



Progetto di ricerca:

Caratterizzazione e stratificazione del rischio dei noduli tiroidei con esame citologico a pattern follicolare.

Responsabile del progetto: Prof. Paolo Piero Limone
Borsista: Dott.ssa Cecilia Crosetto

Introduzione

L'esame citologico su campione prelevato tramite ago aspirato (FNAB: Fine Needle Aspiration Biopsy) rimane una tappa fondamentale nel percorso diagnostico dei noduli tiroidei. Sebbene nell'ambito tiroideo la FNAB abbia un ruolo indiscusso nella distinzione fra patologie benigne e maligne, tutt'ora rimane una zona grigia di diagnosi che riguarda le lesioni follicolari: la diagnosi definitiva di questi noduli può essere fatta solo all'esame istologico, con cui è possibile individuare con precisione la presenza o meno di invasione capsulare o vascolare, discriminante di malignità.

Per meglio stratificare il rischio di malignità delle lesioni risultanti indeterminate al citologico, sono state proposte molte classificazioni citopatologiche: secondo la classificazione Bethesda, i noduli indeterminati sono sottoclassificati in "atypia or follicular lesions of undetermined significance" (AUS/FLUS) e in "follicular neoplasms" o "suspicious for follicular neoplasms" (FN/SFN), rispettivamente classe III e IV; il sistema britannico suddivide invece la categoria indeterminata in Thy-3a (atipia) e Thy-3f (follicolare).

In Italia un team di esperti della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica e dalla Società Italiana di Endocrinologia ha redatto nel 2014 un documento di consenso per la classificazione e la refertazione degli esami citologici tiroidei (Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology, ICCRTC). Si tratta di una versione aggiornata della classificazione della citologia dei noduli tiroidei del 2010, in cui si introduce la suddivisione della categoria degli indeterminati in una classe a basso rischio (3A) e una classe ad alto rischio (3B). Per ogni classe vengono descritti i criteri morfologici per la diagnosi, il rischio associato di malignità e la raccomandazione terapeutica, in particolare viene suggerito il follow up per i TIR 3A e l'intervento chirurgico per i TIR 3B.

La suddivisione della classe indeterminata, con relativa indicazione terapeutica, ha un impatto importante nella clinica, in quanto è in grado di ridurre il numero di pazienti che vengono mandati all'intervento chirurgico limitando così il sovratrattamento ed evitando un'inutile spesa e spreco di risorse per il sistema sanitario.

Bisogna ancora precisare che confrontando le principali classificazioni si può notare come il sistema italiano, pur ampiamente mediato dalla classificazione di Bethesda, differisce da quello americano e inglese per quanto riguarda la categoria TIR 3B (alto rischio). Infatti, i

TIR3B includono anche le lesioni papillari con caratteristiche nucleari troppo lievi da essere incluse nella classe TIR 4 (sospetto di malignità).

Sebbene in Italia questa classificazione sia largamente utilizzata, sono pochi gli studi che riportino la malignità e il rischio associato alle categorie TIR 3A e TIR 3B distinte.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di analizzare l'esperienza dell'Ospedale Mauriziano di Torino, nel periodo dal 2009 al 2017, in merito all'individuazione e differenziazione delle lesioni follicolari secondo la classificazione riportata dal Consensus del 2014. Considerando l'esame istologico come gold standard nella diagnosi dei noduli tiroidei, il lavoro è stato quello di determinare la malignità associata ad ogni classe, la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo, il valore predittivo negativo del citologico rispetto all'istologico. Questi dati sono stati poi confrontati con un precedente studio effettuato nel periodo dal 2000 al 2008, sempre nella stessa struttura, per analizzare eventuali differenze tra una casistica e l'altra.

Materiali e metodi.

Abbiamo iniziato il lavoro analizzando 1329 pazienti con noduli tiroidei in cui è stato eseguito l'esame citologico tra il 2009 ed il 2017.

I campioni analizzati prima del 2014 venivano classificati secondo lo score di Bethesda; successivamente la classificazione di Bethesda è stata integrata con quella proposta dalla SIAPEC e tutti i campioni sono stati riclassificati secondo quest'ultima.

TIR 1 (non diagnostica): prelievi "inadeguati" (per contaminazione ematica o per artefatti) e "non rappresentativi" (assenza di almeno 6 gruppi di 10 tireociti ciascuno). In presenza di atipie citologiche significative, il campione viene incluso in una categoria di sospetto indipendentemente dal numero di cellule. Se nei prelievi da lesioni cistiche sono presenti solo eritrociti, detriti e macrofagi con emosiderina, in assenza di colloide, la lesione è sottoclassificata come TIR 1C (cistica).

TIR 2 (non maligna/benigna): citologia da noduli colloidali o iperplastici, da tiroiditi autoimmuni o granulomatose e da altre, meno frequenti, condizioni non neoplastiche.

