

COSA CAMBIA NEL 2017 *BETHESDA SYSTEM* FOR THYROID CYTOPATHOLOGY?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Le sei categorie diagnostiche per la citologia tiroidea restano invariate rispetto alla precedente edizione. La revisione, tuttavia, si è resa necessaria per diversi motivi: gli importanti sviluppi nel campo della patologia tiroidea, in particolare in relazione alla riclassificazione della variante follicolare non invasiva del carcinoma papillare come “neoplasia follicolare tiroidea non invasiva con caratteristiche nucleari *papillary-like*” (NIFTP), allo sviluppo nel campo della diagnostica molecolare e alla revisione delle linee guida per la gestione dei pazienti con noduli tiroidei.

Vengono introdotte alcune modifiche riguardanti soprattutto la stima del rischio di malignità per ciascuna categoria, l’indicazione/suggerimento a specificare determinati aspetti nel referto citologico e le indicazioni per la gestione del paziente.

Non diagnostici (*Undiagnostic-unsatisfactory*)

Bisognerebbe specificare se si tratta di campione costituito da solo fluido cistico, se è completamente acellulare, oppure se il referto non diagnostico è dovuto a sangue in eccesso, artefatti da formazione di coaguli, cattiva preservazione delle cellule, ecc.

Non vi è stato consenso nel gruppo degli esperti sulla possibilità, in presenza di cellule tiroidee, di rivedere al ribasso i criteri che identificano le citologie diagnostiche (adeguatezza definita come almeno 6 gruppi di cellule follicolari di almeno 10 cellule ciascuno). In casi particolari, tuttavia, come in presenza di abbondante colloide senza cellule con atipia o di fluido cistico in caso di lesione cistica senza caratteri di sospetto all’ecografia, si può derogare dai criteri minimi per definire un campione adeguato per la diagnosi.

Malignità: la diagnosi di malignità all’istologico nei non diagnostici alla citologia è sovrastimata a causa del *bias* di selezione dei pazienti che vanno all’intervento. Complessivamente si stima che la malignità dei noduli che risultano inadeguati alla citologia sia circa 5-10%.

Raccomandazione operativa: ripetizione sotto guida ecografica. Le evidenze scientifiche non supportano la necessità di dover attendere mesi prima di ripetere l’agoaspirato, anche perché l’attesa può generare ansia nel paziente.

Negativi (*Benign*)

Il referto può descrivere se il reperto è compatibile con un nodulo follicolare benigno (nodulo adenomatoso, nodulo colloide, ecc.), se è coerente con una tiroidite linfocitica (nell’appropriato contesto clinico), con una tiroidite subacuta, ecc.

Malignità: viene ribadito il tasso molto basso di falsi negativi (FN): malignità fra 0 e 3%.

Raccomandazione operativa: *follow-up* clinico-ecografico.

Atipia di incerto significato (*Atypia of undetermined significance-AUS*) o Lesione follicolare di incerto significato (*Follicular lesion of undetermined significance-FLUS*)

Dovrebbe essere una categoria tipo “ultima spiaggia” e non rappresentare più del 7-10% di tutte le citologie. Bisognerebbe specificare se vi è atipia cellulare e/o architetturale (micro-follicoli), se vi sono cellule di Hürthle o se si tratta di atipia non altrimenti specificata.

Malignità: il rischio in questa categoria viene sovrastimato se si tiene conto solo dei noduli asportati (*bias* di selezione); viene sottostimato se il tasso di malignità viene riferito alla totalità dei noduli di questa categoria, che per la maggior parte non vengono giustamente operati, a meno che non siano sospetti all’ecografia, non vi sia un successivo FNA sospetto o indagini molecolari che suggeriscano l’asportazione. Il rischio ovviamente si riduce (dal 10-30% al 6-18%) se il NIFTP non viene considerato tra i carcinomi; questo perché buona parte dei tumori che venivano fuori da questa categoria erano in realtà quelli che oggi definiamo NIFTP.

Raccomandazione operativa: la gestione di queste forme deve tener conto ovviamente dei dati clinico-ecografici e può prevedere la ripetizione dell’FNA, indagini molecolari ed eventuale lobectomia.



Neoplasia Follicolare o Sospetto per Neoplasia Follicolare (*Follicular neoplasm or Suspicious for a follicular neoplasm*)

Casi caratterizzati da un *pattern* follicolare con lievi alterazioni nucleari (aumento della taglia, irregolarità del contorno nucleare, *clearing* della cromatina) possono rientrare in questa categoria se non vi è riscontro di inclusi e vere papille. In tale categoria pertanto possono rientrare casi di variante follicolare del papillare e di NIFTP. Se le caratteristiche citologiche (minime alterazioni nucleari) fanno sorgere il sospetto di una di tali forme, si può aggiungere questa nota "Anche se le caratteristiche architettoniche suggeriscono una neoplasia follicolare, alcune caratteristiche nucleari suggeriscono che si possa trattare di carcinoma papillare variante follicolare (FVPTC) o di NIFTP; la distinzione tra queste, oltre che rispetto alle forme di adenoma o carcinoma follicolare, è possibile tuttavia solo all'istologia".

Malignità: dato che buona parte delle malignità riscontrate all'istologico nei noduli classificati in questa categoria al citologico è risultata essere NIFTP, escludendo tali forme, il rischio di malignità di questa categoria di citologici si riduce (dal 25-40% al 10-40%).

Raccomandazione operativa: per questa categoria di citologici è raccomandata la chirurgia (emitiroidectomia/lobectomia in genere), anche se l'esecuzione di test molecolari potrebbe aggiungere elementi utili.

Sospetto per malignità (*Suspicious for malignancy*)

Bisogna specificare se si tratta di sospetto carcinoma papillare, midollare, di metastasi, di linfoma, ecc.

Malignità: il rischio è stato ricalcolato e risulta ridotto dopo l'esclusione dei NIFTP dalle forme maligne (dal 50-75% al 45-60%).

Raccomandazione operativa: se vi è il sospetto che si tratti di FVPTC o di NIFTP, si può aggiungere una nota in tal senso per aiutare il chirurgo nella scelta di un intervento di lobectomia piuttosto che di tiroidectomia totale. Alcuni studi suggeriscono l'utilità di test molecolari per la scelta chirurgica.

Maligno (*Malignant*)

In tale caso la malignità è evidente e virtualmente certa. Il numero di falsi positivi (FP) è molto basso.

Malignità: l'introduzione della categoria dei NIFTP non ha cambiato se non di poco il rischio di malignità (dal 97-99% al 94-96%), visto che il contributo dato dai NIFTP a questa categoria è esiguo. Per evitare FP dovuti a NIFTP, tuttavia, si suggerisce di limitare la diagnosi citologica di carcinoma papillare a quei casi con caratteristiche tipiche (vere papille, corpi psammomatosi, pseudo-inclusi nucleari). Nonostante tutto, si stima che circa il 3-4% di tali casi definiti tipici risulteranno poi NIFTP all'istologia.

Bisognerebbe specificare se si tratta di carcinoma papillare, carcinoma scarsamente differenziato, carcinoma midollare, carcinoma anaplastico, carcinoma squamoso, carcinoma con caratteristiche miste, metastasi, linfoma non-Hodgkin o altro.

Raccomandazione operativa: chirurgia o altra scelta in base al tipo di neoplasia evidenziata (metastasi, carcinoma anaplastico, ecc).

Bibliografia

1. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J Amer Soc Cytopathol* [2017, 6: 217-22.](#)
2. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* [2017, 27: 1341-6.](#)