

CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE: DALLA DIAGNOSI AL FOLLOW-UP

Le questioni aperte, le risposte possibili

21 Marzo 2009 - Bologna

Le zone grigie della citologia:
quando inviare il paziente al
chirurgo e che tipo di intervento

Nadia Cremonini

U.O.C. Endocrinologia e Malattie del Ricambio
Ospedale Maggiore – Azienda UsI Bologna



Diagnosi citologica: ZONA GRIGIA

Citologia *indeterminata*

- ▶ *proliferazione follicolare*
- ▶ *lesione follicolare*
- ▶ *neoplasia/neoformazione follicolare*
- ▶ *neoformazione a cc di Hürthle*
- ▶ *quadro sospetto per neoplasia follicolare*



National Cancer Institute Thyroid FNA State of The Science Conference (October 2007)

FNA: classificazione proposta

Categorie Proposte	Altre definizioni	Rischio Malignità
Benigna		< 1%
Lesione follicolare a significato incerto	Atipia a significato incerto	5-10%
Neoplasia ▶ Neoplasia follicolare ▶ Neoplasia a cc Hürthle	Sospetto di neoplasia ▶ S. neoplasia follicol ▶ S. neoplasia C.H.	20-30%
Sospetto di malignita		50-75%
Maligna		100%
NON diagnostica	Inadeguata	

Baloch ZW et al, Diagn Cytopathol 2008; 36:425-37

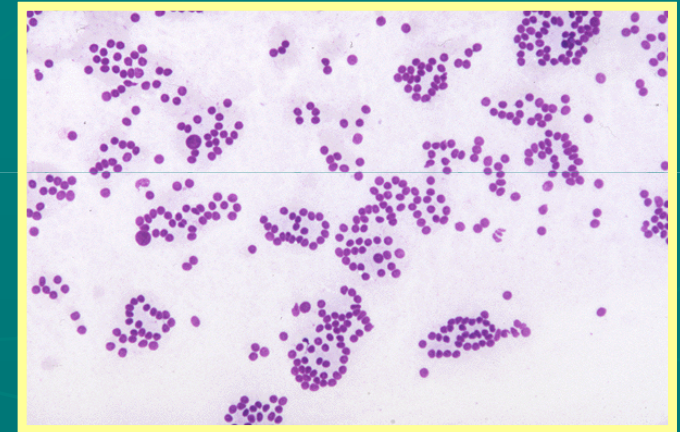
FNAC tiroidea: 5-20 % lesione follicolare

- ▶ Pattern follicolare: scarsa colloide, elevata cellularità



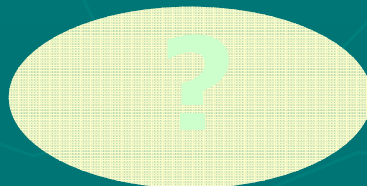
- ▶ Quale la diagnosi istologica?

- ▶ Istologia: Iperplasia adenomatoide
Adenoma follicolare
Carcinoma follicolare
Carcinoma a cellule di Hürthle
Variante follicolare di ca papillare
Linfoma (raro)



E' indicato ripetere FNA ?

- ▶ **PRO** → una campionatura maggiore può dirimere l'incertezza di una prima lettura citologica
- ▶ **CONTRO** → La ripetizione di FNA non è raccomandata perché può indurre confusione diagnostica e non fornisce ulteriori informazioni utili alla gestione clinica (AACE/AME 2006 – *Grado D*)
- ▶ **CONTRO** → una seconda lettura citologica, di benignità, può comportare una falsa rassicurazione di benignità per un nodo maligno



- ▶ **Alcuni Centri** → ripetizione solo per i pazienti a basso rischio di malignità

Citologia indeterminata

Elementi
diagnostici
di malignità

```
graph LR; A[Elementi diagnostici di malignità] --> B[Chirurgia: ma quanto estendere l'intervento?]; A --> C[Invasione vascolare<br/>Infiltrazione capsulare];
```

- ◆ Invasione vascolare
- ◆ Infiltrazione capsulare

Chirurgia: ma quanto estendere l'intervento?

Abbiamo altri elementi per stratificare il rischio di malignità e quindi selezionare i pazienti da inviare al Chirurgo/ORL?

AACE/AME 2006

Linee Guida Cliniche per la diagnosi e il trattamento della patologia nodulare della tiroide

“L’indicazione, attualmente ampiamente condivisa, è che tutte le lesioni con citologia indeterminata o sospetta debbano essere trattate chirurgicamente ”

ATA 2006

◆ If a concordant autonomously functioning nodule is not seen, lobectomy or total thyroidectomy should be considered – *Recommendation B*

◆ If the reading is “suspicious for papillary carcinoma or Hürthle cell neoplasm”, a radionuclide scan is not needed, and either lobectomy or total thyroidectomy is recommended – *Recommendation A*

Guidelines
for the management of
thyroid cancer
Second edition

British Thyroid Association
Royal College of Physicians
2007

► **Thy3** (i) Follicular lesion/suspected follicular neoplasm.

