

Ruolo clinico dell'esame citologico nei noduli tiroidei



Ann. Ital. Chir., LXXII, 3, 2001

D. D'UGO, R. PERSIANI, V. PENDE,
D'ANDRILLI, E. DE CORSO, S. RAUSEI,
A. PICCIOCCI

Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma
Istituto di Patologia Speciale Chirurgica
Policlinico "A. Gemelli"

Introduzione

I noduli tiroidei costituiscono una delle patologie endocrine di più frequente riscontro, con un'incidenza nella popolazione generale pari al 4-7% (12, 19) e netta prevalenza nel sesso femminile. L'ampia diffusione, negli ultimi anni, dell'indagine ecografica ha contribuito ad incrementare sensibilmente la percentuale di diagnosi occasionali in pazienti asintomatici, essendo tale metodica in grado di evidenziare noduli con diametro inferiore ad 1 cm. Le indagini epidemiologiche dimostrano che nella maggior parte dei casi di tireopatia nodulare si tratta di noduli benigni: l'incidenza di neoplasie maligne è infatti relativamente bassa e, fra i casi sottoposti ad exeresi chirurgica, oscilla tra il 10% ed il 20% (5, 17, 19, 20, 21, 24). Il dilemma diagnostico circa la reale natura di un nodulo tiroideo pauci- od a-sintomatico è probabilmente il principale tra i fattori che hanno dato largo impulso all'impiego della citologia aspirativa (FNAB / *Fine-Needle Aspiration Biopsy*); tuttavia ancora oggi, pur se un numero molto limitato di lesioni nodulari risulta effettivamente maligno, una quota rilevante di exeresi tiroidee viene effettuata al solo scopo di escludere la malignità.

Anche se in una vasta percentuale di casi non è possibile prescindere dall'integrazione fra il risultato della citologia aspirativa ed i dati clinico-anamnestici [età, sesso, iodocaptazione, ecografia, terapia soppressiva (1, 25)], di fatto nella pratica clinica l'esame citologico riveste indubbiamente un ruolo centrale nella gestione delle lesioni nodulari tiroidee (3, 4, 5, 6, 7, 11, 16). Allo scopo di valutare statisticamente l'impatto dell'esame citologico da agoaspirato ai fini dell'indicazione chirurgica nelle tireopatie nodulari, abbiamo esaminato retrospettivamente la casistica del nostro Istituto.

Riassunto

L'indicazione al trattamento chirurgico dei noduli tiroidei rappresenta un problema clinico rilevante. A tale riguardo, su un campione complessivo di 434 exeresi tiroidee eseguite negli ultimi 3 anni, abbiamo valutato statisticamente il ruolo dell'agoaspirato (FNAB) eseguito in 139 di questi casi. Le diagnosi citologiche sono state classificate in tre categorie: diagnosi citologiche maligne [gruppo 1]; diagnosi citologiche "sospette" (proliferazione follicolare e di tipo oncocitario) [gruppo 2]; diagnosi citologiche di benignità [gruppo 3]. Nella nostra analisi abbiamo confermato che qualora l'esame citologico ponga diagnosi di neoplasia maligna (gruppo 1) la sua specificità è notevolmente elevata (97.6%). Tuttavia il 51.6% dei nostri casi appartengono al gruppo delle diagnosi di "sospetto" (gruppo 2) e solo nel 31.9% di queste l'esame istologico definitivo ha successivamente evidenziato la presenza di una neoplasia. In questo studio la sensibilità del FNAB, calcolata considerando come "positivi" i casi del gruppo 1 assieme a quelli del gruppo 2 per valutare il peso della metodica nei confronti dell'indicazione chirurgica, è pari al 87.3%. Pur se con alcune indubbie limitazioni legate al gruppo delle diagnosi di "sospetto", va riconosciuto al FNAB un ruolo centrale nel management delle tireopatie nodulari e, nella nostra esperienza, l'integrazione fra le indicazioni fornite dall'esame citologico con i dati clinico-anamnestici di ciascun paziente ha contribuito ad incrementare la quota di exeresi tiroidee eseguite per patologia neoplastica, passate dal 12.8% della nostra serie storica al 23.2% registrato negli ultimi anni.

