

# Utjecaj bolesti COVID-19 na radno pamćenje kod pacijenata liječenih na Klinici za neurologiju KBC-a Osijek

---

Crvenković, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:698918>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ**  
**MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Ljubica Karakaš**

**CITOLOŠKA ANALIZA TUMORSKIH**  
**TVORBI U ŠTITNJAČI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ**  
**MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Ljubica Karakaš**

**CITOLOŠKA ANALIZA TUMORSKIH**  
**TVORBI U ŠTITNJAČI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren u Kliničkom zavodu za kliničku citologiju i Kliničkom zavodu za patologiju i  
sudsku medicinu KBC Osijek.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Marija Perić, dr. med.

Rad ima 28 listova i 9 tablica.

## ZAHVALE

*Zahvaljujem se svojoj mentorici Doc. dr. sc. Mariji Perić, dr. med za svu pomoć, stručnost, savjete, sugestije kad god je to bilo potrebno.*

*Zahvaljujem se profesorici Kristini Kralik na savjetima i pomoći.*

*Posebnu zahvalu dugujem svojoj obitelji koja je uvijek bila uz mene.*

# SADRŽAJ

POPIS KRATICA .....	II
1. UVOD .....	1
1.1. Epidemiologija karcinoma štitnjače .....	1
1.2. Etiopatogeneza tumorskih tvorbi štitnjače .....	2
1.3. Citološka klasifikacija tumorskih tvorbi štitnjače .....	2
1.3.1. Preoskudan (neadekvatan) materijal .....	3
1.3.2. Benigna promjena štitnjače .....	4
1.3.3. Atipija neodređenog značaja .....	4
1.3.4. Folikularni tumor štitnjače .....	4
1.3.5. Sumnja na malignitet.....	5
1.3.6. Maligna promjena .....	5
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	6
3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA .....	7
3.1. Ustroj studije.....	7
3.2. Ispitanici i metode .....	7
3.3. Metode uzimanja i obrade uzoraka.....	7
3.4. Statističke metode.....	8
4. REZULTATI.....	10
5. RASPRAVA .....	17
6. ZAKLJUČAK .....	21
7. SAŽETAK .....	23
8. SUMMARY.....	24
9. LITERATURA .....	25
10. ŽIVOTOPIS.....	28

## POPIS KRATICA

ATC – anaplastični karcinom štitnjače (engl. *anaplastic thyroid carcinoma*)

AUS – atipija neodređenog značaja (engl. *atypia of undetermined significance*)

FA – folikularni adenom (engl. *follicular adenoma*)

FLUS – folikularna lezija neodređenog značaja (engl. *follicular lesion of undetermined significance*)

FNA – aspiracija tankom iglom (engl. *Fine Needle Aspiration Biopsy*)

FTC – folikularni karcinom štitnjače (engl. *follicular thyroid cancer*)

KBC – Klinički Bolnički Centar

NIFTP – neinvazivna folikularna neoplazma štitnjače sa papilarnim nuklearnim značajkama (engl. *non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary like nuclear features*)

PHD – patohistološka dijagnoza

PTC – papilarni karcinom štitnjače (engl. *papillary thyroid cancer*)

ROM – specifični rizik od razvoja maligniteta (engl. *risk of malignancy*)

TBSRTC – Bethesda klasifikacija citoloških nalaza štitnjače (engl. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*)

UZV – ultrazvuk

### 1. UVOD

Učestalost tumorskih tvorbi štitnjače dramatično je porasla u svijetu tijekom posljednja četiri desetljeća, sa sličnim obrascima uočenim u cijelom svijetu. Trenutno karcinom štitnjače je 13. najčešća dijagnoza karcinoma u cjelini, a kod žena je na 6. mjestu po učestalosti. Najveći porast incidencije uočen je za male i lokalizirane tumore koji imaju najveću stopu preživljenja. Trendovi incidencije pripisani su „pretjeranoj“ dijagnozi, što je rezultat sve veće upotrebe slikovne dijagnostike i osjetljivijih dijagnostičkih alata. Učestalost velikih i uznapredovalih karcinoma štitnjače, kao i mortalitet govore da su etiološki čimbenici mogli pridonijeti porastu sve češće pojave bolesti. Donedavno se jednim utvrđenim promjenjivim čimbenikom rizika za razvoj karcinoma štitnjače smatralo izlaganje ionizirajućem zračenju u djetinstvu. Još jedan važan čimbenik rizika je i pretilost, iako njeni temeljni biološki mehanizmi nisu dovoljno poznati. Napredak u otkrivanju molekularnih podtipova karcinoma štitnjače i faktora genetske osjetljivosti pruža uvid u etiologiju karcinoma štitnjače (1, 2).

Osnovni cilj citološke dijagnostike štitnjače je razlučiti moguće maligne tvorbe od benignih. Metoda uzorkovanja u citodijagnostici štitnjače je ciljana citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka (UZV). Prema citomorfološkim kriterijima tumori se dijele na folikularne tumore, tumore Hürthleovih stanica, papilarni karcinom, medularni karcinom, anaplastični karcinom, limfom i metastaze. Zbog potrebe za ujednačavanjem nalaza i terminologije u citološkim opisima, zaključcima i preporukama formirana je 2007. u gradu Bethesda u SAD jedinstvena klasifikacija prema kojoj se nalazi citološke analize štitnjače klasificiraju u šest kategorija. Kategorije od T-1 do T-3 obuhvaćaju nedostatne, benigne i atipične promjene, dok kategorija T-4 citološki upućuje na folikularni tumor ili tumor Hürthleovih stanica i obuhvaća nalaze: ne može se isključiti/suspektno na/uklapa se u sliku folikularnog tumora, ili tumora Hürthleovih stanica. Kategorija T-5 je kategorija u kojoj se postavlja citološka sumnja na malignitet i to najčešće papilarni karcinom. Kategorija T-6 je kategorija u kojoj je malignitet nedvojbeno utvrđen. Najčešće se radi o papilarnom karcinomu rjeđe medularnom karcinomu, limfomu, a vrlo rijetko anaplastičnom, ili metastatskom karcinomu (3).

#### 1.1. Epidemiologija karcinoma štitnjače

U 2020. godini u svijetu dobno standardizirane stope incidencije raka štitnjače bile su 10,1 na 100 000 žena i 3,1 na 100 000 muškaraca. Dobno standardizirane stope smrtnosti su u istom periodu 0,5 na 100 000 žena i 0,3 na 100 000 muškaraca (4). U oba spola, stope incidencije pet puta su veće u zemljama s visokim i vrlo visokim indeksom ljudskog razvoja, nasuprot



## UVOD

zemljama s niskim i srednjim indeksom ljudskog razvoja. Stope mortaliteta relativno su slične u različitim okruženjima (4).

Stope incidencije u žena se razlikuju više od 15 puta u regijama svijeta, s najvišim stopama incidencije u Saveznim Državama Mikronezije i Francuskoj Polineziji (18,5 na 100 000), Sjevernoj Americi (18,4 na 100 000) i istočnoj Aziji (17,8 na 100 000), te u Južnoj Koreji koja doseže 45 novooboljelih na 100 000 stanovnika. (4). U istom periodu stope smrtnosti su manje od 1 na 100 000 u većini zemalja i u oba spola. Južna Koreja imala je najveći omjer incidencije i stope smrtnosti kod oba spola, a slijede je Cipar i Kanada (4).

