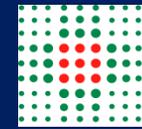




Università
degli Studi
di Ferrara



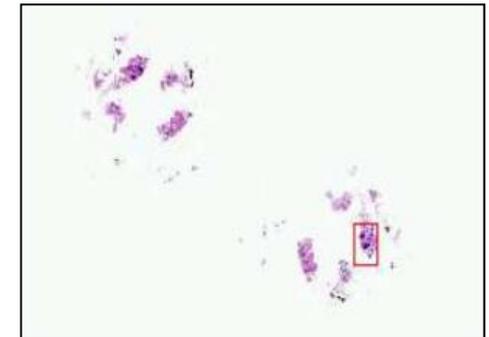
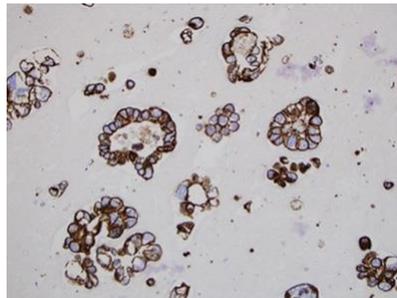
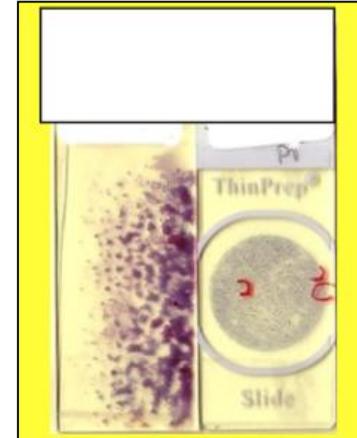
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

CITOLOGIA E ISTOLOGIA

Dott.ssa Ilaria Bagni; Dott.ssa Carolina Buriani
UO Anatomia Patologica
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
Direttore: Prof. G. Lanza

ALLESTIMENTO AGOASPIRATI DI TIROIDE

- I campioni di citologia tiroidea pervengono al laboratorio della UO Anatomia Patologica già strisciati ed asciugati all'aria. I vetrini vengono colorati con la colorazione di May-Grumwald-Giemsa.
- In sede di agoaspirazione parte del materiale viene raccolto in provette precaricate di soluzione conservante. Il materiale risulta disponibile per allestimento di un preparato in fase liquida (ThinPrep®) e se necessario di un citoincluso (Cellient®).



The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

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

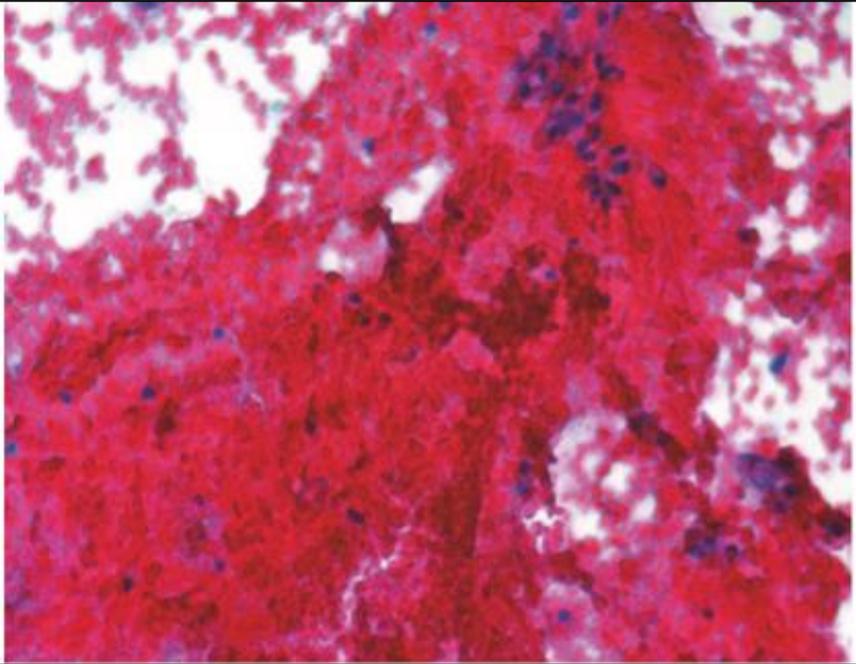
*In uso presso Anatomia Patologica
di Ferrara dal 1 gennaio 2010*

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.
- L'adeguatezza dipende sia dalla quantità che dalla qualità delle cellule e della colloide. L'allestimento dei preparati deve essere tecnicamente soddisfacente.
- Solidi criteri di adeguatezza, correttamente applicati, assicurano un basso tasso di falsi negativi (per il TBSRTC <3%) .

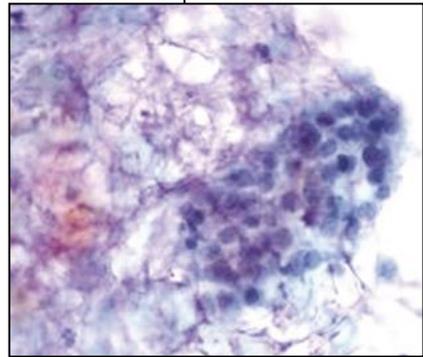
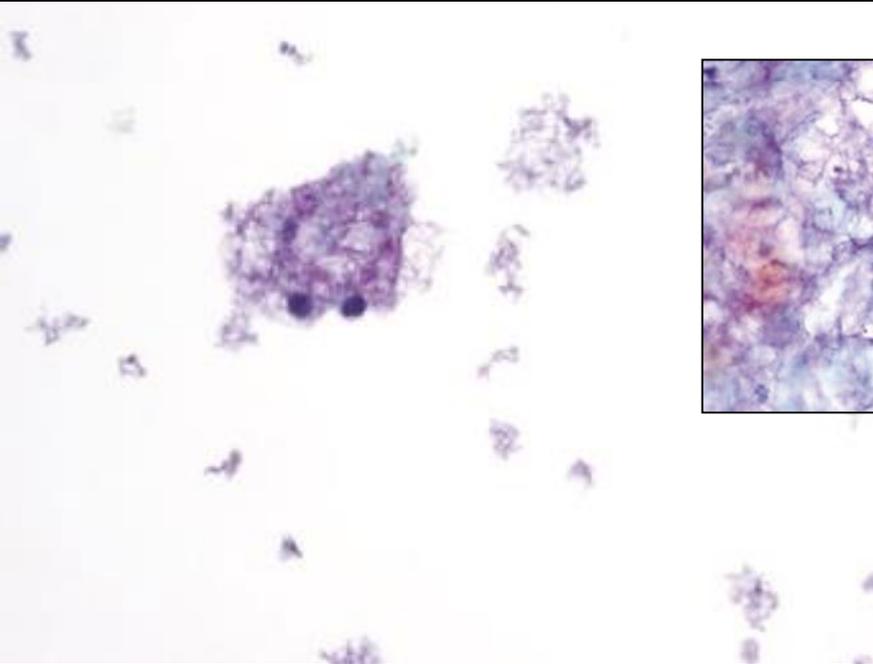


