

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci
MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U RIJECI
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA
HRVATSKO DRUŠTVO ZA KLINIČKU CITOLOGIJU HLZ-a
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – podružnica Rijeka

27. simpozij

KLINIČKA CITOLOGIJA
U VREMENU PRECIZNE MEDICINE
povodom 60 godina citologije u Rijeci

CLINICAL CYTOLOGY
IN THE ERA OF PRECISION MEDICINE
on the occasion of the 60th anniversary
of cytology in Rijeka



8. studenoga 2018.
11,00 sati

Sveučilišni kampus, Sveučilišni Odjeli, Dvorana O-030,
Radmile Matejčić 2, Rijeka

Organizatori

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci
MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U RIJECI
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA
HRVATSKO DRUŠTVO ZA KLINIČKU CITOLOGIJU HLZ-a
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – podružnica Rijeka

Znanstveni odbor

Daniel Rukavina, predsjednik
Nives Jonjić, Danijela Vrdoljak-Mozetič

Organizacijski odbor

Danijela Vrdoljak-Mozetič, predsjednica
Irena Seili-Bekafigo, Snježana Štemberger-Papić,
Damjana Verša Ostojić, Srđan Novak

Registracija: 11,00 – 11,30 h

Ulaz je slobodan, a sudionici koji žele potvrđnicu HLK o sudjelovanju trebaju se registrirati. Sudjelovanje na simpoziju vrednovat će se prema Pravilniku Hrvatske liječničke komore.

Osvježenje tijekom stanke i ručak bez naknade.

Parkiranje je besplatno i osigurano u garaži Studentskog centra Rijeka, Radmile Matejčić 5.

Informacije

Željana Mikovčić, Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci
Radmile Matejčić 2, Rijeka
tel. 051 584 826, e-pošta: rimed@hazu.hr

**PROGRAM
OTVORENJE
(11,30 – 12,00)**

Uvodno slovo

Akademik Daniel Rukavina, voditelj Zavoda za biomedicinske znanosti u Rijeci,
Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Rijeka

Riječ organizatora

Doc. dr. sc. Danijela Vrdoljak-Mozetič, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC
Rijeka, Rijeka

Pozdravi uzvanika

Prof. dr. sc. Davor Štimac, ravnatelj Kliničkog bolničkog centra u Rijeci, Rijeka
Prof. dr. sc. Tomislav Rukavina, dekan Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci,
Rijeka
Prim. Teodora Stanković, prva voditeljica citološkog laboratorija u KBC Rijeka

12,00 – 12,45 h

I. UVODNI DIO

Predsjedaju: Danijela Vrdoljak-Mozetič i Nives Jonjić

Doc. dr. sc. Danijela Vrdoljak-Mozetič, prim., Medicinski fakultet Sveučilišta u
Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka
60 godina riječke citologije

Prof. dr. sc. Nives Jonjić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka
Patologija i citologija - novi koncept objedinjene edukacije i stručnog rada

Gordana Fumić, bacc. med. lab. diagn., KBC Rijeka, Rijeka
Uloga citotehnologa u kliničkom citološkom laboratoriju

Stanka za kavu: 12,45 – 13,00

13,00 – 14,30 h

II. RANO OTKRIVANJE RAKA I BIOLOŠKI BILJEZI

Predsjedaju: Vesna Mahovlić i Snježana Štemberger-Papić

Prof. dr. sc. Margareta Strojan-Fležar, Medicinski fakultet Sveučilišta u Ljubljani,
Ljubljana, Slovenija
Urinary cytology: a new approach to an old problem

Dr. sc. Vesna Mahovlić, prim., Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb, Zagreb
Dijagnostička vrijednost citološke analize endometrija i kako je unaprijediti

Dr. sc. Snježana Štemberger-Papić, prim., Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka
Uloga Papa testa u eri molekularne dijagnostike

Mr. sc. Damjana Verša Ostojić, prim., KBC Rijeka, Rijeka
Citologija jajnika- mogućnosti i perspektive za budućnost

Doc. dr. sc. Alemka Brnčić-Fischer, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka
Buduća uloga kolposkopije u prevenciji raka vrata maternice

Stanka za ručak: 14,40 – 15,30

15,30 – 17,10 h

III. CITOLOŠKA I MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA U ONKOLOGIJI

Predsjedaju: Ika Kardum-Skelin i Irena Seili-Bekafigo

Prof. dr. sc. Ika Kardum-Skelin, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i KBC Merkur, Zagreb
Citodijagnostika tumora malih okruglih stanica - uloga novih tehnologija - izazov za citologe

Prof. dr. sc. Jelena Roganović, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka
Važnost citologije u dijagnozi, liječenju i prognozi akutne limfoblastične leukemije u djece

Dr. sc. Irena Seili-Bekafigo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka
Stanični blokovi – poveznica citološke i patohistološke dijagnostike

Dr. sc. Christophe Štemberger, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka
Dijagnostika raka pluća - citologija nakon morfologije

Dr. sc. Koraljka Rajković-Molek, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka
Citologija štitnjače- suvremeni pristup i klasifikacija

