

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Fisiopatologia Sistemica

Ciclo XXIII

Diagnostica cito-istologica dei noduli tiroidei:

uno studio multicentrico

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Enrico Maria Silini

Tutor:

Chiar.mo Prof. Enrico Maria Silini

Dottorando: Dott. Giovanni Fellegara

Premessa

I dati della presente tesi sono stati oggetto di una recente pubblicazione:

A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid*. 2011 Mar;21(3):243-51

Wang CC, Friedman L, Kennedy GC, Wang H, Kebebew E, Steward DL, Zeiger MA, Westra WH, Wang Y, Khanafshar E, Fellegara G, Rosai J, Livolsi V, Lanman RB.

Introduzione

La citologia agoaspirativa mediante ago sottile riveste un ruolo centrale nella corretta gestione clinica dei pazienti con noduli tiroidei. Il maggior numero di noduli tiroidei clinicamente silenti, diagnosticato mediante una più accurata diagnostica ecografica (c.d. incidentalomi) ¹, unitamente alla consapevolezza della aumentata incidenza di neoplasie maligne della tiroide², osservato sia per noduli di piccole che di grandi dimensioni^{3,4}, ha portato ad un notevole incremento del numero di agoaspirati tiroidei effettuati. Nel decennio 1995 -2005 il numero di questi ultimi è infatti triplicato⁵.

Tuttavia, l'efficienza diagnostica di tale metodica è gravata da alcune importanti limitazioni, ed in particolare:

- La presenza di una non trascurabile percentuale di risultati citologici indeterminati, termine descrittivo che comprende diverse categorie diagnostiche: atipie citologiche di natura indeterminata, neoplasie follicolari/proliferazioni follicolari e la categoria sospetto per malignità.
- La presenza di risultati falsamente negativi, ovvero di noduli con esame citologico benigno, ma risultati maligni all'esame istologico post-operatorio. In una recente meta-analisi della letteratura Lewis e collaboratori hanno riscontrato un rischio di malignità postoperatoria del 7% per i noduli con citologia benigna (valore predittivo negativo -VPN del 93%)⁶, dato coerente con quanto riportato nelle linee guida 2009 dell' American Thyroid Association (ATA) (5%; VPN 95%)⁷.
- L'esistenza di una grande variabilità nella performance diagnostica osservata tra centri diversi, come dimostrato da recenti meta-analisi della letteratura ⁶.

In un recente studio, nel quale sono stati sottoposti ad agoaspirazione ecoguidata solo noduli tiroidei con diametro superiore a cm 1, è stata riscontrata una percentuale di malignità post-operatoria del 10% degli agoaspirati. Sebbene la metà di tali noduli fosse

stata diagnosticata correttamente mediante citologia agoaspirativa, il restante 50% era risultata **indeterminata**⁸. La principale difficoltà nella gestione di questi ultimi deriva dalla consapevolezza che la maggior parte risulta essere benigna alla diagnosi istologica postoperatoria. Le neoplasie follicolari, che comprendono la maggior parte di tale categoria, sono infatti maligne in circa il 20% dei casi⁹⁻¹¹.

In considerazione della grande variabilità nella performance diagnostica di tale procedura e dell'elevata percentuale di benignità post-chirurgica dei noduli con citologia indeterminata, sono state stilate linee guida con lo scopo di standardizzare sia la tecnica agoaspirativa che l'interpretazione dei reperti citologici¹².

Visti i limiti e le difficoltà della citologia tiroidea, abbiamo collezionato in maniera prospettica materiale citologico agoaspirativo di noduli tiroidei con lo scopo di sviluppare un nuovo test diagnostico molecolare. Lo scopo di tale test è quello di individuare i noduli benigni tra quelli con citologia pre-operatoria indeterminata, e di sottoporre tali pazienti ad un follow-up clinico, evitando interventi chirurgici non necessari.

Nel collezionare tale materiale agoaspirativo e nell'analizzare i dati clinici associati abbiamo perseguito un triplice scopo:

- Correlare i risultati citologici ed istologici per valutare la performance diagnostica della citologia agoaspirativa dei noduli tiroidei (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo) in uno studio di tipo prospettico.
- Effettuare una meta-analisi aggiornata della letteratura di vasti studi osservazionali incentrati sulla citologia agoaspirativa tiroidea pubblicati negli Stati Uniti tra il 2002-2010 e compararne i risultati con i nostri.
- Far revisionare i preparati istologici da un panel di patologi esperti in patologia tiroidea e valutare quindi la concordanza diagnostica tra patologi locali ed esperti.

Materiali e metodi

Raccolta del materiale

La presente casistica è composta da due differenti gruppi di pazienti. Una parte del materiale citologico (**gruppo A, studio prospettico**) è stato collezionato prospettivamente, mentre parte dei casi (**gruppo B, studio retrospettivo**) rappresenta materiale proveniente dagli archivi di due centri accademici.

I pazienti appartenenti al gruppo di studio A, sono stati arruolati in un periodo compreso tra agosto 2008 e gennaio 2010, seguendo un protocollo redatto ed approvato da un comitato istituzionale.

Complessivamente sono stati coinvolti nello studio 25 centri: 16 centri statunitensi non-accademici, 3 centri statunitensi accademici e 2 centri accademici non-statunitensi. Oltre al materiale citologico ogni centro ha fornito le diagnosi e le descrizioni citologiche formulate dai citologi locali e le informazioni cliniche ritenute indispensabili: età, sesso, etnia del paziente e caratteristiche ecografiche del nodulo.

I vari centri sono stati contattati mensilmente da una parte dei ricercatori per ottenere il follow-up dei pazienti, in particolare per determinare quali pazienti erano stati sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione della tiroide. In tal caso, quando disponibili, sono state richieste le diagnosi anatomopatologiche redatte dai patologi locali ed i relativi preparati istopatologici.

In maniera simile, per il materiale citologico agoaspirativo selezionato retrospettivamente, per ogni prelievo sono stati ottenuti diagnosi citologica, istopatologica e quando disponibili, relazione e preparati citologici ed istopatologici.

Sia i preparati citopatologici che istopatologici (gruppo A e gruppo B) sono stati allestiti secondo i protocolli adottati nelle diverse sedi di provenienza.

Classificazione citopatologia ed istopatologica

Tutte le diagnosi citopatologiche sono state revisionate e classificate da una parte degli autori seguendo lo schema classificativo proposto dal “Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology”¹² ovvero:

- Benigno (**Cyto B**)
- Atipia di significato indeterminato / lesione follicolare di significato indeterminato (**ATYP**).
- Neoplasia follicolare sospetto per neoplasia follicolare e neoplasia a cellule di Hürthle o sospetto per neoplasia a cellule di Hürthle. (**FoN/HN**)
- Sospetto per malignità (**SUSP M**)
- Maligno (**Cyto M**)
- Non diagnostico/non soddisfacente (**Cyto ND**)

Poiché non in tutti i centri di provenienza del materiale i citopatologi locali avevano adottato il sistema di refertazione secondo Bethesda è stato necessario raggruppare in un'unica categoria indeterminata (**Cito I**) le categorie ATYP, FoN/HN e SUSP, portando quindi da 4 a 6 le categorie diagnostiche effettivamente utilizzate: **Cyto B, Cyto I, Cyto M e Cyto ND**.

Come per le diagnosi citopatologiche, anche le diagnosi istopatologiche sono state revisionate e classificate da una parte degli autori seguendo i criteri della World Health Organization (WHO)¹³. Ogni nodulo è stato interpretato e diagnosticato come singola lesione, ovvero indipendentemente da altre possibili lesioni presenti nella stessa tiroide. Questa premessa è risultata di fondamentale importanza nei casi in cui nella stessa tiroide erano presenti più noduli con diagnosi istologiche diverse (es. un carcinoma papillare ed un nodulo follicolare benigno). I tali casi infatti, a differenza di quanto accade nella normale diagnostica è stata considerata come diagnosi principale quella relativa al nodulo di interesse, ovvero il nodulo campionato mediante agoaspirazione.

Tutti i preparati istopatologici disponibili sono stati revisionati da due anatomopatologi esperti in patologia tiroidea, il prof. Juan Rosai e la prof.ssa Virginia LiVolsi (di seguito esperto 1 ed esperto 2). I due esperti, in un primo tempo, hanno formulato le loro diagnosi indipendentemente, non conoscendo né l'opinione l'uno dell'altro, né la diagnosi formulata dai patologi locali. Ogni esperto aveva a disposizione, per ogni singolo nodulo, tutti i preparati istologici contenenti la lesione, una copia della descrizione macroscopica del pezzo operatorio ed un modulo a sezioni multiple nella quale riportare la diagnosi ad altri parametri richiesti. Nel rispetto della privacy del paziente non è stato riportato nessun dato personale che potesse rivelarne l'identità (nome e cognome) così come il numero di archivio originale del caso (figura 1).

Ogni modulo riportava un disegno schematico della lesione con indicazioni circa la sua localizzazione e dimensioni (macroscopiche o ultrasonografiche). Venivano inoltre indicati, quando possibile, il numero delle inclusioni nelle quali la lesione era stata campionata. Per quanto riguarda la sezione dedicata alla diagnosi, i due esperti erano chiamati a classificare le lesioni seguendo i criteri classificativi della WHO (figura 2, 3), integrati con le raccomandazioni del gruppo di Patologi di Chernobyl che include una categoria dedicata alle lesioni ad incerto potenziale di malignità (UMP) (tabella 1) (figura 4). Quest'ultima categoria è ulteriormente sottoclassificata in due gruppi:

- Tumori follicolari ad incerto potenziale di malignità (FT-UMP), ovvero lesioni follicolari prive delle caratteristiche nucleari del carcinoma papillare, ma con infiltrazione incompleta della capsula neoplastica.
- Tumori ben differenziati ad incerto potenziale di malignità (WDT-UMP), ovvero lesioni nelle quali le caratteristiche nucleari sono sospette, ma non sufficienti per una diagnosi di carcinoma papillare e la capsula neoplastica intatta o incompletamente infiltrata.

