

Comment on: "What are the keys to successful thyroid FNA interpretation?"

Come migliorare l'interpretazione di campioni citologici tiroidei

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La biopsia con ago sottile (FNAB) è uno strumento diagnostico di primaria importanza nell'inquadramento del nodulo tiroideo. Si tratta di un esame sostanzialmente privo di complicanze (es. rari ematomi), relativamente economico e di facile esecuzione. L'esame citologico permette di classificare le lesioni nodulari in accordo alle prossime linee-guida Italiane della Associazione Italiana della Tiroide (AIT) e della Società Italiana di Anatomia Patologica (SIAPEC) presentate al Congresso AIT di dicembre 2012 (1) (tabella 1).

Tabella 1	
Classificazione della citologia tiroidea AIT-SIAPEC (presentata al Congresso AIT di Dicembre 2012)	
Tir 1	Non diagnostico
Tir 1c	Non diagnostico, cistico
Tir 2	Non neoplastico
Tir 3A	Proliferazione follicolare a basso rischio
Tir 3B	Proliferazione follicolare ad alto rischio
Tir 4	Sospetto per malignità
Tir 5	Maligno

La nuova Consensus Italiana, ancora in corso di stesura, si armonizza con le principali classificazioni citologiche Internazionali (Bethesda System e British Thyroid Association) attraverso una sotto-classificazione dei campioni inadeguati (Tir 1), e di quelli indeterminati (Tir 3) in "alto rischio" e "basso rischio" (2-4).

La classe non diagnostica (Tir 1) e quella di indeterminatezza/proliferazione follicolare (Tir 3) rappresentano il principale limite del FNAB. In particolare, i reperti Tir 3 non consentono di discriminare, nell'ambito dei noduli follicolari, le neoplasie maligne dalle formazioni benigne (quest'ultime in assoluto più frequenti, circa l'80% dei Tir 3). Infatti, la malignità di un nodulo Tir 3 è definita esclusivamente dal riscontro istologico di invasione a tutto spessore capsulare e/o vascolare, caratteristiche che la citologia non permette di valutare. Pertanto sebbene solo il 20% circa dei noduli Tir 3 sia maligno all'esame istologico, tutte le principali linee-guida Internazionali raccomandano l'intervento chirurgico in presenza di un nodulo con tale citologia.

Di recente, TJ Sebo ha presentato l'esperienza della Mayo's Thyroid Clinic (5). Su 1000 pazienti sottoposti a FNAB il valore predittivo negativo (VPN, probabilità di un esito citologico negativo di essere realmente negativo) è risultato pari a 99%, con valore predittivo positivo (VPP, probabilità di un esito citologico positivo di essere realmente positivo) del 55%. Poiché il VPP relativo alla sola categoria Tir 3 appare marcatamente ridotto (18%), ne deriva che all'aumentare del numero dei casi classificati come Tir 3, il VPP del FNAB si riduce. La percentuale di Tir 3 nei diversi lavori scientifici è ancora elevata (tra il 20 e il 30%), e Sebo suggerisce una maggiore integrazione dei dati clinici ed ecografici con quelli citologici, e una valutazione del campione da parte di più citologi, al fine di ridurre il numero di questi casi. Sebo aggiunge inoltre che le lesioni proliferative follicolari che si rivelano adenomi all'esame istologico, possono essere poste nella categoria "nodulo tiroideo benigno". Nella sua esperienza, Sebo valuta la sola tecnica di base del FNAB, con indicazione a restringere l'uso di tecniche ancillari a un numero estremamente ristretto di casi.

I **test molecolari** (Galectina-3, HBME-1, CK19, Ki67, p27) possono consentire di gestire in modo più accurato i pazienti con esito citologico di difficile interpretazione (es. Tir 3). Con l'integrazione di queste tecniche, infatti, i falsi positivi e i falsi negativi del FNAB potrebbero ridursi all'1%, e le lesioni classificate come indeterminate potrebbero effettivamente non superare il 10% della casistica citologica. La recente identificazione di numerose

