

La nuova classificazione citologica

Dott.ssa Carolina Buriani

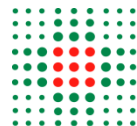
UO Anatomia Patologica

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Direttore: Prof. G. Lanza



Università
degli Studi
di Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

Sistemi classificativi citologici

- * Dati dall'esigenza di uniformare le descrizioni e le terminologie citologiche in modo da facilitare la comunicazione tra patologi e clinici, a garanzia di una miglior selezione dei soggetti da avviare a chirurgia.
- * Le principali classificazioni utilizzate sono: Classificazione Americana (Bethesda System 2008-aggiornato 2017), Classificazione Italiana (SIAPEC 2007- aggiornato SIAPEC-AIT-AME-SIE 2014), e Classificazione Inglese (UKRCP 2007-aggiornato 2014).

Tabella 2. Confronto fra la classificazione citologica Italiana, Americana e Inglese

ITALIA: SIAPEC-IAP, AIT, AME, SIE	USA: Bethesda	UK: RCPATH
TIR1. Non diagnostico TIR1 C. Non diagnostico cistico	I. non diagnostico. Cistico.	Thy 1 / Thy 1c. Non diagnostico. Cistico
TIR2. Non maligno	II. Benigno	Thy 2 / Thy 2c. Non neoplastico
TIR3 A. Lesione indeterminata a basso rischio	III. Atipie di significato indeterminato o lesione follicolare (AUS / FLUS)*	Thy 3a. Possibile neoplasia – atipia / non diagnostico
TIR3 B. Lesione indeterminata ad alto rischio	IV. Neoplasia follicolare o sospetta per neoplasia follicolare	Thy 3f. Possibile neoplasia / suggestivo di neoplasia follicolare
TIR4. Sospetto di malignità	V. Sospetto di malignità	Thy 4. Sospetto di malignità
TIR5. Maligno	VI. Maligno	Thy 5. Maligno

* AUS (atypia of undetermined significance); FLUS (follicular lesion of undetermined significance)

The Bethesda System: vantaggi

- * **Accompagnato da un atlante di immagini, criteri diagnostici e spiegazioni per favorirne l'applicazione omogenea.**
- * **Basato su una revisione sistematica della letteratura.**
- * **Correlato al rischio di carcinoma di ciascuna categoria.**
- * **Collegato a raccomandazioni cliniche di management per ciascuna categoria.**
- * **In continuo sviluppo e modificabile con ulteriori studi.**
- * **Classificazione più diffusa a livello mondiale.**

Adottato presso Anatomia Patologica di Ferrara dal 1 gennaio 2010.

The Bethesda System 2017: updates

- * **Aggiornamento del rischio di malignità associato a ciascuna delle 6 categorie diagnostiche, basato sulla pubblicazione di recenti studi comprendenti ampie coorti di casi e metanalisi.**
- * **Impatto dell'introduzione nella classificazione WHO 2017 dei tumori del sistema endocrino della “neoplasia follicolare non invasiva con aspetti nucleari del carcinoma papillare (NIFTP)” prima conosciuta come “carcinoma papillare variante follicolare capsulato non invasivo”.**
- * **Raccomandazioni aggiornate sul management dei noduli tiroidei sulla base della revisione delle linee guida *ATA guidelines 2015*.**
- * **Utilità dei test molecolari in aggiunta all'esame citologico.**
- * **Mantenimento delle 6 categorie diagnostiche citologiche e della terminologia in uso considerata succinta, non ambigua e clinicamente utile.**

The Bethesda System 2017

Table 1.1 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: diagnostic categories