Ogni lesione è stata inoltre classificata come benigna o maligna, facendo rientrare la categoria degli UMP nella categoria benigna. Nella classificazione dei noduli di aspetto istologico benigno, il riscontro di un microcarcinoma papillare (mPTC) incidentale, ovvero di un carcinoma papillare con diametro inferiore a cm 1 con ogni probabilità non campionato mediante agoaspirazione, non cambiava la diagnosi di benignità, al contrario, se il microcarcinoma nel nodulo di interesse non era chiaramente incidentale il nodulo era classificato come maligno.

Per ogni lesione maligna sono stati valutati diversi parametri: la presenza di permeazione vascolare (specificando se presente in 1, 2, 3, 4 o più vasi), la presenza di infiltrazione della capsula neoplastica (specificando se completa o incompleta), la presenza di infiltrazione del parenchima tiroideo, la presenza di estensione extratiroidea e la presenza di multifocalità. Ai due esperti veniva inoltre richiesto di indicare se nel nodulo erano presenti i segni di una pregressa agoaspirazione (presenti, sospetti o assenti). In una delle sezioni era richiesto di indicare l'eventuale presenza di altre lesioni. Alla fine ogni esperto poteva aggiungere commenti personali al caso. Di ogni caso i preparati istologici maggiormente rappresentativi sono stati scannerizzati con il sistema Aperio (ScanScope, Modello: CS, Tipo: CS), ottenendo un vetrino digitale.

Nei casi nei quali vi era discrepanza diagnostica tra esperti, i due hanno avuto la possibilità di confrontarsi l'uno con l'altro rivalutando i preparati digitali, precedentemente scannerizzati.

E' stato quindi possibile valutare la percentuale dei casi nei quali vi era concordanza diagnostica tra patologi locali ed esperti così come tra i due esperti e valutare il grado di concordanza tra patologi calcolando la statistica k di Cohen.

Criteria applicati per la meta-analisi della letteratura

Utilizzando PubMed come motore di ricerca ed inserendo termini appropriati, sono stati selezionati casistiche USA di agoaspirati tiroidei pubblicati tra il 2002 ed il 2010.

I criteri principali di selezione sono stati:

- Studio condotto sulla popolazione statunitense.
- I prelievi dei noduli non aspirabili mediante palpazione dovevano essere eseguiti con guida ecografia.
- Lo studio doveva includere più di 150 controlli chirurgici.

Gli studi selezionati si dividevano in due gruppi in base alla metodologia con la quale erano stati selezionati i casi. Nel primo gruppo sono stati selezionati tutti gli agoaspirati effettuati in uno stabilito intervallo di tempo, è stata quindi fornita una correlazione cito-istologica solo per i casi che successivamente sono stati sottoposti a chirurgia. Nel secondo gruppo è stata preliminarmente selezionata una casistica chirurgica di un determinato intervallo di tempo, i risultati delle diagnosi istologiche sono stati quindi confrontati con i risultati dei corrispondenti precedenti agoaspirati tiroidei. In entrambe le situazioni veniva comunque utilizzato un medesimo approccio statistico nel confronto cito-istologico. I vari studi sono stati inoltre divisi in accademici o non-accademici in base all'istituto di provenienza.

Nell'effettuare la meta-analisi sono state calcolate:

- La percentuale di interventi chirurgici per ogni categoria diagnostica citologica = $n^{\circ} \text{Surg}_{\text{categ.cit.x}} / n^{\circ} \text{FNA}_{\text{categ.cit.x}}$ (n° di interventi chirurgici per una determinata categoria diagnostica citologica / n° totale di agoaspirati appartenenti alla medesima categoria diagnostica)
- La percentuale di malignità istopatologica per ogni categoria diagnostica = $n^{\circ} \text{Surg M}_{\text{categ.cit.x}} / n^{\circ} \text{Surg}_{\text{categ.cit.x}}$ (n° di casi con diagnosi istopatologica di malignità, appartenenti una determinata categoria diagnostica citologica /

n° di interventi chirurgici appartenenti alla medesima categoria diagnostica citologica).

- La percentuale globale, ovvero riguardante tutti gli studi selezionati, di interventi chirurgici per ogni categoria diagnostica citologica =

$\frac{\sum n^{\circ} \text{Surg}_{\text{categ.cit.x}}}{\sum n^{\circ} \text{FNA}_{\text{categ.cit.x}}}$ (somma del n° di interventi chirurgici dei singoli studi, appartenenti ad una determinata categoria diagnostica citologica/somma del n° totale di agoaspirati dei singoli studi appartenenti alla medesima categoria diagnostica).

- La percentuale globale, ovvero riguardante tutti gli studi selezionati, di malignità istopatologica per ogni categoria diagnostica = $\frac{\sum n^{\circ} \text{Surg}}$

$\frac{M_{\text{categ.cit.x}}}{\sum n^{\circ} \text{Surg}_{\text{categ.cit.x}}}$ (somma n° di casi dei singoli studi con diagnosi istopatologica di malignità, appartenenti una determinata categoria diagnostica citologica / n° di interventi chirurgici appartenenti alla medesima categoria diagnostica citologica).

Valutazione della performance diagnostica della citologia agoaspirativa tiroidea

La performance diagnostica della citologia agoaspirativa è stata valutata calcolando la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (PPV) ed il valore predittivo negativo (VPN).

L'esame istologico è stato considerato l'esame gold-standard. Sono stati considerati al fine della nostra analisi, solo i casi nei i quali era rintracciabile con sicurezza, macroscopicamente e/o microscopicamente, il nodulo campionato mediante agoaspirazione. Sebbene nella maggior parte dei casi questo criterio sia stato soddisfatto, in alcuni casi presentati noduli multipli con differenti diagnosi istologiche, non è stato

possibile identificare con esattezza il nodulo campionato. Tali casi sono stati quindi eliminati dalla casistica.

Gli agoaspirati con diagnosi di “Indeterminato” e “Maligno” sono stati considerati come test positivi poiché in entrambe i casi è generalmente consigliato il trattamento chirurgico.

Al contrario gli agoaspirati con diagnosi di benignità (CytoB) sono stati considerati test negativi, gli agoaspirati non diagnostici (CytoND) non sono stati considerati nella valutazione della performance del test.

I valori di sensibilità, la specificità, PPV e VPN, sono stati calcolati seguendo lo schema seguente:

	Maligni	Benigni	
Test +	TP	FP	TP+FP
Test -	FN	TN	FN+TN
	TP+FN	FP+TN	

I veri positivi (true positive, TP) sono stati definiti come i noduli con citologia indeterminata o maligna confermata dall'esame istologico post operatorio. I veri negativi (true negative, TN) sono stati definiti come i noduli con citologia benigna confermata istologicamente. I falsi negativi (false negative, FN) sono stati definiti come i noduli con citologia benigna ed esame istologico maligno, mentre falsi positivi (false positive, FP) i noduli con diagnosi citologica di malignità ed istologica di benignità.

Sono state quindi applicate le seguenti formule:

- Sensibilità = $TP/TP+FN$
- Specificità = $TN/TN+FP$
- PPV = $TP/TP+FP$
- NPV = $TN/TN+FN$

Inoltre è stato calcolato il rischio post operatorio di malignità per i noduli considerati benigni all'esame citologico come $1-NPV$ che corrisponde alla percentuale di noduli maligni tra tutti quelli con diagnosi citologica di benignità ($FN/FN+TN$). Tale valore risulta infatti clinicamente più utile nella gestione dei noduli citologicamente benigni.

Tali valori sono stati calcolati sia per la presente casistica sia per le casistiche selezionate nella meta-analisi della letteratura.

Risultati

La casistica si compone globalmente di 1501 campioni citologici (1285 pazienti), 753 (613 pazienti) dei quali appartenenti al **gruppo A** (studio prospettico). 606 esami citologici hanno un controllo istologico e di questi, 221 sono stati rivalutati dai 2 istopatologi esperti. L'età media dei pazienti è di 52 anni (range 18-94) e l'85% dei quali di sesso femminile.

Dei 753 agoaspirati appartenenti al **gruppo A**, 605 (80%) sono stati classificati come benigni (Cyto B), 61 (8%) indeterminati (Cyto I), 51 (7%) maligni (Cyto M) e 36 (5%) non diagnostici (Cyto ND) (figura 5). 112 noduli (15%) sono stati successivamente asportati: 27 (4%) con precedente diagnosi citologica di benignità, 38 (62%) con precedente diagnosi citologica indeterminata, 42 (82%) con diagnosi citologica di malignità e 5 (14%) citologicamente non diagnostici (figura 6). 57 dei 112 noduli (51%) sono risultati maligni all'esame istologico postoperatorio con percentuali così distribuite tra le varie classi citologiche: Cyto B 11% (3 microcarcinomi), Cyto I 34% (13, 29% non-microcarcinomi e 5% microcarcinomi), Cyto M 98% (41, 81% non-microcarcinomi e 17% microcarcinomi), Cyto ND 0% (tabella 2). 56 di queste 57 lesioni (98%) sono carcinomi papillari (12 microcarcinomi papillari, 13 varianti follicolari, e 31 papillari classici). L'87% (27/31) dei carcinomi papillari classici è stato diagnosticato come maligno (Cyto M) mediante agoaspirazione ed il rimanente 13% come indeterminato (Cyto I). Le varianti follicolari sono state classificate come Cyto M nel 54% dei casi (7/13) e Cyto I nel 46% dei casi (6/13). Nessuna delle lesioni papillari con diametro superiore a cm 1 è stata diagnosticata come Cyto B (Figura 7 A, B, C, D). L'unico carcinoma follicolare presente nel gruppo A è stato diagnosticato come Cyto I. Nella tabella 3 sono specificate le diagnosi istologiche formulate dai patologi locali nei casi diagnosticati come indeterminati o maligni alla citologia.

