—the Bethesda system in thyroid cytology. *Duodecim* 2010; 126(20): 2449-2453.
- Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Tötsch M, Vielh P. The Bethesda terminology for reporting thyroid cytopathology: from theory to practice in Europe. *Acta Cytol* 2011; 55(6): 507-511.
- Cochand-Priollet B, Vielh P, Royer B, Belleannée G, Collet JF, Goubin-Versini I, Leteurtre E. Sous l'égide de la Société française de cytologie clinique. *Ann Pathol* 2012; 32(3): 177-183
- British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer (Perros P, ed) 2nd edition. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. London: Royal College of Physicians and MacMillan Cancer Support; 2007.
- Pagni F, Prada M, Goffredo P, Isimbaldi G, Crippa S, Di Bella C, Leone BE. „Indeterminate for malignancy“ (Tir3/Thy3 in the Italian and British systems for classification) thyroid fine needle aspiration (FNA) cytology reporting: morphological criteria and clinical impact. *Cytopathology* 2014. In press.
- Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer Cytopathol* 2009; 117(3): 195-202.
- Layfield LJ, Morton MJ, Cramer HM, Hirschowitz S. Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of “follicular lesion of undetermined significance”: A five-year multi-institutional analysis. *Diagn Cytopathol* 2009; 37(10): 710-714.
- Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* 2009; 19(11): 1215-1223.
- Shi Y, Ding X, Klein M, Sugrue C, Matano S, Edelman M, Wasserman P. Thyroid fine-needle aspiration with atypia of undetermined significance: a necessary or optional category? *Cancer Cytopathol* 2009; 117(5): 298-304.
- Hambleton C, Kandil E. Appropriate and accurate diagnosis of thyroid nodules: a review of thyroid fine-needle aspiration. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6(6): 413-422.
- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Maz-zucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytologica* 2012; 56: 333-339.
- Walts AE, Bose S, Fan X, et al. A simplified Bethesda system for reporting thyroid cytopathology using only four categories improves intra- and inter-observer diagnostic agreement and provides non-overlapping estimates of malignancy risks. *Diagn Cytopathology* 2012; 40: E62-E68.
- Singh RS, Wang HH. Eliminating the “atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance” category from the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 896-902.
- Kurian EM, Dawlett M, Wang J, Gong Y, Guo M. The triage efficacy of fine needle aspiration biopsy for follicular variant of papillary thyroid carcinoma using the Bethesda reporting guidelines. *Diagn Cytopathology* 2012; 40 Suppl 1: E69-73.
- VanderLaan PA, Krane JK, Cibas ES. Atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspiration: characterizing cytopathologist practice patterns. *Mod Pathol* 2011; 24 (1 suppl): 107A.
- Jing X, Knoepp SM, Roh MH et al. Group consensus review minimizes the diagnosis of “follicular lesion of undetermined significance” and improves cytohistologic concordance. *Diagn Cytopathol* 2012; 40(12): 1037-1042.
- VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Usefulness of diagnostic qualifiers for thyroid fine-needle aspirations with atypia of undetermined significance. *Am J Clin Pathol* 2011; 136(4): 572-577.
- Renshaw AA. Should “atypical follicular cells” in thyroid fine-needle aspirates be subclassified? *Cancer Cytopathol* 2010; 118: 186-189.
- Önder S, Firat P, Ates D. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: an institutional experience of the outcome of indeterminate categories. *Cytopathology* 2014; 25(3): 177-184.
- Walts AE, Mirocha J, Bose S. Follicular lesion of undetermined significance in thyroid FNA revisited. *Diagn Cytopathol* 2014; 42(1): 18-22.
- Yazgan A, Balci S, Dincer N, et al. Hurthle cell presence alters the distribution and outcome of categories in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cytopathology* 2014; 25(3): 185-189.
- Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Monaco SE. Indeterminate pediatric thyroid fine needle aspirations: a study of 68 cases. *Acta Cytol* 2013; 57: 341-348.
- Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2010; 134(3): 450-456.
- Somma J, Schlecht NF, Fink D, Khader SN, Smith RV, Cajigas A. Thyroid fine needle aspiration cytology: follicular lesions and the gray zone. *Acta Cytol* 2010; 54(2): 123-131.
- Marchevsky AM, Walts AE, Bose S, et al. Evidence-based evaluation of the risks of malignancy predicted by thyroid fine-needle aspiration biopsies. *Diagn Cytopathol* 2010; 38(4): 252-259.
- VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated FNA be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol* 2011; 135(5): 770-775.
- Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, et al. Surgical results of thyroid nodules according to a management guideline based on the BRAF V600E mutation status. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 658-664.
- Mondal SK, Sinha S, Basak B, Roy DN, Sinha SK. The Bethesda system for reporting thyroid fine needle aspirates: A cytologic study with histologic follow-up. *J Cytol* 2013; 30(2): 94-99.
- Absher KJ, Truong LD, Khurana KK, Ramzy I. Parathyroid cytology: avoiding diagnostic pitfalls. *Head Neck* 2002; 24: 157-164.
- Bhanot P, Yang J, Schnadig VJ, et al. Role of FNA cytology and immunochemistry in the dia-

- gnosis and management of medullary thyroid carcinoma: report of six cases and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2007; 35: 285-292.
47. **Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, et al.** Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 543-549.
 48. **Kholová I, Ryška A, Ludvíková M, Čáp J, Pecan L.** Dipeptidyl peptidase IV expression in thyroid cytology: retrospective histologically confirmed study. *Cytopathology* 2003; 14(1): 27-31.
 49. **VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF.** Features associated with locoregional spread of papillary carcinoma correlate with diagnostic category in the Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2012; 120(4): 245-253.
 50. **Kleiman DA, Beninato T, Soni A, Shou Y, Zarnegar R, Fahey TJ.** Does Bethesda Category Predict Aggressive Features in Malignant Thyroid Nodules? *Ann Surg Oncol* 2013; 20(11): 3484-3490.
 51. **Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al.** Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(6): 2092-2098.
 52. **Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, Durso MB, Nikiforov YE.** Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11): E1852-1860.
 53. **Xing M, Haugen BR, Schlumberger M.** Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013; 381(9871): 1058-1069.
 54. **Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al.** Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med* 2012; 367(8): 705-715.
 55. **Ali SZ, Fish SA, Lanman R, Randolph GW, Sosa JA.** Use of the afirma® gene expression classifier for preoperative identification of benign thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration cytopathology. *PLoS Curr*. In press 2013.
 56. **Hodak SP, Rosenthal DS.** American Thyroid Association Clinical Affairs Committee. Information for clinicians: commercially available molecular diagnosis testing in the evaluation of thyroid nodule fine-needle aspiration specimens. *Thyroid* 2013; 23(2): 131-134.
 57. **Na DG, Kim J, Sung JY, Baek JH, Jung KC, Lee H, Yoo H.** Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2012; 22(5): 468-474.
 58. **Hakala T, Kholova I, Sand J, Saaristo R, Kellokumpu-Lehtinen P.** A core needle biopsy provides more malignancy-specific results than fine-needle aspiration biopsy in thyroid nodules suspicious for malignancy. *J Clin Pathol* 2013; 66(12): 1046-1050.
 59. **Hahn SY, Shin JH, Han BK, Ko EY, Ko ES.** Ultrasonography-guided core needle biopsy for the thyroid nodule: does the procedure hold any benefit for the diagnosis when fine-needle aspiration cytology analysis shows inconclusive results? *Br J Radiol* 2013; 86(1025): 20130007.