

## VALUTAZIONE CITO-ISTOPATOLOGICA DEL NODULO TIROIDEO: ANALISI PROSPETTICA ATTA A DEFINIRNE I LIMITI

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Sebbene la valutazione molecolare rivesta un ruolo crescente nella diagnosi della patologia tiroidea, dall'analisi della letteratura emerge un vero e proprio paradosso: la progettazione e la validazione di un nuovo potenziale marcatore molecolare necessita di una diagnosi istopatologica univoca e quindi perfetta, ma tale perfezione non può essere raggiunta se lo *standard* di riferimento sul quale il marcatore verrà testato è oggetto di pareri contrastanti.

Il recente lavoro di Cibas et al (1) affronta tale paradosso. Per studiare e descrivere le imprecisioni della diagnostica citopatologica tiroidea, gli autori hanno costituito un gruppo di esperti citopatologi (CP) e istopatologi (HP), che rivedevano, tra il giugno 2009 e il dicembre 2010, un totale di 776 casi relativi a 653 pazienti sottoposti a tiroidectomia. Si realizzava così un ampio studio multicentrico, prospettico, in cieco, nell'ambito della validazione di un classificatore di espressione genica (*gene expression classifier*). I risultati riportati possono pertanto essere considerati altamente indicativi di quello che al momento è il *gold standard* della diagnostica tiroidea, effettuata tramite microscopia ottica e validata dalla pratica della ricerca dell'unanimità dei pareri.

Lo studio ha evidenziato una non trascurabile variabilità inter e intra-osservatore, sia nella valutazione CP che in quella HP, confermando così i **limiti intrinseci alla diagnosi effettuata tramite microscopia ottica**. In particolare, confrontando le diagnosi effettuate in ospedali periferici con quelle del *board* di esperti CP, la concordanza sulla distinzione istologica tra lesione benigna e maligna è risultata pari al 91%, mentre il confronto tra due HP esperti mostrava una concordanza pari al 90%. Utilizzando il sistema classificativo citologico in sei categorie diagnostiche "Bethesda" (2), la concordanza inter-operatore tra il gruppo dei CP periferici e quello degli esperti è risultata pari al 64%, mentre la concordanza intra-osservatore raggiungeva il 74%. Inoltre, sulla base della diagnosi istologica effettuata sul pezzo operatorio, tra i due gruppi di CP non è emersa una differenza significativa in termini di sensibilità, valore predittivo negativo e valore predittivo positivo, mentre il gruppo di CP esperti otteneva una specificità superiore a quella dei CP periferici. Quest'ultimo dato è di grande rilevanza, in quanto **la combinazione di un'elevata specificità e un elevato valore predittivo negativo consente un'accurata identificazione delle lesioni benigne che potranno evitare l'intervento diagnostico per essere avviate al follow-up clinico**.

Classificazioni citologiche tiroidee	
SIAPEC-SIE 2007	Bethesda 2009
Non diagnostico (Tir 1)	Non diagnostico/non soddisfacente (Cyto ND)
Benigno (Tir 2)	Benigno (Cyto B)
Lesione follicolare (o indeterminata) (Tir 3)	Atipia di significato indeterminato/lesione follicolare di significato indeterminato (Atyp)
	Sospetto per neoplasia follicolare o sospetto per neoplasia a cellule di Hürthle (FoN/HN)
Sospetto (Tir 4)	Sospetto per malignità (Susp M)
Maligno (Tir 5)	Maligno (Cyto M)

Allo stato attuale non esiste una legislatura in materia di requisiti minimi di lettura *pro-capite* di campioni citologici. Nella nostra esperienza, il *gold standard* è legato *in primis* al numero di preparati letti e refertati mensilmente da ogni CP e alla percentuale di classe Tir-3. Il consenso italiano SIAPEC del 2007 indica come riferimento per la classe Tir-3 una percentuale non > 15-20% degli esami effettuati in un Istituto, e nel nostro laboratorio tale percentuale è stimata al 10%. I preparati con sospetta diagnosi di Tir-3 vengono sempre rivisti in *triage* intra-laboratorio e si provvede a una diagnosi di concordanza collegiale. In accordo alla letteratura (3), nella nostra casistica la percentuale di malignità dei Tir-3 si aggira intorno al 30%.

Il *re-screening*, rilettura di casi *random* dalla *routine* quotidiana e le correlazioni cito-istologia, rappresentano punti cardini del controllo di qualità intra-laboratorio. Il *re-screening* deve essere effettuato anche alla luce dell'esame istologico definitivo, a scopo formativo come controllo di *performance* intra-laboratorio. Se la percentuale di concordanza risulta < 10-15%, l'operatore viene indirizzato a un *training* di formazione.

Infine, bisogna sottolineare l'**utilità della messa a conoscenza del CP delle informazioni rilevanti di ogni caso** (cliniche, di laboratorio e strumentali). Tra queste, spicca per importanza il sospetto clinico di carcinoma midollare, condizione in cui la sensibilità della citologia convenzionale si aggira intorno al 60%. In questi casi il CP deve essere informato circa il dosaggio di calcitonina nel liquido di lavaggio dell'ago (4). Il *trait d'union* clinico-patologo riduce, nella nostra esperienza, in maniera sensibile il rischio di classe indeterminata o di falsi negativi.

#### Bibliografia

1. Cibas ES, et al. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med* [2013, 159: 325-32](#).
2. Cibas ES, et al. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* [2009, 132: 658-65](#).
3. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Clinical characteristics as predictors of malignancy in patients with indeterminate thyroid cytology: a meta-analysis. *Endocrine* [2013, DOI: 10.1007/s12020-013-0057-1](#).
4. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol* [2013, DOI: 10.1111/cen.12234](#).
5. Crescenzi A, Piana S. Introduzione alla classificazione della citologia tiroidea. [Endowiki](#).
6. Cremonini N. Il carcinoma midollare della tiroide. [Endowiki](#).