La citologia agoaspirativa tiroidea ha dimostrato una sensibilità del 95% , una specificità del 47%, un valore predittivo positivo del 52% ed un valore predittivo negativo del 94%. Inoltre il materiale istologico di 221 noduli asportati chirurgicamente ed appartenenti all'intera casistica (gruppo A e gruppo B) è stato inviato in consulenza a 2 anatomopatologi esperti in patologia tiroidea. Le diagnosi formulate da ognuno dei due esperti sono state confrontate tra di loro e con quelle formulate dai patologi locali.

La concordanza diagnostica sulla diagnosi specifica è risultata essere:

- patologo locale vs esperto 1 = 56%
- patologo locale vs esperto 2 = 59%
- esperto 1 vs esperto 2 = 67%

La percentuale di discrepanza osservata nella distinzione "Benigno" vs "Maligno" è risultata essere:

- esperto 1 vs esperto 2 = 8% (concordanza osservata = 92%; kappa = 0,84; C.I.=0,77-0,90)
- patologo locale vs esperto 1 = meno del 10% (concordanza osservata = 90%; kappa=0,79; C.I.=0,69-0,86)
- patologo locale vs esperto 2 = 13% (concordanza osservata = 87%; kappa=0,75; C.I.=0,62-0,82)

Nei casi in cui è stata osservata discrepanza diagnostica tra i due esperti i due hanno avuto la possibilità di discutere i casi revisionando vetrini digitali, raggiungendo nella maggior parte dei casi una diagnosi di consenso e portando da 67% a 97% la concordanza diagnostica nella classificazione istopatologica dei noduli (214 su 221) e da 92% a 97% la concordanza nella diagnosi benigno vs maligno. La discrepanza tra patologi locale e diagnosi di consenso formulata dai due esperti nella diagnosi Benigno vs Maligno è risultata essere dell'11% (concordanza osservata = 89% Kappa =0.78, Ci=0,69-0,86).

Risultati della meta-analisi della letteratura

Sono stati identificati 11 studi soddisfacenti i criteri di selezione (tabella 4). L'età media ed il sesso dei pazienti sono stati calcolati limitatamente ai lavori che riportavano questo tipo di informazione. L'età media è risultata essere di 51 anni (56-56) con 14551 donne (85%, 75%-88%) e 2508 uomini (15%, 12%-25%).

Dal confronto tra i dati ottenuti dalla meta-analisi della letteratura ed il nostro studio (gruppo A) è emerso che le percentuali di diagnosi citologiche formulate, i tassi di malignità postoperatoria e le percentuali di interventi chirurgici per ogni categoria citologica (tabella 5), così come i valori della performance diagnostica della citologia agoaspirativa tiroidea (sensibilità, specificità PPV e NPV) (tabella 6) sono risultati simili.

La meta-analisi della letteratura ha evidenziato inoltre una differenza statisticamente significativa nelle percentuali di falsi negativi (diagnosi citologica di benignità ed istologica di malignità) osservate in centri accademici e non accademici ($p < 0.0001$), dimostrando percentuali inferiori nei primi. (tabella 7)

Discussione

Il presente studio di correlazione cito-istologica nella diagnostica tiroidea, contiene la più ampia casistica prospettica multicentrica riportata in letteratura. Inoltre, 221 dei noduli (materiale prospettico e retrospettivo) asportati sono stati sottoposti a revisione da parte di due anatomopatologi di riferimento in patologia endocrina (prof. Juan Rosai e prof.ssa Virginia LiVolsi), con lo scopo di formulare una diagnosi di consenso, in seguito considerata come la diagnosi gold-standard. Una delle principali limitazioni del nostro studio prospettico è che a dispetto dell'elevato numero di citologici collezionati, una limitata parte dei noduli agoaspirati è stata sottoposta ad intervento chirurgico nell'intervallo di tempo in analisi. Questo limita in particolare la valutazione della performance diagnostica per i noduli citologicamente benigni, e preclude ulteriori considerazioni circa gli istotipi meno frequenti (es.: adenomi trabecolari ialinizzanti, carcinomi midollari, carcinomi poco e scarsamente differenziati, linfomi e tumori metastatici), anche per quanto riguarda la valutazione della concordanza diagnostica tra patologi.

Età media e distribuzione per sesso dei pazienti, così come le percentuali di agoaspirati per categoria diagnostica osservate nella nostra casistica (80% benigni, 8% indeterminati, 7% maligni e 5% inadeguati), risultano in linea a quanto osservato nella nostra meta-analisi della letteratura (72% benigni, 17% indeterminati, 5% maligni e 6% inadeguati). Il dato che si discosta maggiormente è la minor percentuale di agoaspirati indeterminati osservata nel nostro studio prospettico (8% vs 17) (tab.5).

Dall'analisi del nostro materiale prospettico, si evince una certa variabilità nelle percentuali di indeterminati tra i vari centri che hanno partecipato allo studio, confermando quanto osservato nella nostra meta-analisi della letteratura e quanto già riportato nello studio di Lewis ⁶. L'esistenza di tale variabilità, con ogni probabilità imputabile ad una variabilità

interpretativa, potrebbe rendere vani gli sforzi intrapresi per migliorare la stratificazione del rischio dei pazienti con noduli tiroidei. Tali sforzi si sono prevalentemente incentrati sull'utilizzo di più categorie diagnostiche basate su fini distinzioni morfologiche, come quanto proposto nel Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology ¹².

Sebbene il 99% degli agoaspirati della nostra casistica sia stata eseguita sotto guida ecografia, anche la percentuale di malignità post-operatoria osservata sul nostro materiale prospettico tra gli agoaspirati indeterminati (34%) e maligni (98%) risulta sovrapponibile a quanto osservato nella meta-analisi (rispettivamente 34% e 97%) dove tuttavia, parte dei noduli campionati era individuato mediante palpazione. L'utilizzo della guida ecografica, sembra quindi non aver contribuito nell'aumentare il tasso di malignità tra gli agoaspirati indeterminati. Inoltre, sebbene il nostro materiale sia stato selezionato recentemente (2008-2010), sembra che anche le indicazioni contenute nelle più recenti linee guida, non abbiano contribuito in maniera significativa nel migliorare la performance diagnostica. La maggior parte delle diagnosi istologiche postoperatorie di malignità riscontrate nel materiale prospettico rientra nel gruppo dei carcinomi papillari, il 23% dei quali diagnosticato come variante follicolare. Il fatto che solo il 54% di questi ultimi sia stato diagnosticato come maligno mediante FNA, a differenza di quanto avvenuto per le forme classiche (diagnosticate come maligne all'FNA nell'87% dei casi), conferma la presenza, in questa variante, di caratteristiche citologiche subdole, tali da precluderne una diagnosi di certezza mediante FNA. Tali preparati risultano spesso ipercellulati, con frammenti sinciziali contenenti microfollicoli. Strutture papillari o pseudopapillari, cellule multinucleate e corpi psammomatosi, sono normalmente assenti o rare. Anche le caratteristiche nucleari sono spesso sfumate, in nuclei risultano di volume aumentato con cromatina chiarificata, tuttavia incisive e pseudoinclusioni nucleari sono meno frequenti rispetto a quanto osservato nelle forme classiche¹². Preparati citologici con le caratteristiche sopra descritte

vengono spesso classificati come “sospetti per carcinoma papillare” o “neoplasia follicolare/sospetto per neoplasia follicolare”.

Alcuni dati derivati dall’analisi dei nostri casi necessitano di alcune considerazioni particolari:

- La bassa percentuale di noduli con citologia indeterminata e maligna sottoposti ad intervento chirurgico.
- La percentuale di falsi negativi riscontrata.
- L’elevata percentuale di microcarcinomi papillari tra le lesioni maligne.
- L’elevata discordanza diagnostica tra patologi osservata nella diagnosi istologica.

Percentuale di resezioni chirurgiche tra i citologici indeterminati e maligni.

La percentuali di noduli con diagnosi citologica indeterminata e maligna sottoposti ad intervento chirurgico risulta essere rispettivamente del 62% e 82%, quindi decisamente inferiori rispetto a quando riportato nelle linee guida dell’ATA. Tali dati sono tuttavia conformi a quanto riscontrato nella meta-analisi della letteratura. Poiché la maggior parte dei nostri pazienti non presentava controindicazioni all’asportazione chirurgica (es.: gravidanza, tumore inoperabile, controindicazioni di carattere anestesilogico etc..) dobbiamo concludere che un discreto numero di pazienti è stato perso dal follow-up e che probabilmente si è rivolto presso altre strutture per effettuare l’intervento chirurgico.