TIR 3 (citologia indeterminata): quadri microfollicolari, che corrispondono, sul piano istologico, a noduli adenomatosi iperplastici, adenomi o carcinomi follicolari o varianti follicolari del carcinoma papillifero. Sono distinte due sottoclassi a diverso rischio di malignità:

- TIR 3A (lesione indeterminata a basso rischio di malignità): caratterizzata da accentuata cellularità, colloide scarsa e strutture microfollicolari numerose ma non sufficienti a far porre diagnosi di “neoplasia follicolare”. Sono inclusi in questa categoria anche strisci con alterazioni citologiche o architetturali, ma gravati da artefatti che ne limitano l’interpretazione;
- TIR 3B (lesione indeterminata a elevato rischio di malignità): elevata cellularità a disposizione monotona in strutture microfollicolari/trabecolari, con colloide scarsa/assente (quadro suggestivo di “neoplasia follicolare”). Questa categoria include anche campioni con alterazioni nucleari lievemente sospette per carcinoma papillifero.

TIR 4 (sospetta per malignità): campioni in cui la malignità è fortemente sospetta ma non certa. La maggioranza di questi casi corrisponde a un carcinoma papillifero, ma altre neoplasie sono occasionalmente incluse in questa categoria.

TIR 5 (maligna): comprende campioni con diagnosi citologica conclusiva di neoplasia maligna (papillifera, midollare, scarsamente differenziata, anaplastica, linfoma, tumore non epiteliale o metastatico). Ove possibile, deve essere formulata la diagnosi del tipo di tumore.

Abbiamo inclusi nello studio tutti i citologici dal 2009 al 2017 con referto considerato a rischio di malignità (TIR3A, TIR3B, TIR4 e TIR 5); Abbiamo poi selezionato solo i casi operati nella stessa struttura, di cui quindi fosse disponibile il referto istologico definitivo. Abbiamo considerato l’ultimo citologico effettuato prima dell’operazione e sono stati eliminati quelli precedenti. Abbiamo infine escluso i noduli con diagnosi definitiva di carcinoma incidentale, dei quali per definizione, non era disponibile esame citologico.

A partire da 1329 citologici siamo arrivati a selezionarne 461 che soddisfacessero i nostri criteri.

Criteri di inclusione:

- Esecuzione del citologico tra il 2009 e il 2017
- Citologico e istologico eseguiti entrambi presso l’Ospedale Mauriziano di Torino
- Referto citologico da TIR3A a TIR5
- Istologico corrispondente al nodulo sottoposto ad agoaspirato

I dati relativi al periodo 2000-2008 si riferiscono ad uno studio effettuato sempre all’Ospedale Mauriziano di Torino, e pubblicato nel 2010 sulla rivista “Thyroid” (“Diagnostic value of a cytomorphological subclassification of follicular patterned thyroid lesions: a study of 927 consecutive cases with histological correlation.”). In questo caso i citologici erano stati classificati secondo la classificazione Bethesda ed i THY 3 erano stati suddivisi secondo la National Cancer Institute (NCI) Thyroid FNA Consensus Conference del 2008 in: Thy 3a: scarsa colloide, pattern microfollicolare o piccoli cluster di tireociti con nuclei rotondi di solito senza, ma a volte con, pleomorfismo cellulare minimo; Thy 3b: assenza di colloide, piccoli cluster o microfollicoli di popolazioni di cellule di dimensioni medio-grandi disposte in gruppi coesivi con sovrapposizione nucleare, affollamento e pleomorfismi (cioè neoplasia follicolare o sospetto di neoplasia follicolare).

Le diagnosi istologiche sono state espresse come in *Tabella 1* e sono state anche semplificate in benigno/maligno.

Adenoma	A	Benigno
Struma	S	Benigno
Carcinoma papillare	CP	Maligno
Carcinoma follicolare	CF	Maligno
Carcinoma a cellule di Hurtle	CH	Maligno
Carcinoma scarsamente differenziato	CSD	Maligno
Carcinoma anaplastico	CA	Maligno

Analisi statistica.

Sono state calcolate la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (VPP), il valore predittivo negativo (VPN) della categoria TIR 3 divisa in TIR 3A e TIR 3B. Nel calcolare questi valori i TIR 3B risultati maligni all'istologico sono stati considerati veri positivi (VP), i TIR 3A benigni sono stati considerati veri negativi (VN), i TIR 3A maligni sono stati considerati falsi negativi (FN), i TIR 3B benigni sono stati considerati falsi positivi (FP). I termini "positivo" e "negativo" sono stati utilizzati esclusivamente a fine statistico.

Si è usato il test del chi quadro come test statistico e valori di $p < 0,05$ sono stati considerati significativi. Il rischio di malignità per ogni categoria citologica è stato calcolato come numero di maligni sul totale della classe e come Odds Ratio con un intervallo di confidenza del 95%. Il software utilizzato è stato IBM SPSS Statistics Version 20.

Risultati.

Casistica 2009-2017

Tabella 2. Distribuzione dei dati rispetto alla gaussiana teorica

	Anno	Sesso	Età	Citologico	Istologico
Asimmetria	-,105	-1,248	,079	-,277	-371
Curtosi	-1,200	-,445	-,570	-1,734	-1,870

In *Tabella 2* vengono riportati gli indici di asimmetria e curtosi che indicano lo scostamento della distribuzione dei dati trovato rispetto alla distribuzione gaussiana teorica.

Come si può vedere in *Tabella 3*, dei 461 noduli sottoposti a FNAB, 301 (65%) sono TIR 3, in particolare 73 (16%) sono TIR 3A e 228 (49%) sono TIR3B, 40 (9%) sono TIR4 e 120 (26%) sono TIR 5.