17,10 – 17,30 h

IV. OPĆA RASPRAVA I ZAVRŠNA RIJEČ ORGANIZATORA

Predsjedaju: Danijela Vrdoljak-Mozetič

60 godina riječke citologije

Danijela Vrdoljak-Mozetič^{1,2}, Irena Seili-Bekafigo¹

¹Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Počeci primjene citodijagnostike u riječkim bolničkim ustanovama bilježe se u drugoj polovici 20-og stoljeća kada 1958. prof. dr. Verena Kogoj-Bakić, a godinu dana nakon nje i prof. Danilo Pavešić uvode papa test u ginekološku dijagnostiku. U tom razdoblju internisti, prof. Mira Premužić-Lampič i prim. dr. Mladen Medanić započinju razvijati aspiracijsku citologiju, prvenstveno u dijagnostici hematoloških bolesti. Dugi niz godina citologijom se bave kliničari različitih struka, a citodijagnostika im pomaže u bržoj i preciznijoj obradi njihovih pacijenata. Među njima se posebno ističu dr. Darko Mozetič u ginekološkoj citologiji, prof. Mira Sever-Prebilić u hematološkoj i aspiracijskoj citologiji te dr. Nataša Mataković-Mileusnić u pulmološkoj citologiji. Prva liječnica koja je u Rijeci, ali i Hrvatskoj, 1978. g. postala specijalistica medicinske citologije bila je prim. dr. Teodora Stanković. I prije položenog specijalističkog ispita svoj rad u Sušačkoj bolnici posvećuje citologiji, prvenstveno citologiji vrata maternice te jajnika. U KBC Rijeka postaje prva voditeljica Odjela ginekološke citologije Klinike za ginekologiju i porodništvo. Od 70-ih godina u sklopu Doma zdravlja u Rijeci djelovao je ginekološki citološki laboratorij na čelu s dr. Edom Glažarom, specijalistom citologom, a iz njega su proistekli prvi privatni citološki laboratoriji od kojih jedan djeluje i danas. U KBC Rijeka tek početkom 90-ih godina specijaliziraju još četiri liječnice, a 10-15 godina nakon toga još četvero mladih liječnika. Tijekom navedenog razdoblja uz liječnike citologe educiraju se i stasaju laboratorijski tehničari i citotehnolozi kao dragocjeni i nezamjenjivi suradnici u svakodnevnom radu citoloških laboratorija. Dugi niz godina u KBC Rijeka postoje dva citološka odjela, jedan u sastavu Klinike za ginekologiju i porodništvo, a drugi u sastavu Interne klinike koji ima dva laboratorija, jedan na lokalitetu Rijeka, drugi na Sušaku. Izdvajanjem citoloških odjela iz matičnih klinika 2013. g. osniva se samostalni Zavod za kliničku citologiju KBC Rijeka. Danas Zavod za kliničku citologiju broji osam liječnika specijalista, 18 citotehnologa/laboratorijskih inženjera te tri administratorice. Godišnje se ukupno obradi oko 60.000 citoloških analiza. U području ginekološke citologije naš Zavod predstavlja centralni laboratorij regije za probir raka vrata maternice, a uz to je jedini citološki laboratorij u Hrvatskoj koji je još 2005.g. uveo molekularnu HPV dijagnostiku. Posebno je razvijena citologija endometrija, jajnika i peritonealne šupljine. Aspiracijska citologija limfnih čvorova, štitnjače, dojke, struktura glave i vrata, dubokih trbušnih i grudnih organa, hematološka i pedijatrijska citologija, pulmološka citologija, citologija urina, izljeva i likvora rutinske su citološke pretrage koje svakodnevno obavljamo. Također, u timovima s kolegama kliničarima i drugim dijagnostičarima, s „rukama na pacijentu“ radimo punkcije tankom iglom, brzu mikroskopsku procjenu uzoraka tijekom bronhoskopije i endoskopskog ultrazvuka s punkcijom te sudjelujemo u multidisciplinarnim konzilijima. Uz klasičnu citomorfologiju, posljednjih godina uveli smo brojne suvremene metode imunocitokemije, staničnih blokova, molekularnih analiza i citogenetike pomoću kojih odgovaramo sve većim zahtjevima moderne medicine za preciznom informacijom, ne samo dijagnostičkom već i prediktivnom i prognostičkom. U okviru Zavoda za patologiju sudjelujemo u znanstvenim projektima, publikacijama i nastavi na Medicinskom fakultetu i Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, a u ovome trenutku imamo jednu docenticu, četiri doktora znanosti, jednu magistru znanosti i jednu doktorandicu.

Vođenje Hrvatskog društva za kliničku citologiju HLZ povjereno nam je i u drugom mandatu. Objedinjavanjem sestrijskih struka, patologije i citologije, na nacionalnoj razini specijalističkog usavršavanja, budućnost citologije u KBC Rijeka od 2019. g. će se pisati u zajedničkom Kliničkom zavodu za patologiju i citologiju.

Patologija i citologija – novi koncept objedinjene edukacije i stručnog rada

Nives Jonjić^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

²Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Točna procjena morfoloških promjena stanice, tkiva i organa osnova je za postavljene patocitološke ili patohistološke dijagnoze. Međutim, razvoj znanosti i novih tehnologija omogućio je utvrđivanje promjena i na daleko kompleksnoj, proteinskoj i genskoj razini što je bilo ključno za razvoj suvremene dijagnostike u okviru molekularne patologije. Molekularna patologija je time postala značajan i nezaobilazan čimbenik dijagnostičke djelatnosti u patologiji i citologiji. Paralelno se time iskazala i potreba za dodatnom edukacijom, jer uloga kliničkog patologa/citologa, je više od samog postavljanja dijagnoze, a to je donošenje odluke o daljnjem liječenju ili praćenju odgovora na liječenje, što se uvelike bazira na molekularnim analizama.

Završetkom programa specijalizacije specijalizant patologije i citologije stječe kompetencije davanja mišljenja o dijagnozi i liječenju bolesti kao i o neposrednim i posrednim uzrocima smrti. Također je sposoban razložiti najčešće mehanizme nastupanja oštećenja ili smrti. Nadalje, program specijalizacije predviđa i upoznavanje dijagnostičko/prognostičke vrijednosti molekularnih analiza u kliničkoj praksi i indikacije za njihovu primjenu. Međutim, potonje stečeno znanje nije dostatno za razumijevanje i provedbu svih molekularnih analiza, pa tako i tehnologije DNK/RNK sekvenciranja u okviru molekularne patologije.

Upravo stoga, što prije, treba organizirati i uvjetovati dodatnu edukaciju za patologe/citologe, sa ciljem stjecanja dodatnog teoretskog znanja i laboratorijskog iskustva, za rad u laboratoriju za molekularnu patologiju. Objedinjenom edukacijom specijalisti patologije/citologije mogu ne samo korelirati histološke i citološke nalaze u cilju postavljanja dijagnoze, već i procijeniti kvalitetu i izvršiti konačni odabir najadekvatnijeg uzorka, citološkog ili histološkog, za dodatne molekularne analize u cilju postavljanja konačne dijagnoze, prognoze bolesti ili predikcije odgovora na terapiju. U okviru molekularne patologije ovakav stručni pristup svakako osigurava ne samo kvalitetu, već i brzinu te isplativost analize.

Uloga citotehnologa u kliničkom citološkom laboratoriju

Gordana Fumić, Renato Rešetar, Željka Kušen

Klinički bolnički centar Rijeka

Od početka razvoja citologije u Hrvatskoj, kliničarima su laboratorijski tehničari asistirali kod uzimanja i pripreme materijala za citološku pretragu, a mikroskopirajući uz citologe, također su naučili razlikovati normalne od patološki promijenjenih stanica, naročito u eksfolijativnom materijalu. Akademske godine 1968./1969. započinje sustavna edukacija

citotehničara prvim tečajem održanim u Zagrebu kojeg su organizirali i vodili citolozi. Tečaj se sastojao od teoretskog i praktičnog dijela te završnog ispita. Najveći dio nastave odnosio se na ginekološku citologiju, ali je bila uključena i pulmološka, hematološka i sva ostala područja citologije.