Rak štitnjače se dijagnosticira u mlađoj životnoj dobi u odnosu na većinu drugih karcinoma kod odraslih. Prosječna dob kada se osobi dijagnosticira rak štitnjače je 51 godina. Rak štitnjače je oko 3 puta češći kod žena nego kod muškaraca. Kod osoba bijele populacije je oko 70 % češći nego u osoba crne populacije, kod kojih je postotak najniži.

### 1.2. Etiopatogeneza tumorskih tvorbi štitnjače

Kao i u drugih tumora, etiopatogeneza karcinoma štitnjače je u većini slučajeva nedovoljno poznata. Prema djelovanju na nastanak karcinoma štitnjače razlikuju se čimbenici pokretači nastanka karcinoma i čimbenici koji potiču njegov daljnji rast (5, 16).

Teorija višestupanjske karcinogeneze sada je prihvaćeni model za mnoge vrste tumorskih tvorbi kod ljudi, uključujući i karcinome štitnjače. Nastanak tumorskih tvorbi posljedica je aktivacije različitih faktora rasta ili protoonkogeno kao što su *RAS*, *MET* ili *RET*, što rezultira stvaranjem diferenciranih karcinoma štitnjače poput papilarnog, folikularnog ili karcinoma Hürthleovih stanica. Kasniji stadiji stvaranja tumora uključuju daljnju aktivaciju protoonkogeno i gubitak ili inaktivaciju gena supresora tumora poput *p53*. Na osnovu ove teorije, folikularni karcinomi nastaju iz folikularnih adenoma, a papilarni karcinomi iz stanica prekursora nastalih iz tireocita. Anaplastični karcinom može se razviti iz papilarnog ili folikularnog karcinoma dediferencijacijom (6, 16).

### 1.3. Citološka klasifikacija tumorskih tvorbi štitnjače

Tumorske tvorbe u štitnjači javljaju se sve češće i zahtijevaju procjenu kako bi se isključila malignost. Citološka analiza materijala dobivenog aspiracijom tankom iglom (FNA, engl. *Fine Needle Aspiration Biopsy*) prvi je korak u dijagnostici (7, 8). Indikacija za citološku punkciju su solitarni čvorovi veći od jednog centimetra. Punktiraju se i manji čvorovi ukoliko

## UVOD

su jače prokrvljeni, solidni, scintigrafski hladni ili ultrazvučno suspekti (9). Godine 2007. Nacionalni institut za karcinom sazvaio je u Bethesda znanstvenu konferenciju s ciljem definiranja dosljedne terminologije radi ujednačavanja citoloških nalaza punktata štitnjače. Tada je usvojen Bethesda sustav za izvještavanje o citopatologiji štitnjače (TBSRTC, engl. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*). Citološki nalazi su klasificirani u šest Bethesda kategorija. Osim jasnih citomorfoloških kriterija i učestalosti pojedinih kategorija, definiran je i specifični rizik od razvoja malignosti (ROM, engl. *risk of malignancy*), kao i preporuke za daljnje postupanje. U citološkim razmazima punktata najzastupljenije su benigne promjene (T-2). U ovoj skupini rizik malignosti iznosi svega 0 - 3 %. Kategorije od T-3 do T-5 predstavljaju adekvatan, ali morfološki abnormalan uzorak u kojem je rizik malignosti povećan, ali nije potvrđen. Takvi se uzorci klasificiraju kao atipija neodređenog značaja (AUS, engl. *atypia of undetermined significance*), koja se označava kao T-3; sumnja na folikularnu neoplazmu, koja označava kao T-4, ili sumnja na malignitet koja se označava kao T-5 i daju 5 - 15 %, 15 - 30 % i 60 – 75 % rizik od maligniteta . Kategorija T-6 označava maligni tumor i daje visoko prediktivni rizik od karcinoma (97 - 99 %), a tireoidektomija je za ovu kategoriju apsolutno indicirana. Takve procjene dovele su do poboljšane, iako još uvijek nesavršene, prijeoperacijske procjene rizika (8, 12).

Unatoč tome, patohistološka verifikacija štitnjače ostaje zlatni standard za dijagnozu. Osim potvrđivanja benigne ili maligne bolesti, histopatološka dijagnoza također pruža važne prognostičke informacije koje predviđaju budući rizik od recidiva ili letalnog ishoda. Naime, histološke varijante papilarnog karcinoma štitnjače sada se rutinski određuju, jer su neke (kao što je varijanta visokih stanica) agresivnije i sklonije recidivu. Postoji slična povezanost kada se potvrdi ekstratireoidno proširenje ili metastaza u limfnim čvorovima (10, 11, 13, 14).

### 1.3.1. Preoskudan (neadekvatan) materijal

Preoskudan ili neadekvatan materijal podrazumijeva da u punktatu nije dobiveno dovoljno stanica štitnjače da bi se postavila dijagnoza. To se dogodi kada se aspirira cistični sadržaj, koloid ili kada je uzorak gotovo u potpunosti krvav, a u praksi ovakvi uzorci čine 20 % punktata. Neadekvatni uzorci se prijavljuju kao „nedijagnostički ili „nezadovoljavajući“ (3, 9, 13).

Svaki uzorak koji sadrži obilan koloid je prikladan, čak i ako nije identificirano šest skupina folikularnih stanica: slabo celularni uzorak s obilnim koloidom je najčešće makrofolikularni čvor i stoga je gotovo sigurno benignan. Ponovljena ultrazvučno vođena aspiracijska punkcija

## UVOD

preporučuje se za citološki nedijagnostičke ili nezadovoljavajuće čvorove i dijagnostička je u većini slučajeva, dok neki čvorovi ostaju trajno nedijagnostički ili nezadovoljavajući (3, 13).

### 1.3.2. Benigna promjena štitnjače

Ova kategorija predstavlja adekvatno uzet uzorak i citopatološki se može definitivno nazvati benignim. Dijagnoze koje ubrajamo u ovu kategoriju uključuju benigne folikularne čvorove: nodularna struma, adenomatoidne čvorove, limfocitni (Hashimoto) tireoiditis i granulomatozni (subakutni) tireoiditis. Stopa lažno negativnih nalaza je niska (0 - 3 %), ali pacijenti se bez obzira na to prate ultrazvučno u intervalima od 6 do 18 mjeseci. Ako tvorba pokazuje značajan rast ili „sumnjive“ ultrazvučne promjene, dolazi u obzir ponovljena punkcija (3, 9, 15).

### 1.3.3. Atipija neodređenog značaja

U ovoj kategoriji su adekvatni uzorci, ali citološke značajke nisu dijagnostičke niti za benigni proces niti za tumor. Opća preporuka je ponoviti aspiracijsku punkciju za 6 tjedana. Ova kategorija ima dva alternativna naziva: atipija neodređenog značaja (AUS) i folikularna lezija neodređenog značaja (FLUS, engl. *follicular lesion of undetermined significance*). Laboratorij bi trebao odabrati onaj koji preferira i koristiti isključivo jedan od ta dva naziva kada su ispunjeni kriteriji za ovu kategoriju. AUS i FLUS su stoga sinonimi i ne bi se trebali koristiti za označavanje dva različita tumačenja (3).