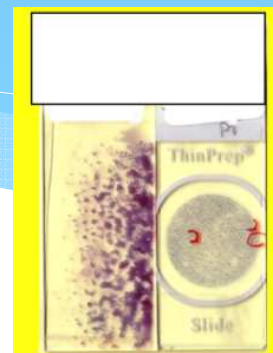
I. Nondiagnostic or Unsatisfactory ^a
Cyst fluid only
Virtually acellular specimen
Other (obscuring blood, clotting artifact, drying artifact, etc.)
II. Benign
Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule, etc.)
Consistent with chronic lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context
Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis
Other
III. Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance ^a
IV. Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm ^a
Specify if oncocytic (Hürthle cell) type
V. Suspicious for Malignancy
Suspicious for papillary thyroid carcinoma
Suspicious for medullary thyroid carcinoma
Suspicious for metastatic carcinoma
Suspicious for lymphoma
Other
VI. Malignant
Papillary thyroid carcinoma
Poorly differentiated carcinoma
Medullary thyroid carcinoma
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
Squamous cell carcinoma
Carcinoma with mixed features (specify)
Metastatic malignancy
Non-Hodgkin lymphoma
Other

Table 1.2 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: implied risk of malignancy and recommended clinical management

Diagnostic category	Risk of malignancy (%)	Usual management ^a
Nondiagnostic or Unsatisfactory	5–10 ^b	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	0–3 ^c	Clinical and sonographic follow-up
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	~10–30 ^d	Repeat FNA, molecular testing, or lobectomy
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm ^e	25–40 ^f	Molecular testing, lobectomy
Suspicious for Malignancy	50–75	Near-total thyroidectomy or lobectomy ^{g,h}
Malignant	97–99	Near-total thyroidectomy or lobectomy ^h

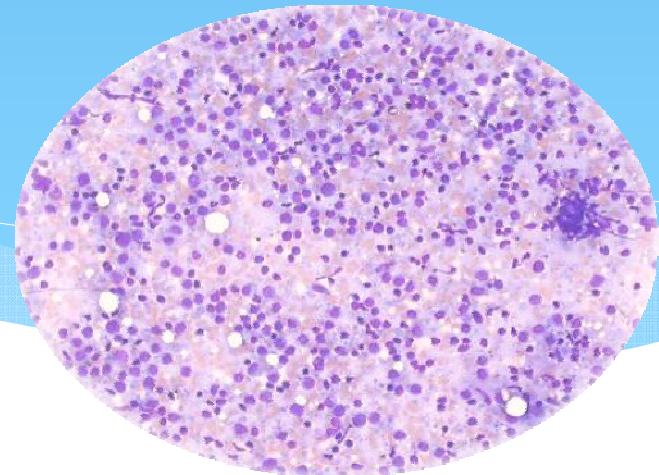
I. REPERTO CITOLOGICO INSUFFICIENTE PER LA DIAGNOSI

- * Per essere in grado di fornire indicazioni cliniche utili l'agoaspirato tiroideo deve essere rappresentativo della lesione oggetto della procedura, ovvero contenere un numero sufficiente di cellule che consenta al citopatologo una corretta interpretazione. La cellularità non dipende solo dalla tecnica di aspirazione ma anche dalla natura della lesione.
- * Solidi criteri di adeguatezza, correttamente applicati, assicurano un basso tasso di falsi negativi (per il TBSRTC <3%) .
- * L'adeguatezza dipende sia dalla quantità che dalla qualità delle cellule e della colloide. L'allestimento dei preparati deve essere tecnicamente soddisfacente (Ferrara: i campioni vengono asciugati all'aria e successivamente colorati con la colorazione di May-Grumwald-Giemsa. L'ago viene inoltre lavato in soluzione fissativa ed il materiale residuo è quindi disponibile per allestimento su strato sottile).