While some of these will be tumours, many will be shown to be hyperplastic nodules on surgical excision.

The descriptive text will indicate the level of suspicion of neoplasia.

- **Action** Most of these patients should be treated by surgical removal of the lobe containing the nodule (III, B). These cases should be discussed in the MDT meeting if a therapeutic procedure is being considered (IV, C). Completion thyroidectomy may be necessary if the histology proves malignant.

Gestione clinica del paziente con patologia nodulare tiroidea : Consenso Italiano 2007

Citologia indeterminata



Scintigrafia tiroidea



Nodulo non funzionante



Trattamento chirurgico

Raccomandazione 13. Grado alto

Gestione clinica del paziente con patologia nodulare tiroidea : Consenso Italiano 2007

- ▶ Nel nodulo a citologia indeterminata la scelta del tipo di intervento deve essere concordata con il paziente dopo adeguata informazione e la valutazione dell'insieme dei dati clinici e strumentali
- ▶ **R25. Grado alto** – la tiroidectomia totale è indicata nel nodulo a citologia follicolare in presenza di dati anamnestici e clinici di sospetto per CARCINOMA
- ▶ **R26. Grado medio** – nel nodulo a citologia follicolare senza elementi clinici di sospetto la lobectomia/istmectomia deve essere concordata con il paziente dopo adeguata informazione e tenendo presente che l'esame istologico estemporaneo è spesso non dirimente

Che tipo di intervento?

- ▶ Se nodulo unico: lobectomia (*racc. B*)
- ▶ Se gozzo polinodulare: tiroidectomia quasi-totale
- ▶ Se il sospetto clinico di malignità è elevato, o il paziente non vuole correre il rischio di un secondo intervento: tiroidectomia totale

(Pacini F et al, 2006 Consensus, Eur J Endocrinol;154:787)

E lo svuotamento del VI livello?

Quando vi è sospetto di
Carcinoma a cellule Hürthle

(Raccomandazione B)

(Cooper DS et al, 2006 American Thyroid Ass. Guidelines Taskforce, Thyroid;16:1)

Ca cc Hürthle



N1: 20-30%

Ca follicolare



N1: 3-5 %

E l'esame istologico intraoperatorio?

Per le lesioni follicolari l'esame istologico intraoperatorio è sconsigliato perchè non utile

Gestione clinica del paziente con patologia nodulare tiroidea : Consenso Italiano 2007

- Frozen section examination may be performed, **but** many authors do not perform this procedure in view of the high frequency of false negative results

European Consensus 2006

Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hürthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients

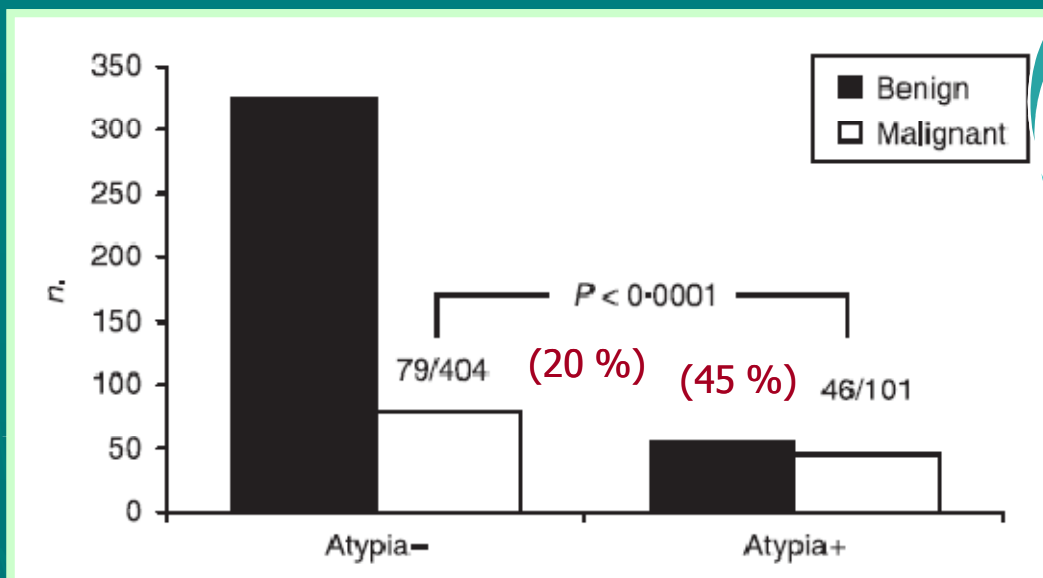
- ▶ 505 pt, periodo 2002-2005
- ▶ 368 F, età media 45 ± 13 aa,
- ▶ 107 M, età media 46 ± 13 aa
- ▶ Scan: nodulo freddo
- ▶ Citologia: lesione follicolare → 426 Pt
Lesione di Hürthle → 79 Pt
- ▶ Tiroidetomia : 319 tiroidectomia totale
186 lobectomia