Parole chiave: Citologia aspirativa, noduli tiroidei, trattamento.

Abstract

ROLE OF FNAB IN THE MANAGEMENT OF THYROID NODULES

Indication to surgical treatment for thyroid nodules still represents a relevant clinical dilemma. With this regard, on a consecutive series of 434 thyroidectomies carried out in the last 3 years, the role of Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) on 139 cases has been statistically evaluated. All cytologic diagnoses have been classified in three subsets: malignant [group 1]; suspect (follicular or Hurtle cell proliferation) [group 2]; benign [group 3]. Our data confirm previous observations about the high specificity of FNAB in case of diagnosis of malignancy (97.6 %). On the other

hand 51.6 % of our cases are included in group 2; only 31.9 % of these cases have shown a postoperative diagnosis of malignancy, following a suspect at FNAB. In this study, the sensibility of FNAB has been calculated including among positive results the cytologic diagnoses of group 1+group 2: the resulting figure of 87.3% weighs the impact of FNAB on our surgical decision process. FNAB plays a crucial role in the management of nodular diseases of the thyroid, even if its overall value is limited by the burden of "suspect" cytologic diagnoses. In our hands, the integration of FNAB results with all relevant clinical data has undoubtedly contributed to increase the portion of thyroidectomies carried out for cancer, from 12.8% of our historical series to 23.2 % of the last 3 years.

Key words: Fine needle aspiration, thyroid nodules, clinical management.

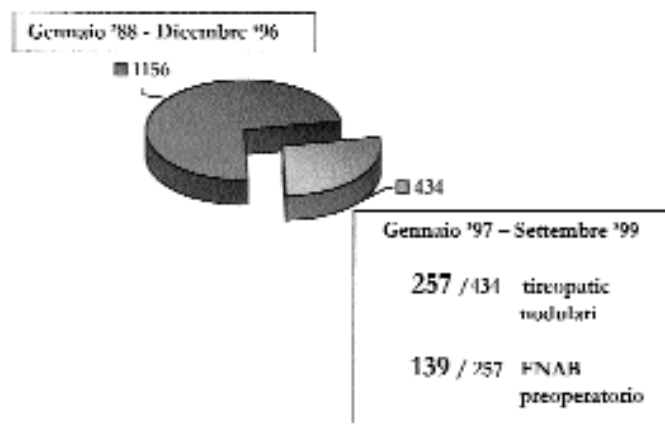
Materiali e Metodi

In questo studio retrospettivo è stato preso in esame un campione di 434 pazienti (gennaio 1997 - settembre 1999) scelti per la miglior omogeneità fra quelli osservati nel nostro Istituto e sottoposti ad exeresi chirurgica per differenti tipi di tireopatia (Tab. I). La nostra analisi non comprende i casi in cui il materiale prelevato all'agoaspirato è risultato non diagnostico e che nella nostra serie corrispondono complessivamente al 16.8%. Al fine di valutare l'accuratezza della metodica, abbiamo limitato l'indagine statistica ai soli 139 casi sottoposti ad esame citologico su agoaspirato presso il Servizio di Citopatologia del Policlinico Universitario "A. Gemelli". In caso di noduli palpabili l'indagine è stata sempre eseguita con tecnica manuale, riservando la guida ecografica per la identificazione di noduli di piccole dimensioni o comunque non palpabili.

Citologia

Le diagnosi citologiche sono state classificate in tre gruppi (Tab. II): il *gruppo 1* (27 casi) comprende le citolo-

Tab. I - EXERESI TIROIDEE 1988-1990: 1590 CASI.