I. REPERTO CITOLOGICO INSUFFICIENTE PER LA DIAGNOSI

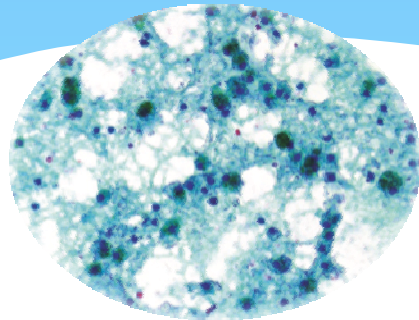
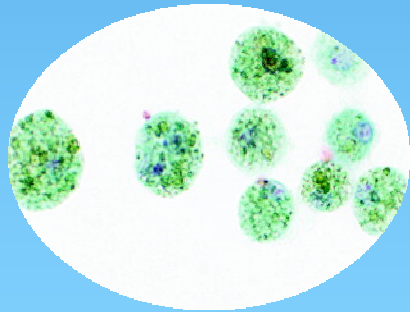
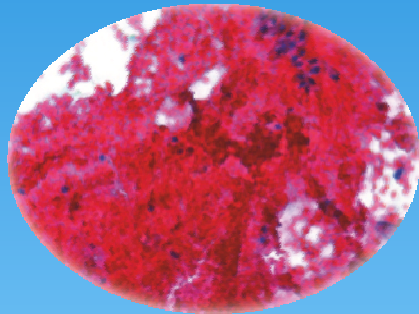
- * Per essere considerato adeguato un agoaspirato deve contenere **almeno 6 gruppi di tireociti ben visualizzabili**, ciascuno costituito da almeno 10 cellule, preferibilmente su di uno stesso vetrino.
- * Eccezioni a questa regola sono:
 - Noduli solidi con atipie citologiche.
 - Noduli solidi con componente infiammatoria, in un appropriato contesto clinico (tiroidite di Hashimoto, tiroiditi granulomatose, ascessi).
 - Noduli colloidei, con abbondante colloide (indice di macrofollicoli).



REPERTO CITOLOGICO INSUFFICIENTE PER LA DIAGNOSI

- ✓ Campione acellulare-paucicellulare (< 6 aggregati di tireociti)
- ✓ Solo cisti fluida
- ✓ Altri (sangue oscurante, artefatti tecnici, ecc.)

Descrizione:



- * **Un agoaspirato viene considerato non diagnostico quando contiene meno di sei gruppi di almeno dieci tireociti (campione paucicellulare), quando è allestito e colorato in maniera non ottimale (artefatti tecnici), quando è esclusivamente ematico.**
- * **Un problema diagnostico particolare è posto dai campioni costituiti dal solo contenuto della cisti. In questi casi non è possibile per il citopatologo escludere il carcinoma papillare, l'interpretazione deve essere demandata alla correlazione clinico-citologica (cisti semplici, di dimensioni inferiori ai 3 cm).**

(Frequenza riportata in letteratura: 3-34%.
Non dovrebbero superare il 10%.)

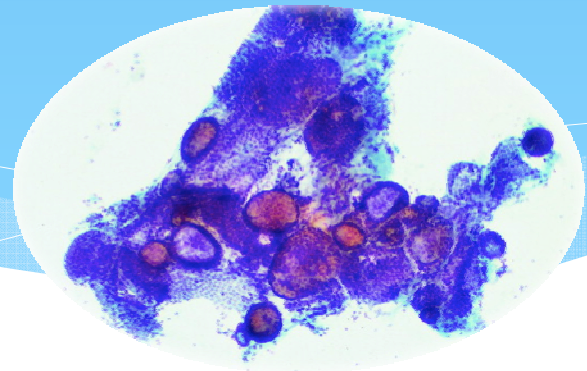
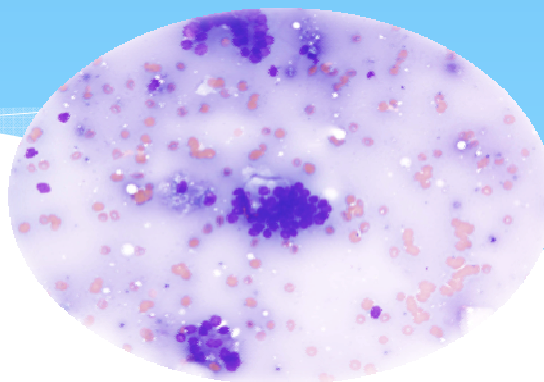
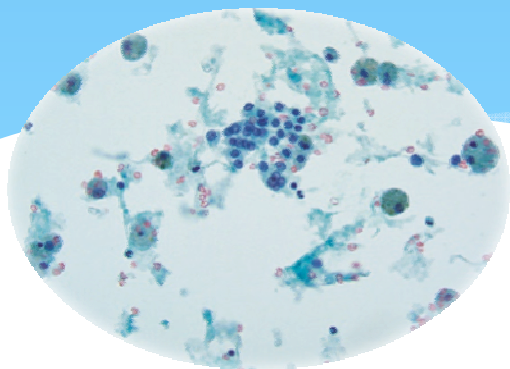
II. REPERTO CITOLOGICO BENIGNO