Rago T et al, 2007 Clin Endocrinol;66:13-20

Istologia

*Rago T et al,
2007 Clin Endocrinol; 66:13-20*

125/505 (25%) : istologia di malignità



116/426 (27%)

Pt con D. citologica
di Lesione Follicolare
9/79 (11%)

Pt con D. citologica
di Lesione a cc Hürthle

Citologia

N° Pazienti

Diagnosi istologica: Malignità

Noduli follicolari

Atipia

83

40 (48%)

p < 0.0001

Senza atipia

343

76 (22%)

Noduli a cc di Hürthle

Atipia

18

6 (33%)

p < 0.0009

Senza atipia

61

3 (4.9%)

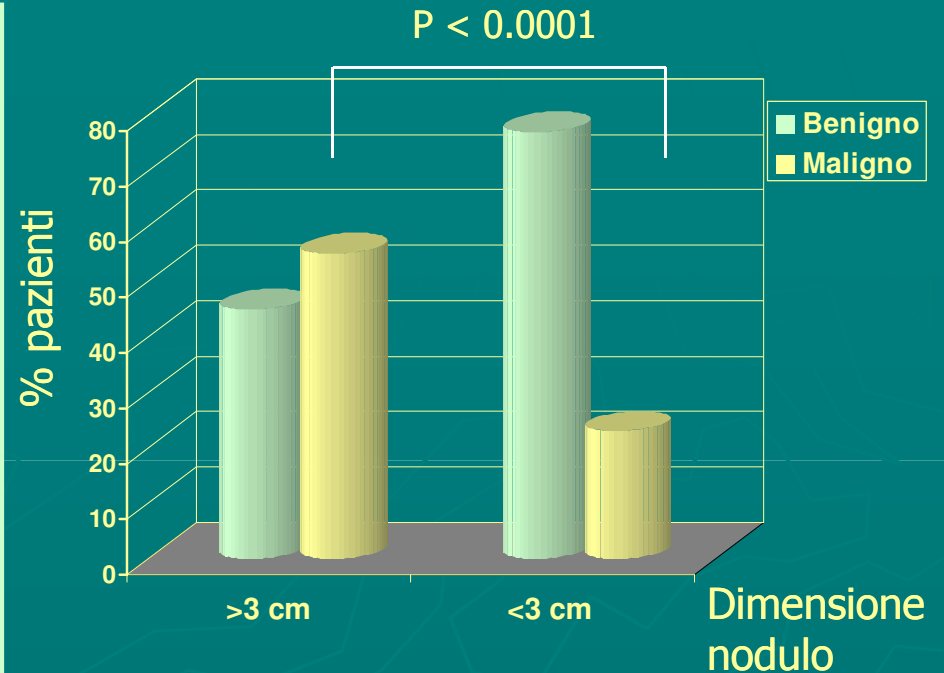
Combined clinical, thyroid ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hürthle cell thyroid lesions: results from a series of 505 consecutive patients

- ▶ Associati a malignità, ma senza significatività :
 - ▶ sesso maschile
 - ▶ età >41 aa
 - ▶ nodulo singolo
 - ▶ dimensione nodo > 3 cm
 - ▶ ipoecogenicità e irregolarità dei margini (US)

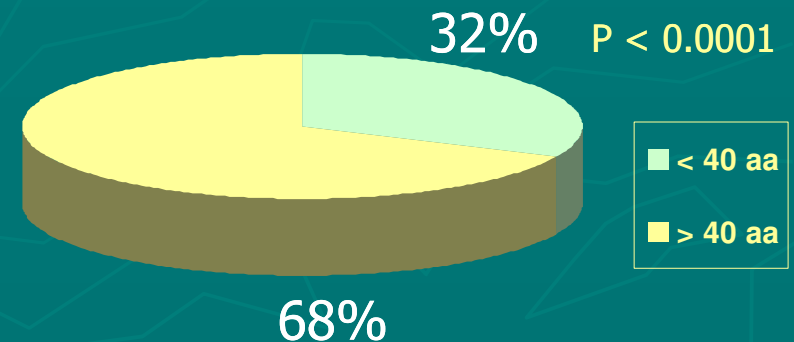
US		Noduli benigni (n=380)		Carcinoma (n=125)		P
		(n)	%	(n)	%	
Microcalcific.						
SI	n=155	105	68	50	32	0.009
NO	n=350	275	79	75	21	