Dei 73 TIR 3A, all'istologico definitivo 66 (90%) sono risultati adenomi o strumi, 1 (1%) carcinoma papillare, 6 (8%) Carcinomi follicolari. Quindi il 90% è risultato benigno mentre il 10% maligno.

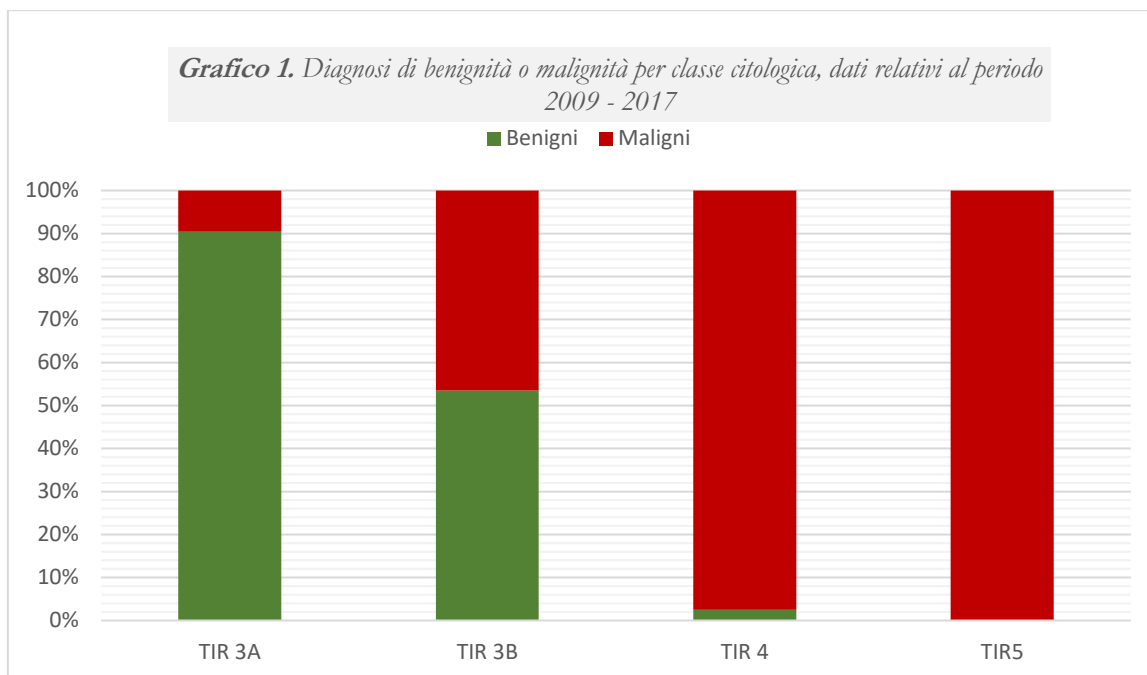
Dei 228 TIR 3B, all'istologico 122 (54%) sono risultati adenomi o strumi, 42 (18%) carcinomi papillari, 43 (19%) carcinomi follicolari, 3 (1%) carcinomi scarsamente differenziati e 18 (8%) carcinomi a cellule di Hurtle. Quindi il 54% è risultato benigno, il 46% maligno.

Dei 40 TIR4, all'istologico 1 (2,5%) è risultato essere un adenoma, 34 (85%) carcinomi papillari, 2 (5%) carcinomi follicolari, 1 (2,5%) carcinoma midollare e 2 (5%) carcinomi anaplastici. Quindi il 97,5% è risultato maligno e il 2,5% benigno.

Dei 120 TIR5, all'istologico 111 (92%) sono risultati essere carcinomi papillari, 8 (7%) carcinomi midollari e 1 (1%) carcinoma scarsamente differenziato. Quindi il 100% è risultato maligno.

Tabella 3. Correlazione citologia – istologia nella casistica 2009 - 2017.

Diagnosi istologica	Categoria citologica			
	TIR 3A	TIR 3B	TIR 4	TIR5
A/S	66	122	1	
CP	1	42	34	111
CF	6	43	2	
CM			1	8
CH		18		
CSD		3		1
CA			2	
Tot per classe di citologico (% sul tot)	73 (16)	228 (49)	40 (9)	120 (26)
% maligni	10	46	97,5	100



Per valutare la validità della suddivisione in A e B delle lesioni indeterminate TIR 3, e valutare la capacità dell'esame citologico di predire la malignità, abbiamo calcolato la sensibilità, la specificità, l'accuratezza, il valore predittivo positivo e il valore predittivo negativo all'interno solo del gruppo degli "indeterminati".

Sensibilità = 93,8% (IC 95% 90,3% - 96,2%)

Specificità = 35,1% (IC 95% 29,8% - 40,8%)

VPP = 46,5% (IC 95% 40,8% - 52,3%)

VPN = 90,4% (IC95% 86,4% - 93,4%)

Tabella 4. Divisione in benigni e maligni degli indeterminati (TIR 3) nel periodo 2009 - 2017.

