

## IL DILEMMA DELL'INCIDENTALOMA TIROIDEO PET/TC <sup>18</sup>F-FDG: COSA ASPETTARCI DALL'FNA?

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### Introduzione

L'avvento negli ultimi anni di strumenti di diagnostica per immagini ad alte prestazioni, come la tomografia a emissione di positroni/tomografia computerizzata (PET/TC) con fluoro-18-fluorodesossi-glucosio (<sup>18</sup>F-FDG) ha migliorato la gestione clinica dei pazienti oncologici e non. Tuttavia, a causa dell'elevata incidenza di patologia nodulare della tiroide nella popolazione generale, con tale metodica è frequente il riscontro di lesioni tiroidee asintomatiche, note come incidentalomi tiroidei (TI) captanti <sup>18</sup>F-FDG.

Secondo i dati della letteratura, i <sup>18</sup>F-FDG TI hanno una **prevalenza** del 2-3% e in due casi su tre corrispondono a un nodulo tiroideo ad alto rischio di malignità (prevalenza del 35-40%).

Le linee guida dell'*American Thyroid Association* del 2015 (1) consigliano di eseguire un esame citologico mediante ago-aspirato (FNA) in tutti i casi di PET/TC <sup>18</sup>F-FDG TI con nodulo tiroideo > 1 cm confermato ecograficamente e con TSH normale/alto.

Sebbene l'ecografia sia la modalità diagnostica chiave nella valutazione iniziale dei noduli tiroidei, l'accuratezza diagnostica delle varie classificazioni TIRADS deve essere ancora validata nei <sup>18</sup>F-FDG TI (2). Inoltre, il **calcolo del rischio di malignità (ROM)** in tali TI è **influenzato da alcuni bias**:

- la maggior parte degli studi sui <sup>18</sup>F-FDG TI riporta solo dati per noduli sottoposti ad accertamenti citologici, che rappresentano una minoranza dei pazienti. Infatti, i pazienti oncologici con <sup>18</sup>F-FDG TI hanno una bassa probabilità di intervento chirurgico alla tiroide, se le comorbilità legate al tumore non tiroideo sono più aggressive e/o con prognosi peggiore;
- la maggior parte degli studi utilizza come *standard* di riferimento per le lesioni maligne la valutazione istopatologica e per le lesioni benigne la citologia FNA, in quanto le lesioni tiroidee benigne spesso non vengono operate;
- i <sup>18</sup>F-FDG TI con FNA indeterminato (sotto-categorie Bethesda III e IV), senza diagnosi istologica, generalmente non sono inclusi nelle analisi statistiche del ROM, anche se il ROM previsto non è trascurabile.

Prima di eseguire un FNA in un <sup>18</sup>F-FDG TI sarebbe, quindi, importante conoscere la probabilità di una citologia maligna o il ROM.

### Lo studio

Una recente revisione e metanalisi della letteratura (3) ha valutato la distribuzione dei <sup>18</sup>F-FDG TI nelle sei categorie diagnostiche di cito-patologia tiroidea secondo Bethesda, rispetto alle frequenze riportate per i noduli tiroidei rilevati con la metodica ecografica classica (4).

Sono stati **revisonati 15 studi** pubblicati tra il 2012 e il 2020 (9 orientali e 6 occidentali), che riportavano dati sui <sup>18</sup>F-FDG TI sottoposti a FNA e classificati secondo il sistema di Bethesda; sono state poi effettuate 6 metanalisi separate, per ottenere la prevalenza aggregata (intervallo di confidenza, IC, al 95%) per ognuna delle sei categorie Bethesda. L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata usando I<sup>2</sup>, indicativa di elevata eterogeneità se ≥ 50%. L'*Egger test* è stato effettuato per valutare l'eventuale presenza di *bias* di pubblicazione significativi. È stata considerata significativa una p < 0.05.

I risultati di questo studio hanno mostrato che **circa i due terzi dei 2304 <sup>18</sup>F-FDG TI focali sottoposti a FNA mostravano citologia o maligna (Bethesda V o VI) o benigna (Bethesda II)**, mentre la minoranza era indeterminata (Bethesda III o IV) (tabella 1).



Categoria Bethesda	Prevalenza (IC 95%)	I <sup>2</sup> (%)	Egger's test
<b>I (ND)</b>	10% (6–14)	86.0	0.30
<b>II (B)</b>	45% (37–53)	92.7	0.15
<b>III (AUS/FLUS)</b>	8% (3–13)	94.6	0.11
<b>IV (FN/SFN)</b>	8% (5–12)	88.2	<b>0.001</b>
<b>V (SFM)</b>	6% (4–9)	69.8	<b>0.03</b>
<b>VI (M)</b>	19% (13–25)	91.6	0.86

ND = non diagnostico  
 B = benigno  
 AUS/FLUS = atipico o lesione follicolare di significato indeterminato  
 FN/SFN = neoplasia follicolare/sospetto di neoplasia follicolare  
 SFM = sospetto di malignità  
 M = maligno

È stata riscontrata una prevalenza significativamente diversa nella categoria Bethesda IV tra studi orientali (2%) e occidentali (19%) (tabella 2).