REPERTO CITOLOGICO BENIGNO

- ✓ Compatibile con nodulo follicolare adenomatoide
- ✓ Compatibile con nodulo adenomatoide follicolare-cistico
- ✓ Compatibile con nodulo colloide
- ✓ Compatibile con tiroidite cronica linfocitaria tipo Hashimoto
- ✓ Compatibile con tiroidite granulomatosa tipo De Quervain

Descrizione:

- * Il valore della citologia agoaspirativa tiroidea è dovuto alla capacità di identificare i noduli benigni, consentendo al paziente di non andare incontro ad intervento chirurgico. Il 60-70% delle diagnosi sono classificate come “Reperto Citologico Benigno”, a questo segue una sottoclassificazione.



III. AUS/FLUS

ATIPIA DI SIGNIFICATO INDETERMINATO O LESIONE FOLLICOLARE DI SIGNIFICATO INDETERMINATO

✓ Atipia citologica:

- atipia citologica focale
- atipia citologica diffusa lieve
- atipia delle cellule parietali della cisti
- atipia delle cellule ad abito istioide
- atipia focale riminiscente di carcinoma papillare

Descrizione:

✓ Atipia architetturale:

- scarsa colloide, cellularità scarsa prevalentemente in microfollicoli
- cellularità moderata/elevata con microfollicoli focalmente prominenti e minima atipia nucleare

Descrizione:

✓ Atipia citologica ed architetturale

Descrizione:

✓ Atipia non altrimenti specificata

Descrizione:

✓ A cellule oncocitarie

Descrizione:

- * **Riservata a quei campioni che contengono cellule con atipie architetturali e/o citologiche che non sono sufficienti per la classificazione dei campioni stessi nelle categorie diagnostiche IV, V, VI, ma che presentano un grado di atipia più marcato di quella che può essere comunemente riscontrata nelle modificazioni benigne.**
- * **Spesso questi campioni hanno fattori che ne limitano l'interpretazione, come un difettoso allestimento, scarsamente cellulati, con eccessiva componente ematica.**
- * **Nonostante lo sforzo di definire questa categoria e di fornire criteri diagnostici specifici il suo uso varia ampiamente da patologo a patologo, portando ad una scarsa riproducibilità. La frequenza di questa diagnosi non dovrebbe superare il 7% degli agoaspirati.**

(Frequenza riportata in letteratura: 9,6%; range 3%-27,2%)

IV. NF/SNF

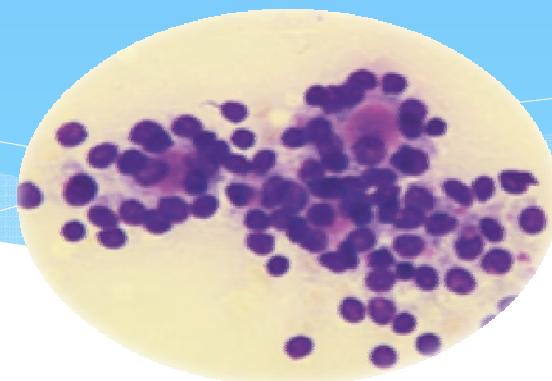
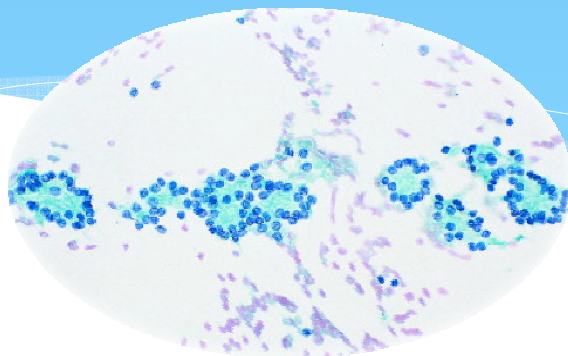
REPERTO CITOLOGICO SOSPETTO DI NEOPLASIA FOLLICOLARE O NEOPLASIA FOLLICOLARE

