

## Nodulo follicolare indeterminato della tiroide: è possibile valutare preoperatoriamente il rischio di malignità?

C.P. LOMBARDI<sup>1</sup>, M. RAFFAELLI<sup>1</sup>, C. DE CREA<sup>1</sup>, L. ORAGANO<sup>1</sup>, G. D'AMATO<sup>1</sup>, E.D. ROSSI<sup>2</sup>,  
G. FADDA<sup>2</sup>, R. BELLANTONE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Semeiotica Chirurgica, U.O. di Chirurgia Endocrina, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico "A. Gemelli", Roma

<sup>2</sup> Istituto di Anatomia Patologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico "A. Gemelli", Roma

**SUMMARY:** Indeterminate follicular nodule of the thyroid: it is possible to preoperatively predict the risk of malignancy?

C.P. LOMBARDI, M. RAFFAELLI, C. DE CREA, L. ORAGANO, G. D'AMATO, E.D. ROSSI, G. FADDA, R. BELLANTONE

**Aim:** Despite fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is the cornerstone of assessment of thyroid nodules, when cytology suggests a follicular neoplasm (FN) only histology can differentiate between benign and malignant lesions. Aim of this study was to evaluate factors predictive of malignancy in cytologically indeterminate FN.

**Methods:** All the patients who underwent FNAB between December 2007 and November 2008 were considered. Among them, those with a cytology of FN (Thy3, British Thyroid Association) and with an histological control were included. Age, sex, ultrasound characteristics, nodules size, thyroid disease, HBME-1 and Galectin-3 immunocytochemical stains and histology were registered.

**Results:** Among 1585 FNAB, 261 (16.5%) had a cytology of FN and 195 had an histological control: 146 benign and 49 differentiated thyroid carcinoma (DTC) (43 follicular variant of papillary carcinoma and 6 follicular carcinoma). The malignancy rate in case of single nodules was significantly higher than in multinodular goiter (30/63 Vs 19/132) ( $P<0.001$ ). Positive immunostaining for both HBME-1 and Galectin-3 was observed in 58 cases, negative for both in 137. The malignancy rate was significantly higher in HBME-1 and Galectin-3 positive nodules (42/49 Vs 16/146) ( $P<0.001$ ). The risk of malignancy was 1:4 for the entire series, but it increased to 1:2.1 (47.6%) for single nodules and 1:1.4 (72.4%) for HBME-1/galectin-3 positive nodules.

**Conclusions:** One in four patients with FN has a DTC. Thyroidectomy is mandatory in all the patients with single and/or HBME-1/galectin-3 positive nodules, because of the increased risk of malignancy, and suitable in all the other cases.

**KEY WORDS:** thyroid nodule, cytology, biopsy fine-needle.

Corrispondenza Autore:  
Dott. Marco Raffaelli  
Istituto di Semeiotica Chirurgica  
U.O. di Chirurgia Endocrina  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Policlinico A. Gemelli  
L.go A. Gemelli 8 - 00168 Roma  
E-mail: marcoraffaelli@rm.unicatt.it

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

### Scopo

L'esame citologico su agoaspirato tiroideo rappresenta uno degli esami di prima scelta nella valutazione diagnostica della patologia nodulare della tiroide. Esso consente di definire la natura delle lesioni tiroidee in oltre il 70% dei pazienti ed è in grado di guidare in maniera appropriata la strategia terapeutica, soprattutto in relazione all'indicazione chirurgica, in oltre il 90% dei pazienti (1, 2). Sin dalla sua introduzione, la citologia tiroidea ha condotto ad una riduzione del numero dei pazienti indirizzati all'intervento chirurgico e, consensualmente, ad un aumento del tasso di tumori maligni della tiroide tra i casi operati (3-4).

Tuttavia, nonostante i criteri citologici della diagnosi differenziale tra lesioni tiroidee benigne e maligne siano ben stabiliti ad affidabili, l'accuratezza diagnostica dell'agoaspirato tiroideo diminuisce nel caso dei noduli follicolari/indeterminati (5-8). La natura di queste lesioni infatti, può essere stabilita solo attraverso la valutazione istologica dell'eventuale presenza di infiltrazione capsulare e/o vascolare (7).

Scopo di questo studio è stato valutare quali sono i fattori predittivi di malignità nelle lesioni tiroidee con citologia di nodulo follicolare indeterminata.