Possiamo tuttavia avere una stima della percentuale di pazienti con citologico indeterminato che è stata sottoposta ad intervento chirurgico facendo alcune semplici considerazioni. Dobbiamo infatti ipotizzare che la quasi totalità dei pazienti con diagnosi citologica di malignità sia stata sottoposta ad intervento chirurgico (96% sec. ATA) e che quindi circa il 14% dei nostri pazienti (96%-82%) si sia stato perso dal follow-up. Se una percentuale simile di pazienti con citologia indeterminata si fosse rivolta presso altra struttura per l’intervento chirurgico, la percentuale di pazienti operata sarebbe del 76%. Se

questo dato fosse confermato, ne risulterebbe che quasi il 25% dei pazienti con citologia indeterminata non è stata sottoposta ad intervento chirurgico, compresa una non trascurabile percentuale di pazienti con un potenziale carcinoma della tiroide. Non abbiamo infatti alcun dato che indichi che questi pazienti avessero un minor rischio di malignità post-operatoria rispetto a quelli operati. In un recente studio, è stato confermato che la decisione di sottoporre o meno ad intervento chirurgico pazienti con citologia indeterminata non si basa su differenze cliniche apprezzabili¹⁴.

Percentuale di malignità negli ago aspirati negativi (Cyto B) – Falsi negativi.

I nostri risultati mostrano una percentuale di falsi negativi pari al 11%. Sebbene i 3 noduli risultati falsamente negativi sono microcarcinomi papillari (mPTC, carcinomi papillari con asse maggiore inferiore a cm 1) tali noduli rappresentano i noduli campionati mediante agoaspirazione e non sono quindi reperti incidentali.

Le nostre percentuali risultano essere maggiori di quanto atteso, secondo quanto riportato nelle linee guida 2009 dell'American Thyroid Association (ATA) (5%)⁷ e nello studio di Lewis (7%)⁶.

Le possibili spiegazioni sono:

- 1- Criteri troppo permissivi nel formulare diagnosi citologiche di benignità. Tale conclusione sembra essere supportata dall'elevata percentuale di citologici benigni (Cyto B) osservata tra i nostri ago aspirati e dalla minor percentuale di ago aspirati indeterminati.
- 2- Tali risultati possono essere inoltre conseguenza dell'analisi di un piccolo numero di casi. Nel nostro studio infatti solo il 4% dei noduli citologicamente benigno è stato asportato chirurgicamente. Come prevedibile infatti, la maggior parte dei noduli citologicamente benigni non viene sottoposta ad intervento chirurgico, a meno che non sussistano ulteriori indicazioni.

Comunque, poiché la maggior parte dei nostri prelievi è stata eseguita sotto guida ecografica, rispetto a quanto avvenuto negli studi della nostra meta-analisi della letteratura, ci aspettavamo una percentuale di falsi negativi inferiore, legata ad un minor numero di errori di campionamento. Sullo stesso argomento altri autori hanno recentemente riportato un tasso di malignità post-operatoria del 21%, concludendo che i risultati citologici benigni, vanno inseriti e considerati nel contesto clinico e che comunque tali noduli necessitano di un attento follow-up ¹⁵.

Nella nostra meta-analisi della letteratura abbiamo riscontrato una significativa variabilità nelle percentuali di falsi negativi riscontrate nei diversi studi (2%-18%), ed in particolare abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa tra casistiche effettuate presso centri accademici (2%) e non accademici (10%) ($p < 0.0001$). Poiché solo uno degli studi era totalmente composto da materiale agoaspirativo prelevato sotto guida ecografica, non risulta possibile valutare quanto eventuali errori di campionamento abbiano potenzialmente inciso sulle percentuali di falsi negativi osservate presso i vari centri. Altri possibili fattori in grado di influenzare i diversi risultati citologici possono essere riconducibili alla diversa qualità del materiale in esame e a diversi criteri interpretativi utilizzati. Tali risultati sono in linea con quanto già riportato da Berner ¹⁶.

Microcarcinomi

Nel presente studio i microcarcinomi papillari (carcinomi papillari con diametro massimo inferiore a cm 1) rappresentano una discreta percentuale di lesioni maligne campionate mediante agoaspirazione. In particolare rappresentano l' 11% (3/27) degli agoaspirati con diagnosi citologica benigna, sottoposti ad intervento chirurgico (falsi negativi), il 5% (2/38) degli agoaspirati indeterminati ed il 17% dei maligni (7/42), rappresentando globalmente il 21% dei noduli risultati maligni all'istologia (100% dei falsi negativi, 15% dei noduli con

diagnosi citologica indeterminata ed istologicamente maligni ed il 17% dei noduli con diagnosi citologica di malignità confermata istologicamente) (tabella 8).

Negli ultimi decenni si è osservato un aumento dell'incidenza dei microcarcinomi papillari della tiroide, che secondo quanto riportato da Elisei sono passati dal rappresentare 8% di tutte le neoplasie maligne della tiroide prima del 1990 al 29% (1990-2004 ¹⁷). Il loro riscontro è talmente comune da essere considerato provocatoriamente da alcuni autori a "normal" finding ¹⁸. In una casistica costituita da 998 pazienti sottoposti a tiroidectomia per patologia benigna della tiroide, è stata rilevata un percentuale di malignità postoperatoria del 10,4%. Il 57% di questi pazienti (56/99) era portatore di un carcinoma papillare occulto, prevalentemente con diametro massimo inferiore a cm 1 (microcarcinomi) ¹⁹. Tale dato corrisponde a quanto osservato da una nostra analisi preliminare di tiroidi asportate per la presenza di noduli risultati essere benigni all'esame istologico post-operatorio, tuttavia associati nel 12% dei casi alla presenza di microcarcinomi papillari. Tale percentuale sale al 15% se la tiroidectomia era stata effettuata per un nodulo risultato essere un (micro)carcinoma papillare all'esame istologico post-operatorio.

In un recente studio è stato riportato il follow-up di 340 pazienti con mPTC che, in assenza di fattori prognostici negativi (es.: linfadenopatia laterocervicale e citologia scarsamente differenziata) hanno rifiutato l'opzione chirurgica e sono stati seguiti con un follow-up della durata media di 74 mesi (range 18-187 mesi). Solo l'1,4% ed il 3,4% dei pazienti ha sviluppato metastasi linfonodale rispettivamente in 5 e 10 anni ²⁰. Alcuni autori hanno recentemente proposto una nuova designazione per un sottogruppo di queste neoplasie, suggerendo il termine microtumori papillari (PMiT) ²¹ per quelle lesioni con diametro inferiore al centimetro, istologia usuale (classica o variante follicolare) e riscontrate in pazienti adulti (età > 19 anni). Nel medesimo articolo vengono quindi indicate quali caratteristiche cliniche ed istologiche, all'interno del gruppo di lesioni papillari con diametro massimo inferiore a cm 1, possono predirne una prognosi peggiore.

L'aumento di incidenza di tale patologia unitamente alla consapevolezza che tali pazienti godono in genere di una prognosi favorevole, rende difficoltosa la gestione clinica di tali pazienti e rende necessaria una miglior stratificazione del rischio per distinguere i pazienti eleggibili per uno stretto follow-up.

Concordanza diagnostica tra patologi locali e patologi di riferimento

Nel presente studio i preparati istologici di 221 casi sono stati revisionati da 2 patologi esperti in patologia endocrina, il prof. Juan Rosai e la prof.ssa Virginia LiVolsi. Tali casi sono composti sia da materiale prospettico che retrospettivo. La scelta di includere nell'analisi di concordanza diagnostica anche casi retrospettivi è dovuta all'esiguità dei casi disponibili ed appartenenti al gruppo retrospettivo ed alla nostra esigenza di analizzare quanti più istotipi differenti fosse possibile. Comunque essendo, la percentuale di malignità che abbiamo osservato tra questi 221 casi comparabile a quanto osservato nella meta-analisi della letteratura (rispettivamente il 46% e 40%), riteniamo che questa casistica mista, possa rappresentare un gruppo valido sul quale effettuare un'analisi di concordanza.

I nostri risultati risultano conformi a quanto già riportato in letteratura ²² e dimostrano una elevata discordanza diagnostica tra patologi locali ed esperti. Nella distinzione "nodulo maligno" vs "nodulo benigno" abbiamo osservato una discordanza diagnostica nel 10% dei casi tra esperto-1 e patologi locali (concordanza osservata =90%; Kappa=0,79; C.I.=0,69-0,86) nel 13% dei casi tra esperto-2 e patologi locali (concordanza osservata=87%; Kappa=0,75; C.I.=0,65-0,82) e nell'11% dei casi tra diagnosi di consenso degli esperti e patologi locali (concordanza osservata=89%; K=0,78; C.I.=0,69-0,86). Al contrario, i due patologi esperti erano in disaccordo nell'8% dei casi prima della discussione collegiale (concordanza osservata=92%; k=0,84; C.I.=0,77-0,90). 15 delle 17 lesioni nelle quali vi era disaccordo sono rappresentate da lesioni follicolari, ovvero casi in cui l'interpretazione di uno dei due è stata di adenoma follicolare/a cellule di Hürthle o

UMP e dell'altro di carcinoma follicolare/a cellule di Hürthle o carcinoma papillare variante follicolare. Il fatto di aver considerato gli UMP tra le lesioni benigne e non come categoria indeterminata a sé stante, ha probabilmente accentuato le differenze diagnostiche tra esperti. Ad esempio, un caso interpretato come FT-UMP da un esperto e carcinoma follicolare minimamente invasivo dall'altro, verrà infatti classificato rispettivamente come benigno dal primo e maligno dal secondo, evidenziando così una marcata differenza diagnostica di fatto non presente e soprattutto senza significative conseguenze cliniche. Il valore K di concordanza diagnostica tra esperti è risultato comunque maggiore di quanto osservato nel confronto patologi locali vs esperti-1 ed patologi locali vs esperto-2 (rispettivamente 0.84 vs 0.75 e 0.84 vs 0.79) dimostrando che i due esperti erano più spesso in accordo l'uno con l'altro di quanto fossero con i patologi locali. Inoltre quando i due patologi hanno avuto la possibilità di confrontarsi nei casi in cui vi era disaccordo, è stata raggiunta una diagnosi di consenso nel 97% dei casi. Quest'ultimo dato, insieme all'elevata discordanza diagnostica osservata tra patologi locali e patologi esperti, suggerisce che una diagnosi di consenso tra patologi esperti dovrebbe essere utilizzata come diagnosi di riferimento sia per valutare la performance diagnostica della citologia tiroidea sia in studi clinici aventi lo scopo di sviluppare nuovi test diagnostici per meglio stratificare il rischio di malignità post-operatoria in pazienti con noduli tiroidei e citologia indeterminata.