Diagnosis of "Follicular Neoplasm": a Gray Zone in thyroid fine-needle aspiration cytology

- ▶ Diagnosi citologica "lesione follicolare": 167 pazienti
- ▶ Periodo 1998-2000
- ▶ Terapia chirurgica: 122 pazienti
 - Lobectomia: 96 pazienti
 - Tiroidectomia T.: 26 pazienti
- ▶ Istologia
 - Malignità: 37 Pt,
31 %



Distribuzione per età delle
Lesioni Maligne



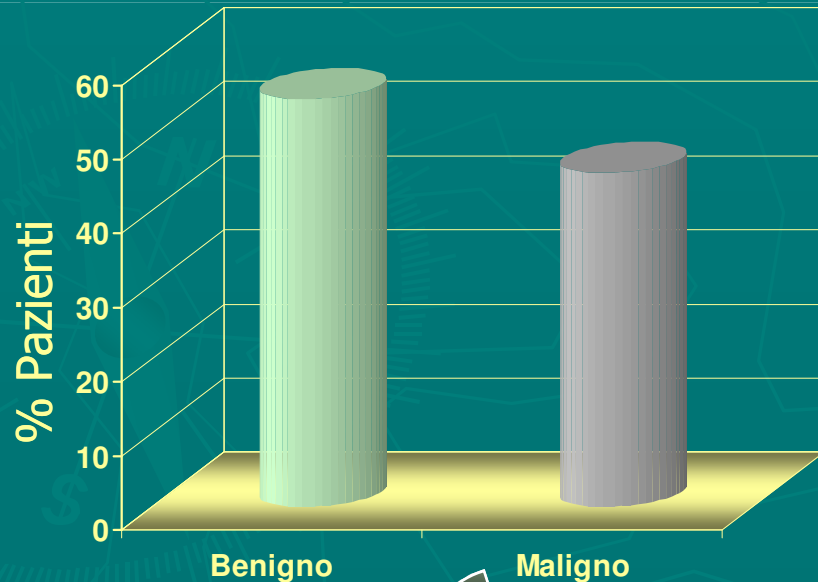
Baloch ET et al, Diagn Cytopathol 2002;26:41-44

Dimensioni del nodulo: indice predittivo di malignità

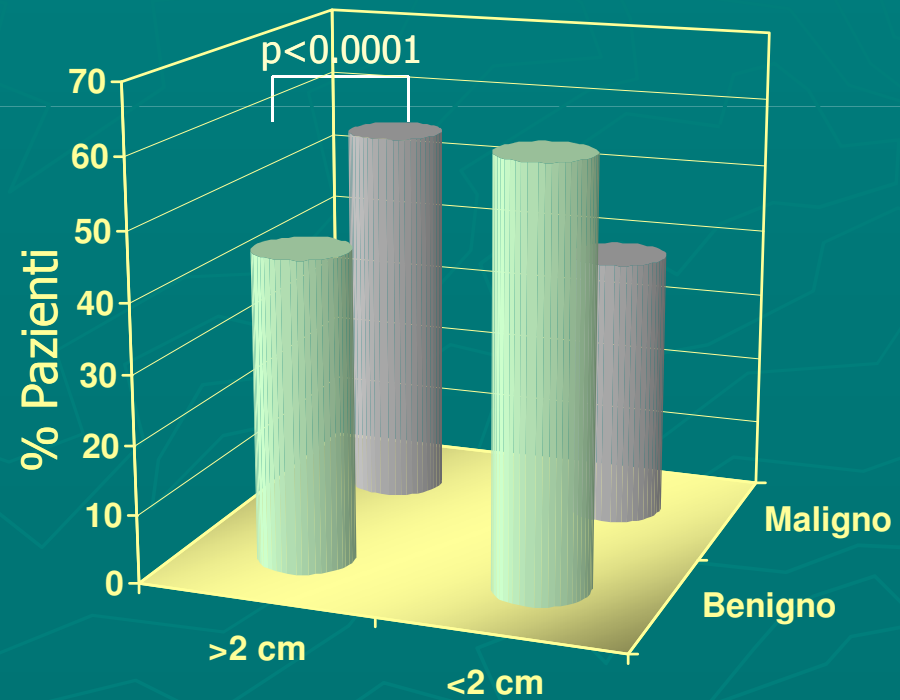
Autori (anno)	N. Paz.	FNA	Dimensioni cm	% Malignità	P
Tuttle et al (1998)	103	Neopl. follicolare	< 4 > 4	13 % 40 %	0.03
Chen et al (1998)	57	Neopl. Cc Hürthle	1 – 4 > 4	23 % 65 %	<0.05
Sahin et al (2006)	86	Indeterminato	2 ± 0.2 1.7 ± 0.2	Benigno Maligno	NS
Duran et al (2006)	57	Indeterminato	< 3 > 3	11.8 % 47.8 %	ND
Sippel et al (2008)	57	Neopl. Cc Hürthle	< 4 > 4	13 % 55 %	<0.001
Banks et al (2008)	468	Indeterminato o sospetto	Odds ratio di malignità (95%CI) < 2.5 0.47 (0.34-0.65) > 2.5 1.39 (1.16-1.69)		<0.001