	TIR 3B	TIR 3A		TIR 3B	TIR 3A
Maligni	106 (0.46)	7 (0.10)	Maligni	VP	FN
Benigni	122 (0.54)	66 (0.90)	Benigni	FP	VN

Analizzando le percentuali dei maligni nelle categorie (*Tabella 4*), si può affermare che i maligni nei TIR3B sono statisticamente superiori rispetto ai TIR3A ($\kappa^2= 32$ e V di Cramer= 0,32; $p<0,01$; Odds Ratio= 8,19 IC95% 3,60 – 18,63).

I maligni nei TIR4 sono statisticamente maggiori rispetto ai maligni nei TIR 3B (V di Cramer= 0,36 $p<0,01$).

Casistica 2000-2008

Lo studio già citato relativo alla casistica 2000-2008 comprendeva complessivamente 927 nodi per i quali erano disponibili esame citologico ed istologico.

Tabella 5. Correlazione citologia – istologia nella casistica 2000 - 2008.

Diagnosi istologica	Categoria citologica			
	TIR 3A	TIR 3B	TIR 4	TIR5
A/S	96	147	14	2
CP		6	44	193
CF	4	18	7	29
CM		1	1	17
CH	1	18	9	29
CSD		3	14	22
CA			1	6
Tot per classe di citologico (% sul tot)	101 (18)	193 (35)	90 (16)	171 (31)
% maligni	95	24	84	98

Di questi, 555 noduli rientravano nelle classi TIR 3, TIR 4 e TIR 5: in particolare 294 (53%) erano TIR 3, di cui 101 (18%) TIR 3A e 193 (35%) TIR 3B, 90 (16%) erano TIR 4 e 171 (31%) TIR 5.

Come mostrato in *Tabella 5*, dei 101 TIR 3A, all'istologico definitivo 96 (95%) erano risultati adenomi o struma, 4 (5%) carcinomi follicolari e 1 carcinoma a cellule di Hurtle (1%). Quindi il 95% era risultato benigno mentre il 5% maligno.

Dei 193 TIR 3B, all'istologico 147 (76%) erano risultati adenomi o strumi, 6 (3%) carcinomi papillari, 18 (9%) carcinomi follicolari, 1 carcinoma midollare (0,5%), 3 (1,5%) carcinomi scarsamente differenziati e 18 (9%) carcinomi a cellule di Hurtle. Quindi il 76% è risultato benigno, il 24% maligno.

Dei 90 TIR4, all'istologico 14 (15%) sono risultati adenomi o strumi, 44 (50%) carcinomi papillari, 7 (8%) carcinomi follicolari, 1 (1%) carcinoma midollare, 14 (15%) carcinomi scarsamente differenziati, 1 (1%) carcinoma anaplastico e 9 (10%) carcinomi a cellule di Hurtle. Quindi l'84% è risultato maligno e il 16% benigno.

Dei 171 TIR5, all'istologico sono risultati 2 (1%) Adenomi, 143 (83,5%) carcinomi papillari, 15 (9%) carcinomi midollari, 5 (3%) carcinomi scarsamente differenziati, 5 (3%) carcinomi anaplastici e 1 (0,5%) carcinoma a cellule di Hurtle. Quindi sono risultati per il 99% maligni e per l'1% benigni.

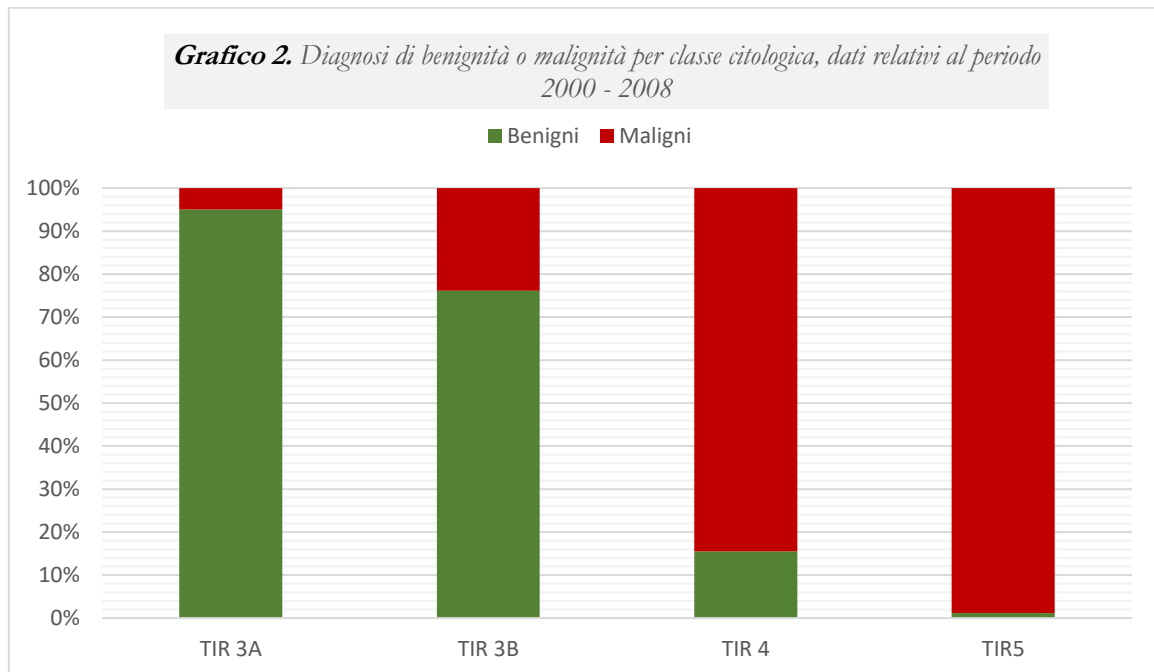


Tabella 6. Divisione in benigni e maligni degli indeterminati (TIR 3) nel periodo 2000 - 2008.