Tab. II - CONCORDANZA TRA FNAB ED ESAME ISTOLOGICO POSTOPERATORIO

Citologia pre-op (FNAB)	Istologia definitiva postoperatori			
	Maligni	Adenomi (Follicolari-Hurtle)	Struma	Tiroidite
Gruppo 1: Maligni	27	25	—	2*
Gruppo 2: Sospetti	72	23	49	—
Gruppo 3: Negativi	40	7	—	31
			2	

* in 6 casi l'esame citologico ha mostrato la presenza di atipie nucleari e di polimorfismi cellulari: in 2 di questi casi l'istologia definitiva è risultata negativa.

gie giudicate maligne e quelle fortemente indicative di malignità per la presenza di atipie e polimorfismi nucleari; il *gruppo 2* (72 casi) è costituito dalle diagnosi citologiche di nodulo follicolare e nodulo a cellule di Hurtle, indicate come "sospette" a causa della quasi impossibile distinzione con l'esame citologico tra le forme adenomatose e le rispettive forme maligne; il *gruppo 3* (40 casi) comprende le diagnosi benigne, generalmente corrispondenti a noduli colloidocistici e tiroiditi.

Analisi statistica

Nel nostro studio tutti i casi che l'esame citologico giudicava maligni (gruppo 1) o sospetti (gruppo 2) e risultati effettivamente maligni all'istologia definitiva sono stati considerati come *veri positivi* (VP). I *falsi positivi* (FP), per contro, sono rappresentati dai casi giudicati positivi o sospetti per malignità alla citologia ma con diagnosi istopatologica di benignità (adenomi follicolari, adenomi a cellule di Hurtle, struma, tiroidite). Sono stati, infine, considerati *veri negativi* (VN) i casi in cui l'esame istologico ha confermato una diagnosi di benignità posta dall'esame citologico; falsi negativi (FN) sono stati considerati i casi in cui ad una citologia benigna ha corrisposto una diagnosi di neoplasia tiroidea all'istologia definitiva.

Va detto che, posti questi criteri, il nostro calcolo della sensibilità e della specificità non si riferisce alla sola capacità del FNAB di diagnosticare o escludere la presenza di una neoplasia maligna, ma — considerando come "positivi" tutti i casi citologicamente sospetti — ne valuta piuttosto il peso nei confronti dell'indicazione chirurgica.

Risultati

Riguardo al campione di 139 pazienti sottoposti a citologia aspirativa (tab. II), una diagnosi citologica di malignità (*gruppo 1*) è stata confermata all'esame istologico definitivo in 25/27 casi; in questo gruppo ci sono stati due falsi positivi, entrambi con citologico preoperatorio positivo per atipie e polimorfismo nucleare e con dia-

gnosi definitiva di struma colloideo-cistico alla valutazione istopatologica. La sensibilità globale del FNAB nei confronti delle sole diagnosi di malignità, è risultata del 45.4%, pur mostrando un'elevata specificità pari al 97.6%.

Nei 72 casi appartenenti al *gruppo 2* la citologia aveva fornito una diagnosi "sospetta" (nodulo follicolare in 53 casi e nodulo a cellule di Hurtle nei rimanenti 19 casi); in questo gruppo di pazienti l'esame istologico definitivo ha evidenziato 23 neoplasie maligne non diagnosticate preoperatoriamente: l'incidenza di neoplasia maligna sul totale delle diagnosi citologiche di sospetto è pertanto pari al 31.9%.

Riguardo al *gruppo 3*, il FNAB ha indicato diagnosi di benignità in 40 pazienti, con una concordanza con l'esame istologico definitivo pari al 82.5% (33/40 casi): in 7/40 casi (17.5%) è stata invece, diagnosticata all'istopatologia una neoplasia tiroidea (6 carcinomi papilliferi ed 1 carcinoma oncocitario).

Complessivamente, le diagnosi istologiche di neoplasia maligna sono state 55/139 casi (39.6%): si è trattato di un carcinoma follicolare in 4 casi, carcinoma papillifero e carcinoma papillifero variante follicolare rispettivamente in 30 e 14 casi, carcinoma oncocitario in 5 casi e carcinoma anaplastico nei rimanenti 2 casi. Questo dato fa sì che l'incidenza globale di neoplasia tiroidea negli ultimi 3 anni della nostra esperienza sia pari al 23.2% di tutte le exeresi eseguite nel nostro Istituto (101/434 casi).