Conclusioni

Nel collezionare materiale citologico ottenuto mediante agoaspirazione di noduli tiroidei, con lo scopo di sviluppare un test diagnostico molecolare, abbiamo ottenuto una vasta casistica multicentrica prospettica, sulla quale effettuare una valutazione della performance della citologica tiroidea. Sebbene altri studi prospettici precedenti al nostro, abbiano collezionato un maggior numero di casi, si sono limitati all'analisi di materiale proveniente da un singolo centro. I risultati così ottenuti potrebbero non essere applicabili ad una comunità potenzialmente più eterogenea²³. I nostri dati ed in particolare la percentuale post-operatoria di malignità osservata nel nostro studio, sono paragonabili con quanto osservato nella meta-analisi della letteratura, confermando da un lato la problematica irrisolta dei citologici falsamente negativi e dall'altro, l'elevato numero di citologici indeterminati con diagnosi istologica di patologia benigna (66%). Dai nostri dati risulta inoltre che circa il 25% dei pazienti con citologia indeterminata non viene sottoposta ad intervento chirurgico, compresa quindi una percentuale non trascurabile di pazienti potenzialmente affetti da carcinoma. Questi dati dimostrano la difficile gestione clinica dei pazienti con citologia agoaspirativa indeterminata, nella quale da un lato l'opzione chirurgica spesso risulta un trattamento eccessivo e dall'altro perdendo il paziente dal follow-up si corre il rischio di non trattare correttamente una patologia maligna. Parte del nostro studio è stata focalizzata sull'analisi di concordanza nella diagnostica istopatologia tiroidea tra patologi esperti (pre e post-confronto) e tra patologi esperti e patologi locali. Sebbene sia stato osservato un moderato grado di discordanza diagnostica, in particolare tra patologi locali e patologi esperti, il confronto tra esperti ha portato nella maggior parte dei casi ad una diagnosi di consenso.

In conclusione, sebbene le recenti linee guida abbiano cercato di standardizzare ed ottimizzare la tecnica di esecuzione e di interpretazione degli FNA tiroidei i risultati falsamente positivi e falsamente negativi rimangono un problema irrisolto. Data la variabilità osservata nel formulare le diagnosi istologiche, nuovi test molecolari sviluppati con l'intento di migliorare la gestione clinica dei pazienti con patologia tiroidea, dovranno comprendere nella loro elaborazione la revisione istologica da parte di esperti in patologia tiroidea.

Tabelle e Figure

Figura 1: esempio di modulo utilizzato dai due patologi di riferimento.

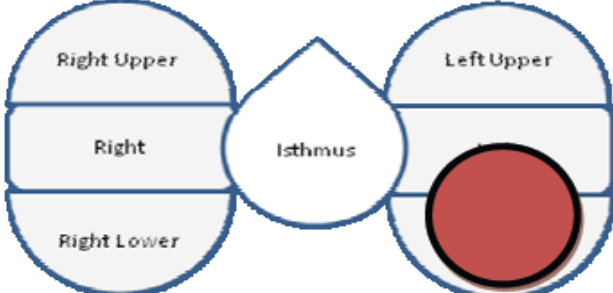
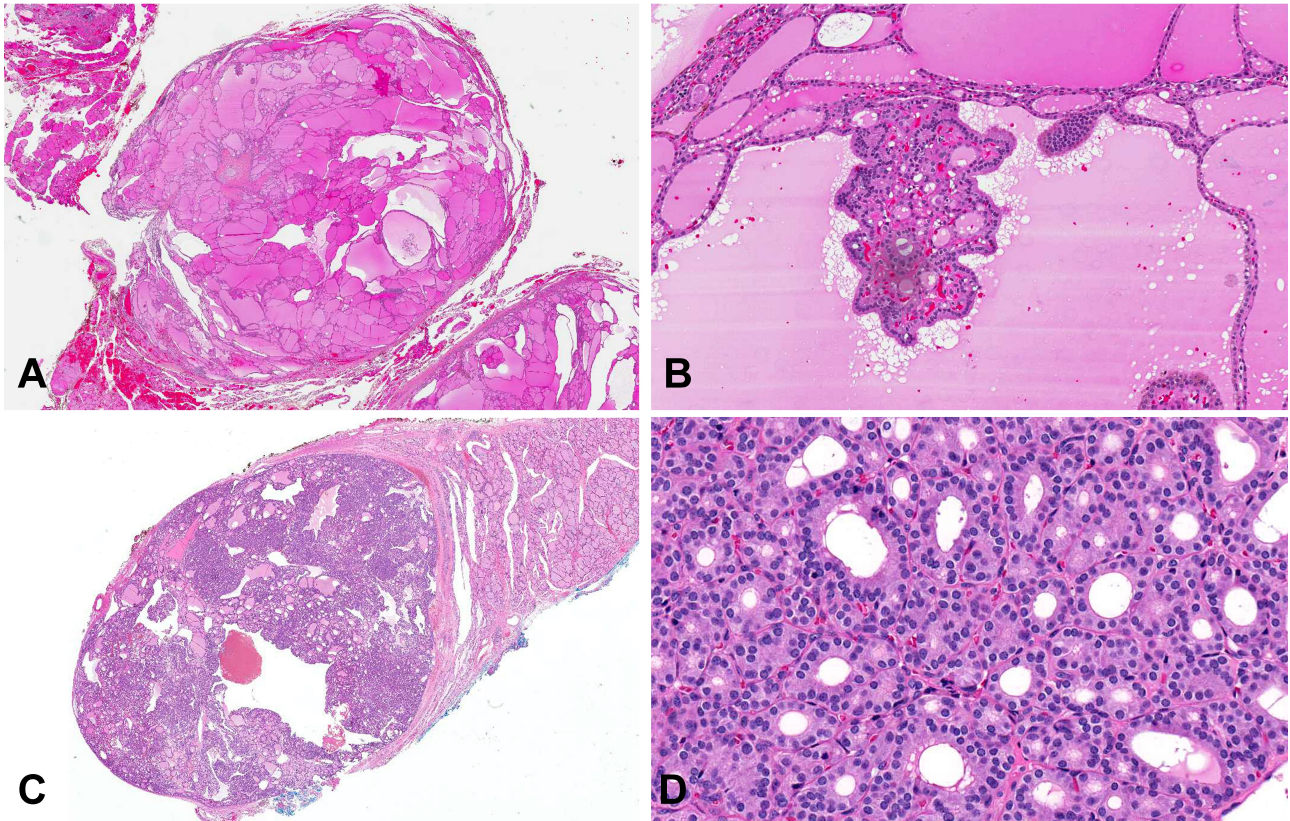
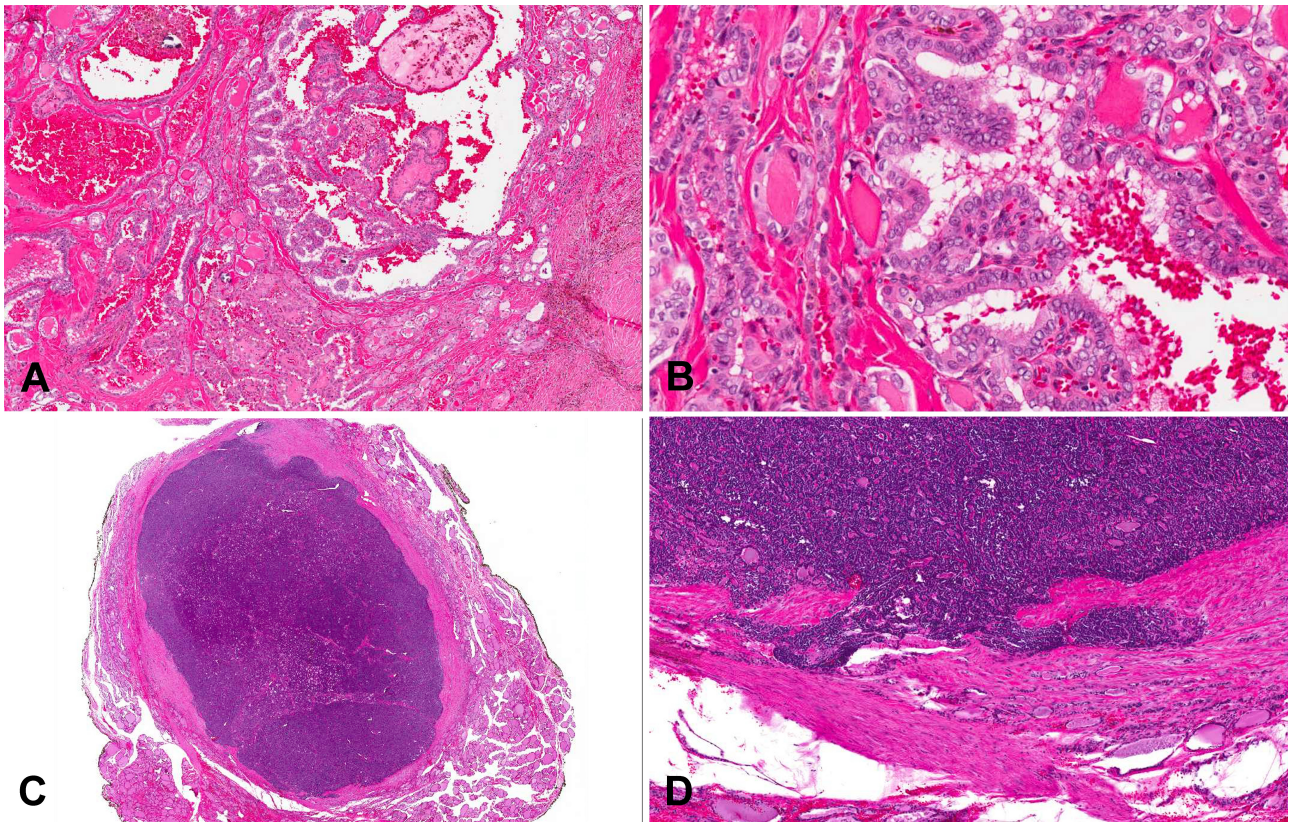
Expert Over-Read Sample Diagnosis Form		
Sample Number: <input style="width: 80%;" type="text"/>	Pathologist: Juan Rosai, MD	Date Completed: 23 MAY 2011
Thyroid Nodule Data from Surgical Pathology Report		
Nodule location based on surgical pathology report:		
		