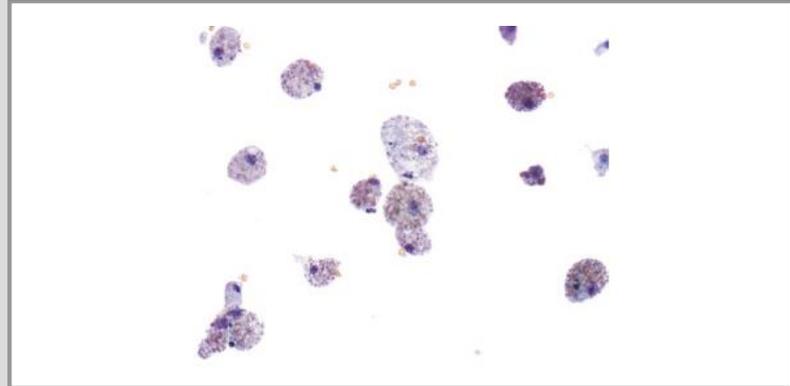
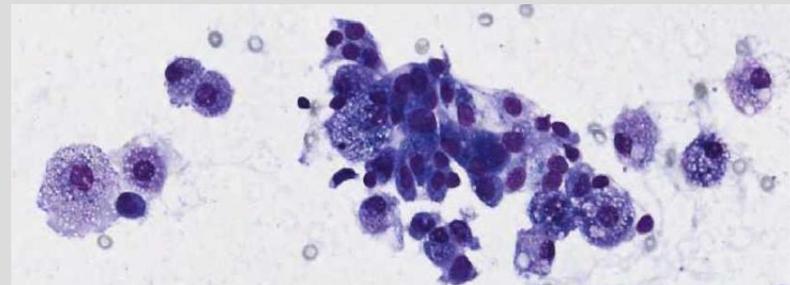
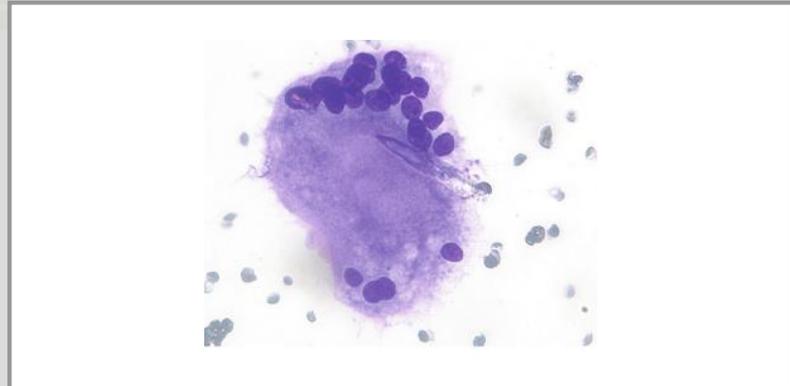
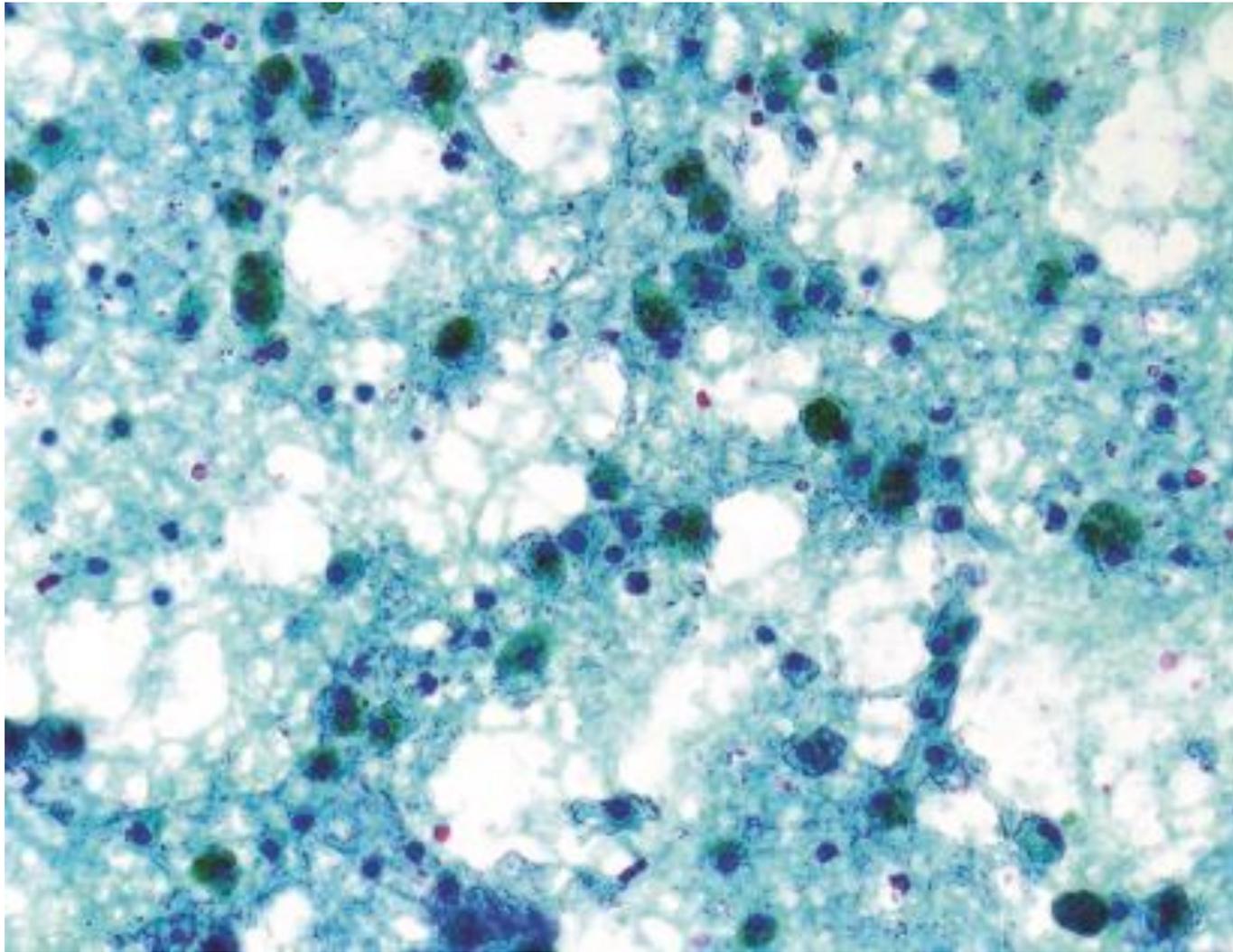
REPERTO CITOLOGICO INSUFFICIENTE PER LA DIAGNOSI

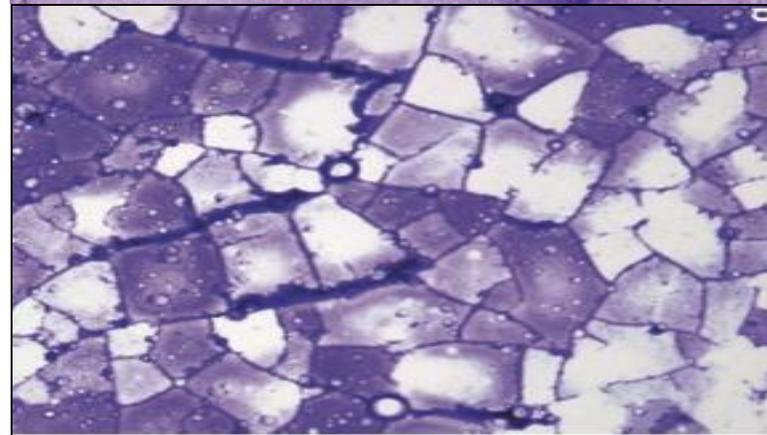
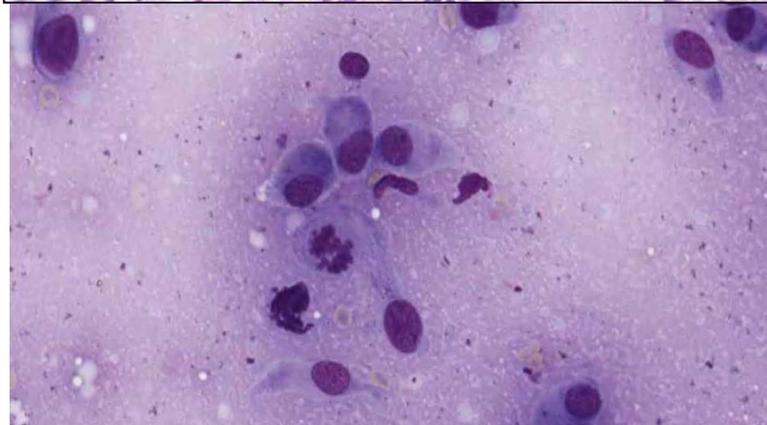
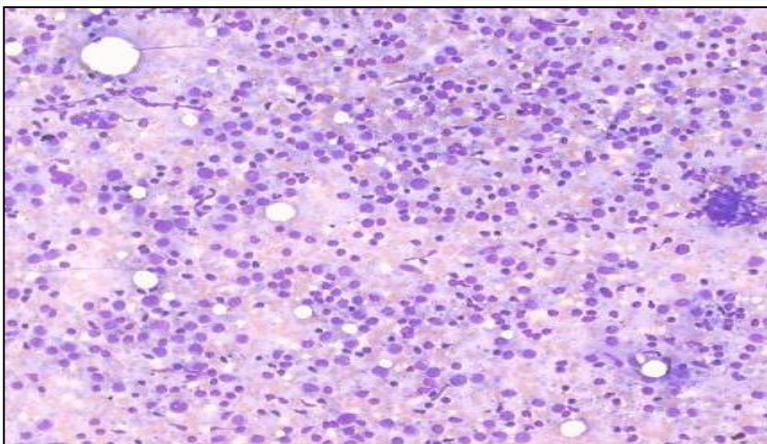
- ✓ Campione acellulare-paucicellulare (< 6 aggregati di tireociti)
- ✓ Cistico (campione costituito esclusivamente da macrofagi).
- ✓ Altri (sangue oscurante, artefatti tecnici, ecc.).

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

- 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).