Does the FNA aspiration diagnosis of "Hürthle-cell neoplasm/follicular neoplasm with oncocytic feature" denote increased risk of malignancy?

- ▶ Periodo: Gennaio 1998 – Dicembre 2002 Centro Medico Un. Pennsylvania
Gennaio 2000 – Dicembre 2002 Un. Cattolica di Roma
- ▶ Diagnosi citologica di HCN/FNOF: 206 Pazienti
- ▶ Chirurgia: 169 Pt (82%)



69%: Ca a cc. Hürthle



*Giorgadze T et al, 2004
Diagn Cytopathol; 31:307-12*

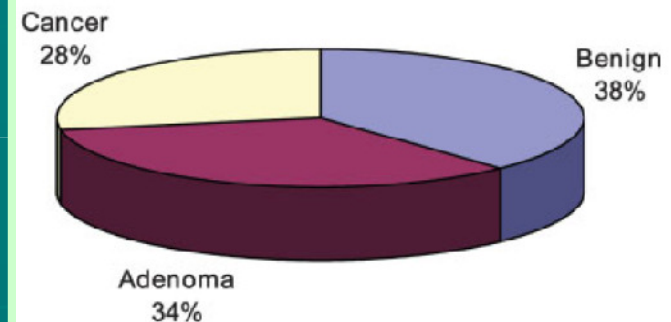
Does Hürthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid FNA?

Table I. Age, Gender, and Cancer Subtype at Surgical Excision by FNA Cohort

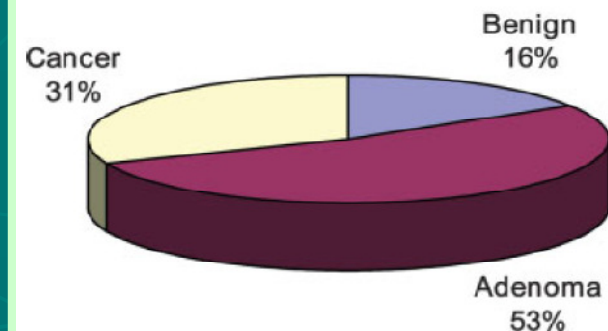
Characteristic	Hurthle cell lesion/neoplasm (N = 87)	Follicular lesion/neoplasm (N = 216)
Age (yr)		
Mean	50.25	46.74
Standard error	1.82	1.06
Range	14 – 89	16 – 83
P-value	0.0968	
Gender		
Male, N (%)	16 (18.4)	45 (20.8)
P-value	0.7518	
Surgical pathology subtype		
Goiter/hyperplasia	14 (16.1)	74 (34.3)
Follicular adenoma	12 (13.8)	73 (33.8)
Hurthle cell adenoma	34 (39.1)	0
Hashimoto's	0	8 (3.7)
Granular cell tumor	0	1 (0.5)
Papillary carcinoma	12 (13.8)	46 (21.3)
Follicular carcinoma	0	12 (5.6)
Hurthle cell carcinoma	15 (17.2)	1 (0.5)
Parathyroid carcinoma	0	1 (0.5)
Surgical pathology follow-up cancer sub type		
Cancer, N (%)	27 (31.0)	60 (27.8)
P-value	0.5771	
Age (yr)		
Mean	52.1	44.5
Standard error	3.6	2.03
Range	14 – 82	17 – 82
P-value	0.0721	
Gender		
Male, N (%)	8 (29.6)	17 (28.3)
P-value	0.9999	

- ▶ Periodo: 1992-2003
- ▶ 4920 FNA
- ▶ Indeterminati: 303 (6 %)

Follicular Lesion/Neoplasm (216 cases)



Hurthle Cell Lesion/Neoplasm (87 cases)