Treba istaknuti da je AUS svestraniji; FLUS se odnosi samo na folikularne lezije neodređenog značaja i ne može se koristiti ako stanice nisu folikularnog porijekla (npr. limfoidne, parafolikularne, paratiroidne itd.). Iako je potvrđena sveukupna niskorizična priroda aspirata AUS / FLUS-a, novi podatci sugeriraju da je ROM viši od prvotno procijenjenog i bliži 10 - 30 %. U praksi se preporučuje subklasifikacija atipije, iako to općenito neće utjecati na liječenje bolesnika. Prednost se daje opisnom jeziku kao što je „citološka atipija“ i „arhitektonska atipija“ (3, 9).

### 1.3.4. Folikularni tumor štitnjače

Folikularna neoplazma ili sumnja na folikularnu neoplazmu podrazumijeva da su čvorovi u ovoj kategoriji zasigurno tumori. Veliki broj njih će se pokazati kao benigni folikularni adenomi. Citološka punkcija ili mala biopsija ne može razlikovati benigne od malignih folikularnih tumora. Svrha ove dijagnostičke kategorije je identificirati tvorbu koja bi mogla

## UVOD

biti folikularni karcinom (FTC, engl. *follicular thyroid cancer*) i trijažirati ga za kiruršku lobektomiju. Neki laboratoriji preferiraju izraz “sumnjiv na folikularnu neoplazmu” u odnosu na “folikularna neoplazma”, jer se značajan udio slučajeva (do 35 %) dokaže da nisu neoplazme već hiperplastične proliferacije folikularnih stanica, najčešće multinodularne strume (3, 16, 17). Od 15 % do 30 % slučajeva koji su označeni kao folikularna neoplazma ili sumnja na folikularnu neoplazmu pokazu se malignim. Citološki preparati obično imaju visoku celularnost, a koloid je oskudan ili ga nema (18).

### 1.3.5. Sumnja na malignitet

Čvorovi u ovoj kategoriji sumnjivi su na malignost, ali citopatološki se ne vide svi citopatološki kriteriji za postavljanje konačne dijagnoze. Zbog visokog rizika od maligniteta (60 - 75 %) opća preporuka je odstranjivanje cijele štitnjače. Mnogi karcinomi štitnjače, posebno papilarni karcinom štitnjače (PTC, engl. *papillary thyroid cancer*), mogu se sa sigurnošću dijagnosticirati pomoću FNA. No, nuklearne i arhitektonske promjene nekih PTC-ova su suptilne i žarišne. To se posebno odnosi na folikularnu varijantu PTC-a, koju je teško razlikovati od benigne folikularne tvorbe (3, 19).

### 1.3.6. Maligna promjena

U ovoj kategoriji se vide sve citomorfološke karakteristike malignosti. Pacijenta s čvorovima u ovoj kategoriji treba podvrgnuti uklanjanju cijele štitnjače. Dakle, maligni čvorovi obično se uklanjaju tireoidektomijom, uz neke iznimke (npr. metastatski tumori, ne-Hodgkinovi limfomi i nediferencirani karcinomi). Pozitivna prediktivna vrijednost interpretacije maligne FNA je od 97 % do 99 %. Na temelju ranih studija neinvazivna folikularna neoplazma štitnjače sa papilarnim nuklearnim značajkama (NIFTP, engl. *Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary like nuclear features*) čini samo mali dio slučajeva koji se tumače kao maligni. Unatoč tome, Bethesda sustav za prijavu citopatologije štitnjače 2017. (TBSRTC 2017.) je modificirao definiciju i kriterije za slučajeve papilarnog karcinoma štitnjače koji spadaju u kategoriju malignih (3).

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj ove presječne studije bio je:

1. Odrediti učestalost pojedinih citoloških kategorija nalaza tumorskih tvorbi u štitnjači.
2. Odrediti pouzdanost (dijagnostičku vrijednost) citološke dijagnoze prema Bethesda kategorijama u odnosu na patohistološke dijagnoze u tumorima štitnjače.
3. Odrediti broj udio citoloških nalaza folikularnih benignih tvorbi (tumori s folikularnom slikom - T4), te tumora s citološki malignim karakteristikama (T5 i T6) u odnosu na patohistološki nalaz.
4. Odrediti osobitosti tumora prema spolu i dobi (patohistološke kategorije grupirane prema spolu i dobi).

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima (23).

#### 3.2. Ispitanici i metode

Ovim istraživanjem obuhvatili su se ispitanici u kojih je u Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu i Kliničkom zavodu za kliničku citologiju Kliničkog Bolničkog Centra (KBC) Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. izvršena citološka punkcija ultrazvučno verificiranih tumorskih promjena u štitnjači, a za koje je naknadno učinjena patohistološka verifikacija. Za analizu navedenih podataka koristila se evidencija citoloških i patohistoloških nalaza Kliničkog zavoda za kliničku citologiju i Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu. Podatci o ispitanicima bili su šifrirani te nije bilo moguće utvrditi anamnestičke podatke osoba uključenih u istraživanje.

Kriterij za uključivanje u istraživanje bili su ispitanici kojima je učinjena UZV punkcija promjene u štitnjači za koje je ocjena citološkog nalaza bila T-3, T-4, T-5 i T-6, a za koje je naknadno učinjena patohistološka verifikacija istih tvorbi, u periodu od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. na Kliničkom zavodu za kliničku citologiju KBC Osijek i Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC Osijek.

Kriterij za isključivanje bili su pacijenti u kojih je patohistološki nalaz tumorske tvorbe u štitnjači malignan ili benignan, ali nije prethodno učinjena citološka analiza.

#### 3.3. Metode uzimanja i obrade uzoraka

Prikupljanje uzoraka tumorskih tvorbi u štitnjači učinjeno je aspiracijom tankom iglom od 22 gaugea i špicom, pod kontrolom ultrazvuka na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Osijek.

Pri uzimanju uzorka pacijent se nalazi u položaju na leđima, prilikom čega mu je glava zabačena lagano u ekstenziji. Mjesto punkcije na koži se dezinficira, a tvorba u štitnjači vizualizira ehografskom sondom. Iгла za punkciju se uvodi koso ispod kaudalnog dijela sonde bez doticanja sonde. Kada je vrh igle u leziju, aspirira se materijal iz dva smjera u obliku slova Y, pri tome pazeći da igla ostane unutar tumorske tvorbe. Aspirirani materijal se razmaže na predmetno stakalce pritiskom s drugim predmetnim staklom (20).

## ISPITANICI I METODE

Razmazi su osušeni na zraku i bojeni standardnom metodom po May-Grünwald-Giemsu. May Grünwald Giemsa tehnika bojenja koristi (metilensko modri i kiseli eozin otopljen u metanolu) i otopinu Giemsa (azur II-eozin i azur II otopljen u glicerinu i metanolu).

Otopine se pripremaju na sljedeći način:

May-Grünwald: razrijediti 0,25 g May-Grünwalda u 100 ml metanola, uz zagrijavanje u vodenoj kupelji na 60° C, miješati 1 sat, ostaviti da stoji 24 sata i nakon toga filtrirati.

Giemsa: razrijediti 0,76 g Giemse u 50 ml glicerola, zagrijavati 3 sata na 60° C u vodenoj kupelji, dodati 50 ml metanola, ostaviti da stoji 5 dana i nakon toga filtrirati.

Postupak bojenja je sljedeći:

1. Otopina May Grünwald 3 minute
2. Ispiranje destiliranom vodom 1 minutu
3. Otopina Giemsa 20 minuta
4. Isprati destiliranom vodom 1 - 2 minute
5. Postavljanje preparata u kosi položaj na žičane predloške
6. Sušenje preparata na zraku.