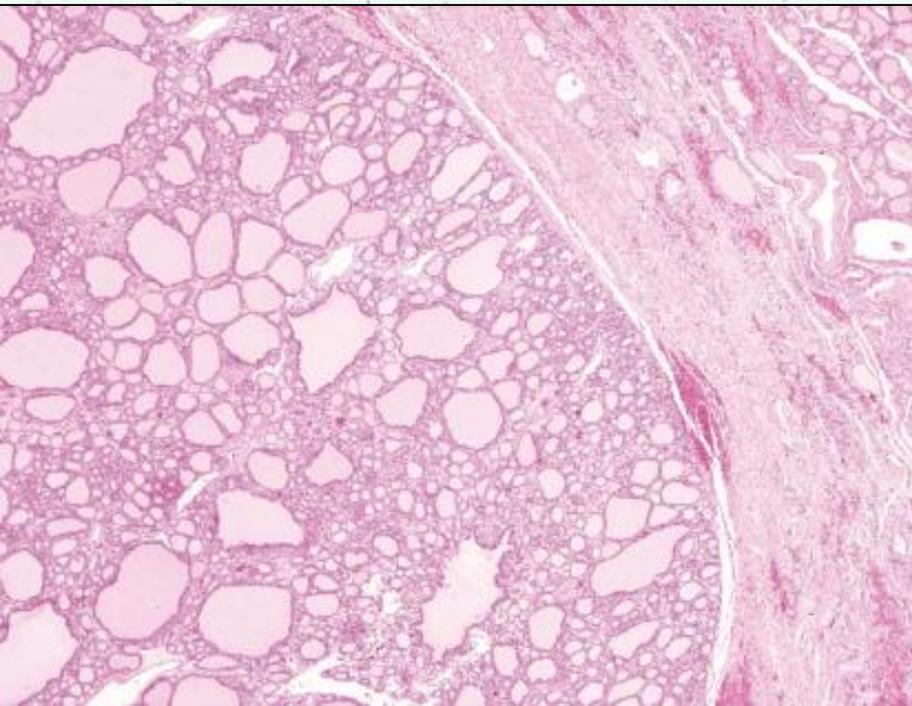
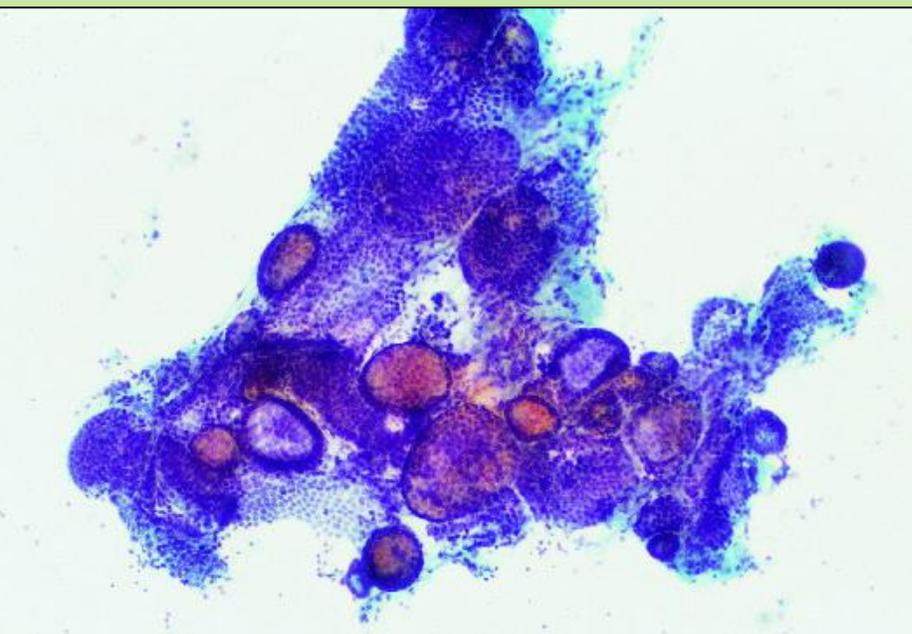






I. REPERTO CITOLOGICO INSUFFICIENTE PER LA DIAGNOSI

- 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).



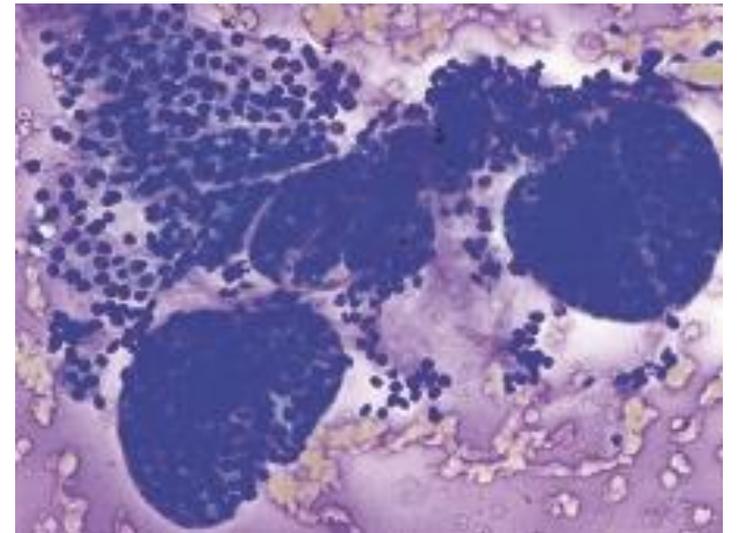
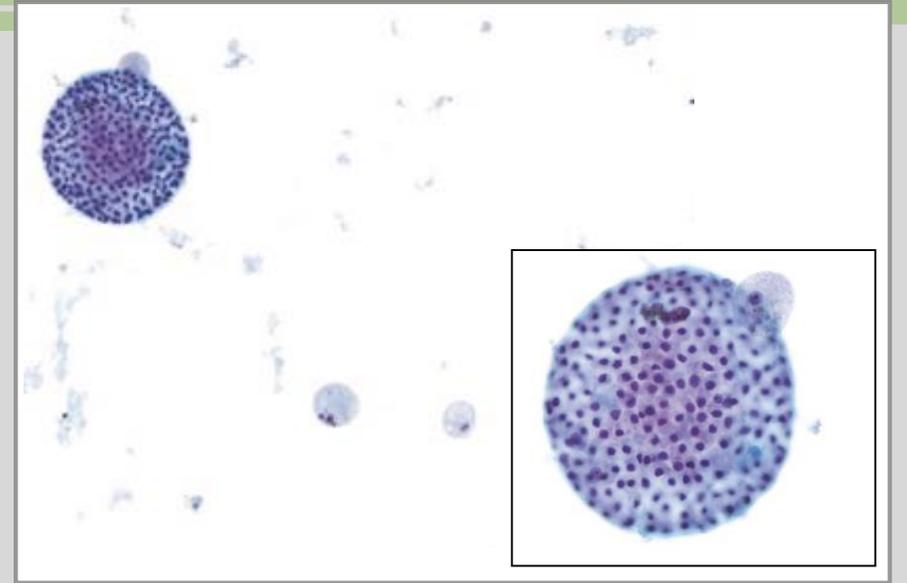
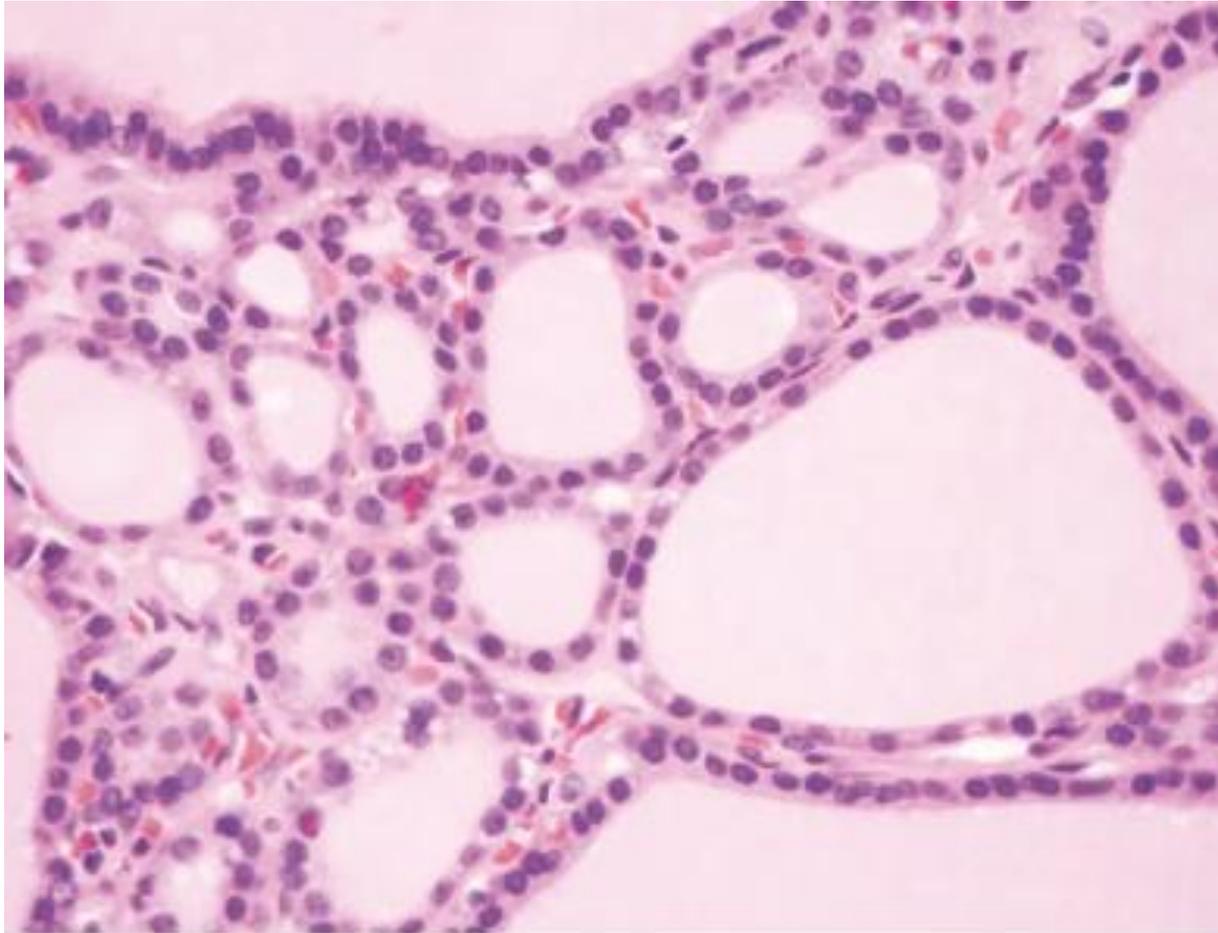
II. REPERTO CITOLOGICO BENIGNO

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.

