

IMPATTO CLINICO DELLA CLASSIFICAZIONE CITOLOGICA SIAPEC-IAP NELLA CATEGORIA “INDETERMINATA” DEI NODULI TIROIDEI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Introduzione

Il riscontro di patologia nodulare tiroidea è sempre più frequente, con una prevalenza che arriva fino al 68% nella popolazione generale. Considerando che le lesioni maligne rappresentano l'8-16% del totale, a seconda delle casistiche, è diventato fondamentale saper discernere quali lesioni inviare a esami di secondo livello.

L'ago-aspirato con esame citologico consente una valutazione accurata e precisa della natura del nodulo tiroideo, con rapporto costo/beneficio ottimale. In tutte le classificazioni citologiche, tuttavia, la categoria che più disorienta il clinico è quella delle lesioni “indeterminate”. Queste ultime, infatti, rivelandosi spesso benigne all'esame istologico post-operatorio, non avrebbero una stringente indicazione chirurgica, tuttavia, in una minoranza dei casi celano un carcinoma; pertanto, l'indicazione alla chirurgia o al solo *follow-up* clinico strumentale va correlata alla presenza di fattori di rischio per carcinoma. Per limitare il ricorso a una tiroidectomia inappropriata, le più grandi società endocrinologiche internazionali hanno riformulato le loro classificazioni, suddividendo la categoria dei noduli indeterminati in due sotto-classi con diverso indirizzo terapeutico. Tra le principali, ricordiamo:

- il *Bethesda Reporting System for Thyroid Cytology* (BRSTC), che ha identificato le due sotto-classi “*atypia of undetermined significance (AUS)/follicular lesion of undetermined significance (FLUS)*” e “*follicular neoplasm (FN)/suspicious for FN (SFN)*”;
- la *British Thyroid Association (UK Royal College of Pathologists)*, che ha definito le sotto-categorie “*Thy 3a (atypia)*”, corrispondente all'AUS/FLUS del Bethesda, e “*Thy 3f (follicular neoplasm)*”, corrispondente al FN/SFN.

Dal 2014 anche la Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana dell'*International Academy of Pathology* (SIAPEC-IAP) si è adeguata a questa visione duale della categoria TIR 3 (1), creando le sotto-classi TIR 3A (lesione indeterminata a basso rischio) e TIR 3B (lesione indeterminata ad alto rischio); tali sotto-classi appaiono quasi del tutto sovrapponibili, rispettivamente, alle categorie AUS/FLUS e Thy 3a, e alle categorie FN/SFN e Thy 3f (tab 1). Le due sotto-classi così individuate sono gravate da un rischio neoplastico stimato significativamente differente: < 10% per i TIR 3A e 15-30% per i TIR 3B. Per questa ragione solo questi ultimi avrebbero indicazione chirurgica diretta, mentre per i TIR 3A si raccomanda in prima istanza un *follow-up* ecografico, con eventuale rivalutazione citologica.

Lo studio fiorentino (2)

Uno studio **retrospettivo**, condotto presso gli ambulatori endocrinologici dedicati alla patologia tiroidea dell'Azienda Ospedaliera Careggi a Firenze, ha analizzato la casistica ottenuta nel periodo dal 1 febbraio 2008 al 31 luglio 2017, ponendosi come obiettivo quello di valutare l'impatto clinico e diagnostico della nuova classificazione SIAPEC-IAP. Tutti gli **8956 campioni citologici** ottenuti in questo periodo sono stati analizzati dagli stessi due anatomo-patologi, i quali hanno utilizzato fino al maggio 2014 la classificazione citologica della *British Thyroid Association* 2007 (in cui la categoria degli indeterminati era unica), mentre dal giugno dello stesso anno è stata applicata quella della SIAPEC-IAP.

| SIAPEC-AIT2013 | USA Bethesda | UK RCPATH |
|--|---|--|
| TIR 1 Non-diagnostic | I. Non-diagnostic Cystic fluid only | Thy1/Thy1c Non-diagnostic for cytological diagnosis |
| TIR 1c Non-diagnostic cystic | | Unsatisfactory, consistent with cyst |
| TIR 2 Non-malignant | II. Benign | Thy2/Thy2c Non-neoplastic |
| TIR 3A Low-risk indeterminate lesion (LRIL) | III. Atypia of undetermined significance or follicular lesion u.s. AUS/FLUS | Thy 3a Neoplasm possible—atypia/non-diagnostic |
| TIR 3B High-risk indeterminate lesion (HRIL) | IV. Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm | Thy 3f Neoplasm possible—suggesting follicular neoplasm |
| TIR 4 Suspicious of malignancy | V. Suspicious of malignancy | Thy 4 Suspicious of malignancy |
| TIR 5 Malignant | VI. Malignant | Thy 5 Malignant |

Tabella 1. Nardi et al. J Endocrinol Invest 2014, 37: 593–9.