Nodule size: 2.7 x 2.4 x 1.9 cm		
Slides Representing Sampled Nodule: A4 – A9		
Other Background Slides: N/A		
Primary Diagnosis: <input checked="" type="checkbox"/> Benign: FA : ---- <input type="checkbox"/> Uncertain: ---- ; ---- <input type="checkbox"/> Malignant: ---- ; ---- Variant, if any:	Background, if any: <input checked="" type="checkbox"/> Benign: HN : ---- <input type="checkbox"/> Uncertain: ---- ; ---- <input type="checkbox"/> Malignant: ---- ; ---- Variant, if any:	
Final Diagnosis (Benign – Thyroid / Malignant – Thyroid / Benign – Other / Malignant – Other / Normal Thyroid): Benign - Thyroid		
Vascular Invasion (0 / 1 / 2 / 3 / 4 / >4 vessels): ----	Capsular Invasion (partial / complete): ----	
Thyroid Invasion (non-vascular, non capsular) [yes / no]:----	Multifocality (yes / no): ---- Number of foci:	
Extrathyroid Extension (yes / no): ----	Secondary Cell Component: % Secondary Cell Component:	
FNA Tract (Definite / Suggestive / Absent / Not Applicable): Absent		
Free Text: Slide Scanned: A5		

Figura 2: lesioni benigne di comune riscontro. A-B. Nodulo iperplastico (B, particolare di A). C-D. Adenoma follicolare (D, particolare di C).



A. L'immagine panoramica mostra una lesione nodulare, non capsulata costituita da follicoli di varie dimensioni e talora cisticamente dilatati. B. A maggior ingrandimento si possono apprezzare la presenza di follicoli cisticamente dilatati da una colloide fluida, con occasionali proiezioni papillari benigne costituite da conglomerati di follicoli. C. Adenoma follicolare: questa lesione nodulare è completamente rivestita da una capsulata sottile ed intatta (non infiltrata). A maggior ingrandimento si può apprezzare il pattern micro follicolare. I tireociti sono caratterizzati da nuclei piccoli con cromatina omogeneamente distribuita. (ematossilina ed eosina)

Figura 3: lesioni maligne di comune riscontro. A-B. Carcinoma papillare (B, particolare di A). C-D. Carcinoma follicolare (D, particolare di C)



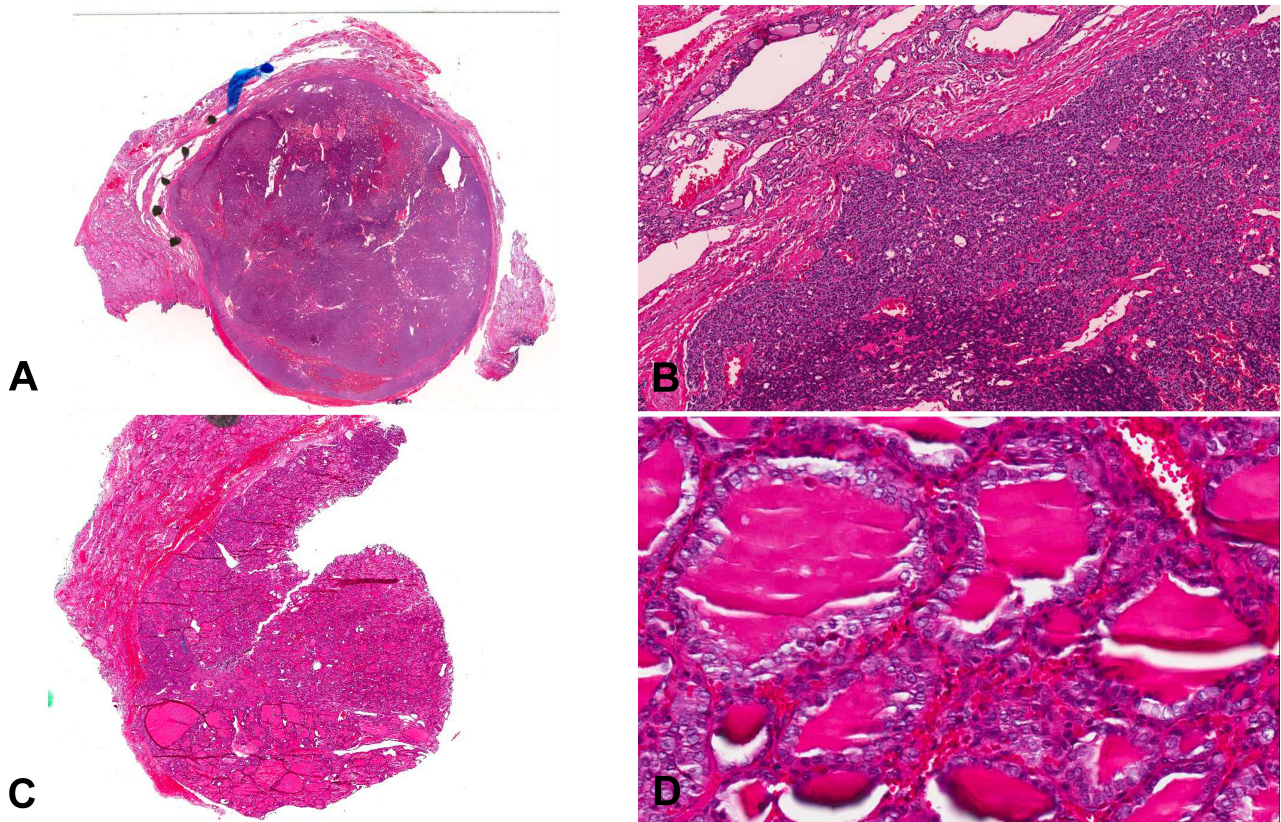
A. Carcinoma papillare: la neoplasia mostra un pattern di crescita misto, papillare e follicolare, nel contesto di uno stroma sclerotico. B. A maggior ingrandimento si può apprezzare la caratteristica presenza di colloide densa, contraddistinta da una più intensa tintorialità. I nuclei dei tireociti appaiono sovrapposti, otticamente vuoti con irregolarità ed ispessimento della membrana nucleare. C. Carcinoma Follicolare: questa lesione nodulare è completamente rivestita da una capsula spessa che appare infiltrata in più punti. D. Le caratteristiche nucleari del carcinoma papillari sono assenti. (ematossilina ed eosina)

Tabella 1: classificazione delle lesioni follicolari in base allo stato della capsula ed alle caratteristiche nucleari.

	Caratteristiche nucleari del PTC assenti	Caratteristiche nucleari del PTC dubbie	Caratteristiche nucleari del PTC presenti
Capsula intatta	FA	WDT-UMP	FV-PTC
Capsula parzialmente infiltrata	FT-UMP	WDT-UMP	FV-PTC
Capsula superata	FC	WDC-NOS	FV-PTV

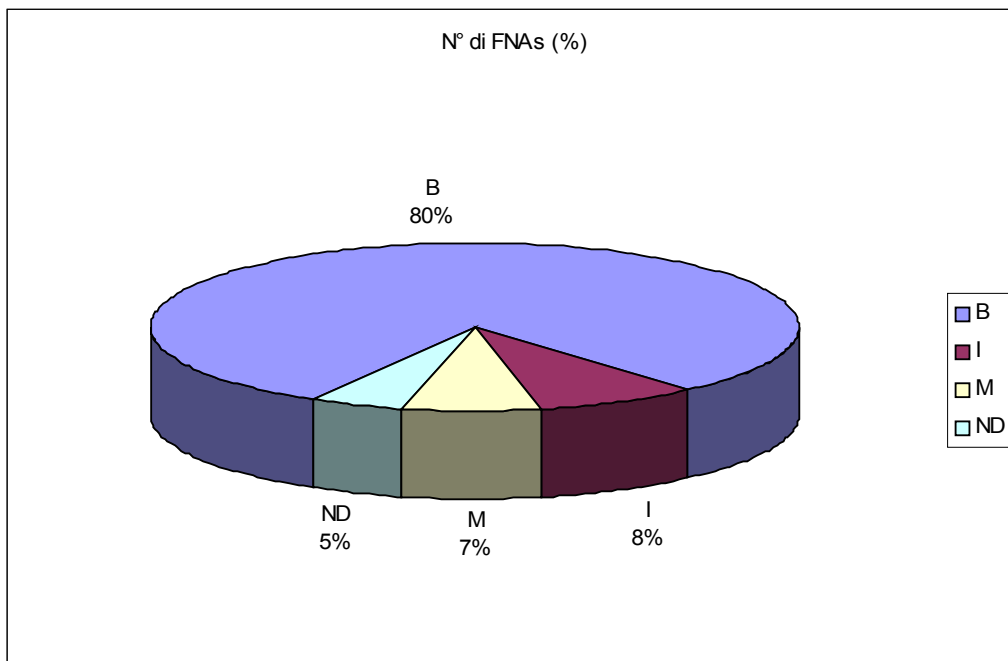
PTC: carcinoma papillare della tiroide; FA: adenoma follicolare; WDT-UMP: neoplasia ben differenziata ad incerto potenziale di malignità; FVPTC: carcinoma papillare variante follicolare; FT-UMP: tumore follicolare ad incerto potenziale di malignità; FC: carcinoma follicolare ; WDC-NOS: carcinoma ben differenziato non altrimenti specificato.