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

Macrofollicoli in gozzo multinodulare



III. ATIPIA DI SIGNIFICATO INDETERMINATO O LESIONE FOLLICOLARE DI SIGNIFICATO INDETERMINATO (AUS/FLUS)

- ✓ Atipia citologica:
 - atipia citologica focale
 - atipia citologica diffusa lieve
 - atipia citologica focale reminiscente di carcinoma papillare in contesto benigno
 - atipia delle cellule parietali della cisti
 - atipia delle cellule ad abito istiocitoide
- ✓ Atipia architetturale:
 - scarsa colloide, cellularità scarsa prevalentemente in microfollicoli
 - cellularità elevata, microfollicoli focalmente prominenti
- ✓ A cellule oncocitarie
- ✓ Atipia citologica ed architetturale
- ✓ Atipia non altrimenti specificata

- Riservata a quei campioni che contengono cellule con atipie architetturali e/o citologiche non sufficienti per la classificazione 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%)

RATE OF MALIGNANCY AND FINAL OUTCOME IN INDETERMINATE THYROID LESIONS CLASSIFIED AS BETHESDA CATEGORY III (AUS/FLUS): A RETROSPECTIVE STUDY

Histological correlation

- Of the 104 patients who had direct surgery after the first AUS/FLUS diagnosis, **56** (53,9%) cases were **malignant** and 48 (46,1%) were benign.
- The results of the repeat FNA are: 121 (47,4%) benign, 81 (31,8%) AUS/FLUS, 8 (3,2%) FN/SFN, 1 (0,4%) malignant and 44 (17,2%) non diagnostic.
- 28/255 (11%) patients underwent surgery after repeating FNA.
- 50/54 patients with an histological diagnosis of papillary carcinoma/papillary microcarcinoma had molecular testing for BRAF V600E mutations: 62% were BRAF+.

B
e
n
i
g

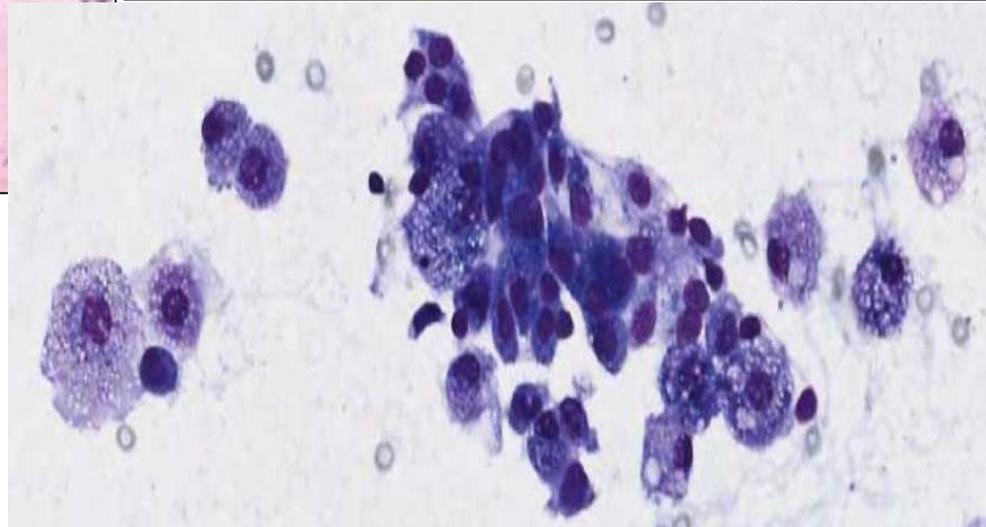
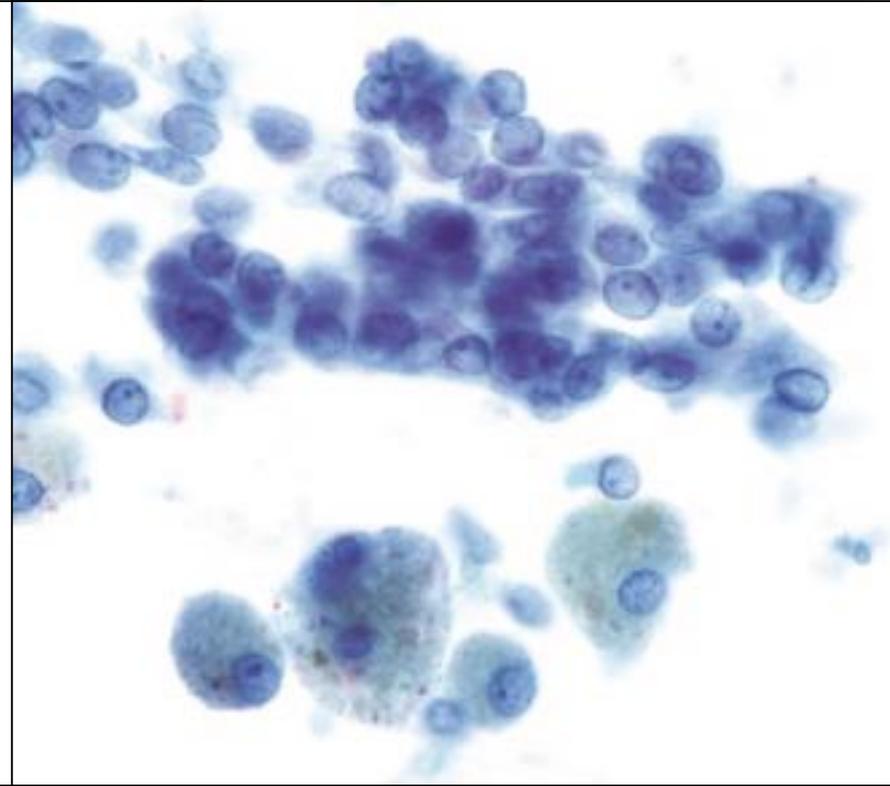
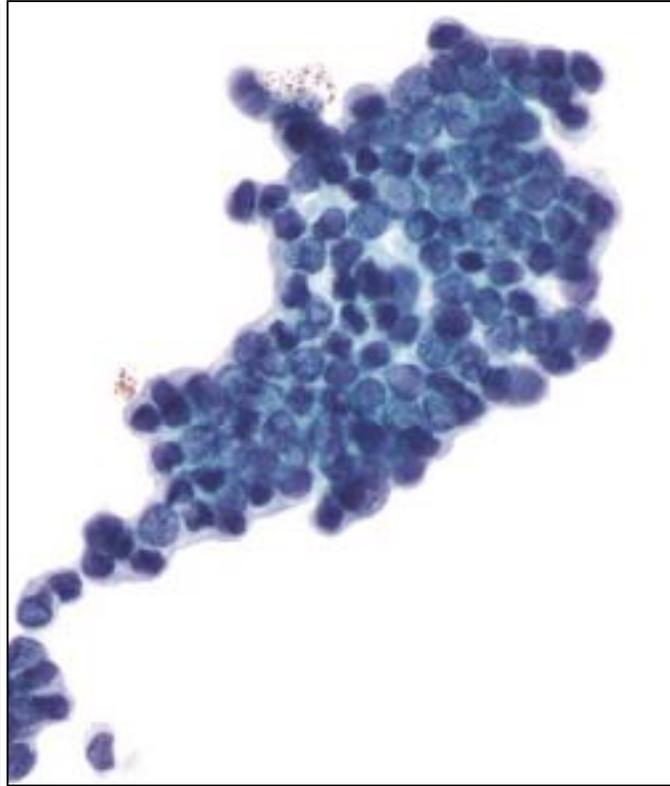
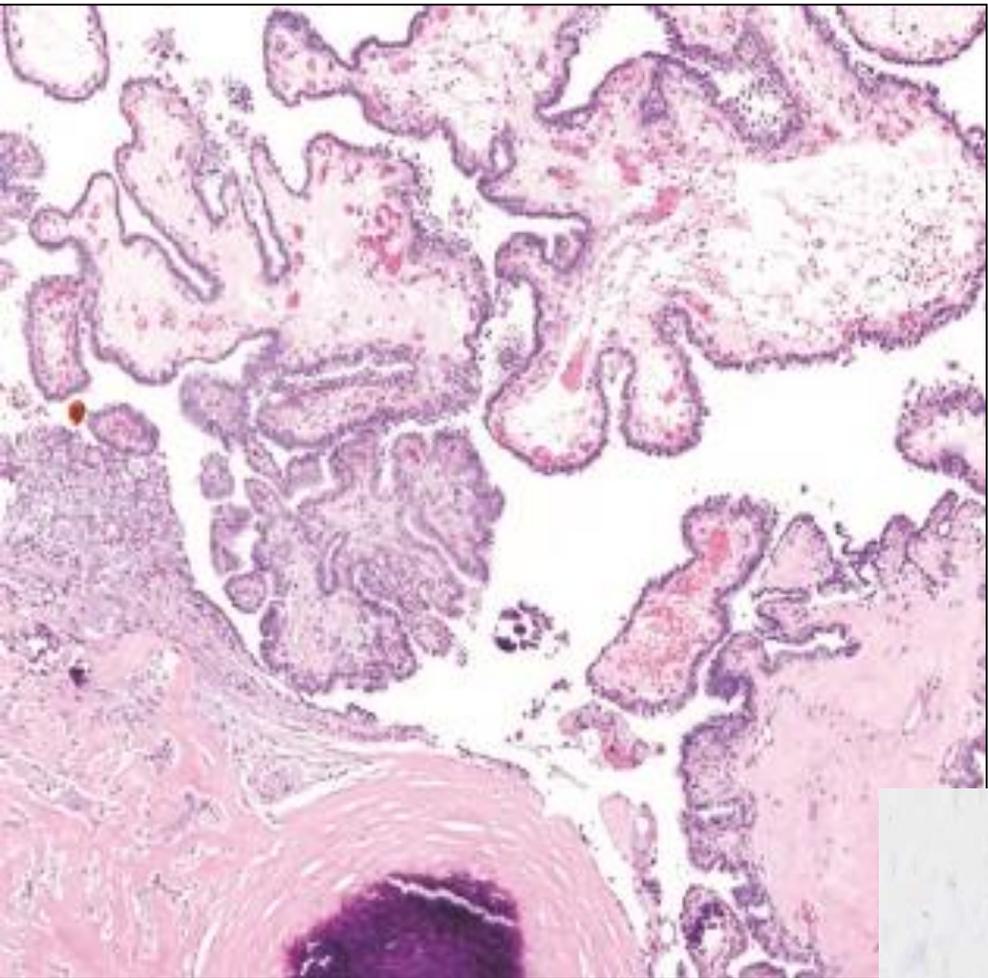
M
a
l
i
g
n
a
n
t