Nakon sušenja boje preparati se numeriraju i mikroskopiraju (21).

Analizirani uzorci ultrazvučno vođenih punktata tumorskih tvorbi u štitnjači obojeni su, mikroskopski ocijenjeni, te svrstani u kategorije (T 1-6) prema Bethesda klasifikaciji 2007. za punktate tvorbi u štitnjači. U istraživanje je uključena kategorija T3, T4, T5, T6.

### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Dijagnostička vrijednost metode opisana je osjetljivošću, specifičnošću i prediktivnom vrijednosti. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po

## ISPITANICI I METODE

potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Sve P vrijednosti bile su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc<sup>®</sup> Statistical Software version 20.123 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).



## REZULTATI

### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 276 ispitanika od kojih je 219 (79,3 %) žena i 57 (20,7 %) muškaraca. Medijan dobi bolesnika je 52 godine, u rasponu od 15 do najviše 97 godina (Tablica 1).

Tablica 1. Obilježja uzorka

Spol [n (%)]	
Muškarci	57 (20,7)
Žene	219 (79,3)
Dob (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)]	52 (40 – 64)

Nema značajnih razlika u raspodjeli citoloških dijagnoza i patohistoloških dijagnoza (PHD) s obzirom na spol, (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema citološkoj i PHD dijagnozi u odnosu na spol

	Broj (%) prema spolu			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Bethesda kategorija citološki [n (%)]				
T3	1 (2)	11 (5)	12 (4)	0,62
T4	23 (40)	96 (44)	119 (43)	
T5	18 (32)	57 (26)	75 (27)	
T6	15 (26)	55 (25)	70 (25)	
Folikularne proliferacije citološki				
T4F	14 (61)	69 (72)	83 (70)	0,30
T4H	9 (39)	27 (28)	36 (30)	
Patohistološke kategorije [n (%)]				
Koloidno cistična struma (negativan nalaz)	9 (16)	53 (24)	62 (22)	0,38
Folikularni tumor / tumor Hürthleovih stanica	14 (25)	55 (25)	69 (25)	
NIFT P	0	1 (0,5)	1 (0,4)	
Papilarni karcinom	27 (47)	95 (43,5)	122 (44,2)	
Medularni karcinom	2 (4)	7 (3)	9 (3)	
Anaplastični karcinom / Pločasti karcinom	1 (2)	3 (1)	4 (1)	
Folikularni karcinom	3 (5)	5 (2)	8 (3)	
Hürthle cell karcinom	1 (2)	0	1 (0,4)	

## REZULTATI

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika u dobi ispitanika s obzirom na citološke Bethesda kategorije i folikularne citološke proliferacijske dijagnoze, dok su u patohistološkim dijagnozama značajno mlađi ispitanici s papilarnim karcinomom (Kruskal Wallis test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 3).

Tablica 3. Dob ispitanika u odnosu na citološke i PHD dijagnoze

	Medijan (interkvartilni raspon) dobi bolesnika	<i>P</i>
Bethesda kategorija citološki [n (%)]		
T3	46 (26 – 69)	0,48*
T4	54 (42 – 66)	
T5	52 (42 – 60)	
T6	53 (36 – 66)	
Folikularne proliferacije citološki		
T4F	52 (41 – 63)	0,08 <sup>†</sup>
T4H	60 (44 – 67)	
Patohistološke dijagnoze [n (%)]		
Koloidno cistična struma (negativan nalaz)	52 (41 – 66)	<b>0,04*</b>
Folikularni tumor / tumor Hürthleovih stanica	53 (42 – 66)	
NIFT P	37 (n = 1)	
Papilarni karcinom	51 (37 – 62)	
Medularni karcinom	69 (58 – 76)	
Anaplastični karcinom / Pločasti karcinom	62 (56 – 71)	
Folikularni karcinom	53 (42 – 62)	
Hürthle cell karcinom	66 (n = 1)	

\*Kruskal Wallis test; <sup>†</sup>Mann Whitney U test

U 119 (43,1 %) ispitanika citološki je dijagnosticiran tumor (T4 kategorija) koji upućuje na folikularni ili tumor Hürthleovih stanica, u 75 (27 %) ispitanika tumor (T5) kojim je citološki postavljena sumnja na maligni tumor. U 70 (25 %) ispitanika postavljena je nedvojbeno citološka dijagnoza malignog tumora (T6).

## REZULTATI

Prema patohistološkoj dijagnozi, najviše je papilarnih karcinoma, u 122 (44,2 %) slučajeva. Zatim folikularnih tumora i tumora Hürthleovih stanica 66 (25 %), koloidno cističnih struma 54 (20 %), medularnih karcinoma 9 (3 %), folikularnih karcinoma 7 (3 %), anaplastičnih karcinoma 4 (2 %), te Hürthle cell karcinoma i NIFTP po 1 (0,4 %) (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema Bethesda citološkoj i patohistološkoj kategoriji

	Broj (%) u odnosu na Bethesda citološke kategorije				P*	
	T3	T4	T5	T6		Ukupno
Patohistološke kategorije						
Koloidno cistična struma (negativan nalaz)	8 (67)	33 (28)	21 (28)	0	62 (22)	<b>&lt;0,001</b>
Folikularni tumor/ Hürthleovih stanica	3 (25)	58 (49)	7 (9)	1 (1)	69 (25)	
NIFT P	0	1 (1)	0	0	1 (0,4)	
Papilarni karcinom	0	18 (15)	45 (60)	59 (84)	122 (44,2)	
Medularni karcinom	0	1 (1)	1 (1)	7 (10)	9 (3)	
Anaplastični karcinom / Pločasti karcinom	0	1 (1)	0	3 (4)	4 (1)	
Folikularni karcinom	1 (8)	6 (5)	1 (1)	0	8 (3)	
Hürthle cell karcinom	0	1 (1)	0	0	1 (0,4)	
Ukupno	12 (100)	119 (100)	75 (100)	70 (100)	276 (100)	

\*Fisherov egzaktni test

Postoje značajne razlike u raspodjeli Bethesda citoloških kategorija u odnosu na PHD Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$  (Tablica 4).

Pacijenti koji su prema citološkoj klasifikaciji bili označeni kao T4 folikulani ili tumor Hürthleovih stanica ili suspektan folikularni ili tumor Hürthleovih stanica, pokazali su statistički značajna povezanost s patohistološkom dijagnozom folikularni tumor i tumor Hürthleovih stanica. Citološke dijagnoze označene sa T5 i T6 koje su maligne ili suspektne na malignitet značajnije su statistički povezane uz patohistološku dijagnozu papilarni karcinom.

Nema značajne razlike u razlikovanju citološke folikularne proliferacije i proliferacije Hurthleovih stanica prema patohistološkim dijagnozama (Tablica 5).

## REZULTATI

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema folikularnim proliferacijama citološki i prema patohistološkoj dijagnozi.