	TIR 3B	TIR 3A		TIR 3B	TIR 3A
Maligni	46 (0.24)	5 (0.05)	Maligni	VP	FN
Benigni	147 (0.76)	96 (0.95)	Benigni	FP	VN

Sensibilità = 90,2% (IC 95% 86,1% - 93,2%)

Specificità = 39,5% (IC 95% 33,9% - 45,4%)

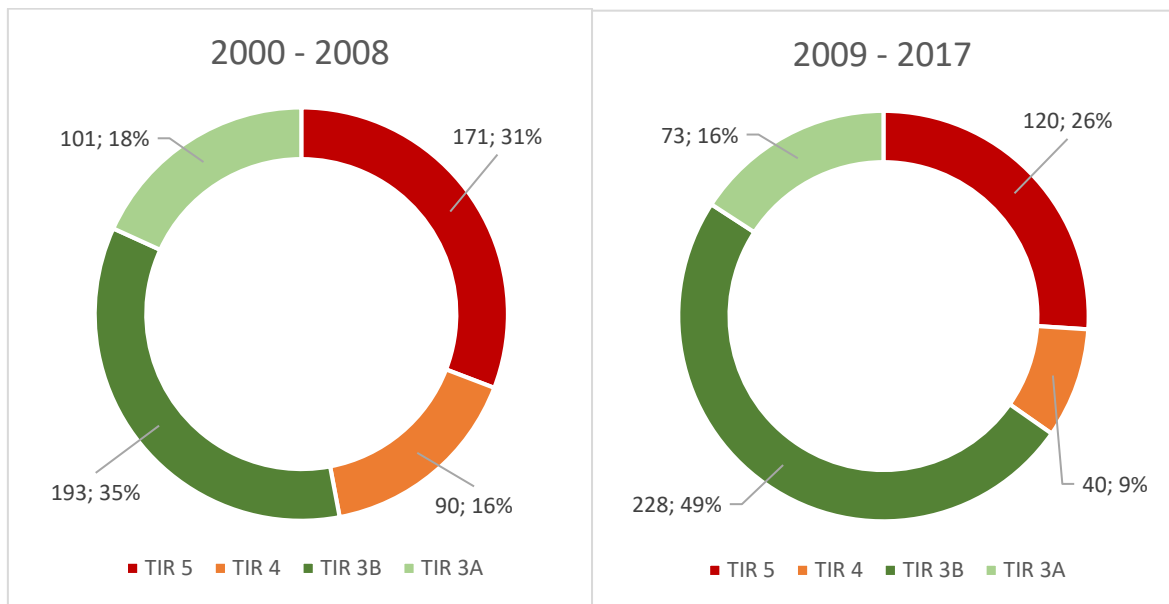
VPP = 23,8% (IC 95% 19,2% - 29,2%)

VPN = 95% (IC95% 91,7% -97,1%)

Confronto tra le casistiche.

Nel grafico 3 si può notare la differenza di distribuzione dei citologici nei due diversi periodi: la diagnosi di TIR3 è aumentata dal 53% al 65% ($p < 0,01$), peraltro con differenze nella distribuzione delle sottoclassi A e B; più specificamente i TIR3A sono diminuiti dal 18% al 16% ($p = 0,32$) e i TIR 3B sono aumentati dal 35% al 49% ($p < 0,01$); i TIR 4 sono diminuiti dal 16% al 9% ($p < 0,01$); i TIR 5 sono diminuiti dal 31% al 26% ($p = 0,09$).

Grafico 3. Confronto tra le distribuzioni dei citologici nei due periodi di osservazione.