Follow-up histology	Direct surgery cohort	Repeat FNA cohort						Tot
		Non diagnostic	Benign	AUS/FLUS	FN/SFN	SM	M	
Nodular hyperplasia	24	1		9				34
Hashimoto thyroiditis	1							1
Follicular adenoma	19	1		11	1			32
Hürthle cell adenoma	3				2			5
NIFTP	1							1
Papillary microcarcinoma	7			1				8
Papillary carcinoma	35			1			1	37
Follicular variant of papillary carcinoma	9							9
Follicular carcinoma	2							2
Medullary carcinoma	2							2
Metastatic adenocarcinoma	1							1
Total	104	2	0	22	3	0	1	132

73

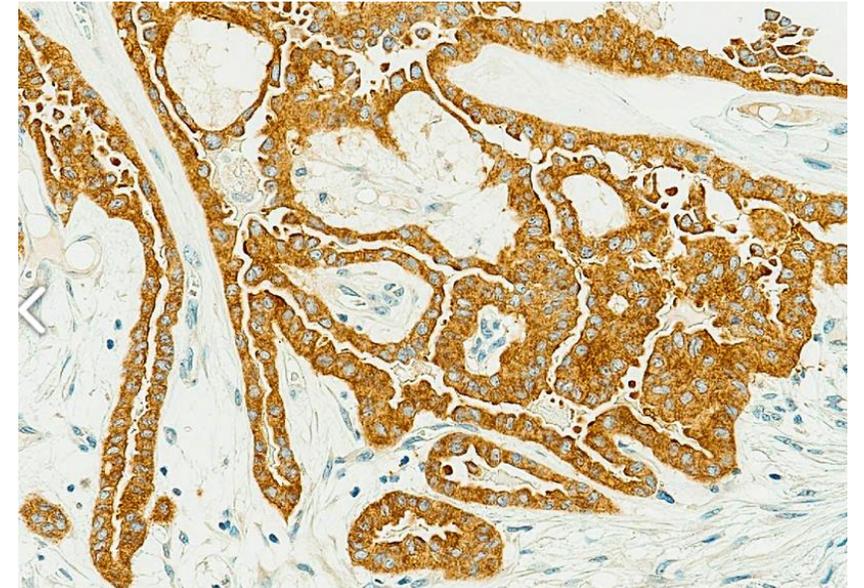
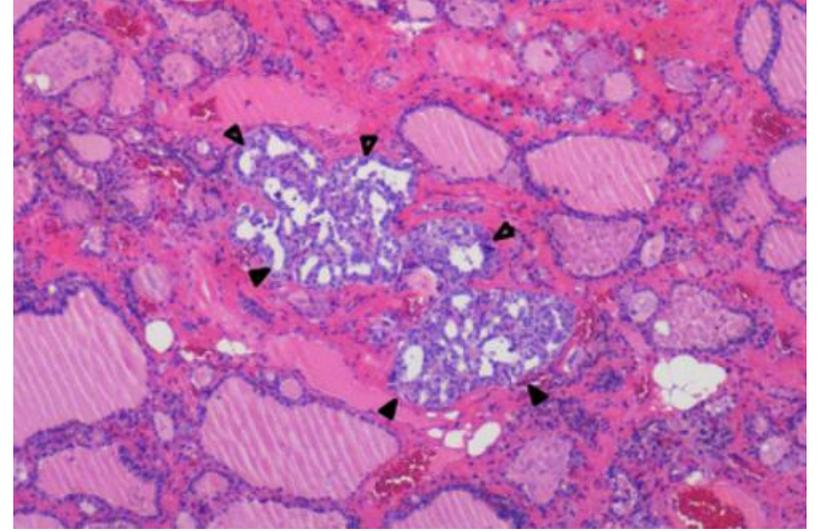
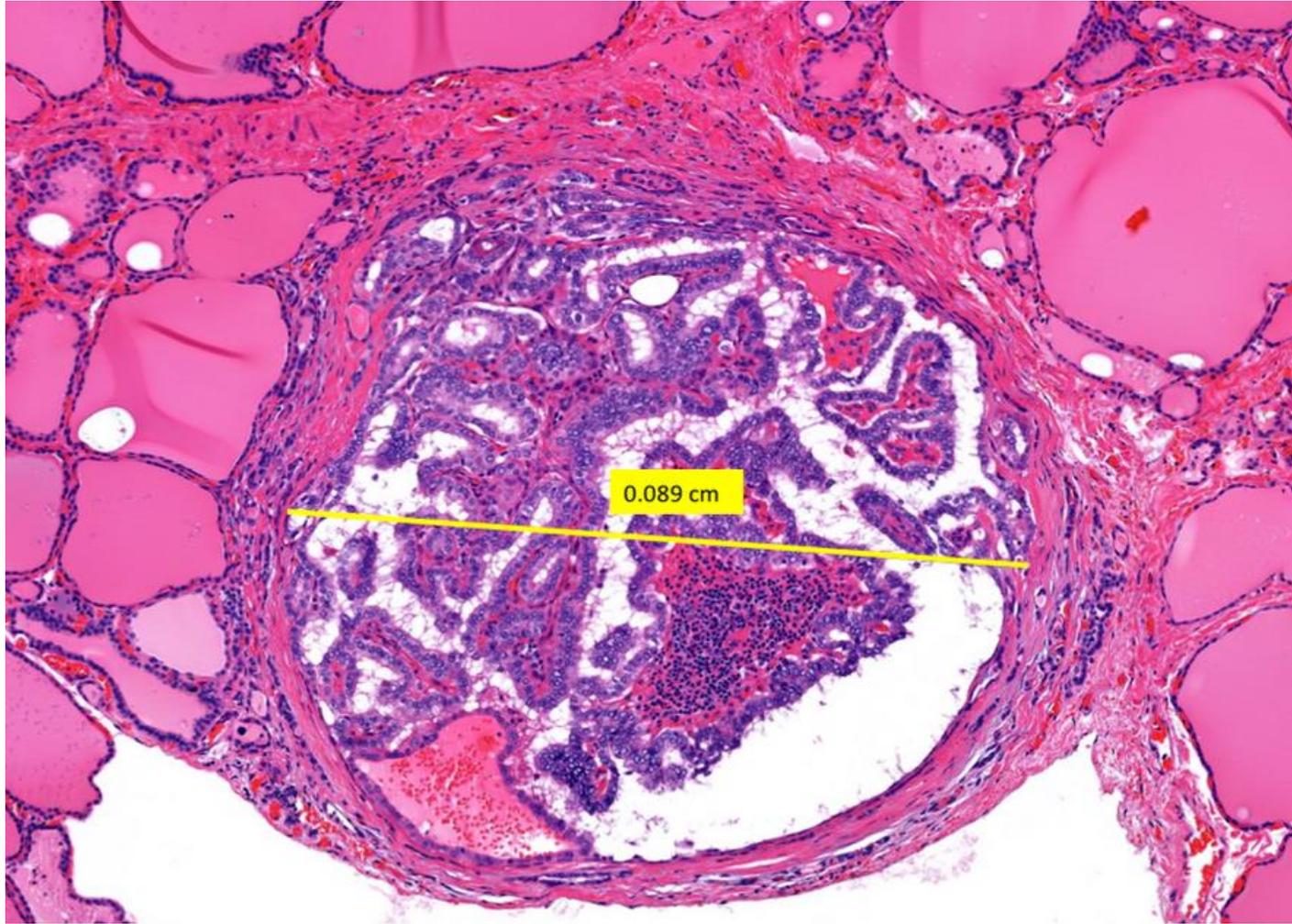
59