Kako bi se tečaj priznao kao kvalifikacija i uključio u postojeći sustav školstva, 1981. godine uveden je jednogodišnji program za edukaciju citotehničara/citotehologa, koji je dobio status V stupnja obrazovanja, održavao se u Zagrebu. Od 1981. godine do 1992. godine na taj način educirano je 78 citotehničara/ citotehologa. Posljednji tečaj održan je 2014. godine i još nije definirano da li će se edukacija citotehologa i dalje održavati u obliku tečaja ili će se uključiti u neki stručni studij.

Citotehnolozi i citotehničari organizirani su u Hrvatskoj udruzi citotehologa (HUCIT) koja je osnovana 06. ožujka 2003. godine sa ciljem okupljanja zdravstvenih djelatnika medicinsko-laboratorijske struke – citotehologa, usavršavanja i kordinacije rada iz domene struke, zalaganja za usklađivanje nastavnih planova i programa prema današnjim dostignućima razvoja citodijagnostike, kao i unapređenja obrazovanja citotehologa, u suradnji s HDKC. Pri svakom Hrvatskom kongresu kliničke citologije HUCIT organizira simpozij citotehologije na kojem se izmjenjuju iskustva s kolegama unutar Hrvatske ali i s gostima iz inozemstva. Prvi simpozij citotehologa održan je 2005. godine u Opatiji. Udruga danas broji 122 citotehologa. Na Zavodu za kliničku citologiju KBC Rijeka zaposleno je 11 citotehologa sa završenim tečajem i 2 educiranih uz rad u laboratoriju.

Posao citotehologa u kliničkom citološkom laboratoriju je kompleksan i obuhvaća i rad s pacijentima (vađenje perifernih krvnih razmaza, uzimanje nekih eksfolijativnih uzoraka, asistiranje pri punkcijama), i prijem i verifikaciju svih uzoraka i pripadajuće dokumentacije, tehničku obradu svih bioloških uzoraka koji dolaze u citološki laboratorij, bojanje preparata standardnim metodama MGG-a i Papanicolau, analizu ("skriniranje") uzoraka pomoću svjetlosnog mikroskopa, uz izdvajanje patoloških uzoraka, izvođenje citokemijskih i imunocitokemijskih bojenja, primjena raznih metoda molekularne dijagnostike, priprema staničnih blokova do uklapanja u parafin, vođenje kartoteke i arhiviranje svih citoloških preparata, upisivanje u bolnički informatički sustav i, što je od posebnog značaja, izdavanje negativnih citoloških nalaza papa testova. Citotehnolozi koji se bave ginekološkom citologijom imaju mogućnost testiranja svog znanja i na međunarodnim QUATE ispitima koji se održavaju jednom godišnje uz europske kongrese kliničke citologije.

Citotehnolozi su izuzetno važan dio svakog citološkog tima. Posao je odgovoran i zahtjevan, te osim znanja citologije, osnova patologije i općih medicinskih i laboratorijskih znanja i vještina, podrazumijeva izuzetnu pedantnost, savjesnost, preciznost, otvorenost za dodatnu i stalnu edukaciju, kao i inicijativnost i spremnost za prihvaćanje novih tehnologija koje zahtijeva suvremena precizna medicina.

Urinary cytology: a new approach to an old problem

Margareta Strojan Fležar^{1,2}

¹Institute of Pathology, Ljubljana, Slovenia

²Faculty of Medicine University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Urinary cytology was conventionally used for the detection of malignant cells in patients with unexplained hematuria and for the follow-up of patients after treatment of urinary tract cancer. Clinical studies have shown that urinary cytology exhibited high specificity

for detecting urothelial carcinoma (>90 %), however the sensitivity range was wide in different studies, reaching only 16 % for low grade urothelial carcinoma, which proved to be a serious drawback for using urinary cytology as a reliable test for cancer detection. New ancillary methods also for cytology specimens have been developed, including FISH molecular-genetic test UroVysion, and showed initial promising results. Again the sensitivity to detect low grade urothelial cancer was below expectations.

Recently, a new paradigm evolved which suggested that detection of high grade urothelial carcinoma has always been related not only to high specificity but also to high sensitivity but it was the low grade urothelial carcinoma that could not be detected by urinary cytology due to mild cytological atypia not recognized as malignant. Also molecular-genetic studies suggested that low and high grade urothelial carcinomas develop through different path of cancerogenesis. On the other hand, it is well known that that high grade urothelial carcinomas are related to patients' high morbidity and mortality, while low grade urothelial carcinoma could recur in the same non-invasive behaviour for many years.

Based on the above knowledge a new system for reporting urinary cytology was established, namely the Paris system (TPS, published in 2015) aiming to bring forward the strength of urinary cytology to detect high grade cancer with clinically significant malignant behaviour while accepting that low grade urothelial neoplasia cannot be reliably detected by cytology. With that approach the significance of atypical urothelial cells and suspicious for urothelial carcinoma has also altered. In TPS the two categories are only related to possible high grade urothelial carcinoma, while other "atypical" cytological changes e.g. reactive, instrumentation or calculi related, viral cytopathic effects, post-treatment changes, etc. are kept in the "negative for grade urothelial carcinoma" category. Low grade urothelial neoplasia is exceptionally reported in cases with obvious fibrovascular cores in tissue fragments consisting of urothelial cells, usually with mild cytological atypia.

Early studies on the implementation of TPS in routine practice suggest that urinary cytology could win back its place in the management of patients with urological diseases by recognizing patients at risk for high grade cancer while decreasing rate of insignificant cytological atypia, thus enabling better personalized medical care.

Dijagnostička vrijednost citološke analize endometrija i kako je unaprijediti

Vesna Mahovlić

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Rak endometrija je bolest starije životne dobi s tendencijom porasta, pogotovo u razvijenim zemljama, Najnoviji podaci za Hrvatsku također bilježe porast incidencije raka trupa maternice u odnosu na prijašnja razdoblja.