### Metodi

Sono stati considerati tutti i pazienti sottoposti ad agoaspirato tiroideo con esame citologico di nodulo follicolare (Thy3 secondo la classificazione della British Thyroid Association) tra il Dicembre 2007 ed il Novembre 2008. Di questi, sono stati inclusi nello studio solo i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, per i quali era disponibile il controllo istologico. Sono stati valutati i seguenti parametri: età, sesso, caratteristiche ecografiche (ecogenicità, ecostruttura, margini,

microcalcificazioni, pattern vascolare), dimensione dei noduli, tipo di patologia tiroidea (noduli singoli versus gozzo multinodulare), positività immunoistochimica per HBME-1 e Galectina-3 ed esame istologico definitivo.

## Risultati

Nel periodo considerato sono stati effettuati 1585 agoaspirati di noduli tiroidei, di cui 261 (16.5%) con diagnosi citologica di nodulo follicolare (Thy3). Centonovantacinque pazienti con diagnosi di nodulo follicolare sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di tiroidectomia: 152 femmine e 43 maschi con un'età media di  $48.7 \pm 13.2$  anni (range 20-77). L'esame istologico definitivo ha documentato 146 lesioni benigne e 49 carcinomi differenziati della tiroide (CDT) (43 varianti follicolari di carcinoma papillifero e 6 carcinomi follicolari).

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra le lesioni tiroidee benigne e quelle maligne per quanto riguarda l'età ed il sesso dei pazienti, le dimensioni e le caratteristiche ecografiche dei noduli.

L'incidenza di CDT è stata significativamente più elevata nel caso di noduli tiroidei singoli rispetto alla patologia tiroidea multinodulare (rispettivamente 30/63 e 19/132) ( $P < 0.001$ ). HBME-1 e Galectina-3 sono risultati entrambi positivi in 58 casi e negativi in 137 casi. L'incidenza di CDT è stata significativamente più elevata in noduli HBME-1 e Galectina-3 positivi (42/49) rispetto a quelli negativi (16/146) ( $P < 0.001$ ). Il rischio complessivo di malignità è stato di 1:4 per l'intera serie di pazienti, ed è aumentato a 1:2.1 (47.6%) nel caso di noduli singoli e fino a 1:1.4 (72.4%) per noduli con positività di HBME-1/Galectina-3.

## Discussione e conclusioni

L'elevata prevalenza dei noduli tiroidei nella popolazione adulta è un reperto comune nella pratica clinica; tuttavia solo una piccola percentuale di questi noduli sono maligni (3, 7). La citologia su agoaspirato consente nella maggior parte dei casi una corretta dia-

gnosi dei noduli sospetti e/o maligni che devono essere indirizzati all'intervento chirurgico (1-3). Tuttavia, la valutazione diagnostica ed il trattamento dei pazienti con nodulo follicolare/indeterminato rimane controversa. L'identificazione di fattori predittivi di malignità potrebbe migliorare il trattamento di questi pazienti.

Nella nostra esperienza, il 25% dei noduli tiroidei con diagnosi citologica di proliferazione follicolare sono CDT all'esame istologico definitivo. Inoltre, i risultati del nostro studio dimostrano che il significativo aumento del rischio di malignità nel caso di noduli tiroidei singoli e/o positivi per HBME-1 e Galectina-3 rende obbligatoria l'indicazione chirurgica in questi casi.

Questo lavoro è basato su uno studio già accettato come poster al 43° World Congress of Surgery dell'International Society of Surgery ISS/SIC, 6-10 settembre 2009, Adelaide, Australia.

## Bibliografia

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16: 109-142.
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
3. Banks ND, Kowalski J, Tsai HL, Somervell H, Tufano R, Dackiw APB et al. A diagnostic predictor model for indeterminate or suspicious thyroid FNA samples. *Thyroid* 2008;18: 933-941.
4. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1997;22:929-939.
5. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26:41-44.
6. Alexander EK. Approach to the patient with a cytologically indeterminate thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4175-4182.
7. Rossi ED, Raffaelli M, Minimo C, Mule A, Lombardi CP, Vecchio FM et al. Immunocytochemical evaluation of thyroid neoplasm on thin-layer smears from fine-needle aspiration biopsies. *Cancer* 2005;25:87-95.
8. Mulcahy MM, Cohen JI, Anderson PE, Ditamasso J, Schmidt W. Relative accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in the diagnosis of well-differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope* 1998;104:494-496.