The **AUS/FLUS** diagnostic rate was 7%, VPP 44.6



Carcinoma papillare intracistico

atipia citologica focale reminiscenze
di carcinoma papillare
in contesto benigno



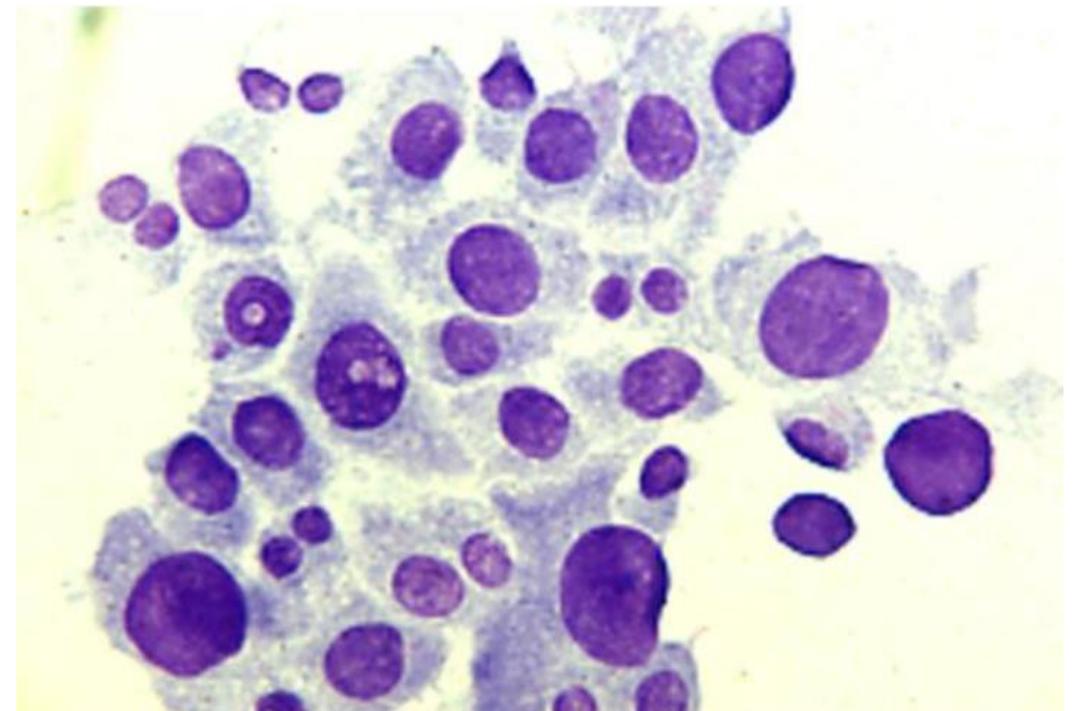
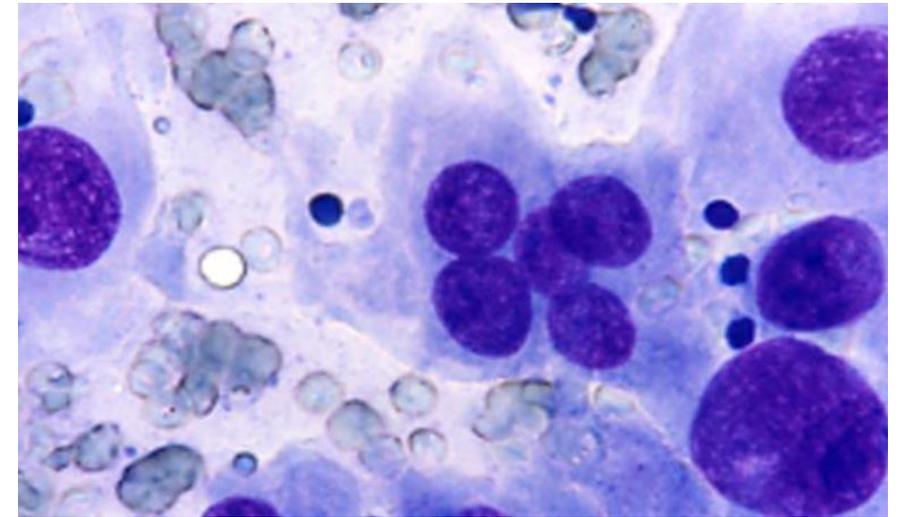
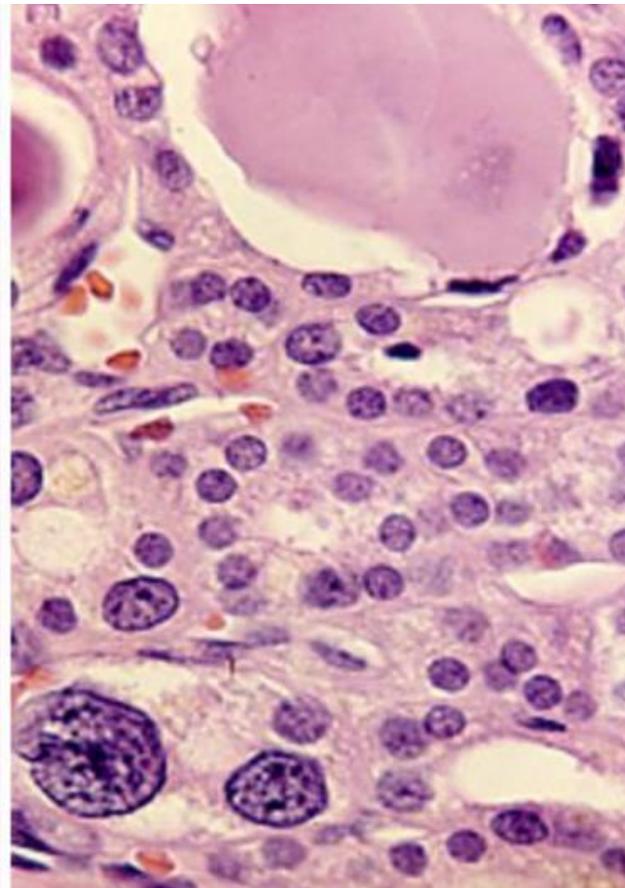
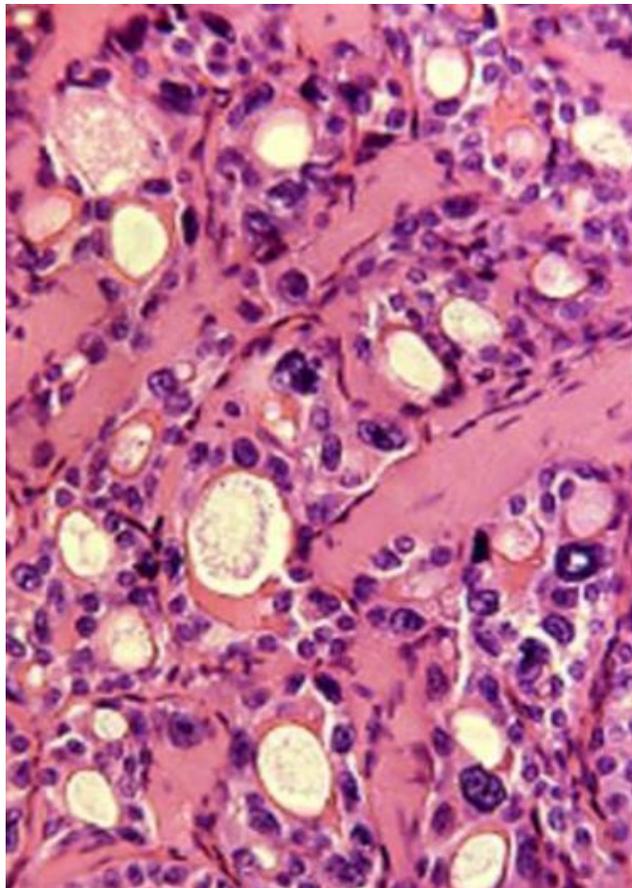
Microcarcinoma Papillare (<1 cm)

Atipie Benigne (atipia citologica focale)