	Broj (%) u odnosu na			<i>P</i> *
	folikularne proliferacije citološki			
	T4F	T4H	Ukupno	
Patohistološke kategorije				
Koloidno cistična struma (negativan nalaz)	20 (24)	13 (36)	33 (28)	0,39
Folikularni tumor / tumor Hürthleovih stanica	44 (53)	14 (39)	58 (49)	
NIFT P	1 (1)	0	1 (1)	
Papilarni karcinom	13 (16)	5 (14)	18 (15)	
Medularni karcinom	1 (1)	0	1 (1)	
Anaplastični karcinom / Pločasti karcinom	1 (1)	0	1 (1)	
Folikularni karcinom	3 (4)	3 (8)	6 (5)	
Hürthle cell karcinom	0	1 (3)	1 (1)	
<b>Ukupno</b>	<b>83 (100)</b>	<b>36 (100)</b>	<b>119 (100)</b>	

\*Fisherov egzakti test

Značajno se razlikuje raspodjela citoloških Bethesda kategorije T3, T4, T5, T6 u odnosu na PHD nalaz (bez tumorske torbe, benigni tumor, maligni tumor), (Fisherov egzakti test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 6).

Raspodjela obzirom na folikularne proliferacije citološki i PHD bez tumorske tvorbe, benigna tumorska tvorba i maligna tumorska tvorba ne razlikuju se značajno.

## REZULTATI

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema folikularnim proliferacijama citološki i prema patohistološkoj kategoriji bez tumorske tvorbe, benigni tumor, maligni tumor.

	Broj (%) ispitanika prema PHD folikularni B/M nalazu				<i>P</i> *
	bez tumorske tvorbe patohistološki	benigna tumorska tvorba patohistološki	maligna tumorska tvorba patohistološki	Ukupno	
Bethesda kategorija					
citološki					
T3	8 (13)	3 (4)	1 (1)	12 (4)	<b>&lt;0,001</b>
T4	33 (53)	58 (85)	28 (19)	119 (43)	
T5	21 (34)	7 (10)	47 (32)	75 (27)	
T6	0	0	70 (48)	70 (25)	
Folikularne proliferacije citološki					
T4F	20 (61)	44 (76)	19 (68)	20 (61)	0,29
T4H	13 (39)	14 (24)	9 (32)	13 (39)	

\*Fisherov egzakti test

Značajne su razlike u raspodjeli ispitanika prema benignim i malignim grupama citološke Bethesda klasifikacije u odnosu na patohistološke dijagnoze (Fisherov egzakti test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 7).

Značajno je povezana grupa citološki benignih promjena sa patohistološkom dijagnozom koloidno cistična struma 33 (28) i folikularni tumor / tumor Hürthleovih stanica 58 (49). Citološke kategorije maligno i suspektno na malignitet značajno su češće povezane uz patohistološku dijagnozu papilarni karcinom 104 (72).

## REZULTATI

Tablica 7. Raspodjela ispitanika prema benignim i malignim grupama Bethesda klasifikacije i prema patohistološkoj dijagnozi.

	Broj (%) u odnosu na citološki nalaz			<i>P</i> *
	Benigno (T4)	Maligno (T5 / T6)	Ukupno	
Patohistološke kategorije				
Koloidno cistična struma (negativan nalaz)	33 (28)	21 (14)	54 (20)	<b>&lt;0,001</b>
Folikularni tumor / tumor Hürthleovih stanica	58 (49)	8 (6)	66 (25)	
NIFT P	1 (1)	0	1 (0,4)	
Papilarni karcinom	18 (15)	104 (72)	122 (46,2)	
Medularni karcinom	1 (1)	8 (6)	9 (3)	
Anaplastični karcinom / Pločasti karcinom	1 (1)	3 (2)	4 (2)	
Folikularni karcinom	6 (5)	1 (1)	7 (3)	
Hürthle cell karcinom	1 (1)	0	1 (0,4)	
Ukupno	119 (100)	145 (100)	264 (100)	

\*Fisherov egzakti test

Obzirom na raspodjelu ispitanika, te citološku i patohistološku dijagnozu bilo je moguće odrediti osjetljivost, specifičnost, te pozitivnu prediktivnu vrijednost i negativnu prediktivnu vrijednost. Usporedbom podudarnosti citološke Bethesda kategorije s patohistološkim nalazom kod podudarnosti unutar istog stupnja (citološki benigno (T4) = patohistološki benigno; citološki malign (T6) = patohistološki maligno) citološka procjena Bethesda kategorizacijom ima osjetljivost 71,4 %, specifičnost 100 %, pozitivnu prediktivnu vrijednost 100 % i negativnu prediktivnu vrijednost 76,5 % (Tablica 8).

## REZULTATI

Tablica 8. Dijagnostička točnost unutar podudarnosti istog stupnja

	PHD		Ukupno
	Maligno	Benigno	
Maligno citologija (T6)	70	0	70
Benigno citologija (T4)	28	91	119
Ukupno	98	91	
	Osjetljivost	71,4 %	
	Specifičnost	100 %	
	Pozitivna prediktivna vrijednost	100 %	
	Negativna prediktivna vrijednost	76,5 %	
	Točnost	85,2 %	

Usporedbom podudarnosti citološke Bethesda kategorije s patohistološkim nalazom kod podudarnosti unutar jednog stupnja (citološki atipija i benigno (T3 i T4) = patohistološki benigno; citološki suspektno i maligno (T5 i T6) = patohistološki maligno) citološka procjena Bethesda kategorizacijom ima osjetljivost 80,1 %, specifičnost 78,5 %, pozitivnu prediktivnu vrijednost 80,7 % i negativnu prediktivnu vrijednost 77,9 % (Tablica 9).

Tablica 9. Dijagnostička točnost unutar podudarnosti jednog stupnja

	PHD		Ukupno
	Maligno	Benigno	
Maligno citologija (T5+T6)	117	28	145
Benigno citologija (T3+T4)	29	102	131
Ukupno	146	130	
	Osjetljivost	80,1 %	
	Specifičnost	78,5 %	
	Pozitivna prediktivna vrijednost	80,7 %	
	Negativna prediktivna vrijednost	77,9 %	
	Točnost	79,3 %	

## 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju sa teorijskog aspekta opisali smo epidemiološke, kliničke, citološke i patohistološke karakteristike tumorskih tvorbi u štitnjači. Ciljevi istraživanja bili su prikazati učestalost pojedinih citoloških kategorija nalaza tumorskih tvorbi u štitnjači, te odrediti dijagnostičku vrijednost citologije u usporedbi s konačnim patohistološkim nalazom. Praktični dio istraživanja je presječna studija s povijesnim podacima. Za analizu navedenih podataka koristila se evidencija citoloških i patohistoloških nalaza Kliničkog zavoda za kliničku citologiju i Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu KBC Osijek. Kod ispitanika je izvršena citološka punkcija ultrazvučno verificiranih tumorskih promjena u štitnjači, a za koje je naknadno učinjena patohistološka verifikacija.

U istraživanju je učestvovalo 276 ispitanika od kojih je 79,3 % žena i 20,7 % muškaraca. Medijan dobi bolesnika je 52 godine, u rasponu od 15 do najviše 97 godina. Iako literatura "European Network of Cancer Registries Factsheets" navodi da je stopa incidencije karcinoma štitnjače tri puta veća u žena u odnosu na muškarce, naše istraživanje je pokazalo da nema značajnih razlika u raspodjeli citoloških dijagnoza i patohistoloških dijagnoza s obzirom na spol, pa tako niti razlika u distribuciji u odnosu na spol za dijagnozu karcinom štitnjače (22). Ovo navodimo uz napomenu da je u našim ulaznim podacima u istraživanju sudjelovalo 3,8 puta više žena, u odnosu na muškarce. Također nismo uočili značajne razlike u dobi ispitanika s obzirom na citološke Bethesda kategorije i folikularne citološke proliferacijske dijagnoze. Pored toga u patohistološkim dijagnozama značajno su mlađi ispitanici s papilarnim karcinomom, kao što su pokazala i ranija istraživanja autora Mohamed A. i sur., koja su uz mlađu životnu dob povezivala i bolje preživljenje (23).