- ✓ Cellularità elevata con follicoli prominenti e minima atipia nucleare
- ✓ A cellule oncocitarie

Descrizione:

- * **Comprende le così dette lesioni follicolari: adenoma follicolare, NIFTP, variante follicolare del carcinoma papillare, carcinoma follicolari e che possiedono caratteristiche citomorfologiche sovrapponibili e non possono essere accuratamente differenziate tra loro solo sulla base dell'agoaspirato (ma con la dimostrazione istologica di invasione capsulare e vascolare).**
- * **In questo caso l'FNA è da considerarsi un test di screening che indirizza a consulto chirurgico i noduli a maggior probabilità di malignità.**
- * **Il goal di questa categoria è identificare i potenziali carcinomi follicolari.**

(Frequenza riportata in letteratura: 10,1%; range 1,2%-25,3%)



V. REPERTO CITOLOGICO SOSPETTO PER MALIGNITA'

REPERTO CITOLOGICO SOSPETTO PER MALIGNITA':

- ✓ Carcinoma papillare della tiroide
- ✓ Carcinoma midollare della tiroide
- ✓ Carcinoma metastatico
- ✓ Linfoma maligno

Descrizione:

- * **Sebbene le caratteristiche citologiche del carcinoma papillare, midollare e del linfoma siano ben stabilite, alcuni campioni possono essere quantitativamente o qualitativamente non ottimali per una diagnosi definitiva di malignità, oppure presentare caratteristiche citomorfologiche (in particolare nucleari) che si sovrappongono con altre condizioni patologiche tiroidee.**
- * **Una categoria diagnostica che instilli un forte sospetto di carcinoma è necessaria per preservare l'elevato valore predittivo positivo della categoria "Maligno", senza compromettere la sensibilità generale della procedura.**
- * **I campioni sospetti di neoplasia follicolare o oncocitaria devono essere esclusi da questa categoria diagnostica.**

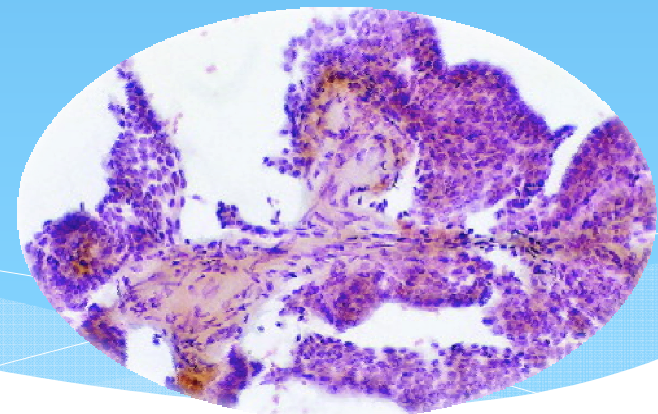
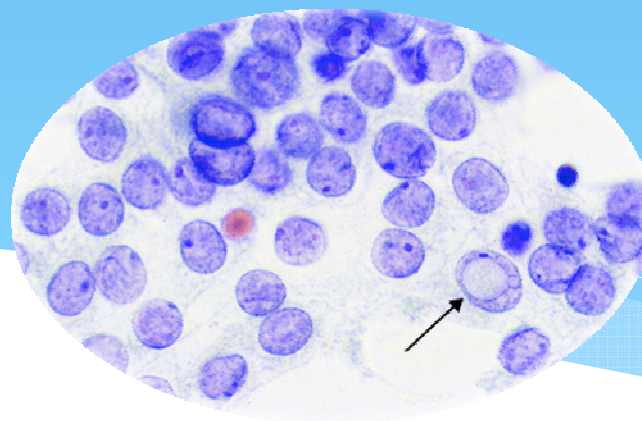
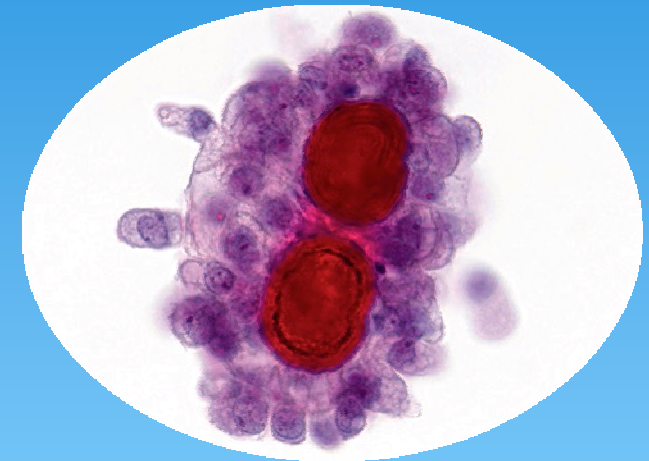
(Frequenza riportata in letteratura: 3%. Range 1.0–6.3%)