Adenoma Simplastico

Gozzo disormonogenetico

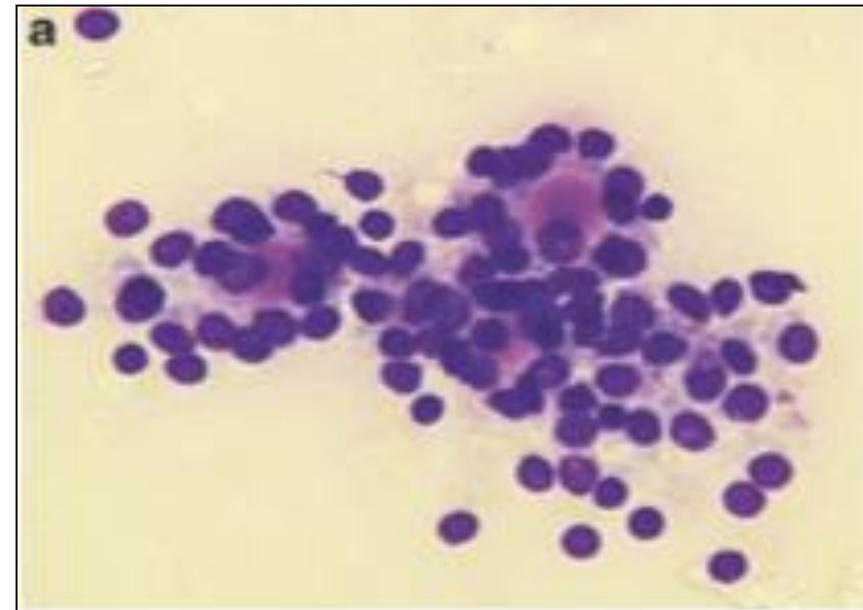
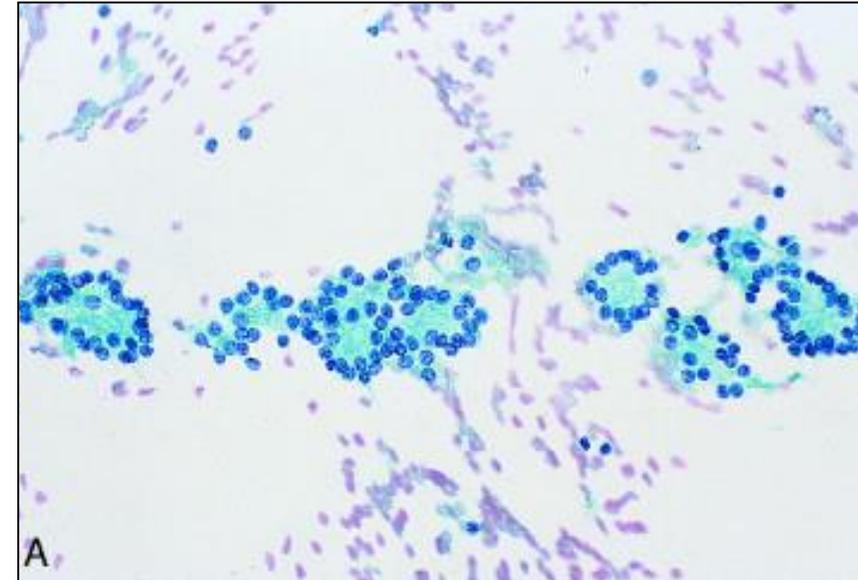
Atipie latrogene (Iodio)

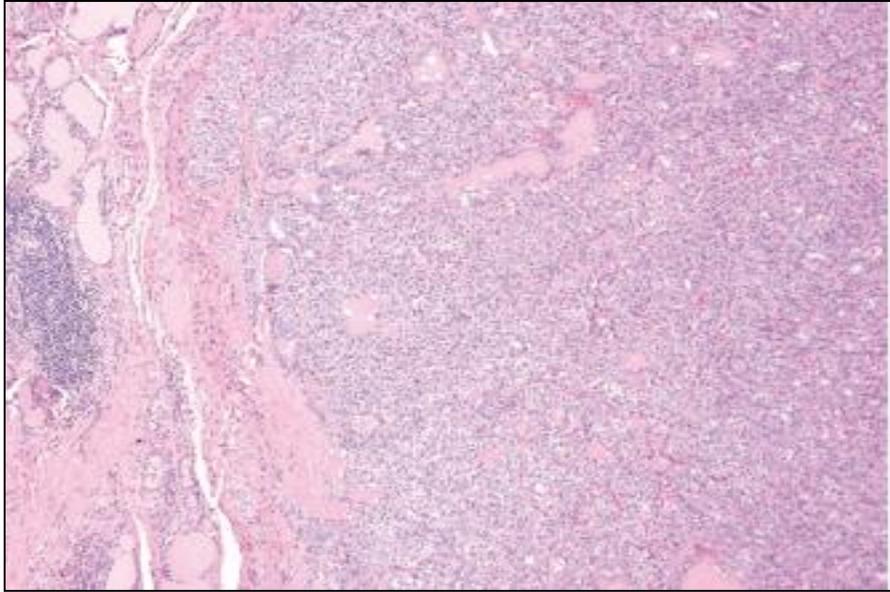


IV. REPERTO CITOLOGICO SOSPETTO DI NEOPLASIA FOLLICOLARE O NEOPLASIA FOLLICOLARE (NF/SNF)

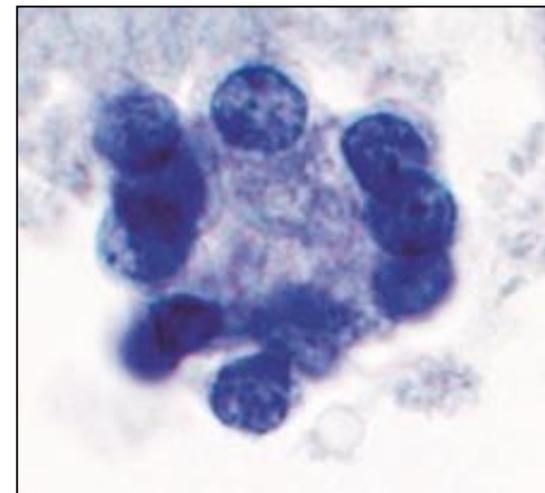
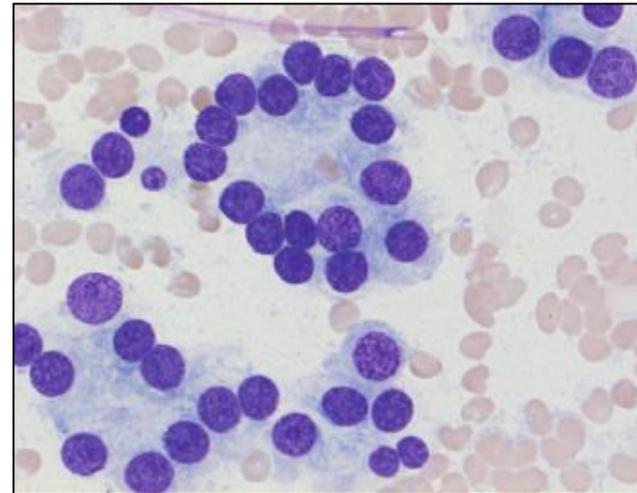
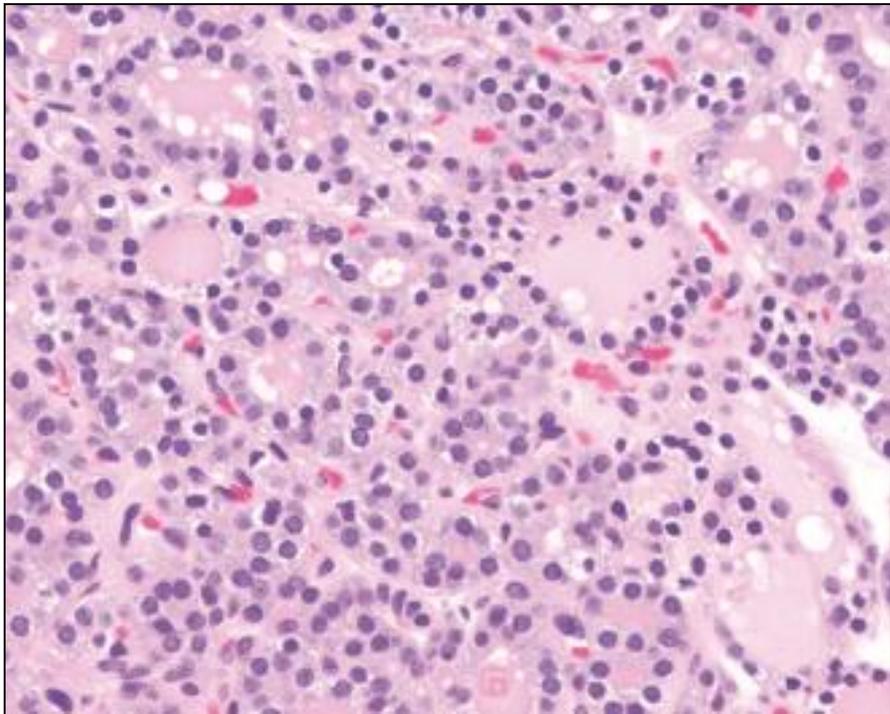
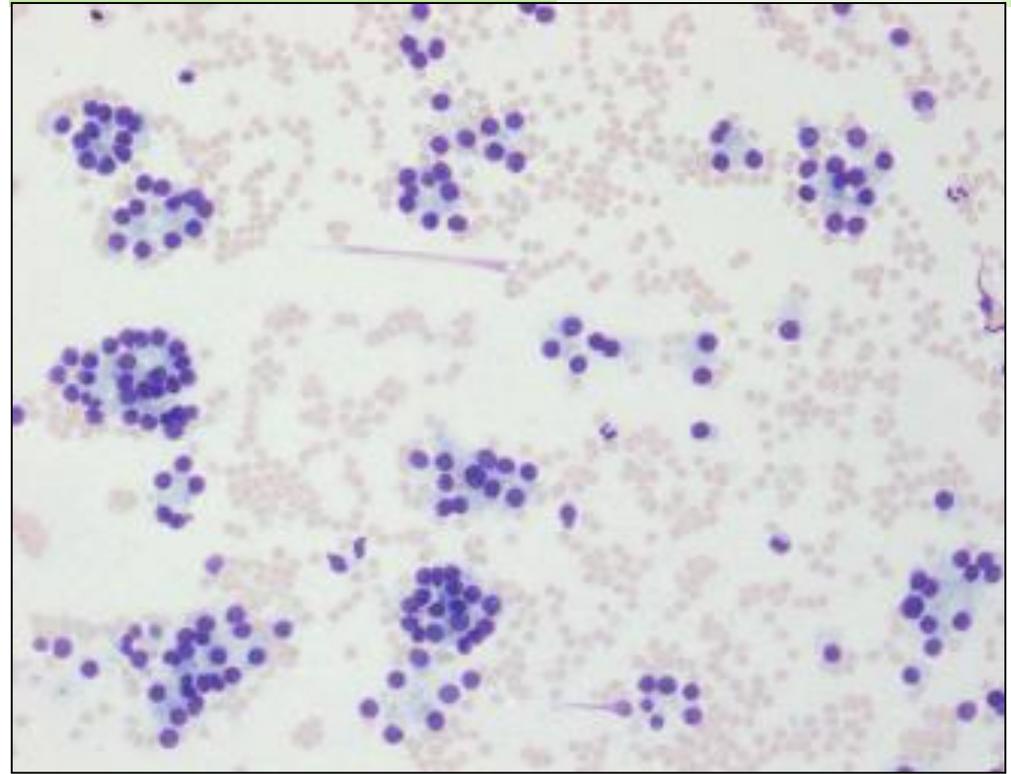
- Comprende le lesioni follicolari: adenoma follicolare, NIFTP, variante follicolare del carcinoma papillare, carcinoma follicolari e che possiedono caratteristiche citomorfologiche sovrapponibili e non possono essere accuratamente differenziate tra loro solo sulla base dell'agoaspirato (ma con la dimostrazione 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%)