Iz istraživanja je razvidno da je u 43,1 % ispitanika citološki dijagnosticiran tumor koji upućuje na folikularni ili tumor Hürthleovih stanica (T4), u 27 % ispitanika tumor kojim je citološki postavljena sumnja na maligni tumor (T5). U 25 % ispitanika postavljena je nedvojbeno citološka dijagnoza malignog tumora (T6).

Prema patohistološkoj dijagnozi, najviše je papilarnih karcinoma, u 44,2 % slučajeva. Zatim folikularnih i tumora Hürthleovih stanica 25 %, koloidno cističnih struma 20 %, medularnih karcinoma 3 %, folikularnih karcinoma 3 %, anaplastičnih karcinoma 2 %, te Hürthle cell karcinoma i NIFTP u 0,4 %. Ovaj raspon patohistoloških dijagnostičkih kategorija poklapa se sa European Network of Cancer Registries Factsheets i Bakashi i sur. u kojima je većina malignih tumorskih tvorbi bilo papilarni karcinom (22, 24).



## RASPRAVA

Osim toga istraživanje je pokazalo da postoje značajne razlike u raspodjeli Bethesda citoloških kategorija u odnosu na PHD. Iz rezultata ovog istraživanja pacijenti koji su prema citološkoj klasifikaciji bili označeni kao T4 folikulani ili tumor Hürthleovih stanica ili suspektan folikularni ili tumor Hürthleovih stanica, pokazali su statistički značajnu povezanost s patohistološkom dijagnozom folikularni tumor i tumor Hürthleovih stanica. Citološke dijagnoze označene sa T5 i T6 koje su maligne ili suspektne na malignitet značajnije su statistički povezane uz patohistološku dijagnozu papilarni karcinom.

Nije bilo značajne razlike u prepoznavanju citološke folikularne proliferacije i proliferacije Hurthleovih stanica prema patohistološkim dijagnozama, čime smo uvidjeli opravdanost upotrebe zajedničke Bethesda kategorije T4 za ove dvije vrste tvorbi dijagnosticirane citološki.

Kroz Fisherov test pokazali smo da se značajno razlikuje raspodjela citoloških Bethesda kategorija T3, T4, T5, T6 u odnosu na PHD nalaz (bez tumorske torbe, benigni tumor, maligni tumor).

Postoje značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema benignim i malignim grupama citološke Bethesda klasifikacije u odnosu na patohistološke dijagnoze. Također je značajno povezana grupa citološki benignih promjena sa patohistološkom dijagnozom koloidno cistična struma i folikularni tumor / tumor Hürthleovih stanica. Citološke kategorije maligno i suspektno na malignitet značajno su češće povezane uz patohistološku dijagnozu papilarni karcinom 72 %.

Iz navedenog se da zaključiti da Bethesda klasifikacija citoloških promjena u štitnjači pravilno predviđa dijagnostičku vrijednost lezija.

Kako smo tijekom našeg istraživanja istraživali samo tumorske tvorbe koje su imale indikaciju za operativni zahvat nismo mogli usporediti benignu citološku kategoriju T2. Stoga smo u našem istraživanju radi lakše usporedivosti, usporedili Bethesda citološku dijagnostičku kategoriju T4 s benignim patohistološkim nalazom i iz navedenog odredili dijagnostičku točnost citologije za folikularne proliferacije.

Obzirom na raspodjelu ispitanika, te citološku i patohistološku dijagnozu bilo je moguće odrediti osjetljivost, specifičnost, te pozitivnu prediktivnu vrijednost i negativnu prediktivnu vrijednost. Usporedbom podudarnosti citološke Bethesda kategorije s patohistološkim nalazom kod podudarnosti unutar istog stupnja (citološki benigno (T4) = patohistološki benigno; citološki malign (T6) = patohistološki maligno) citološka procjena Bethesda

## RASPRAVA

kategorizacijom ima osjetljivost 71,4 %, specifičnost 100 %, pozitivnu prediktivnu vrijednost 100 % i negativnu prediktivnu vrijednost 76,5 %.

Usporedbom podudarnosti citološke Bethesda kategorije s patohistološkim nalazom kod podudarnosti unutar jednog stupnja (citološki benigno i atipija (T3 i T4) = patohistološki benigno; citološki suspektno i maligno (T5 i T6) = patohistološki maligno) citološka procjena Bethesda kategorizacijom ima osjetljivost 80,1 %, specifičnost 78,5 %, pozitivnu prediktivnu vrijednost 80,7 % i negativnu prediktivnu vrijednost 77,9 %.

Dvosmislenost citoloških dijagnoza u predviđanju patohistoloških nalaza rezultirala je nastankom Bethesda klasifikacije 2007. kako bi se najvjerodostojnije prenijela vrijednost citološkog nalaza i mišljenje i kreirao se algoritam dijagnostičko terapijskih postupaka. Tada je Bethesda klasifikacijom procijenjen rizik za malignitet, ujednačena je terminologija i određen postupnik (3). Ipak neke od kategorija zahtijevaju daljnju analizu kako bi se mogle učiniti praktičnijim za kiruršku evaluaciju. Tako su kategorije T3 i T4 ostale izazov dijagnostičarima citolozima kao i kliničarima pri odluci o daljnjem postupku. Istraživanja potvrđuju da se za ove dvije kategorije ima smisla i potrebe nastaviti istraživanja kako navode Agarwal D. i sur. (25). U našem istraživanju u 274 ispitanika svega je 4 % označeno citološkom kategorijom T3. Stoga nismo bili u mogućnosti realno procijeniti vrijednost ovog nalaza.

Dvojbeno citološka Bethesda kategorija T4 je zbog svoje histološke specifičnosti (očuvana kapsula tumorske tvorbe) koja definira malignitet, patohistološki jasno razlučiva u tom pogledu, dok u citološkim uzorcima nije moguće utvrditi radi li se o benignoj ili malignoj folikularnoj proliferaciji. U skladu s navedenim u postupniku je kliničarima ostavljen otvoreni algoritamski prozor unutar kojeg se konzilijarno dogovaraju o daljnjem dijagnostičkom postupku u pacijenata iz ove kategorije Bethesda klasifikacije. Istraživanjem je prilikom usporedbe Bethesda citološke dijagnostičke kategorije T4 s benignim patohistološki nalazom utvrđena statistički značajna povezanost ovih dvaju kategorija uz dijagnostičku točnost 82,2 %, gdje je 76 % tvorbi označenih kao T4 naknadno potvrđeno benigno patohistološki. Ove bismo podatke mogli usporediti s istraživanjima Safa i sur. koji su u za ovu kategoriju imali rizik malignosti 22,2 %, a prema Bethesda klasifikaciji on iznosi od 15 do 30 % (26, 27). Kako je u našem istraživanju 7 folikularnih tumorskih tvorbi dokazano kao folikularni karcinom i jedna kao Hurthle cell karcinom, jedna kao medularni karcinom, jedna kao anaplastični karcinom, jedna kao NIFTP, te 18 kao papilarni karcinom, možemo zaključiti da

## RASPRAVA

su naši rezultati u skladu s očekivanim rizikom od razvoja malignosti prema literaturi, a da unutar te kategorije najveći problem predstavljaju krivo interpretirani papilarni karcinomi. Ovaj podatak mogli bismo objasniti činjenicom da se u vremenskom okviru obuhvaćenom istraživanjem još nije koristila patohistološka dijagnostička kategorija NIFTP, odnosno folikularna varijanta papilarnog karcinoma, koja je zbog svog folikularnog rasporeda tireocita vjerojatno prepoznata kao folikularni tumor.