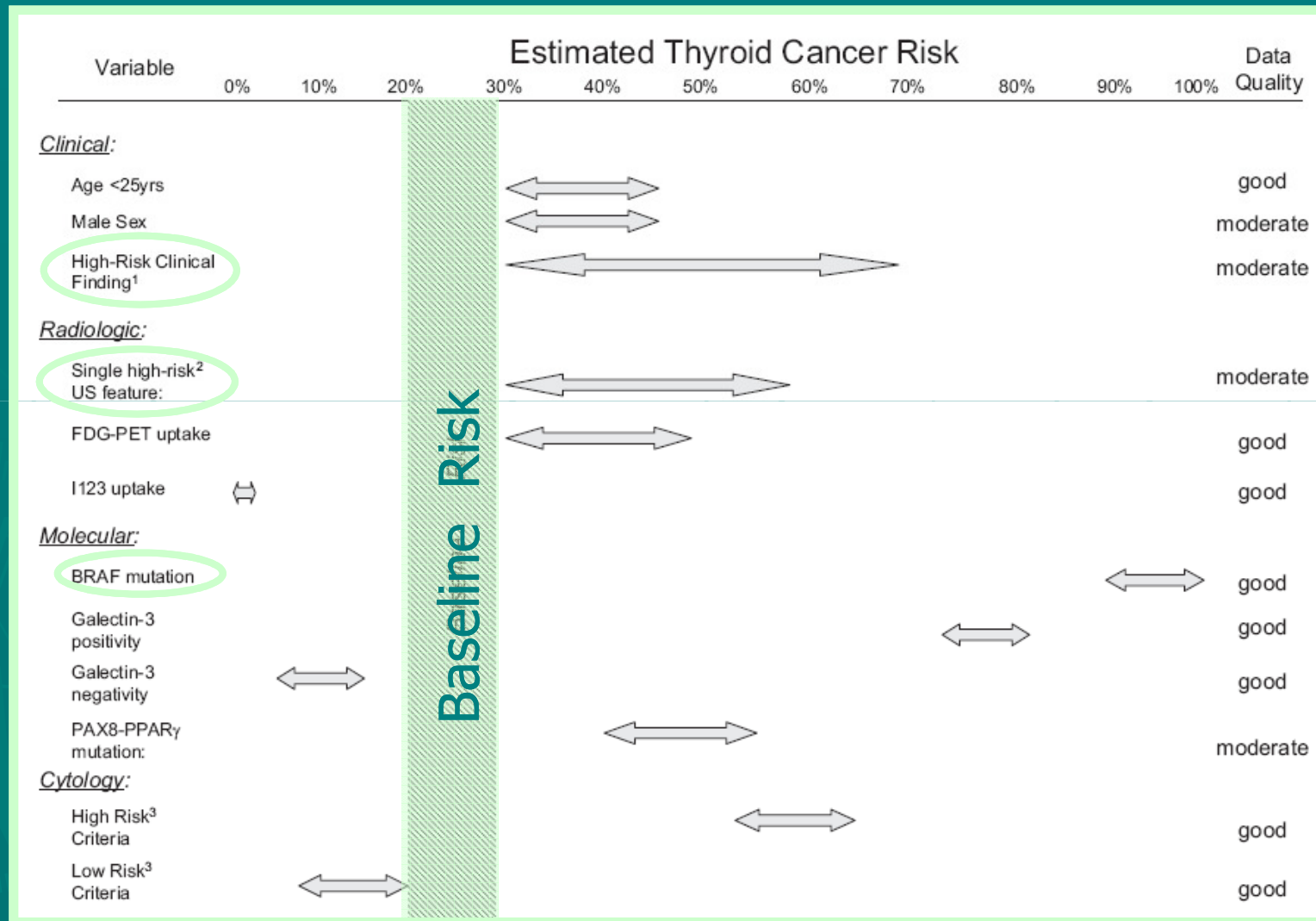


Does Hürthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid FNA?