VI. REPERTO CITOLOGICO MALIGNO

REPERTO CITOLOGICO MALIGNO:

- ✓ Carcinoma papillare della tiroide
- ✓ Carcinoma poco differenziato della tiroide
- ✓ Carcinoma indifferenziato
- ✓ Carcinoma midollare della tiroide
- ✓ Carcinoma metastatico
- ✓ Carcinoma squamoso
- ✓ Carcinoma con caratteristiche miste
- ✓ Linfoma maligno

Descrizione:



(Frequenza riportata in letteratura: 5%; range, 2–16%)

Casistica FNA tiroide anno 2017

DISTRIBUZIONE DELLE FREQUENZE

CATEGORIA CITOLOGICA	n.	%
Non diagnostico	476	22,8
Benigno	1381	66,1
AUS/FLUS	147	7
FN/SFN	25	1,2
Sospetto carcinoma	18	0,9
Carcinoma	43	2
TOTALE	2090	100

CATEGORIA CITOLOGICA	Frequenze (%) riportate in letteratura
Non diagnostico	3-34
Benigno	60-70
AUS/FLUS	1-22
FN/SFN	1,2-25,3
Sospetto carcinoma	1-6,3
Carcinoma	2-16

CORRELAZIONE CITO-ISTOLOGICA

DIAGNOSI CITOLOGICA	DIAGNOSI ISTOLOGICA						
	Benigno	Adenoma	NIFTP	Carcinoma follicolare	Carcinoma papillare	Carcinoma midollare	TOT
Inadeguato	9	4	0	0	2	0	15
Benigno	15	3	0	0	5	0	23
AUS/FLUS	4	15	0	0	6	0	25
FN/SFN	5	3	1	1	1	0	11
Sospetto per malignità	0	0	0	0	16	0	16
Maligno	0	0	0	0	33	2	35
TOT	33	25	1	1	63	2	125

Rischio di neoplasia/rischio di malignità

CATEGORIA CITOLOGICA	Rischio neoplasia (%)	Rischio carcinoma (%)
Non diagnostico	1,3*	0,4*
Benigno	0,6*	0,3*
AUS/FLUS	84,0	24,0
FN/SFN	45,5	18,2
Sospetto carcinoma	100,0	100,0
Carcinoma	100,0	100,0

*calcolato sul totale delle diagnosi citologiche

Diagnostic category	Risk of malignancy (%)
Nondiagnostic or Unsatisfactory	5–10 ^b
Benign	0–3 ^c
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	~10–30 ^d
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm ^e	25–40 ^f
Suspicious for Malignancy	50–75
Malignant	97–99

Accuratezza diagnostica

PARAMETRI ACCURATEZZA [∞]	%
Sensibilità completa*	92%
Specificità completa [°]	98%
VPP carcinoma	100%
VPP sospetto	100%
VPP AUS/FLUS	24%
VPP FN/SFN	18%
VPN (benigno)	99,64%

[∞] La categoria “non diagnostico” è stata esclusa dall’elaborazione statistica.