Analizzando insieme il *gruppo 1* ed il *gruppo 2* secondo i criteri statistici sopra illustrati (considerando cioè come veri positivi anche i pazienti con diagnosi citologica "sospetta") la sensibilità della metodica è risultata pari all' 87.3%; tuttavia, la sua accuratezza è solo del 58.3% in quanto gravata da una bassa specificità (28.2%).

Discussione

Nel corso degli ultimi quindici anni la patologia nodulare tiroidea è diventata una delle patologie endocrine più frequenti. Nonostante le diagnosi di nodulo tiroideo siano aumentate, il numero di exeresi eseguite ai soli fini diagnostici va tendenzialmente diminuendo (almeno nelle casistiche statunitensi) mentre si registra un indubbio incremento di tiroideomie per neoplasia maligna (14, 20). Questo risultato viene attribuito dalla maggior parte degli endocrinologi e dei chirurghi anche e soprattutto all'impiego del FNAB e, pur riconoscendo all'integrazione clinico-strumentale un importante ruolo nella valutazione delle diverse tireopatie, attualmente il FNAB viene universalmente considerato la metodica più accurata per la selezione dei pazienti con nodulo tiroideo da destinare ad un trattamento chirurgico.

Numerosi sono gli studi pubblicati in letteratura sulla sensibilità del FNAB (3, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 18, 23) con valori variabili tra il 68% ed il 98% (6). In

realità, in quasi tutti i lavori la valutazione statistica sulla metodica è stata effettuata considerando come maligne anche le diagnosi citologiche "sospette", che a tutt'oggi costituiscono un dilemma nella pratica clinica: nella gran parte di questi casi la citologia indica la presenza di una proliferazione follicolare ed a questo riguardo, la maggior parte dei citopatologi è concorde nel ritenere che è quasi impossibile poter differenziare con l'esame citologico l'adenoma follicolare e quello oncocitario dai rispettivi carcinomi (1, 2, 3, 7, 10, 12, 22) senza una valutazione istologica dell'invasione capsulare e vascolare.

Nella nostra analisi abbiamo, anzitutto, confermato quanto già chiarito dalla letteratura e cioè che qualora l'esame citologico ponga diagnosi di neoplasia maligna la sua specificità è notevolmente elevata: nel *gruppo 1* della nostra serie, infatti, su 27 diagnosi citologiche di carcinoma (21 casi) o di atipie nucleari (6 casi), una neoplasia maligna è stata confermata in 25 casi con una specificità pari al 97.6% (Tab. II).

Qualora l'esame citologico evidenzia una diagnosi di benignità, la concordanza con l'esame istologico definitivo – pur sempre elevata – mostra un certo decremento: nella nostra serie, su 40 citologici negativi (*gruppo 3*), 7 sono stati i casi che hanno presentato una diagnosi istologica definitiva di carcinoma. Va peraltro detto che alcuni fra questi casi si riferiscono a diagnosi occasionali di microcarcinoma occulto nel contesto di un gozzo multinodulare ed a questo riguardo riteniamo che non si possa imputare ad un esame citologico eseguito su un solo nodulo "dominante" l'incapacità di porre diagnosi di neoplasia in noduli diversi da quello sottoposto a citoaspirazione.