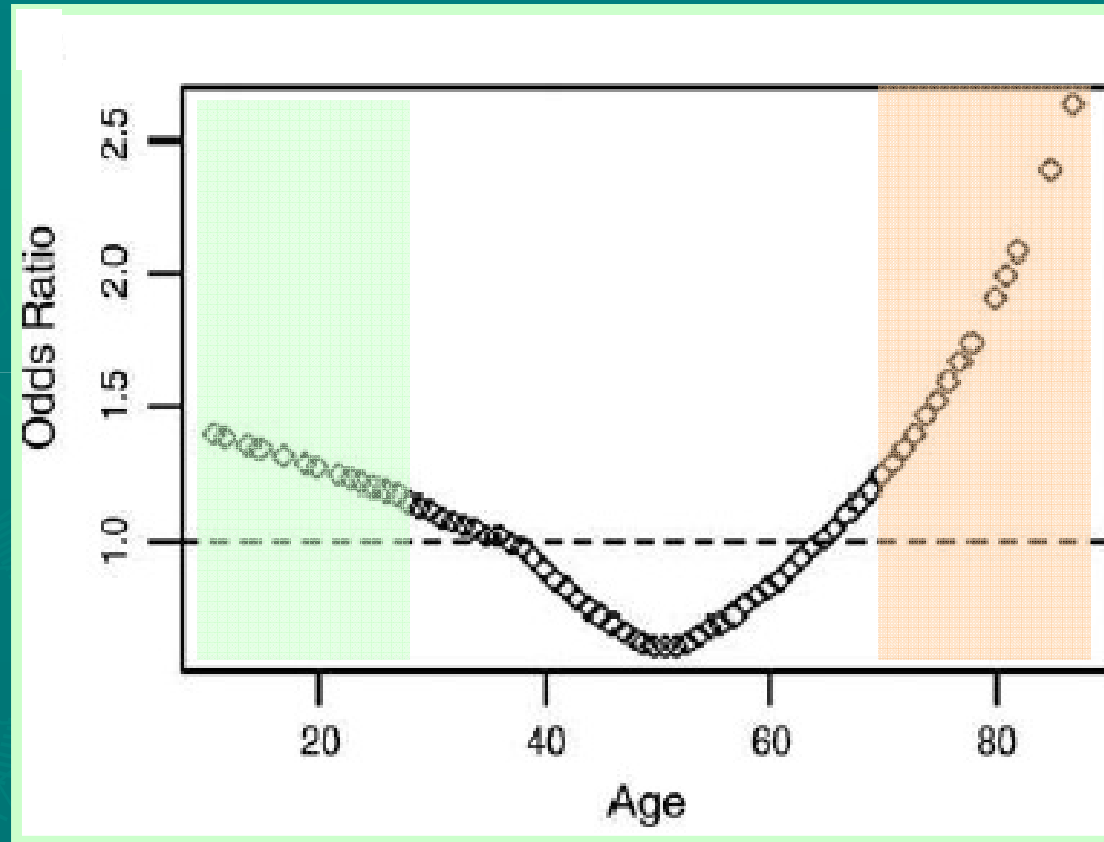
	Carcinoma a cellule di Hürthle (N=16)	Altri Carcinoma (N=71)
		
Età media	59.4 aa	44.0 aa
Range	28-82	14-77
<i>P</i>	0.007	
Maschi	6 (37.5%)	19 (26.8)
<i>P</i>	0.38	

- ▶ Analoga percentuale di malignità nei due gruppi
- ▶ Pt maschi più anziani con FNA di HLN
↳ > Rischio di malignità

Approach to the Patient with a Cytologically Indeterminate Thyroid Nodule



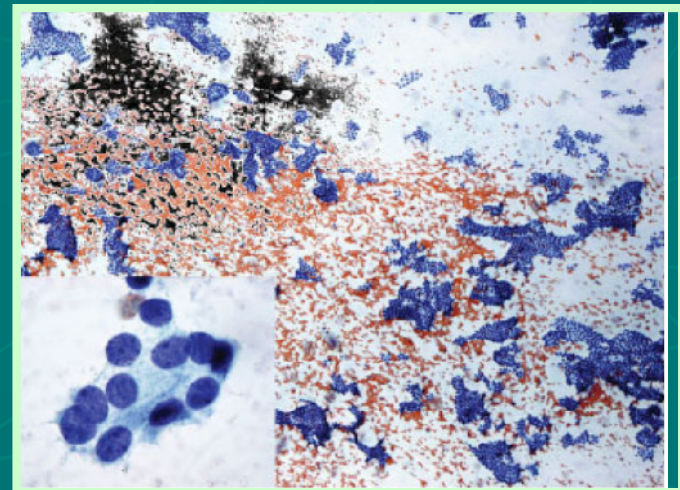
Rischio di malignità età-correlato



Banks ND et, 2008 Thyroid; 18:933-41

Caratteri clinici di elevato rischio di malignità

- ⇒ Esposizione a radiazioni ionizzanti a capo e/o collo
- ⇒ Fissità del nodulo
- ⇒ Disfonia persistente di recente insorgenza



^{18}F -FDG-PET preoperatoria: quale valore predittivo di malignità per i nodi con citologia indeterminata?