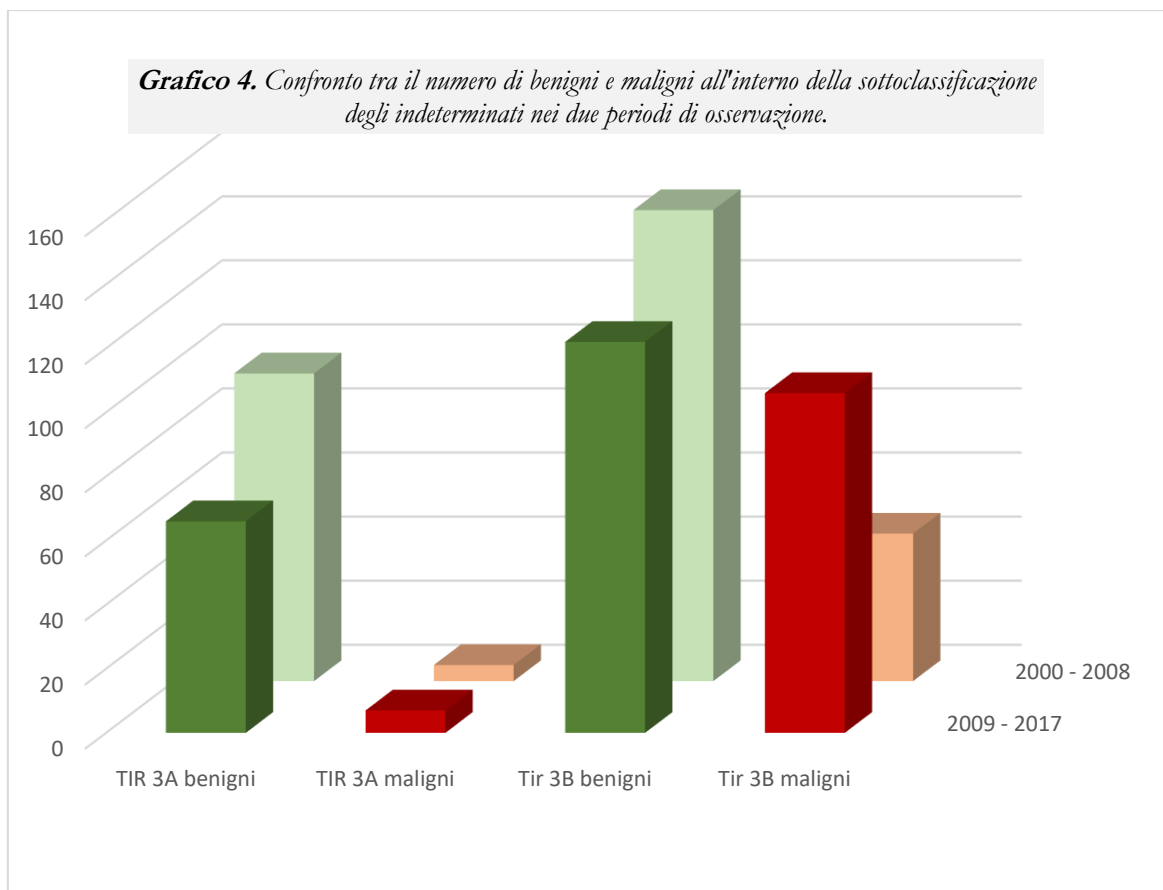


Sulla totalità, i maligni sono risultati il 53% nella casistica 2000-2008 ed il 59% nella casistica 2009-2017 ($p = 0,07$). Si può quindi affermare che la quota di maligni sia sostanzialmente invariata, in quanto la differenza non è statisticamente significativa.

Tuttavia, all'analisi della sola categoria a citologia indeterminata (TIR3), la malignità è passata dal 17% al 37% ($p < 0,01$). Si può affermare che la malignità della categoria TIR 3 sia aumentata significativamente.

Per quanto riguarda i TIR3A, nella casistica dal 2000 al 2008 i maligni erano 5 su 101 (5%) mentre nella casistica dal 2009 al 2017 sono 7 su 73 (10%); la differenza della distribuzione non è risultata statisticamente significativa ($\kappa^2 = 1,42$; $p = 0,23$).

I casi maligni nel sottogruppo TIR 3B erano invece 46 su 193 (24%) nella casistica dal 2000 al 2008, mentre sono 106 su 228 (46%) in quella dal 2009 al 2017; la differenza è statisticamente significativa ($\kappa^2 = 23,25$; $p < 0,01$).



I maligni nei TIR 4 erano 76 su 90 (84%) nella casistica dal 2000 al 2008, in quella dal 2009 al 2017 sono invece 39 su 40 (97%); la differenza è statisticamente significativa (V di Cramer= 0.379; p=0,02).

I maligni nei TIR 5 nella casistica dal 2000 al 2008 erano 169 su 171 (98%), nella casistica dal 2009 al 2017 sono 120 su 120 (100%); la differenza non è statisticamente significativa ($\kappa^2= 1,41$; p= 0,23).

Tabella 7. Percentuali di maligni per categoria citologica.

	2000 – 2008	2009 – 2017	
	maligni/tot (%)	maligni/tot (%)	p value
TIR 3A	5/101 (0.05)	7/73 (0.10)	0.23
TIR 3B	46/193 (0.24)	106/228 (0.46)	0.00
TIR 4	76/90 (0.84)	39/40 (0.97)	0.02
TIR 5	169/171 (0.98)	120/120 (1.00)	0.23

La sensibilità del test nella categoria degli indeterminati è passata dal 90,2%, con un IC al 95% tra l'86,1% e il 93,2%, nella casistica dal 2000 al 2008 al 93,8% con un IC al 95% tra il 90,3% - 96,2%.

La specificità era il 39,5% con un IC al 95% tra il 33,9% e il 45,4% nella casistica dal 2000 al 2008, ed è il 35,1% con IC al 95% tra il 29,8% e il 40,8% nella casistica dal 2009 al 2017.

Il VPP è passato dal 23,8% con un IC al 95% tra il 19,2% e il 29,2% nella casistica dal 2000 al 2008, al 46,5% con un IC al 95% tra il 40,8% e il 52,3% nella casistica dal 2009 al 2017.

Il VPN nella casistica 2000-2009 è passata dal 95% con IC al 95% tra il 91,7% e il 97,1%, al 90,4% con IC del 95% 86,4% - 93,4%.