modificazioni geniche proprie delle neoplasie tiroidee ha in parte chiarito le basi molecolari dell'oncogenesi dei tumori follicolari tiroidei. Sono stati valutati come supporto diagnostico nel cancro alla tiroide molti potenziali biomarcatori genetici (es. BRAF, RET/PTC, RAS, PAX8/PPAR γ). Purtroppo, la loro applicabilità alla citologia appare difficile e i risultati mostrano una buona specificità e una scarsa sensibilità (spesso le mutazioni sono identificabili in non più del 50% delle neoplasie). I dati della letteratura ad esempio indicano come estremamente utile il ruolo diagnostico e soprattutto prognostico dell'**oncogene BRAF**, in quanto associato al solo carcinoma papillifero con una specificità del 100%. Tale marcatore ha però un minore impatto nell'ambito dei noduli Tir 3, in quanto è in grado di identificare solo il carcinoma papillifero classico che rappresenta una percentuale molto bassa delle malignità con citologia Tir 3. La letteratura scientifica più recente suggerisce la riduzione degli interventi tiroidei non necessari, e in questo contesto Sebo (5) mette in rilievo come il FNAB debba essere considerato il principale esame: *"If you remember only one thing from this review, remember this: the purpose of the TFNAB is to reduce the "risk" of surgery"*. Tuttavia, l'autore sottolinea come per migliorare l'accuratezza del FNAB sia basilare restringere il numero di casi dubbi, rinforzando il lavoro di equipe e applicando stringenti criteri morfologici all'esame citologico, mentre per i casi che rimangono citologicamente indeterminati siano necessari nuovi strumenti. In generale, i marcatori molecolari potrebbero fornire informazioni più accurate dell'esame citologico convenzionale. Per una migliore definizione di noduli classificati citologicamente come indeterminati (Tir 3) e destinati a intervento chirurgico per verifica istologica dovrebbe essere utilizzato uno specifico pannello di marcatori su un campione cito/istologico biotico (6,7).

La letteratura internazionale riporta come promettenti risultati siano stati ottenuti dalla **core needle biopsy** (CNB) (8,9), tecnica di campionamento con ago tranciante di calibro lievemente superiore a quello utilizzato per il FNAB tradizionale. Tale tecnica permette di ottenere un campione di micro-istologia che consente uno studio morfologico più accurato di quello citologico e una più facile applicazione dei marcatori molecolari. L'esame micro-istologico consente, infatti, di valutare l'architettura della lesione e i rapporti con il parenchima tiroideo circostante, e fornisce materiale in paraffina per eventuali test immuno-istochimici o molecolari. Tale approccio permette dunque di evitare la chirurgia in caso di lesioni benigne. La CNB verrà suggerita nella prossima classificazione della citologia tiroidea (tabella 1) come esame di secondo livello per noduli solidi con citologia indeterminata (Tir 3) e soprattutto in quelli ripetutamente inadeguati (Tir 1).

Bibliografia

1. Classificazione AIT-SIAPEC 2013. In corso di stesura.
2. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* [2008, 5: 6](#).
3. Lobo C, McQueen A, Beale T, Kocjan G. The UK Royal College of Pathologists thyroid fine-needle aspiration diagnostic classification is a robust tool for the clinical management of abnormal thyroid nodules. *Acta Cytol* [2011, 55: 499-506](#).
4. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* [2012, 56: 333-9](#).
5. Sebo TJ. What are the keys to successful thyroid FNA interpretation? *Clin Endocrinol* [2012, 77: 13-7](#).
6. Kim MI, Alexander EK. Diagnostic use of molecular markers in the evaluation of thyroid nodules. *Endocr Pract* [2012, 18: 796-802](#).
7. Yip L, Farris C, Kabaker AS, et al. Cost impact of molecular testing for indeterminate thyroid nodule fine-needle aspiration biopsies. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 1905-12](#).
8. Nasrollah N, Trimboli P, Guidobaldi L, et al. Thin core biopsy should help to discriminate thyroid nodules cytologically classified as indeterminate. A new sampling technique. *Endocrine*, in press ([DOI 10.1007/s12020-012-9811-z](#)).
9. Park KT, Ahn SH, Mo JH, et al. Role of core needle biopsy and ultrasonographic finding in management of indeterminate thyroid nodules. *Head Neck* [2011, 33: 160-5](#).
10. Crescenzi A, Piana S. Introduzione alla classificazione della citologia tiroidea. Endowiki (http://www.endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=392&Itemid=585&lang=it)