PRO

- ▶ VPN: 95%
Mitchell JC et al, Surgery 2005
- ▶ VPN: 100%
Sebastianes FM et al, JCEM 2007

CONTRO

- ▶ Specificità ridotta
- ▶ Captazione presente nelle lesioni benigne e in quelle maligne
- ▶ Non utilizzabile nella valutazione preoperatoria delle lesioni follicolari per escludere la malignità

Kim JM et al, JCEM 2007

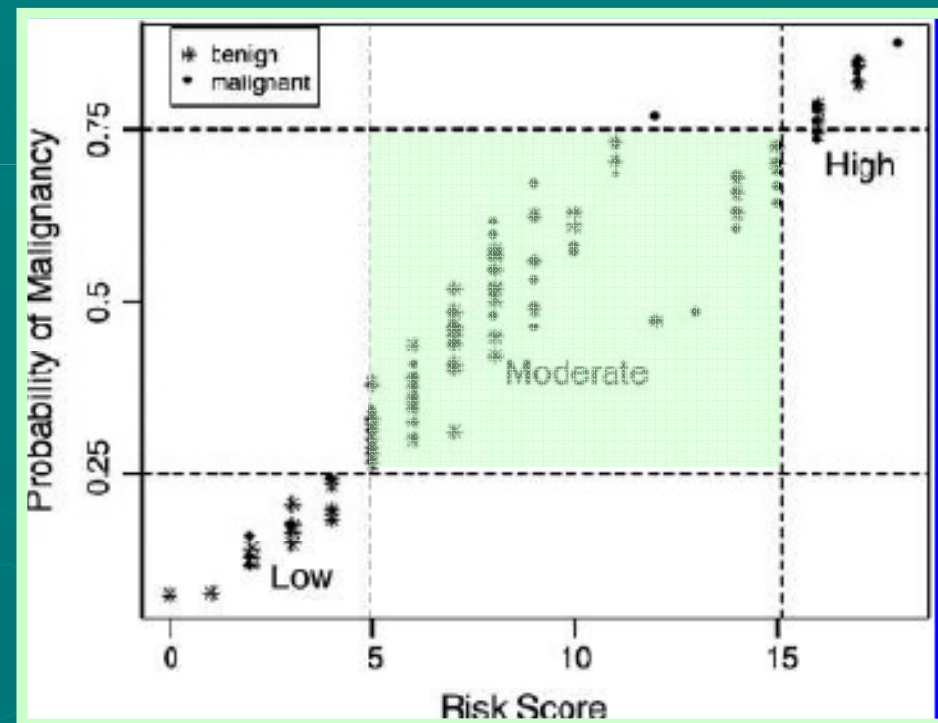


Non possiamo raccomandare ^{18}F -FDG-PET per decidere se inviare il paziente al Chirurgo e quanto estendere l'intervento

A diagnostic predictor model for indeterminate or suspicious thyroid FNA samples

TABLE 6. RESULTS OF RISK SCORE ANALYSIS

Characteristic	Odds ratio (95% confidence interval)	p ^a	Risk score ^b
Nodule size (cm)			
1.5–2.5	1.00 (Reference)		0
<1.5	2.65 (1.46–4.81)	0.001	3
2.5–3	1.05 (0.53–2.10)	0.890	1
≥3	1.71 (1.03–2.83)	0.039	2
Age at diagnosis (year)			
50–60	1.00 (Reference)		0
<30	2.36 (1.10–5.06)	0.027	2
30–40	2.15 (1.15–4.03)	0.017	2
40–50	1.91 (1.03–3.56)	0.040	2
60–70	2.99 (1.44–6.21)	0.003	3
≥70	2.44 (0.99–5.99)	0.052	2
Cytopathology			
Hürthle cell neoplasm	1.00 (Reference)		0
Atypia	3.42 (1.11–10.56)	0.032	3
Suspicious for PTC	11.86 (4.82–29.22)	<0.001	12
Follicular neoplasm	2.81 (1.21–6.53)	0.016	3
Thyroid neoplasm	5.64 (2.00–15.92)	0.001	6



Banks ND et, 2008 Thyroid; 18:933-41

Considerazioni

- ▶ Per i noduli a citologia indeterminata, e non funzionanti, è raccomandata la lobectomia
- ▶ La ripetizione di FNA non è raccomandata, ad eccezione dei casi di scarsa rappresentatività del materiale prelevato
- ▶ La tiroidectomia totale è indicata in caso di gozzo polinodulare, nodo di diametro > 4 cm, nel sospetto di carcinoma a cc di Hürthle, se vi sono elementi clinici di elevato rischio di malignità, o se il paziente preferisce non correre il rischio di due interventi
- ▶ L'istologia estemporanea non è raccomandata (bassa sensibilità)
- ▶ Necessità di definire il ***grado di rischio di malignità*** delle lesioni a citologia indeterminata per
 - ▶ evitare interventi non necessari
 - ▶ e individuare i pazienti che necessitano di tiroidectomia totale