Tabella 8. Confronto della sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo nei due periodi di osservazione.			
	2000-2008	2009-2017	Confronto tra gli IC al 95%
	(%)	(%)	(%)
Sensibilità	90,2	93,2	86,1 – 93,2 90,3 – 96,2
Specificità	39,5	35,1	33,9 – 45,4 29,8 – 40,8
VPP	23,8	46,5	19,2 – 29,2 40,8 – 52,3
VPN	95,0	90,4	91,7 – 97,1 86,4 – 93,4

Discussione.

Il riscontro di noduli tiroidei nella popolazione è molto frequente, ed il ruolo della FNAB come esame fondamentale nel percorso diagnostico è indiscusso per la sua semplicità di esecuzione, la scarsa invasività ed il basso costo. Il dato rassicurante che troviamo in letteratura è quello che, al di là delle classificazioni adottate, il 90% dei noduli tiroidei risulta benigno. Per quanto riguarda i giudizi sull'esame citologico, la categoria corrispondente al benigno viene attribuita nel 60-70% di tutti i citologici e solo il 5-10% viene identificato come maligno. Il restante 20-25% appartiene alla "zona grigia delle lesioni indeterminate". L'esigenza di classificare meglio queste lesioni nasce dalla necessità di diminuire il numero delle lesioni benigne operate inutilmente, ridurre quindi il sovratrattamento, ed anche le spese legate agli interventi che potrebbero essere evitati.

Questo studio da noi condotto conferma che la sottoclassificazione del sistema italiano in TIR 3A e TIR 3B stratifica efficacemente il rischio di malignità dei noduli indeterminati (10% e 46% rispettivamente). La percentuale di malignità dei TIR 3B è infatti risultata statisticamente maggiore rispetto ai TIR 3A ($\kappa^2= 32$ e V di Cramer= 0,32; $p<0,01$; Odds Ratio= 8,19 IC95% 3,60 – 18,63); inoltre nella categoria TIR 4 il numero dei casi maligni è risultato significativamente maggiore rispetto a quella TIR 3B (V di Cramer= 0,36 $p<0,01$).

Assegnare un rischio di malignità ai noduli indeterminati può risultare difficile, e si possono trovare dati poco uniformi in letteratura. In tal senso dobbiamo però tenere in conto che la malignità della categoria, intesa come quota di maligni su totale degli operati di quella categoria, è fortemente influenzata dalla selezione dei pazienti da operare.

Confrontando sempre i nostri dati con quelli presenti in letteratura dobbiamo sottolineare come la nostra casistica abbia una numerosità campionaria decisamente importante: 301 casi di noduli tiroidei a citologia indeterminata nel periodo 2009-2017 che, uniti ai 555 nel periodo 2000-2008, consentono di riportare un'esperienza di 18 anni e di 856 correlazioni citologico-istologico di noduli indeterminati all'interno di un'unica struttura.

Per quanto riguarda la malignità, nelle sottocategorie della nostra casistica bisogna precisare che la percentuale di malignità dei TIR 3A è al limite superiore e quella dei TIR 3B risulta essere superiore a quanto raccomandato dal documento SIAPEC; i TIR 3A

dovrebbero avere infatti una malignità <10% ed i TIR 3B tra il 15 e il 30%. Questo è dovuto al fatto che gli esperti che hanno redatto questo documento si sono basati sulla loro esperienza clinica precedente, e perciò su un numero di istologici sicuramente maggiore di quanto non si faccia attualmente, in quanto non vi era probabilmente l'abitudine di selezionare in modo più critico i nodi con caratteri citologici indeterminati da inviare alla chirurgia. Ad oggi il dato dovrebbe essere letto in maniera inversa, ovvero che sono diminuiti i noduli benigni indeterminati mandati all'intervento chirurgico; questo è stato possibile grazie all'esperienza sia dei patologi che degli endocrinologi sull'argomento, che ha consentito una selezione sempre più accurata dei noduli da avviare alla chirurgia.

Venendo al confronto fra la nostra casistica relativa al periodo 2009-2017 e quella 2000-2008, (pubblicata nel 2010⁵³), i risultati potrebbero avere implicazioni molto rilevanti per la gestione clinica dei pazienti con noduli tiroidei citologicamente indeterminati. Si può notare dai risultati ottenuti che i TIR 3 sono complessivamente aumentati in maniera significativa dal 53% al 65% ($p < 0,01$), mentre i TIR 4 sono diminuiti significativamente dal 16% al 9% ($p < 0,01$). Questi dati fanno pensare che negli ultimi anni ci sia stata una tendenza ad assegnare un minor numero di campioni alla classe TIR 4 in favore della TIR 3, in particolare TIR 3B: questi ultimi sono infatti aumentati dal 35% al 49% ($p < 0,01$). Questa variazione potrebbe essere imputabile al fatto che, nella nuova casistica, si sia affermata la tendenza dei patologi ad inserire nei TIR 3B quei campioni con alterazioni nucleari suggestive di carcinoma papillare, troppo lievi o focali per includerli nella categoria TIR 4, in accordo con i suggerimenti della SIAPEC.