Rimane da analizzare il valore delle indicazioni fornite dall'agoaspirato quando ponga una diagnosi citologica di sospetto, che generalmente corrisponde alla presenza di una proliferazione follicolare. Nella nostra serie questo gruppo costituisce da solo oltre la metà di tutti i casi sottoposti a FNAB. Nel *gruppo 2* della nostra casistica la diagnosi citologica di sospetto nascondeva la presenza di una neoplasia maligna in 23/72 casi pari al 31.9%. In questo studio abbiamo ritenuto di valutare statisticamente l'impatto del FNAB nella gestione del paziente portatore di tireopatia nodulare considerando l'insieme delle diagnosi citologiche che impongono un'exeresi chirurgica: il calcolo della sensibilità da noi eseguito ha incluso pertanto i casi "sospetti" (*gruppo 2*) fra quelli definiti "positivi" e quindi non va interpretato come indice della capacità del FNAB di diagnosticare o escludere la presenza di una neoplasia maligna. Analizzando insieme il *gruppo 1* ed il *gruppo 2* secondo i criteri già illustrati, la misura di sensibilità della metodica valuta piuttosto il suo peso nei confronti dell'indicazione chirurgica; nella nostra serie, questo dato risulta pari all' 87.3%, ma la specificità è solo del 28.2% con una accuratezza complessiva pari al 58.3%. Ciò significa che qualora si decidesse di applicare come unica discriminante ai fini

dell'indicazione chirurgica una diagnosi citologica di malignità o di sospetto, indipendentemente dalla valutazione di altri criteri clinico-strumentali, la probabilità di trascurare l'effettiva presenza di un carcinoma risulterebbe molto bassa, anche se non del tutto trascurabile. D'altro canto se tutte queste exeresi tiroidee venissero eseguite ai soli fini di escludere una neoplasia maligna, il numero di tiroidectomie inutili sarebbe certamente elevato.

Alla luce di quanto sinora esposto, pur riconoscendo pienamente il ruolo centrale occupato dalla citologia aspirativa nella gestione del paziente con tireopatia nodulare, riteniamo quindi che l'indicazione chirurgica non possa tuttora prescindere dall'integrazione dei risultati del FNAB con l'insieme dei dati clinico-strumentali.

Nella nostra esperienza recente una simile condotta ha certamente contribuito ad incrementare la quota di interventi effettivamente eseguiti per patologia neoplastica dal 12.8% registrato nel periodo 1988-1996 (149/1156 casi) al 23.2% di oggi (101/434 casi; gennaio 1997-settembre 1999).

Conclusioni

L'indagine citologica da agoaspirato nella gestione preoperatoria dei noduli tiroidei costituisce una metodica con accuratezza di per sé limitata. I nostri dati confermano che se da un lato il FNAB mostra elevata specificità qualora ponga una diagnosi di carcinoma, è ancora ampia l'area del sospetto citologico (51.6 % dei casi nella nostra serie), una situazione che –pur imponendo il ricorso all'exeresi chirurgica– corrisponde all'effettiva presenza di una neoplasia maligna in meno di un 1 caso su 3. Il FNAB resta comunque la più attendibile fra tutte le indagini diagnostiche utili a precisare la natura di una tireopatia nodulare e nella nostra esperienza l'integrazione fra le indicazioni fornite dall'esame citologico con i dati clinico-anamnestici dei pazienti in lista di attesa per un intervento programmato ha consentito di incrementare sensibilmente la quota di exeresi tiroidee effettivamente eseguite per patologia neoplastica.