Cervikalna citologija (Papa test) nije dovoljno osjetljiva za otkrivanje raka endometrija. Razlozi niske učinkovitosti pripisuju se anatomskim i fiziološkim čimbenicima. Da bi se dobio što veći broj stanica bez degenerativnih promjena, još su 1943.g. Papanicolaou i Marchetti preporučili skupljanje endometralnih stanica direktno, s mjesta njihovog porijekla. Iste godine, Cary uvodi praktičnu tehniku aspiracije uzorka iz materišta, nakon čega se uvode i nove tehnike dobivanja izravnog uzorka za citološku analizu, koje uključuju uz aspiraciju, primjenu četkice, lavata, odnosno irigaciju sadržaja iz materišta. Dakle, s obzirom na način dobivanja materijala, razlikuje se direktan (sadrži reprezentativan broj očuvanih endometralnih stanica) i indirektan citološki uzorak endometrija (dobiven

spontanom deskvamacijom, obično degenerativno promijenjenh endometralnih stanica). Osim navedenih metoda uzimanja, na izgled stanica u citološkim uzorcima utječu i drugi čimbenici, kao što su: mjesto porijekla stanica, utjecaj hormona (dan menstruacijskog ciklusa, menopauza) kao i tehnička priprema uzorka za citološku analizu. Sukladno navedenom, a u cilju primjerene citološke evaluacije endometrija, potrebno je citologu, osim podatka o datumu zadnje menstruacije, dobi i kliničke dijagnoze, navesti i podatke o terapiji (hormoni), unutarmaterničnom ulošku, neposrednom ulasku u materičte.

Citomorfološke osobine u razlikovanju normalnih endometralnih stanica od reaktivnih i hiperplastičnih, odnosno hiperplastičnih od malignih su opisani, ali nisu jasno definirani, te zahtijevaju izuzetno iskustvo i vještinu od strane citologa. U tim slučajevima, u *indirektnom uzorku*, ako su prisutne endometralne stanice (obično ih je vrlo malo), nalaze se tijekom druge faze ciklusa, obično u žena nakon 40.-45. godine života ili tijekom menopauze. Citolog procjenjuju citomorfološke promjene na endometralnim stanicama, izgled pozadine razmaza kao i njegov hormonalni status. U *direktnim uzorcima*, ako su prisutni fragmenti tkiva, primijeniti će se patohistološki kriteriji u diferencijalnoj citološkoj dijagnozi endometrija, pogotovo za hiperplazije bez atipija. Naime, direktni citološki uzorci endometrija obično sadrže obilje normalnog i hiperplastičnog endometrija. Ovisno o tipu hiperplazije, citomorfološki se nalaze jedva uočljive, blago promjenjene endometralne stanice, ali sa različito izraženim promjenama u arhitekturnom odnosu među nakupinama stanica (hyperplasia simplex, hyperplasia complex), ili polimorfne promjene na stanicama (hyperplasia simplex atypica, hyperplasia complex atypica;), koje su još izraženije kod karcinoma endometrija. Kao što je navedeno ranije, osjetljivost citologije za otkrivanje raka endometrija, primjenom indirektnih uzoraka, ne zadovoljava (~50%), a još je niža za pojedine tipove hiperplazija, dok će se u direktnim citološkim uzorcima, ovisno o prisutnosti fragmenata tkiva, karcinom otkriti u 90% do > 95%, a hiperplazije u 50% - 90% bolesnica.

Upravo zbog diferencijalno dijagnostičkih poteškoća u citologiji endometrija, uvode se uz standardno citološko bojanje (Papanicolaou, May-Grünwald-Giemsma) i citomorfološku analizu, i druge metode, kao što je analiza tekućeg uzorka (LBC - liquid based cytology), analiza AgNOR-a, morfometrija, slikovna („image“) DNA analiza, imunocitokemijsko određivanje onkogeni.

Uloga Papa testa u eri molekularne dijagnostike

Snježana Štemberger-Papić, Damjana Verša Ostojić, Morana Dinter, Danijela Vrdoljak-Mozetič

Klinički bolnički centar Rijeka

Papa test je najbolji morfološki test probira za rak koji analizom citologije vrata maternice otkriva predstadije i rane stadije raka vrata maternice. Jednostavan je i prihvatljiv za uzimanje, a s druge strane točan i jeftin, što je važno zbog obrade velikog broja uzoraka u programima probira. U svrhu standardizacije citoloških nalaza vrata maternice u cijeloj Hrvatskoj koristi se modifikacija „Bethesda“ klasifikacije. Obrazac sadrži kliničke podatke o pacijentici koje ispunjava ginekolog i citološki nalaz kojeg na osnovu analize Papa testa pod svjetlosnim mikroskopom izdaje klinički citolog.

George N. Papanicolaou je davne 1928. godine proučavajući hormonalno sazrijevanje vaginalne sluznice otkrio tumorske stanice raka vrata maternice, te se smatra ocem cer-

vikovaginalne citologije. Usavršio je način bojanja citoloških preparata koji se uz male izmjene koristi i danas i naziva se Papanicolaou bojanje. Od pedesetih godina prošlog stoljeća Papa test postaje učinkovita metoda prevencije raka vrata maternice koja se proširila u razvijenim zemljama. Kada se implementira u organizirane nacionalne probire može dramatično smanjiti, smatra se i do 80%, incidenciju i mortalitet od raka vrata maternice. Papa test u prevenciji raka vrata maternice jedan je od najznačajnijih medicinskih dostignuća svih vremena. U organiziranim sustavima probira Papa test se uzima u pravilnim intervalima od 20. do 64/70. godine života. U Hrvatskoj se koristi u okviru oportunističkog probira, a od 01. 12. 2012. u organiziranom nacionalnom probiru.