Categorie	Studi orientali		Studi occidentali			
	Prevalenza	I <sup>2</sup>	Prevalenza	Prevalenza	I <sup>2</sup>	Prevalenza
<b>Studi, n</b>	<b>9 (Scappaticcio et al<sup>3</sup>)</b>		<b>Vuong et al<sup>4</sup></b>	<b>6 (Scappaticcio et al<sup>3</sup>)</b>		<b>Vuong et al<sup>4</sup></b>
<b>Noduli, n</b>	<b>1906</b>		<b>69907</b>	<b>398</b>		<b>75159</b>
<b>I (ND)</b>	10% (6–14)	82.2	12.6% (6.7–18.5)	9% (2–20)	90.4	11.9% (9.1–14.7)
<b>II (B)</b>	48% (36–60)	95.8	59.8% (51.6–67.9)	40% (36–45)	0	64.2% (60.0–68.4)
<b>III (AUS/FLUS)</b>	7% (1–15)	96.9	8.4% (5.5–11.4)	9% (6–12)	0	7.7% (5.1–10.2)
<b>IV (FN/SFN)*</b>	<b>2% (2–3)</b>	0.3	3.5% (1.9–5.1)	<b>19% (12–27)</b>	68.9	7.9% (5.7–10.1)
<b>V (SFM)</b>	<b>6% (4–8)</b>	70.4	4.3% (2.6–6.1)	<b>9% (5–13)</b>	37.1	3.3% (2.6–4.1)
<b>VI (M)</b>	<b>24% (18–31)</b>	86.4	10.9% (7.1–14.7)	<b>11% (4–21)</b>	86.2	4.9% (3.8–6.0)

\*Indica le categorie in cui c'era una prevalenza significativamente diversa tra gli studi orientali e occidentali (cioè non c'era sovrapposizione degli IC)

**Commento**

Questo studio dimostra come i <sup>18</sup>F-FDG TI hanno un ROM superiore a quello dei noduli tiroidei osservati nella popolazione generale, richiedendo spesso ulteriori approfondimenti diagnostici.

I noduli avidi di FDG hanno più spesso citologia Bethesda V e VI in tutta la popolazione, specie quella orientale, e Bethesda IV e V nella popolazione occidentale (vedi tabella 2).

Sebbene gli studi inclusi in questa metanalisi non fornissero informazioni sulla prevalenza di neoplasia a cellule di Hürthle (HCN), il riscontro di frequenze relativamente più elevate di noduli in categoria IV e V potrebbe essere dovuto al sottostante ROM maggiore per i noduli tiroidei avidi di FDG e a un relativo eccesso di HCN (noti per essere FDG avidi), che generalmente rientrano nelle categorie Bethesda III e IV. Il clinico può gestire meglio i pazienti con <sup>18</sup>F-FDG TI utilizzando l'FNA, in particolare per la ricerca degli HCN, lesioni in cui la sola valutazione ecografica risulta spesso non dirimente e che rientrando nella classe IV di Bethesda hanno un ROM non trascurabile del 30%.

Ad ogni modo, **prima di eseguire un FNA, i risultati della PET/TC dovrebbero essere sempre attentamente considerati nel contesto clinico del paziente:** in caso di <sup>18</sup>F-FDG TI fortemente sospetto per neoplasia tiroidea (anche ecograficamente), l'FNA è indicato nei pazienti con cancro non tiroideo non aggressivo e/o in remissione completa. Diversi studi dimostrano, infatti, che il cancro della tiroide avido di FDG è generalmente un tumore

biologicamente più aggressivo. Di contro, l'approfondimento citologico non dovrebbe essere considerato nei pazienti con tumore non tiroideo molto aggressivo, che ha già di per sé una prognosi molto sfavorevole.

#### **Bibliografia**

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1–133](#).
2. Trimboli P, Knappe L, Treglia G, et al. FNA indication according to ACR-TIRADS, EU-TIRADS and K-TIRADS in thyroid incidentalomas at <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *J Endocrinol Invest* [2020, 43: 1607–12](#).
3. Scappaticcio L, Piccardo A, Treglia G, et al. The dilemma of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT thyroid incidentaloma: what we should expect from FNA. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* [2021, 73: 540–9](#).
4. Vuong HG, Ngo HTT, Bychkov A, et al. Differences in surgical resection rate and risk of malignancy in thyroid cytopathology practice between Western and Asian countries: a systematic review and metaanalysis. *Cancer Cytopathol* [2020, 128: 238–49](#).