L'aumento della malignità della categoria TIR 3, dal 17% al 37% ($p < 0,01$), potrebbe quindi essere espressione di una diversa attribuzione alla categoria TIR 3B di preparati precedentemente assegnati alla categoria 4: a questo proposito, non si può escludere che sui criteri di attribuzione alle diverse classi possa avere influito l'esperienza e quindi la relativa soggettività della valutazione dei singoli patologi, che nel tempo si sono occupati della citologia tiroidea presso il nostro Ospedale. Inoltre, è possibile che l'esperienza maturata nel corso di diversi anni in cui era stata adottata la classificazione di Bethesda abbia portato all'affinamento ed all'aumento della confidenza nella suddivisione della categoria citologica degli indeterminati da parte dei patologi del nostro Ospedale.

Un altro aspetto non trascurabile che potrebbe avere contribuito ad aumentare la percentuale di tumori nell'ambito dei nodi TIR 3, potrebbe essere rappresentato dalla progressiva implementazione delle capacità dei clinici di selezionare i nodi da avviare alla chirurgia, dovuta ad una maggior abilità acquisita nella diagnostica ecografica: un progressivo affinamento nell'interpretazione del dato ecografico (legata sia all'implementazione della conoscenze sia ad un miglioramento delle performances tecniche delle apparecchiature ecografiche) potrebbe quindi avere migliorato la capacità di indirizzare all'intervento chirurgico i noduli maligni, risparmiando quelli più probabilmente benigni. Questo potrebbe quindi anche spiegare la tendenza all'aumento, ancorché statisticamente non significativo, della percentuale delle neoplasie nell'ambito dei nodi con citologia Tir 3A.

La sensibilità e la specificità della divisione in alto e basso rischio del citologico indeterminato non è variata sostanzialmente. Il test riconferma una buona sensibilità (93% con 95%IC 90,3 - 96,2%) e un alto VPN (90,4% con 95%IC 86,4 – 93,4%), questo indica che è un test che non fallisce nell'identificare le lesioni maligne ed è allo stesso tempo un metodo valido per identificare le lesioni benigne. La scarsa specificità (35% con 95%IC 29,8 - 40,8%) ed il basso VPP (90,4% con 95%IC 40,8 – 52,3%) sono dovuti all'alto numero di falsi positivi ovvero di TIR3 B benigni.

I punti a favore di questo studio sono la numerosità campionaria molto elevata, il fatto che lo studio sia stato condotto in un unico centro, la lunga esperienza maturata e la stretta collaborazione nei molti anni di ricerca in questo campo tra endocrinologi, patologi e chirurghi.

Il limite di questo studio è quello relativo al fatto che non sono inclusi nello studio, perché ovviamente non disponibili, gli istologici dei noduli non operati; il rischio è quello di sovrastimare la quota di maligni, soprattutto nei TIR 3A che tendenzialmente non hanno indicazione chirurgica, in quanto la malignità può essere calcolata solo sui noduli sottoposti all'intervento chirurgico.

Conclusioni.

Ciò che emerge da questo studio è che la sottoclassificazione della citologia tiroidea proposta dalla SIAPEC nel 2014 è valida nello stratificare le lesioni indeterminate TIR 3 in TIR3A, classe a basso rischio, e TIR 3B, classe ad alto rischio. L'efficacia di tale sottoclassificazione è confermata dal fatto che nella casistica dell'Ospedale Mauriziano la malignità associata alle due diverse classi citologiche è significativamente diversa, con una netta prevalenza di malignità nella classe TIR 3B rispetto alla classe TIR 3A. Questa suddivisione ha un impatto importante nella gestione terapeutica del paziente, in quanto per la classe a basso rischio è per lo più raccomandato il follow up, mentre per la classe ad alto rischio è generalmente raccomandato l'intervento chirurgico con esecuzione dell'esame istologico che garantisce la diagnosi definitiva. Nella decisione terapeutica (chirurgia vs. follow-up) incidono ovviamente anche altri fattori, che comprendono sia la valutazione ecografica, il cui valore si è progressivamente accresciuto negli ultimi anni, sia quella clinica, che tiene conto non solo delle caratteristiche cliniche del paziente, ma anche del fatto che i tumori tiroidei hanno una evoluzione spesso abbastanza lenta, per cui anche atteggiamenti attendistici non hanno un significativo impatto sulla mortalità dei pazienti. Ne consegue che, soprattutto nei nodi indeterminati con caratteri ecografici scarsamente sospetti o di piccole dimensioni, una attenta discussione con il paziente dei vantaggi e degli svantaggi di un follow-up clinico/ecografico possa avere un ruolo rilevante nella decisione terapeutica.

L'esperienza accumulata in 18 anni di raccolta dei dati relativi alle correlazioni tra citologia e istologia tiroidea è un punto di forza del nostro studio. Questa, insieme alla variabilità dei risultati ottenuti nei vari studi citati, ci fa capire quanto sia fondamentale per ogni struttura/istituto/ospedale avere una propria casistica di riferimento, e che le decisioni terapeutiche siano il frutto di una collaborazione interdisciplinare e di un quotidiano confronto tra vari specialisti.

A.O. ORDINE MAURIZIANO
S.C. DI ENDOCRINOLOGIA
Primaio: Prof. Paolo P. LIMONE