Figura 4: lesioni ad incerto potenziale di malignità. A-B. Neoplasia follicolare ad incerto potenziale di malignità (FT-UMP) (B, particolare di A). C-D. Neoplasia ben differenziata ad incerto potenziale di malignità (WDT-UMP) (D, particolare di C).



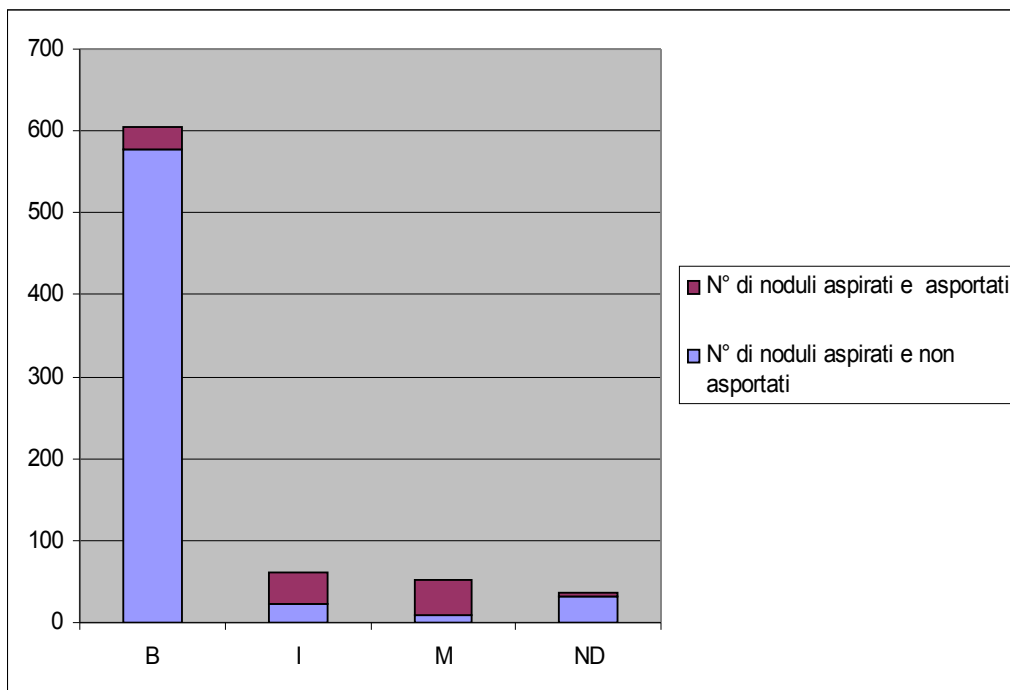
A. Neoplasia follicolare ad incerto potenziale di malignità: lesione nodulare completamente rivestita da una capsulata sottile che tuttavia appare in più punti parzialmente infiltrata dalla neoplasia (B). Le caratteristiche nucleari del carcinoma papillari sono assenti. C. Neoplasia ben differenziata ad incerto potenziale di malignità (WDT-UMP): lesione nodulare costituita da follicoli che mostrano focali caratteristiche sospette (colloide addensata e chiarificazione nucleare), ma non sufficienti per una diagnosi di certezza di carcinoma papillare .(ematossilina ed eosina)

Figura 5: percentuale di agoaspirati per ogni classe citologica.



B: benigno; I: indeterminato; M: maligno; ND: non diagnostico

Figura 6: numero di esami istologici per ogni classe citologica



B: benigno; I: indeterminato; M: maligno; ND: non diagnostico

Tabella 2: numero e percentuali di diagnosi istologica postoperatoria per classe citologica

Diagnosi Istologica postoperatoria	Diagnosi citologica			
	Cyto B	Cyto I	Cyto M	Cyto ND
Patologia Benigna	24 (89%)	25 (66%)	1 (2%)	5 (100%)
Patologia malignita	3 (11%)	13 (34%)	41 (98%)	0 (0%)
Totale	27	38	42	5

Cyto B: benigno; Cyto I: indeterminato; Cyto M: maligno; Cyto ND: non diagnostico.

Figura 7. A. Incidenza post-chirurgica delle diverse varianti di carcinoma papillare (gruppo A). B. Distribuzione dei risultati citologici per noduli classificati come mPTC all'esame istologico postoperatorio. C. Distribuzione dei risultati citologici per noduli classificati come FVPTC all'esame istologico postoperatorio. D. Distribuzione dei risultati citologici per noduli classificati come PTC classici all'esame istologico postoperatorio.

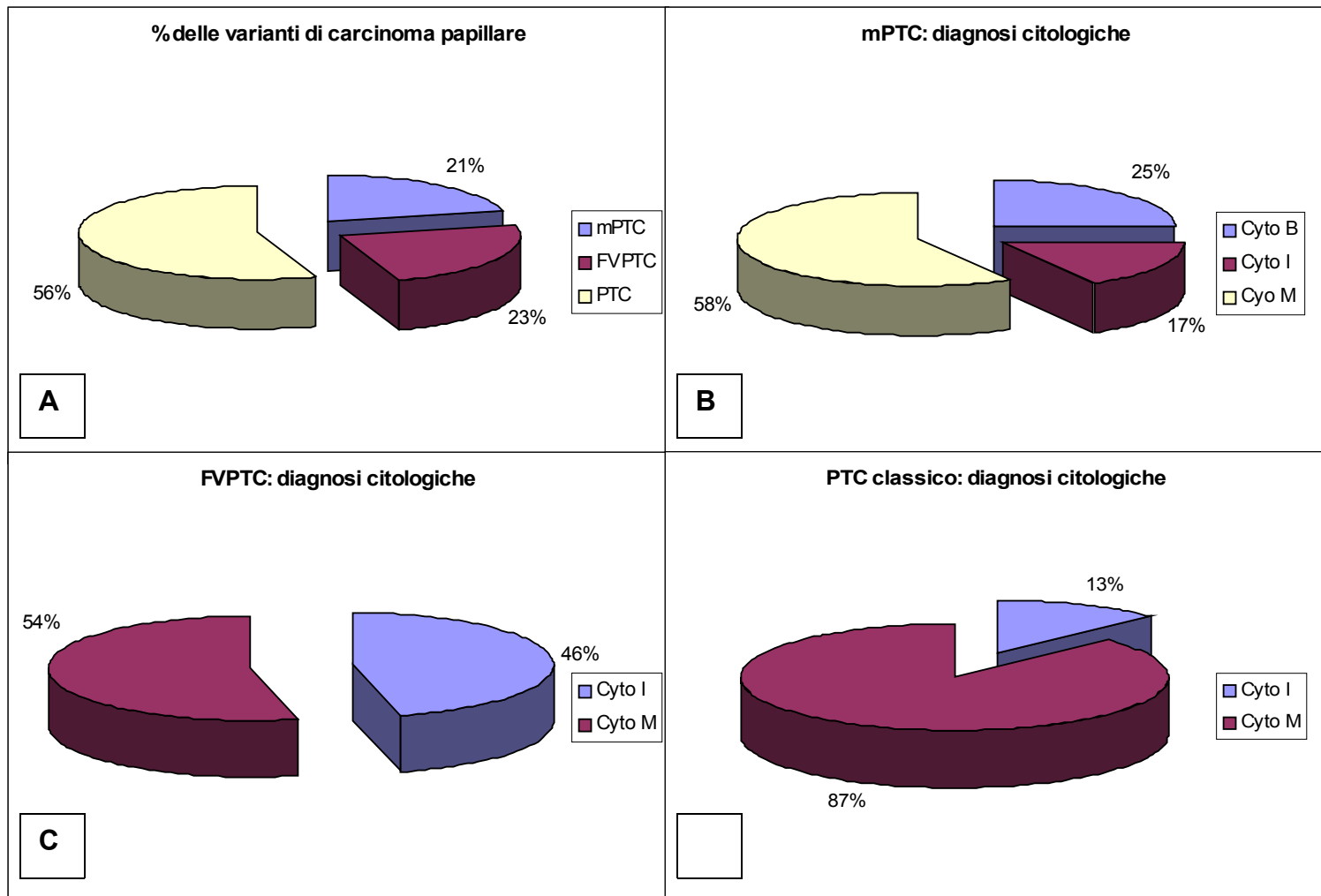


Tabella 3: Diagnosi istologiche dei noduli asportati formulate dai patologi locali suddivise per categoria citologica.