Nakon nekoliko desetljeća iskustva u primjeni konvencionalnog Papa testa postalo je jasno da unatoč visokoj specifičnosti (preko 95 %) osjetljivost (50-85 %) nije zadovoljavajuća, pa se stoga počinju razvijati nove tehnologije u pripremi i obradi papa testa (tekućinska citologija), HPV testiranje te primjena molekularnih biljega. Tekućinska citologija (LBC) smanjila je broj neadekvatnih uzoraka i omogućila primjenu kompjuterski asistiranе analize uzoraka, prvenstveno u razvijenim i bogatim zemljama. Izradom dodatnih stakalaca iz iste bočice omogućuje se primjena različitih bioloških biljega karcinogeneze vrata maternice. Dokazi o vezi humanog papiloma virusa (HPV) i raka vrata maternice koji su potvrđeni tijekom devedesetih godina prošloga stoljeća doveli su do razvoja niza HPV testova koji se temelje na detekciji virusne DNA ili RNA iz cervikalnog brisa. Zbog visoke osjetljivosti (preko 95 %) velik broj zemalja uveo je detekciju visokorizičnog HPV-a u probir za rak vrata maternice i to kao refleksni test, test praćenja ili kao primarni test probira umjesto Papa testa odnosno u kombinaciji s Papa testom (ko-testiranje). Također, rastuća saznanja o vezi HPV infekcije i raka vrata maternice dovela su do stvaranja profilaktičkih cjepiva s ciljem primarne prevencije ove zloćudne bolesti. Metode temeljene na biološkim biljezima posljednjih godina sve češće se primjenjuju na citološkim uzorcima vrata maternice u svrhu poboljšanja osjetljivosti i specifičnosti citologije. Idealnim biomarkerom smatrao bi se onaj koji se može jednostavno koristiti, koji je učinkovit u kliničkoj primjeni te koji može predstavljati dopunu ili zamjenu za Papa i HPV test. Najpoznatija i najčešće primjenjivana metoda na citološkim uzorcima vrata maternice jest dvojno bojenje pomoću p16 i Ki-67 imunocitokemijskih biljega.

Uz nova saznanja, testove i istraživanja svakim se danom poboljšavaju mogućnosti otkrivanja premalignih promjena i minimalno invazivnih lezija vrata maternice. Uvođenjem HPV testa u primarni probir, citologija vrata maternice postaje dijagnostička pretraga koja u kombinaciji s biomarkerima može dati precizne odgovore o predikciji lezija vrata maternice.

Citologija jajnika- mogućnosti i perspektive za budućnost

Damjana Verša Ostojić, Danijela Vrdoljak-Mozetić, Snježana Štemberger-Papić
Klinički bolnički centar Rijeka

Citologija jajnika ima svoje mjesto u dijagnostičkom postupku obrade pacijentica s funkcionalnim ili neoplastičnim promjenama koja je posebno složena zbog heterogenih tumorskih procesa jajnika kao i ograničene dijagnostike. U rutinskom radu koristi se u prijeoperacijskoj obradi, intraoperacijski kao i u poslijeoperacijskom razdoblju praćenja. S tom svrhom citološki se analiziraju raznovrsni uzorci kao što su slobodna tekućina ili ispirak peritoneja, sadržaj ciste jajnika, otisci rezne plohe tumora ili limfnog čvora te punktati tumora ili limfnog čvora.

Prijeoperacijska citološka analiza ascitesa i citološka punkcija metastatskih tvorbi kod pacijenata s tumorom jajnika na temelju citomorfologije i imunocitokemije mogu ukazati na vrstu tumorskog procesa što je posebno značajno kod metastatskih tumora jajnika koji zahtijevaju drukčiji dijagnostički protokol.

Citologija je posebice značajna u analizi tekućih uzoraka iz zdjelice dobivenim pri operacijskom zahvatu te je obavezno uključena u određivanje stadija maligne bolesti. Intraoperacijska primjena citologije otiska tumora u kombinaciji sa smrznutim rezom doprinosi porastu dijagnostičke točnosti i daje korisne informacije posebno u slučajevima otežane interpretacije smrznutog reza. Studija riječke grupe pokazala je ukupnu osjetljivost citologije otiska rezne plohe tumora (benigni, atipično proliferirajući i maligni tumori) od 95.9 % te ukupnu specifičnost od 97.9 %. U slučajevima tumora jajnika metastatskog podrijetla intraoperacijska citomorfološka dijagnoza bila je točna u 55% slučajeva. Također, citološki otisci tumora predstavljaju kvalitetan materijal za dodatne metode kao što su kompjuterizirana analiza slike ili analiza AgNOR-a.

Poslijeoperacijska citologija koristi se kod pacijenata s malignom bolesti jajnika u praćenju uspjeha liječenja ili otkrivanju recidiva bolesti.

Razvojem metoda dijagnostike neoplastičnih lezija jajnika kao i novim pristupima liječenja uznapredovale maligne bolesti jajnika, gdje neoadjuvantna kemoterapija prethodi citoredukcijskom kirurškom liječenju, citološke metode dobivaju novo mjesto u dijagnostičkim postupnicima. Prednost se sve više daje uzorcima, kao što su citološki uzorci, koji se dobivaju minimalno invazivnim zahvatima. Primjena tehnologije staničnih blokova najčešće omogućuje dobivanje celularnih uzoraka pogodnih za standardiziranu i automatiziranu primjenu imunocitokemije. U novije vrijeme testira se korištenje citoloških uzoraka ascitesa s malignim stanicama sa svrhom molekularnih testiranja kao što je detekcija mutacija BRCA 1/2 gena u pacijentica sa seroznim karcinomom jajnika visokog gradusa.

Suvremena primjena citologije jajnika zahtijeva poznavanje patogeneze promjena jajnika, njihovih citomorfoloških slika kao i imunocitokemijskih i novih molekularnih metoda s ciljem precizne dijagnostike i predikcije.

Buduća uloga koloskopije u prevenciji raka vrata maternice

Alemka Brnčić – Fischer

Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Na prostoru Europe postoji nekoliko različitih smjernica u detekciji raka vrata maternice. Dobro organizirani probir smanjuje incidenciju i smrt od raka vrata maternice. U poboljšanju učinkovitosti probira od neprocjenjive je važnosti kontrola kvalitete kako u kolposkopiji tako i u svim dijelovima probira.

Meta-analiza Mitchella i sur. pokazala je visoku osjetljivost kolposkopije (85%), ali znatno lošiju specifičnost (69%) što ima za posljedicu visok udio lažno pozitivnih nalaza lezija visokog stupnja. Novije studije navode još slabiju osjetljivost za lezije visokog stupnja (49%-61%). Osjetljivost ciljane biopsije (pod kontrolom kolposkopije) u detekciji premalignih lezija kod abnormalnog citološkog nalaza je oko 70%. Pad incidencije karcinoma vrata maternice posljedica je uvođenja HPV cjepiva i HPV skrining programa.