Bibliografia

- 1) Ashcraft M.W., Van Herle A.J.: *Management of thyroid nodules. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine-needle aspiration*. Head Neck Surg, 3:297-322, 1981.
- 2) Block M.A., Dailey G.E., Robb J.A.: *Thyroid nodules indeterminate by needle biopsy*. Am J Surg, 146:72-8, 1983.
- 3) Caruso D., Mazzaferri E.L.: *Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodule*, Endocrinologist. 1:194, 1991.
- 4) Galimberti A., Vitri P., De Pasquale L., Gobbi G., Bastagli A.: *Utility of fine needle aspiration and frozen section in the diagnosis of uncommon thyroid malignancies*. J Exp Clin Cancer Res, 16,4:425-426, 1997.
- 5) Garcia Mayor R.V., Perez Mendez L.F., Paramo C., Luna Cano R., Iraeta Rego, Regal M., Sierra J.M., Fluiters E.: *Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodules: impact on clinical practice*. J Endocrinol Invest, 20:482-487, 1997.
- 6) Gharib H., Goellner J.R.: *Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal*. Ann Intern Med, 118:282-289, 1993.
- 7) Gharib H., Goellner J.R.: *Evaluation of nodular thyroid disease*, Endocrinol. Metab Clin North Am, 17:511-526, 1988.
- 8) Gharib H., James E.M., Charboneau J.W., Neassens J.M., Offord K.P., Gorman C.A.: *Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double blind controlled study*, N Engl J Med, 317:70-75, 1987.
- 9) Gharib H.: *Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Advances, limitation and effect*. Mayo Clin Proc, 69:44-9, 1994.
- 10) Goellner J.R., Gharib H., Grant C.S., Johnson D.A.: *Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980-1986*. Acta Cytol 31:587-590, 1987.
- 11) Griffin J.E.: *Management of thyroid nodules*. Am J Med Sci, 296:336-347, 1998.
- 12) Hall T.L., Layfield L.J., Philippe A., Rosenthal R.L.: *Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid*. Cancer, 63:718-725, 1989.
- 13) Hamburger J.I.: *Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: Use and abuse*. J Clin Endocrinol Metab, 79:335-339, 1994.
- 14) Hamburger B., Gharib H., Melton J.L., Goellner J.R., Zinsmeister A.R.: *Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care*. Am J Med, 73:381-4, 1982.
- 15) Hamburger J.I., Husain M., Nishiyama R., Nunez C., Solomon D.: *Increasing the accuracy of the fine needle biopsy for thyroid nodules*, Arch Pathol Lab Med, 113:1035-1041, 1989.
- 16) Holleman F., Hoekstra J.B., Ruitenberg H.M.: *Evaluation of fine needle aspiration (FNA) cytology in the diagnosis of thyroid nodules*. Cytopatology, 6:168-175, 1995.
- 17) Kendall C.H.: *Fine needle aspiration of thyroid nodules: three years' experience*. J Clin Pathol, 42:23-7, 1989.
- 18) La Rosa G.L., Belfiore A., Giufrida D., Sicurella C., Ippolito O., Russo G., Vigneri R.: *Evaluation of the fine-needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules*. Cancer, 67:2137-2141, 1991.
- 19) Leonard N., Melcher D.H.: *To operate or not operate? The value of fine needle aspiration cytology in the assessment of thyroid swellings*. Clin Pathol, 50:941-943, 1997.
- 20) Mazzaferri E.L., De Los Santos E.T., Rofagna-Keyhani S.: *Solitary thyroid nodule diagnosis and management*. Med Clin North Am, 72:1177-1211, 1988.
- 21) Miller J.M., Hamburger J.I., Kini S.R.: *The impact of fine needle biopsy on the preoperative diagnosis of thyroid nodules*. Henry Ford Hosp Med J, 96:221-232, 1982.
- 22) Ravinsky E., Safneck J.R.: *Fine needle aspirates of follicular lesions of the thyroid gland. The intermediate type smear*. Acta Cytol, 34:813-820, 1990.
- 23) Rios M., Garcia-Major R.V., Fernandez Garcia M., Lago Lustres Y., Blanco Herrero V., Vasquez E.: *El bocio endémico en*

el sur de la Galicia, Estudio epidemiológico. An Med Intern Madrid, 4:379, 1987.

24) Rojeski M.T., Gharib H.: *Nodular thiroid disease. Evaluation and management.* N Engl J Med, 313:428-436, 1985.

25) Silverman J.F., West R., Larkin E.W., Park H.K., Finley J., Swanson M., Fore W.: *The role of fine needle aspiration biopsy in the arpid diagnosis and management of thyroid neoplasm,* Cancer, 57:1164-1170, 1986.

Autore corrispondente

Dr. R. PERSIANI
V.le di Porta Tiburtina, 36
00185 – ROMA
tel. 06.3015.4849
fax 06.3051.162
e-mail: rpersiani@rm.unicatt.it