Osim toga istraživanjem smo ustanovili da unutar dijagnostičke kategorije T4 citološke tvorbe označene kao tumor Hürthleovih stanica, odnosno folikularni tumori, nisu značajno povezani sa dijagnozama tumor Hürthleovih stanica, odnosno folikularni tumor patohistološki, čime je opravdano navedene dvije kategoriju unutar Bethesda klasifikacije promatrati zajedno.

### 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti:

- Učestalost citoloških kategorija prema Bethesda klasifikaciji u ovom istraživanju iznosi: U 43,1 % ispitanika citološki je dijagnosticiran tumor koji upućuje na folikularni tumor, ili tumor Hürthleovih stanica (T4), u 27 % ispitanika tumor kojim je citološki postavljena sumnja na maligni tumor (T5). U 25 % ispitanika postavljena je nedvojbeno citološka dijagnoza malignog tumora (T6).
- Prema patohistološkoj dijagnozi, najviše je papilarnih karcinoma.
- Utvrdili smo da se značajno razlikuje raspodjela citoloških Bethesda kategorija T3, T4, T5, T6 u odnosu na PHD nalaz. Citološke kategorije maligno i suspektno na malignitet (T5 i T6) značajno su češće povezane uz patohistološku dijagnozu papilarni karcinom.
- Podudarnost prema citološkoj Bethesda klasifikaciji u kategoriji T4 (folikularni ili tumor Hürthleovih stanica ili suspektan folikularni ili tumor Hürthleovih stanica), pokazali su statistički značajnu povezanost s patohistološkom dijagnozom folikularni tumor i tumor Hürthleovih stanica.
- Nema statistički značajne povezanosti u razlikovanju citološke folikularne proliferacije i proliferacije Hürthleovih stanica (Bethesda kategorija T4) prema patohistološkim dijagnozama.
- Usporedbom podudarnosti citološke Bethesda kategorije s patohistološkim nalazom kod podudarnosti unutar istog stupnja (citološki benigno (T4) = patohistološki benigno; citološki malign (T6) = patohistološki maligno) citološka procjena Bethesda kategorizacijom ima osjetljivost 71,4 %, specifičnost 100 %, pozitivnu prediktivnu vrijednost 100 % i negativnu prediktivnu vrijednost 76,5 %.
- Usporedbom podudarnosti citološke Bethesda kategorije s patohistološkim nalazom kod podudarnosti unutar jednog stupnja (citološki atipija i benigno (T3 i T4) = patohistološki benigno; citološki suspektno i maligno (T5 i T6) = patohistološki maligno) citološka procjena Bethesda kategorizacijom ima osjetljivost 80,1 %, specifičnost 78,5 %, pozitivnu prediktivnu vrijednost 80,7 % i negativnu prediktivnu vrijednost 77,9 %.

## ZAKLJUČAK

- Nema značajnih razlika u raspodjeli citoloških dijagnoza i patohistoloških dijagnoza (PHD) s obzirom na spol.
- Nisu uočene značajne razlike u dobi ispitanika s obzirom na citološke Bethesda kategorije i folikularne citološke proliferacijske dijagnoze, dok su unutar patohistoloških dijagnoza značajno mlađi ispitanici s papilarnim karcinomom.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Odrediti učestalost pojedinih citoloških kategorija nalaza tumorskih tvorbi u štitnjači. Utvrditi pouzdanost citološke dijagnoze prema Bethesda kategorijama u odnosu na patohistološke dijagnoze u tumorima štitnjače. Odrediti broj citoloških nalaza folikularnih benignih tvorbi, te tumora s citološki malignim karakteristikama u odnosu na patohistološki nalaz. Odrediti osobitosti tumora prema spolu i dobi.

**Nacrt studije:** Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** Istraživanjem su se obuhvatili ispitanici u kojih je u Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu i Kliničkom zavodu za kliničku citologiju KBC Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. izvršena citološka punkcija ultrazvučno verificiranih tumorskih promjena u štitnjači, a za koje je naknadno učinjena patohistološka verifikacija.

**Rezultati:** U 43,1 % ispitanika citološki je dijagnosticiran tumor koji upućuje na folikularni ili tumor Hürthleovih stanica, u 27 % ispitanika tumor kojim je citološki postavljena sumnja na maligni tumor. U 25 % ispitanika postavljena je nedvojbeno citološka dijagnoza malignog tumora. Prema patohistološkoj dijagnozi, najviše je papilarnih karcinoma, u 44,2 % slučajeva. Zatim folikularnih i tumor Hürthleovih stanica 25 %, koloidno cističnih struma 20 %, medularnih karcinoma 3 %, folikularnih karcinoma 3 %, anaplastičnih karcinoma 2 %, te *Hurthle cell* karcinoma i NIFTP u 0,4 % slučajeva.

**Zaključak:** Istraživanje je pokazalo da se značajno razlikuje raspodjela citoloških Bethesda kategorija T3, T4, T5, T6 u odnosu na PHD nalaz. Citološke kategorije maligno i suspektne na malignitet značajno su češće povezane uz patohistološku dijagnozu papilarni karcinom.

**Ključne riječi:** Bethesda klasifikacija; citološka punkcija; tumori štitnjače

## 8. SUMMARY

### **Cytological analysis of tumor formations in the thyroid gland**

**Objectives:** Determine the frequency of individual cytological categories of findings of tumor formations in the thyroid gland. Determine the reliability of cytological diagnosis according to the Bethesda categories in relation to pathohistological diagnoses in thyroid tumors. Determine the number of cytological findings of benign follicular formations and tumors with cytological malignant characteristics in relation to the pathohistological findings. Determine the characteristics of the tumor according to gender and age.

**Study Design:** A cross-sectional study with historical data.

**Participans and methods:** The study includes participans in whom a cytological puncture of ultrasound-verified tumor changes in the thyroid gland was performed, and for whom subsequent pathohistological verification was performed. The research was conducted between January 1, 2017 to Decembre 31, 2021. The records of cytological and pathohistological findings from the Clinical Institute for Clinical Cytology and the Clinical Institute for Pathology and Forensic Medicine will be used to analyze the above data.

**Results:** Cytologically, 43,1 % of the subjects were diagnosed with a tumor indicating a follicular or Hurthle's tumor, and 27 % of the participants with a cytological suspicion of a malignant tumor. An undoubted cytological diagnosis of malignant tumor was made in 25 % of the subjects. According to the pathohistological diagnosis, the majority are papillary carcinomas, accounting for 44,2 % of cases. The remaining cases include follicular and Hurthle cell tumors 25 %, colloid cystic stroma 20 %, medullary carcinoma 3 %, follicular carcinoma 3 %, anaplastic carcinoma 2 %, and Hurthle cell carcinoma and NIFTP in 0,4 % of cases.