Clotilde Sparano¹ (tilde.sparano@gmail.com) & **Luisa Petrone²**

¹SOD Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche Mario Serio, Università di Firenze

²SOD Endocrinologia, DAI Medico-Geriatrico, AOU Careggi, Università di Firenze

Dal confronto dei due campioni in esame è emersa una notevole modifica nelle percentuali delle categorie citologiche, in particolare il totale dei TIR 3 è passato dal 6.1% (347/5692 campioni) con la vecchia classificazione al 20.1% (655/3264) con la nuova, considerando la somma di TIR 3A + TIR 3B (fig 1). Di questi 655 campioni, 349 (10.7% del totale) sono stati classificati come TIR 3A e 306 (9.4%) come TIR 3B.

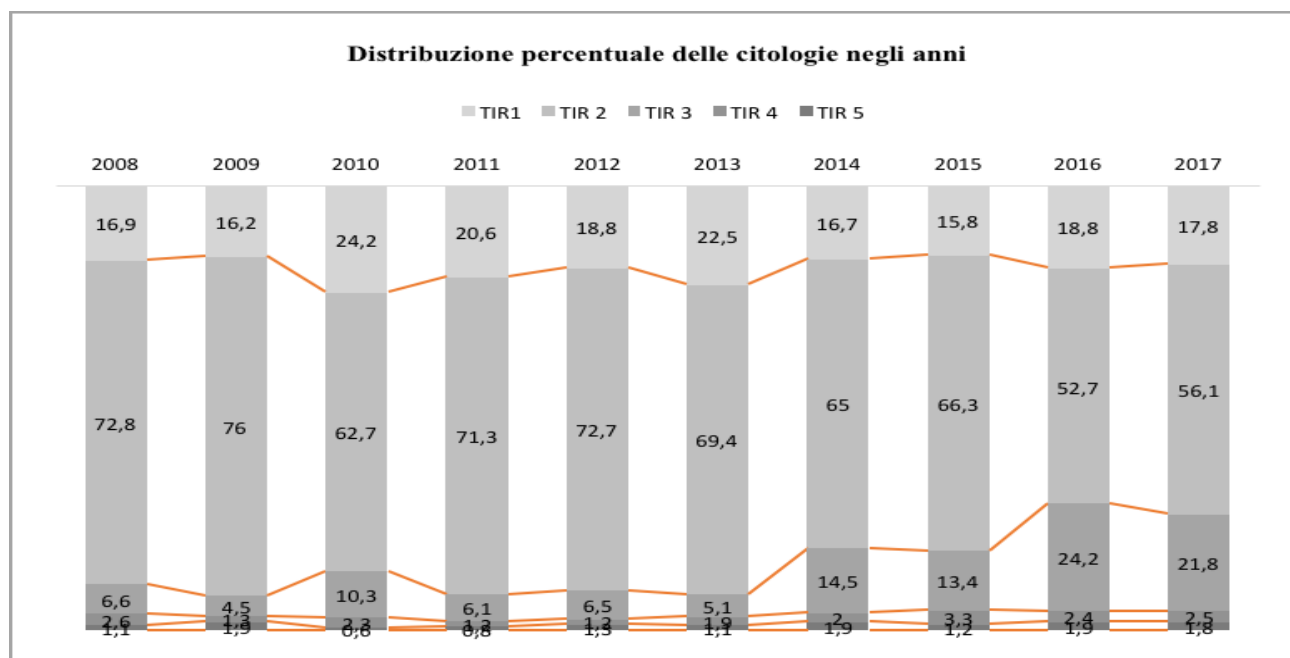


Figura 1. Distribuzione percentuale delle citologie nel corso degli anni 2008-2017.

Per 209 pazienti con diagnosi TIR 3 prima del 2014 è disponibile il referto istologico, che ha mostrato la presenza di neoplasia maligna nel 28.7% (n = 60) dei casi.

Con l'avvento della nuova classificazione, a pressoché tutti i pazienti **TIR 3B** è stata data indicazione chirurgica, e di questi, 213 hanno eseguito una tiroidectomia presso la nostra struttura, con diagnosi istologica di carcinoma tiroideo nel 40.4% dei casi (n = 86). Inoltre, un dato collaterale emerso in questa popolazione, è la minor frequenza di malignità nei casi in cui erano state rinvenute cellule di Hürthle alla citologia (6/31 = 19.3%).