	Diagnosi citologica N° (percentuale)		Totale
	Indeterminati	Maligni	
Nodulo benigno	1(3)		1
Nodulo colloidale		1(2)	1
Adenoma follicolare	9(24)		9
Adenoma a cellule di Hurthel	2(5)	-	2
Tiroidite linfocitaria	3(8)	-	3
Iperplasia nodulare	10(26)	-	10
Carcinoma follicolare	1(3)	-	1
PTC, variante follicolare	6(16)	7(17)	13
microPTC	2(5)	7(17)	9
PTC	4(10)	27(64)	31

PTC = carcinoma papillare della tiroide

Tabella 4: risultati della meta-analisi della letteratura

Studio	N° di interventi	% Malignità post-operatoria per ogni categoria citologica						
		B	ATYP	FN/HN	Susp M	I	M	ND
Blansfield, 2002 (Abington Hosp, PA) ²⁴	183	18%	0%	31%	57%	33%	93%	0%
Sclabas, 2003 (MD Anderson) ²⁵	240	4%	N/A	16%	82%	27%	96%	9%
Castro, 2005 (Mayo Clinic) ²⁶	1598	N/A	N/A	14%	65%	N/A	N/A	N/A
Wu, 2006 (Ball Memorial, IN) ²⁷	381	8%	48%	26%	68%	34%	100%	12%
Yassa, 2007 (Brigham & Women's) ⁸	1242	2%	24%	28%	60%	42%	97%	10%
Yang, 2007 (Northshore LIJ & U. Texas Galveston) ²⁸	1052	7%	19%	32%	65%	38%	99%	11%
Oertel, 2007 (Washington Hosp.) ²⁹	1287	10%	N/A	49%	42%	48%	95%	50%
Banks, 2008 (Johns Hopkins) ¹⁴	639	N/A	33%	30%	62%	37%	N/A	N/A
Nayar, 2009 (Northwestern) ³⁰	1413	2%	6%	15%	53%	14%	96%	9%
Theoharis et al. (Yale) ²³	378	5%	48%	34%	87%	47%	100%	32%
Faquin, 2010 (MGH & Univ Penn) ³¹	524	N/A	19%	25%	N/A	N/A	N/A	N/A
Totale	8937	6%	16%	25%	62%	34%	97%	12%

B: Benigno; ATYP: Atipia di significato indeterminato; FN/HN: Neoplasia follicolare/Neoplasia a cellule di Hürthle; Susp M: Sospetto per malignità; I: Indeterminato; M: Maligno; ND: Non-diagnostico. ATYP, FN/HN, e Susp M raggruppati in un'unica categoria indeterminata

Tabella 5: Confronto tra i risultati ottenuti dalla revisione della letteratura e dallo studio prospettico

	B		I		M		ND	
	metanalisi	studio prospettico	Metanalisi	studio prospettico	metanalisi	studio prospettico	metanalisi	studio prospettico
Categoria citologica	72% (62-85%)	80%	17% (10-26%)	8%	5% (1-8%)	7%	6% (1-11%)	5%
Diagnosi postoperatoria di malignità	6% (2-18%)	11%	34% (14-48%)	34%	97% (93-100%)	98%	12% (0-50%)	0%
Percentuale di interventi chirurgici	9% (3-16%)	4%	59% (48-81%)	62%	81% (57-90%)	82%	15% (5-29%)	14%

B: benigni; I: indeterminati; M: maligni; ND: non diagnostici

Tabella 6: performance della citologia agoaspirativa.

	Sensibilità (TP/TP+FN)	Specificità (TN/TN+FP)	VPP (TP/TP+FP)	VPN (TN/TN+FN)
Metanalisi aggiornata della letteratura	95%	47%	52%	94%
FNAs dello studio prospettico	95%	48%	68%	89%

TP: veri positivi, FN: falsi negativi, TN: veri negativi, FP: falsi positivi, FNAs: agoaspirazione con ago sottile.

Tabella 7: diagnosi post operatoria di malignità per ogni categoria diagnostica citologica.

Diagnosi citologica	Cyto B	Cyto I	Cyto M	ND
Diagnosi post-operatoria di malignità (range)	6% (2%-18%)	34% (14%-48%)	97% (93%-100%)	10% (0%-50%)
Percentuale di falsi negativi, centri accademici	2%-4%	NA	NA	NA
Percentuale di falsi negativi, centri non accademici	7%-18%	NA	NA	NA

Cyto B: benigno; Cyto I: indeterminato; Cyto M: maligno; ND: non diagnostico

Tabella 8: numero di microcarcinomi papillari per categoria diagnostica.

N° mPTC / N° noduli asportati per ogni categoria citologica				N° mPTC / tot. noduli maligni
	Cyto B	Cyto I	Cyto M	
mPTC	3/27 (11%)	2/38(5%)	7/42(17%)	12/57(21%)

mPTC: microcarcinoma papillare (classico e variante follicolare); Cyto B: benigno; Cyto I: indeterminato; Cyto M: maligno.

Bibliografia

1. Mazzaferri EL: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993, 328:553-559
2. Chen AY, Jemal A, Ward EM: Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009, 115:3801-3807
3. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS: Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, 18:784-791
4. Zhu C, Zheng T, Kilfoy BA, Han X, Ma S, Ba Y, Bai Y, Wang R, Zhu Y, Zhang Y: A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973-2004. *Thyroid* 2009, 19:1061-1066
5. Ross DS: Editorial: predicting thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:4253-4255
6. Lewis CM, Chang KP, Pitman M, Faquin WC, Randolph GW: Thyroid fine-needle aspiration biopsy: variability in reporting. *Thyroid* 2009, 19:717-723
7. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009, 19:1167-1214
8. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, Moore FD, Jr., Kim BW, Nose V, Marqusee E, Larsen PR, Alexander EK: Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007, 111:508-516
9. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, Johnson JE: Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg* 2002, 235:656-662; discussion 662-654

10. Bryson PC, Shores CG, Hart C, Thorne L, Patel MR, Richey L, Farag A, Zanation AM: Immunohistochemical distinction of follicular thyroid adenomas and follicular carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008, 134:581-586
11. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ: Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008, 36:425-437
12. Cibas ES, Ali SZ: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009, 19:1159-1165
13. Dellelis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C: World Health Organization Classification of Tumors: Tumors of Endocrine Organs. Lyon, IARC Press, 2004
14. Banks ND, Kowalski J, Tsai HL, Somervell H, Tufano R, Dackiw AP, Marohn MR, Clark DP, Umbricht CB, Zeiger MA: A diagnostic predictor model for indeterminate or suspicious thyroid FNA samples. *Thyroid* 2008, 18:933-941
15. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH: False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004, 14:207-215
16. Berner A, Sigstad E, Pradhan M, Groholt KK, Davidson B: Fine-needle aspiration cytology of the thyroid gland: comparative analysis of experience at three hospitals. *Diagn Cytopathol* 2006, 34:97-100
17. Elisei R, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Masserini L, Ceccarelli C, Lippi F, Grasso L, Basolo F, Bevilacqua G, Miccoli P, Di Coscio G, Vitti P, Pacini F, Pinchera A: Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question. *J Clin Endocrinol Metab*, 95:1516-1527

18. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM: Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985, 56:531-538
19. Miccoli P, Minuto MN, Galleri D, D'Agostino J, Basolo F, Antonangeli L, Aghini-Lombardi F, Berti P: Incidental thyroid carcinoma in a large series of consecutive patients operated on for benign thyroid disease. *ANZ J Surg* 2006, 76:123-126
20. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A: An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*, 34:28-35
21. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED: Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol* 2003, 11:249-251
22. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, Chan JK, DeLellis RA, Harach HR, Kakudo K, LiVolsi VA, Rosai J, Sebo TJ, Sobrinho-Simoes M, Wenig BM, Lae ME: Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004, 28:1336-1340
23. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC: The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* 2009, 19:1215-1223
24. Blansfield JA, Sack MJ, Kukora JS: Recent experience with preoperative fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in a community hospital. *Arch Surg* 2002, 137:818-821
25. Sclabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE, Fornage BD, Sherman SI, Vassilopoulos-Sellin R, Lee JE, Evans DB: Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg* 2003, 186:702-709; discussion 709-710

26. Castro MR, Gharib H: Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005, 142:926-931
27. Wu HH, Jones JN, Osman J: Fine-needle aspiration cytology of the thyroid: ten years experience in a community teaching hospital. *Diagn Cytopathol* 2006, 34:93-96
28. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG: Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007, 111:306-315
29. Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K: Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid* 2007, 17:1061-1066
30. Nayar R, Ivanovic M: The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer* 2009, 117:195-202
31. Faquin WC, Baloch ZW: Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: Diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute (NCI) recommendations. *Diagn Cytopathol*, 38:731-739

Ringraziamenti

Virginia LiVolsi, Department of Pathology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

C. Charles Wang, Lyssa Friedman, Giulia C. Kennedy, Hui Wang, Richard B. Lanman, Department of Medical and Clinical Affairs, Veracyte, Inc., South San Francisco, California

Martha A. Zeiger, Electron Kebebew, Endocrine Surgery Section, Surgery Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

David L. Steward, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Cincinnati College of Medicine, Ohio

William H. Westra, Department of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Yongchun Wang, Endocrine Surgery Section, Department of Surgery Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Elham Khanafshar, Department of Pathology, University of California School of Medicine, San Francisco, California

*Un particolare ringraziamento al prof. **Juan Rosai** per avermi fatto dono del suo tempo e della sua esperienza, guidandomi nella mia formazione professionale. Un vero onore ed un grande privilegio.*