Obzirom na raznolikost metoda probira iskazana je potreba za da se na području Europe definiraju standardi u kolposkopiji i smjernicama za detekciju karcinoma vrata mater-

nice. Definirano je šest standarda kao indikatori kvalitete u kolposkopiji poznatih pod nazivom Delphi standardi. Oni uključuju slijedeće parametre: postotak ekscizijskih zahvata koji sadržavaju CIN2+ (86%), postotak slučajeva koji prije zahvata imaju učinjenu biopsiju (100%), postotak ekscizijskih zahvata sa čistim rubovima (80%), dokumentacija o vidljivosti čitave skvamo-kolumnarne granice (100%), broj kolposkopija učinjenih godišnje kod lezija niskog gradusa (>50) i kod lezija visokog stupnja (50).

Nove inovacije i tehnike na polju kolposkopije kao što su modificirani algoritmi probira, trijažni testovi i upotreba DySIS (dynamic spectral imaging) nastoje smanjiti subjektivnost kao vodeći problem u kolposkopiji. Uvođenje HPV cjepiva i HPV probira smanjit će incidenciju raka vrata maternice i CIN3 lezija ali će stvoriti nove izazove zbog snižene pozitivne prediktivne vrijednosti u kolposkopiji i povećanog rizika „over treatment“ postupaka. Usprkos brojnim pokušajima i uvođenjem novih smjernica smatra se da danas ne postoji bolja alternativa od kolposkopije u prevenciji raka maternice.

Citodijagnostika tumora malih okruglih stanica - uloga novih tehnologija - izazov za citologe

Ika Kardum-Skelin^{1,2}

¹Klinička bolnica Merkur, Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Dijete nije „odrasli u malom“ te iako kliničke i morfološke karakteristike mogu biti identične, sam tijek bolesti, prognoza i liječenje mogu biti različiti. Najčešći solidni tumori dječje dobi su tumori malih okruglih stanica (engl. small round cell tumors - SRCT) koji uključuju: Ewingov sarkom/primitivni neuroektodermalni tumor EWS), neuroblastom, limfom, nefroblastom (Wilmsov tumor), hepatoblastom, rabdomiosarkom, dezmostični SRCT. Različitog su podrijetla, predstavljaju heterogenu skupinu malignih neoplazmi, vrlo su sličnih histološki i citološki s prisutnim nediferenciranim, uniformnim, malim okruglim stanicama velikih, hiperkromatskih jezgara.

Ewingov sarkom - predstavlja primitivni neuroektodermalni tumor u djece. Citološki se vide pojedinačne stanice ili male kohezivne grupe nediferenciranih malih okruglih stanica bez utiskivanja jezgara, ponekad prisutnih pseudorozeta, karakterističnog imunofenotipa (CD99 ++, Vimentin +, neuron specifična enolaza (NSE)+/-, Citokeratin (CK) -/+), često s genetskim abnormalnostima t(11;22)(q24;q12), MIC2 gen+. Neuroblastom - je ekstremno maligni solidni tumor dječje dobi, kod 25% djece je kongenitalan. Citomorfološki se nalaze male primitivne stanice s oskudnom citoplazmom uz slabo do dobro formirane rozete te fibrilarni matrix, a mjestimično i multinuklearne ganglijske stanice. Imunofenotipski su NSE++, CK-, NF +, CD99-, Vimentin +/- i Sinaptofizin (SYN)+. Genetski se može naći del1p, n-myc i DNA hiperploidija. Rabdomiosarkom - ovaj tumor je najčešći sarkom mekog tkiva u djece. Razlikujemo tri subtipa: embrionalni, alveolarni te pleomorfni tip. Citološki se radi o nezrelim tumorskim stanicama koje su citokemijski i imunocitokemijski pozitivne na PAS, vimentin i dezmin, a negativne na limfomske i epitelne biljege, pri čemu dodatne tehnologije (citogenetika, protočna citometrija, molekularna analiza) ne samo da mogu biti od pomoći već u nekim slučajevima dovode do definitivne dijagnoze. Wilmsov tumor - citološki se sastoji od tri komponente: epitelne, sarkomske i blastomske u različitim proporcijama. Ovisno o tome nalazi se pojedinačne ili u rahlim nakupinama male okrugle stanice, slabo vidljivih nukleola, srednje obilne ci-

toplazme uz izvjestan polimorfizam. Imunofenotipom (CD10+, VIM+ i CK+), eventualno citogenetikom (del16p13, del11p13, del11p15.5) i morfologijom dijagnoza može biti decidirana. Non-Hodgkin limfomi (NHL) - limfoblastični - Limfoblastični (LBL) NHL-i u dječjoj dobi mogu biti T i B. T-LBL čine 85-90% limfoblastičnih limfoma, a leukemijska slika (T limfoblastična leukemija) 15% leukemija djece. Često je tumorska masa u mediastinumu (50% LBL) ili drugom tkivu, a nisu rijetki niti pleuralni izljevi. NHL – Burkittov limfom (BL) - morfološke varijante dijele ga u klasičan BL, BL s plazmacitoidnom diferencijacijom (clg) i atipični BL/BL-like (MYC translokacija). Najčešće se sastoji od monomorfnih limfatičnih stanica, okruglih jezgara, bazofilnih nukleola, bazofilne citoplazme s lipidnim vakuolama. Mogu se naći mitoze, a u pozadini se vide brojni makrofagi što daje sliku zvjezdanog neba tzv. (engl. starry – sky), fenotipa IgM+, panB+, CD10+, BCL6+, Ki-67+, CD5-, CD23-, BCL2- i citogenetski s t(8,14).

Zaključak - Interpretacija citološkog nalaza solidnih tumora malih okruglih stanica dječje dobi je lagana ako se citomorfologija korelira s relevantnim citokemijskim, imunocitokemijskim, genetičkim i molekularnim nalazima iz citološkog svježeg uzorka te kliničkim karakteristikama.

Važnost citologije u dijagnozi, liječenju i prognozi akutne limfoblastične leukemije u djece

Jelena Roganović^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

²Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Akutna limfoblastična leukemija (ALL) je najčešća maligna bolest u djece, s udjelom od 25% svih pedijatrijskih neoplazmi. Ova heterogena grupa bolesti klasificira se na osnovu citomorfoloških, imunoloških, citogenetičkih i molekularnih obilježja leukemijskih stanica. Citološka analiza koštane srži je prvi korak u dijagnozi većine pedijatrijskih bolesnika i određuje dodatne laboratorijske testove. Temelji se na FAB klasifikaciji koja dijeli ALL na osnovu morfoloških obilježja u tri podtipa: L1, L2 i L3. Podudarnost među ispitivačima koji rabe FAB sustav je relativno visoka. Oko 80% djece s ALL ima predominantno L1 morfologiju, 14% ima L2 i 1% ima L3. Limfoblasti L3 podtipa imaju imunofenotipska i genetička obilježja zrele B-ALL. Nasuprot tome, nije utvrđena korelacija između L1 i L2 podtipa s biološkim obilježjima malignih stanica. Novija klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije objedinila je podatke dobivene citomorfološkim, imunofenotipskim, citogenetičkim i molekularnim analizama pojedinih hematopoetskih i limfoidnih neoplazmi.