Un discorso differente meritano i **TIR 3A**, dei quali gran parte sono stati rivalutati con un nuovo ago-aspirato e ricollocati in altre classi citologiche:

- 41% riconfermati TIR 3A;
- 19% TIR 3B;
- 24 % TIR 2;
- 15% circa TIR 1;
- una piccola percentuale TIR 4-5.

Della quota riconfermata TIR 3A, solo una piccola percentuale è stata comunque indirizzata all'intervento chirurgico (n = 60), rivelando una neoplasia maligna nel 25% dei casi (n = 15). Tale popolazione è stata selezionata unendo al parametro citologico una serie di caratteristiche cliniche ed ecografiche. Tra queste ultime, in particolare, le dimensioni del nodulo sono risultate avere il peso maggiore nell'indicazione chirurgica, insieme alla composizione solida, alla iso/iperecogenicità, alla presenza di macro-calcificazioni e all'ingombro volumetrico di tutta la ghiandola. Il tasso di neoplasia ottenuto è, tuttavia, gravato da un *bias* di selezione, che non consente una stima effettiva della percentuale di cancro esistente in tale gruppo, non essendo stati inviati sistematicamente all'intervento tutti i TIR 3A.

Quanto emerso dalla nostra analisi è che, **con l'avvento della nuova classificazione, la quota di TIR 3 si è accresciuta** significativamente, aumentando **fino al 20%**, accompagnandosi alla riduzione della percentuale di TIR 2 (dal 70.9% al 50.8%). Un'interpretazione di questo fenomeno potrebbe essere la tendenza prudenziale a definire TIR 3A alcuni noduli che con la precedente classificazione sarebbero rientrati nei parametri del TIR 2, garantendo ai patologi una maggior cautela diagnostica; nel nostro caso, il fatto che gli anatomo-patologi non

siano cambiati durante tutta la durata dello studio ha ridotto il rischio di modifiche nell'interpretazione dei referti, conferendo continuità diagnostica alla nostra casistica e, quindi, una maggior attendibilità nel risultato ottenuto.

Il tasso di neoplasia riscontrato nei TIR 3B è significativamente aumentato, non solo rispetto ai vecchi TIR 3 (con analogo indicazione terapeutica), ma anche e soprattutto rispetto a quella che è la stima definita dalla letteratura. Questo dato era già stato messo in luce dagli studi di Straccia et al (3) e Ulisse et al (4), effettuati su casistiche minori, e da una recente metanalisi di Trimboli et al (5). Dalla nostra analisi è emerso come la nuova classificazione SIAPEC abbia apportato un effettivo miglioramento nella definizione citologica e nell'individuazione della popolazione che può beneficiare della chirurgia. Tuttavia, ancora oggi fino a 3/5 di questi pazienti continua a sottoporsi a interventi chirurgici non necessari, in presenza di lesioni assolutamente benigne. Questo impone ulteriori sforzi per migliorare la selezione dei pazienti in questa classe citologica.

Anche i TIR 3A restano una categoria incerta, nella quale si celano comunque lesioni neoplastiche, sebbene in percentuale nettamente inferiore. I dati ottenuti da questo studio non sono attendibili per una stima assoluta in tal senso, poiché ricavati da un sotto-gruppo di lesioni attentamente selezionate.

Nel complesso, è evidente che si è ottenuto un miglioramento nella capacità dell'anatomo-patologo di individuare i tumori nell'ambito delle lesioni indeterminate, tuttavia la sfida è ancora ardua nell'ottica di limitare una chirurgia diagnostica sulla tiroide la cui percentuale di benignità all'istologia rimane sempre troppo alta nell'era della medicina di precisione.

Bibliografia

1. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Investig* [2014, 37: 593-9](#).
2. Sparano C, Parenti G, Cilotti A, et al. Clinical impact of the new SIAPEC-IAP classification on the indeterminate category of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2018, DOI: [org/10.1007/s40618-018-0871-7](#).
3. Straccia P, Santoro A, Rossi ED, et al. Incidence, malignancy rates of diagnoses and cyto-histological correlations in the new Italian Reporting System for Thyroid Cytology: An institutional experience. *Cytopathology* [2017, 28: 503-8](#).
4. Ulisse S, Bosco D, Nardi F, et al. Thyroid imaging reporting and data system score combined with the new italian classification for thyroid cytology improves the clinical management of indeterminate nodules. *Int J Endocrinol* [2017, 2017: 9692304](#).
5. Trimboli P, Crescenzi A, Giovanella L. Performance of Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology (ICCRTC) in discriminating indeterminate lesions at low and high risk of malignancy. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* [2018, 60: 31-5](#).