**Conclusion:** The research showed that the distribution of cytological Bethesda categories T3, T4, T5, T6 is significantly different in relation to PHD findings. Cytological categories malignant and suspicious for malignancy are significantly more often associated with the pathohistological diagnosis of papillary carcinoma.

**Keywords:** Bethesda classification; Fine needle aspiration; thyroid tumors

## 9. LITERATURA

1. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022; 1;31(7):1284-1297. <https://doi.org/10.1158/1055-9965>. Datum pristupa: 25.05.2023.
2. Romei C, Elisei R. A Narrative Review of Genetic Alterations in Primary Thyroid Epithelial Cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22(4):1726-1730. <https://doi.org/10.3390/ijms22041726>. Datum pristupa: 21.05.2023.
3. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017; 27(11):1341-1346.
4. Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, Vaccarella S. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(4):264-272.
5. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. Bethesda, MD. 2022. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. Pristupljeno dana 18.01. 2023.
6. Rossi ED, Faquin WC, Pantanowitz L. Cytologic features of aggressive variants of follicular-derived thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol.* 2019; 127(7):432-446. <https://doi.org/10.1002/cncy.22136>. Pristupljeno dana 29.01.2023.
7. Titov S, Kozorezova S, Demenkov S, Veryaskina A, Kuznetsova V, i sur. Preoperative Typing of Thyroid and Parathyroid Tumors with a Combined Molecular Classifier. *Cancers.* 2021; 13, 237. <https://doi.org/10.3390/cancers13020237>. Pristupljeno dana 22.02.2023.
8. Cohchand-Priollet B, Schmit FC, Totsch M, Vielh P. European Federaton of Cytology societies scientfc Commitee: The Bethesda terminology for reportng thyroid cytopathology: from theory to practce in Europe. *Acta cytol.* 2011;55:507-511.
9. Rajković Molek K. Primjena Bethesda klasifikacije citoloških nalaza štitnjače – naša prva iskustva. *Medicina fluminensis, Vol. 52.* 2016;352-356.
10. Rossi ED, Vielh, P. Thyroid and Molecular Testing. *Advances in Thyroid Molecular Cytopathology. J. Mol. Pathol.* 2021; 2,77-92. <https://www.mdpi.com/2673-5261/2/2/8>. Pristupljeno dana 21.02.2023.
11. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013 Mar; 13(3):184-99. <https://doi.org/10.1038/nrc3431>. Pristupljeno dana 24.02.2023.



## LITERATURA

12. Anand B, Ramdas A, Ambroise M, Kumar P. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Cytohistological Study. *J Thyroid Res.* 2020; 8095378. <https://doi.org/10.1155/2020/8095378>. Pristupljeno dana 24.02.2023.
13. Gunes P, Canberk S, Onenerk M. A different perspective on evaluating the malignancy rate of the non-diagnostic category of the bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a single institute experience and review of the literature. *PLoS One.* 2016;11-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone>. Pristupljeno dana 02.03.2023.
14. Liu X, Medici M, Kwong N, Angell TE, Marqusee E, Kim MI, i sur. Bethesda Categorization of Thyroid Nodule Cytology and Prediction of Thyroid Cancer Type and Prognosis. *Thyroid.* 2016;26(2):256-61. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0376>. Pristupljeno dana 05.03.2023.
15. Luo J, Zhang C, Huang F, Chen J, Sun Y, Xu K, Huang P. Risk of malignancy in thyroid nodules: predictive value of puncture feeling of grittiness in the process of fine-needle aspiration. *Sci Rep.* 2017;7(1):13109-12.
16. Wu D, Hu S, Hou Y. i sur. Identification of potential novel biomarkers to differentiate malignant thyroid nodules with cytological indeterminate. *BMC Cancer* 20. 2020;199-202. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6676-z>. Pristupljeno dana: 06.03.2023.
17. Mohorea I, Terzea D, Mihalache D, Socea B, Şerban D, Ceausu M. Cytomorphological study of thyroid carcinoma. *Exp Ther Med.* 2022;23(2):117-121. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11040>. Pristupljeno dana: 10.03.2023.
18. Saglietti C, Piana S, La Rosa S, Bongiovanni M. Hyalinizing trabecular tumour of the thyroid: fine-needle aspiration cytological diagnosis and correlation with histology. *J Clin Pathol.* 2017;204360-63.
19. Ferlay J, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, i sur. *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020.
20. Halbauer M, Šarčević B, Tomić B. *Citološko-patohistološki atlas bolesti štitne žlijezde i doštitnih žlijezda s ultrazvučnim slikama.* Zagreb: Nakladni zavod Globus. 2000;36 - 87.
21. Koss LG, Melamed MR. *Koss' diagnostic cytology and it's histopathologic bases.* Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

## LITERATURA

22. European Network of Cancer Registries Factsheets. [Online]. Dostupno na: [https://www.enrcr.eu/sites/default/files/factsheets/ENCR\\_Factsheet\\_Thyroid\\_2017.pdf](https://www.enrcr.eu/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factsheet_Thyroid_2017.pdf). Pristupljeno dana: 29.05.2023.
23. Adam MA, Thomas S, Hyslop T, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Exploring the Relationship Between Patient Age and Cancer-Specific Survival in Papillary Thyroid Cancer: Rethinking Current Staging Systems. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4415-4420.
24. Bakshi J, Patro SK, Kaur N, Panda NK, Budhiraja G. Understanding Malignancies of the Thyroid Gland: Institutional Experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;70:482-9.
25. Agrawal D, Bhake A, Rastogi N, Laishram S, Wankhade A, Agarwal A. Role of Bethesda System for Reporting Thyroid Lesion and its Correlation with Histopathological Diagnosis. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University* 14. 2019;74-81. <http://www.journaldmims.com/article.asp?issn=0974-3901;year=2019;volume=14;issue=2;spage=74;epage=81;aulast=Agrawal>. Pristupljeno dana: 07.06.2023.
26. Safa A, Zainab H, Eman A, Ali Almahari A. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. *Cytojournal*. 2018;15 - 24.
27. Kunjan A, Shreya S, Prashant T, Bigyan G, Bijaya K, Dharma B, Pallavi S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Validating at Tribhuvan University Teaching Hospital. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2022;26(1): e097–e102.

## 10. ŽIVOTOPIS

Ljubica Karakaš

Medicinski fakultet Osijek

J.Huttlera 4, 31000 Osijek

ljubicakarakas98@gmail.com ljkarakas@mefos.hr

Datum i mjesto rođenja: 17. 9. 1998. Gradiška, BiH

Adresa: Karađorđeva 11, 78 400 Gradiška, BiH

Tel.: 099 65 97 602

Obrazovanje:

- Od 2021. do 2023. Diplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike, „Medicinski fakultet Osijek“, „Sveučilište J.J. Strossmajera u Osijeku“.
- Od 2020. do 2021. Pripravnički staž – „Opća bolnica Gradiška“.
- Od 2017. do 2020. Studij medicinsko laboratorijskog inženjeringa, „Fakultet zdravstvenih nauka“, „Panevropski Univerzitet Apeiron“, Banja Luka.
- Od 2013. do 2017. „Opća Gimnazija Gradiška“.
- Od 2004. do 2013. Osnovna škola „Vasa Čubrilović“, Gradiška.