Prema biološkim i kliničkim značajkama te ranom odgovoru na terapiju, djeca s ALL se dijele u grupu standardnog, intermedijarnog i visokog rizika, a liječe citostatskom terapijom prilagođenom grupama rizika. Citološka analiza razmaza periferne krvi i koštane srži važna je i u praćenju odgovora na liječenje. Citomorfološki kriteriji koji svrstavaju bolesnike u visokorizičnu grupu pedijatrijskih ALL su nalaz ≥ 1000 blasta / μ l periferne krvi 8. dana terapije i $\geq 5\%$ blasta u punknatu koštane srži 33. Dana terapije. Citomorfološki kriterij remisije bolesti je, kao i kod odraslih, nalaz $\leq 5\%$ blasta u koštanoj srži uz oporavak hematopoeze. Često se samo na temelju citomorfologije ne može razlikovati regeneracija normalne hematopoeze s većim udjelom mlađih stanica od zaostalih malignih hematopoetskih stanica (minimalna ostatna bolest, MRD). Kombinaciju citoloških te imunoloških i molekularnih tehnika značajno se povećava razina osjetljivosti citomorfološkog prepoznavanja MRD.

Nekoliko je ranijih ispitivanja ukazalo na prognostičku vrijednost FAB klasifikacije. L1 morfologija je bila udružena s većom stopom remisija u indukciji i boljim preživljenjem od L2 morfologije. Bolesnici s L3 morfologijom su imali najlošiju prognozu. Novija multi-centrična ispitivanja pedijatrijskih ALL su potvrdila da su ALL s visokom hiperdiploidijom i s t(12;21) (p13;q22) [ETV6-RUNX1(TEL-AML1)] udružene s dobrom prognozom; ALL s t(9;22)(q34;q11) [BCR-ABL1] i hipodiploidijom imaju lošu prognozu. Dojenačka B-ALL s MLL (11q23) preuređenjem udružena je s hiperleukocitozom, zahvaćenošću središnjeg živčanog sustava i lošom prognozom.

Zaključno, citologija je i danas neizostavna pretraga u dijagnozi, liječenju i prognozi pedijatrijske ALL. Optimalan pristup djetetu s ALL uključuje korelaciju citomorfološkog pregleda periferne krvi i koštane srži s relevantnim imunološkim, citogenetičkim i molekularnim rezultatima te s kliničkim nalazom.

Stanični blokovi – poveznica citološke i patohistološke dijagnostike

Irena Seili-Bekafigo, Koralka Rajković Molek, Christophe Štemberger

Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Jedna od najvažnijih značajki kliničke citologije je minimalna količina biološkog materijala potrebna za analizu, do kojeg se dolazi minimalno invazivnim postupcima. U velikom broju slučajeva dijagnoza se može postaviti citomorfološkom analizom standardno obojenih citoloških preparata. U nekim slučajevima, prvenstveno u dijagnostici tumora, potrebno je koristiti dodatne postupke, kao što su citokemijska i imunocitokemijska bojenja. Tu se pojavljuju određene poteškoće, kao što je nedovoljan broj kvalitetnih razmaza, nepredvidiva količina stanica za analizu u pojedinom preparatu, problem standardizacije bojenja, pretretman za prikazivanje nuklearnih antigena, nemogućnost izvođenja pojedinih bojenja na citološkim preparatima. S druge strane, potrebe za dodatnim analizama važnim i u dijagnozi i prognozi, kao i u odabiru terapije, u današnjoj eri precizne medicine i personalizirane terapije sve su veće, uz imperativ što manje invazivnosti dijagnostike. Upravo tu svoje mjesto nalazi tehnika staničnih blokova (SB), koja objedinjuje prednosti citologije i patohistologije. Sama tehnika datira s kraja XIX stoljeća, i u početku se koristila kao nadopuna morfološkoj analizi. U nas se donedavno koristila vrlo malo, vjerojatno iz razloga što većina citoloških laboratorija nije bila povezana s patohistološkim laboratorijima, što je neophodno radi opreme potrebne za izradu preparata.

U Zavodu za kliničku citologiju KBC Rijeka, u suradnji sa Zavodom za patologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci, tehnika SB počela se primjenjivati krajem 2016. god, prvo na uzorcima vezanim za plućnu patologiju (četkama bronha pri bronhoskopiji, pleuralnim izljevima), a zatim i za dijagnostiku ascitesa te punktata solidnih lezija, prvenstveno metastaza u limfnim čvorovima. Primjenjuje se agar-metoda pripreme uzoraka, a postoje i brojne druge metode. Od uvođenja metode do danas izrađeno je više od 1500 staničnih blokova. Korišteni su za diferencijalnu dijagnozu tumora raznih lokalizacija, te određivanje prognostički i terapijski značajnih parametara (ALK, TTF, Her-2 imunohistokemijskom i SISH metodom, ER, PR, ...). Na taj način omogućeno je kompletiranje dijagnostičkog postupka prema aktualnim protokolima za subtipizaciju karcinoma dojke i pluća u slučajevima kada histološki uzorak nije dostupan, te za tipizaciju metastatskih tumora. Stanični blokovi predstavljaju izrazito vrijednu metodu koja je komplementarna citološkoj analizi i zadovoljava zahtjeve suvremene precizne medicine. Prikladni su kako za

imunohistokemijske tako i za molekularne tehnike (lančanu reakciju polimeraze - PCR, kvantitativni PCR, *in situ* hibridizaciju - ISH), pa i za NGS. Značajno je i da se na taj način materijal može dugoročno očuvati za potrebe budućih istraživanja. Jedno od najvećih ograničenja SB-a je nedostatna celarnost uzorka u pojedinim slučajevima, pa se metodologija trajno unapređuje u cilju poboljšanja kvalitete.