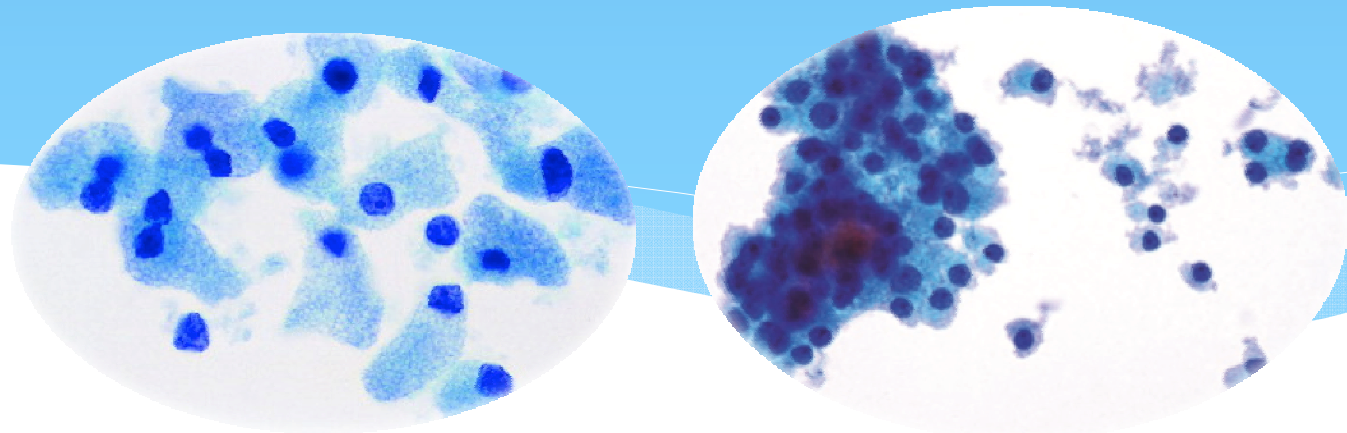
* Nel il calcolo della sensibilità completa sono contate tutte le categorie diagnostiche che comportano indicazioni ad interventi invasivi, dalla ripetizione dell’agoaspirato alla chirurgia(AUS/FLUS, FN/SFN, sospetto, maligno).

[°] Per il calcolo della specificità completa sono stati assunti come negativi veri tutti i casi benigni non sottoposti a chirurgia.

Grazie

IV. NF/SNF a cellule oncocitarie

- * La WHO considera adenoma e carcinoma oncocitario come varianti dell'adenoma e del carcinoma follicolare.
- * Nel TBSRTC le neoplasie a cellule oncocitarie vengono distinte dalle neoplasie follicolari classiche in quanto c'è una differenza morfologica sostanziale tra i due pattern citologici e sono emerse differenze genetiche molecolari tra i due tipi di neoplasie (PAX8-PPAR γ rearrangement).
- * Questa sottoclassificazione si riserva ad agoaspirati costituiti esclusivamente (o quasi) da oncociti.



TBSRTC 2010 e 2017 a confronto

Table 2. Diagnostic categories, associated risk of malignancy and clinical management in TBSRTC (modified by Ali and Cibas [8])

Diagnostic category	Cytological diagnosis	Risk of malignancy, %	Usual management	2010
I	nondiagnostic or unsatisfactory	1–4	repeat FNA with ultrasound guidance	
II	benign	0–3	clinical follow-up	
III	AUS/FLUS	5–15	repeat FNA	
IV	FNS/SFN	15–30	surgical lobectomy	
V	suspicious for malignancy	60–75	near-total thyroidectomy or surgical lobectomy	
VI	malignant	97–99	near-total thyroidectomy	

Table 1.2 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: implied risk of malignancy and recommended clinical management

Diagnostic category	Risk of malignancy (%)	Usual management ^a	2017
Nondiagnostic or Unsatisfactory	5–10 ^b	Repeat FNA with ultrasound guidance	
Benign	0–3 ^c	Clinical and sonographic follow-up	
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	~10–30 ^d	Repeat FNA, molecular testing, or lobectomy	
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm ^e	25–40 ^f	Molecular testing, lobectomy	
Suspicious for Malignancy	50–75	Near-total thyroidectomy or lobectomy ^{g,h}	
Malignant	97–99	Near-total thyroidectomy or lobectomy ^h	