Dijagnostika raka pluća - citologija nakon morfologije

Christophe Štemberger, Morana Dinter, Roberta Rubeša-Mihaljević

Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Rak pluća jedna je od najčešćih malignih bolesti današnjice, a karcinomi ne-malih stanica pluća (eng. non-small cell lung cancer - NSCLC) su najzastupljenija skupina primarnih malignih tumora pluća.

Osnovni dijagnostički postupci kojima se dobiva materijal za analizu su bronhoskopija, transtorakalna punkcija/biopsija ili otvorena biopsija. U KBC Rijeka, više od 80% karcinoma ne-malih stanica bude dijagnosticirano na malim uzorcima: citološkim uzorcima ili malim biopstatima, najčešće dobiveni bronhoskopijom. U kategoriji citoloških uzoraka, u dijagnostici primarnih malignih tumora pluća najčešće su zastupljeni otisci biopsta i razmazi bronhalnih četki, kao i aspirati tankom iglom i pleuralni izljevi.

Uslijed razvoja novih terapijskih opcija, danas se dijagnostika raka pluća ne zaustavlja samo na određivanju morfološkog podtipa bolesti, već je potrebno odrediti i molekularni podtip bolesti kako bi bolesnici mogli dobiti primjerenu terapiju.

Kako bi se pribavilo dovoljno materijala za sve potrebne morfološke i molekularne analize, potrebna je i uska suradnja između morfologa i bronhoskopičara prilikom samog postupka bronhoskopije, pri čemu se može doći do preliminarnog nalaza putem brze citološke procjene materijala (eng. ROSE – rapid on-site evaluation). Osnovni zadatak takvog pristupa je osigurati dovoljnu količinu materijala za morfološku i dijagnostičku imunocitokemiju/imunohistokemiju kako bi se odredio morfološki podtip malignog tumora, kao i osigurati dovoljnu količinu kvalitetnog materijala za dodatne molekularne (detekcija specifičnih mutacija/delecija EGFR gena), imunohistokemijske (ALK, PD-L1, ROS1) ili FISH (ALK; ROS1) analize prediktivnih biljega koji određuju kasniji terapijski pristup.

U skladu sa time, od citologa se očekuje da prati moderne trendove, te da primjenjuje, adaptira i razvija nove dijagnostičke protokole.

Citologija štitnjače- suvremeni pristup i klasifikacija

Koraljka Rajković Molek, Irena Seili-Bekafigo

Klinički bolnički centar Rijeka

Citološka analiza je nezaobilazna metoda u dijagnostici nodoznih promjena štitnjače. Čvorovi u štitnjači imaju veliko javnozdravstveno značenje obzirom na visoku učestalost. Ultrazvučno ih se može otkriti u čak do 70% ljudi, ali samo u malom broju radi se o malignim tumorima. Citologija je snažan alat za izdvajanje malignih i suspektnih promjena i izbjegavanje nepotrebnih operacija u benignim stanjima i posljedično trajne supstitucijske terapije što utječe na kvalitetu života i predstavlja trošak za zdravstveni sustav.

Stvaranje čvorova posljedica je degenerativnih promjena, odnosno fiziološkog procesa starenja štitnjače. Najčešće se radi o multinodoznim strumama koje su naročito česte u krajevima s endemskom gušavošću. Indikacije za citološku punkciju su solitarni čvorovi veći od jednog centimetra ali i manji odnosno oni u čvorasto promijenjenim štitnjačama ukoliko su jače prokrvljeni, solidni, scintigrafski hladni ili na drugi način suspekti. Punkcije se izvode pod kontrolom ultrazvuka.

Hipotireoza, hipertireoza, cistična degeneracija, autoimune bolesti, neki lijekovi kao i tumori mogu biti uzrok izrazite polimorfije u citomorfologiji aspirata štitnjače. U cilju ujednačavanja nalaza i terminologije u opisima, zaključcima i preporukama 2006. god usvojena je Bethesda klasifikacija uz reviziju iz 2017. god. Razlikuje se šest kategorija citoloških nalaza: I preoskudan ili tehnički neadekvatan materijal; II benigne promjene, najčešće nodozna struma i Hashimoto tireoiditis.; III folikularna lezija ili atipija epitela nejasnog značenja; IV folikularni tumor; V promjena suspektna na malignitet; VI maligni tumori, od kojih je najčešći papilarni karcinom zatim folikularni, medularni, anapalstični karcinom ili pak metastaze ili limfomi. Svaka je kategorija određena prema jasnim morfološkim kriterijima i temeljena na procijenjenom riziku za malignitet uz definirane preporuke za dalji postupak s bolesnikom za svaku pojedinu kategoriju.

Operacijsko liječenje indicirano je za maligne i suspektne promjene. To su kategorije V i VI i nalaze se u 3-8 % ukupnog broja punktiranih promjena s rizikom za malignitet 85-99%. U slučajevima atipije i folikularne promjene (kategorije III i IV) u 3-30% punktiranih čvorova s rizikom za malignitet 15-30% postoji potreba za dodatnim testovima prije operativnog zahvata. Takav je test gene expression classifier (GEC) koji se koristi za potvrdu benigne lezije. Da bi test ušao u rutinsku primjenu potrebno je postići pozitivnu prediktivnu vrijednost iznad 95%. Dosadašnji rezultati njegove primjene su oprečni, prvenstveno zbog prekratkog perioda praćenja bolesnika. Targeted Next-generation sequencing tNGS (BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, PAX8/PPARG, RET/PTC) se koristi u svrhu potvrde maligniteta preoperativno da bi se izbjegla naknadna operacija drugog reznja štitnjače. Ovaj test nije do sada dostigao negativnu prediktivnu vrijednost veću od 95%. Iz navedenih razloga ovi testovi još nisu ušli u europske smjernice za postupanje kod bolesnika s nodoznom promjenom štitnjače.

Tako unatoč napretku različitih metoda i testova, citomorfologija i dalje ostaje osnovna pretraga u evaluaciji nodoznih promjena u štitnjači. Brojni radovi su pokazali da je citološka analiza jednostavna, brza i pouzdana metoda za dijagnostiku promjena u štitnjači čija specifičnost iznosi 72 do 100% (96-100% za papilarni karcinom) i osjetljivost 65-98%. Primjenom Bethesda klasifikacije moguće temeljem procijenog rizika za malignitet dati preporuke za dalji postupak. Time je omogućen isti standard dijagnostike i liječenja u različitim centrima uz istovremeno individualni pristup svakom pojedinom bolesniku.