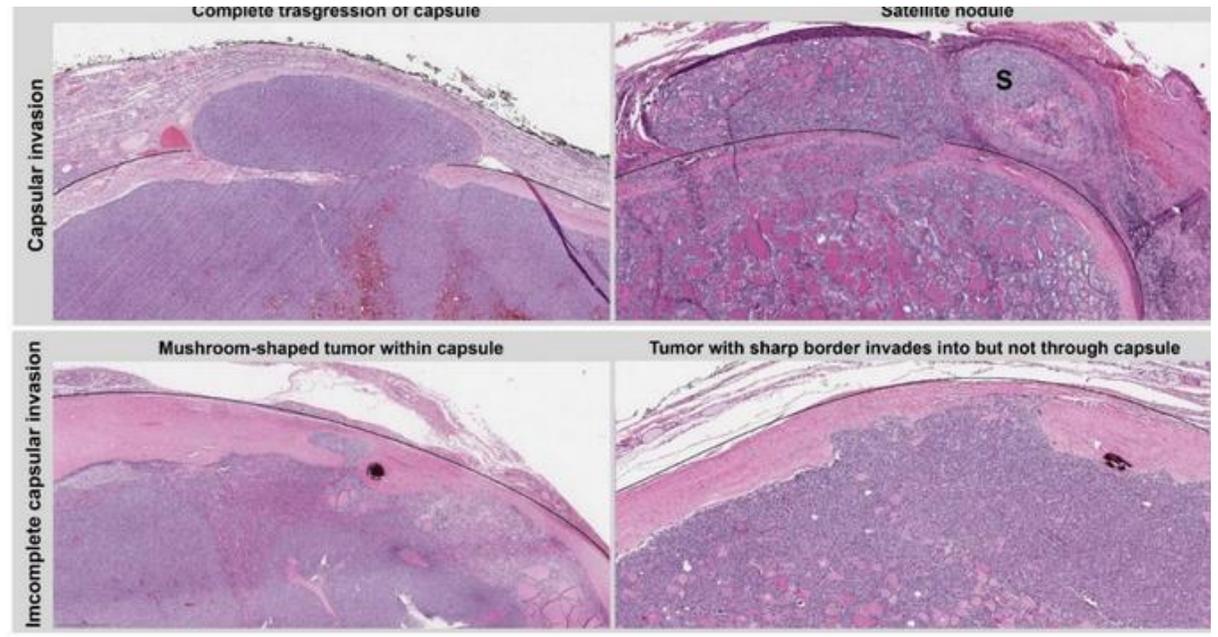
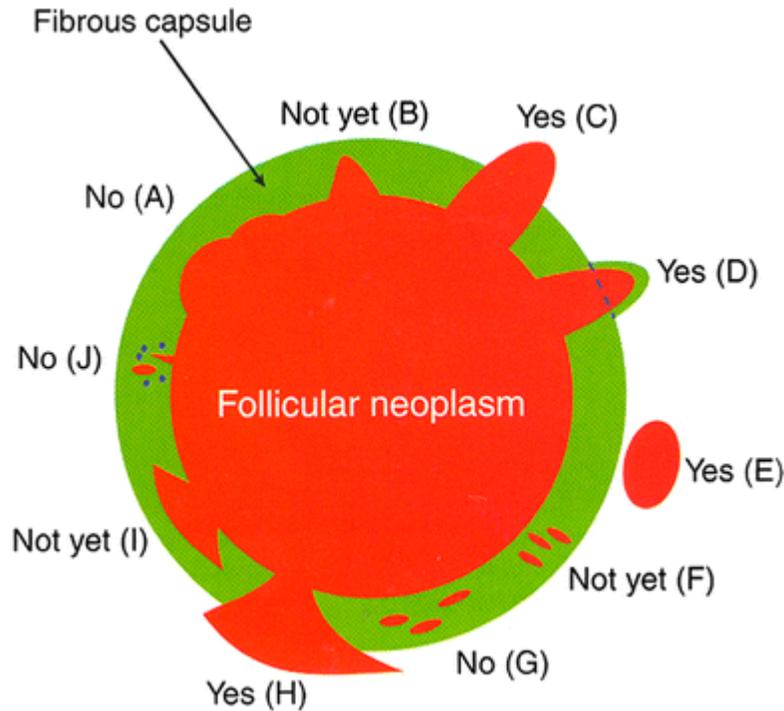




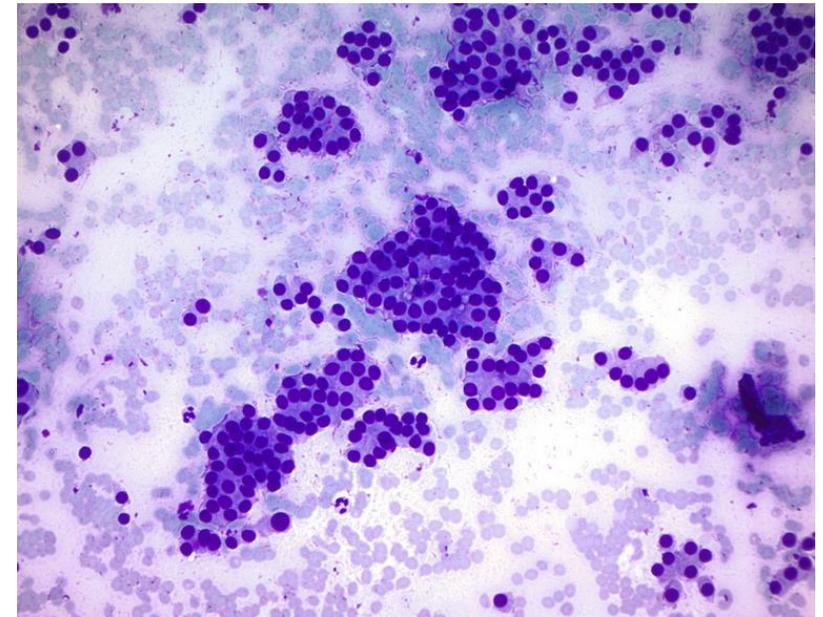
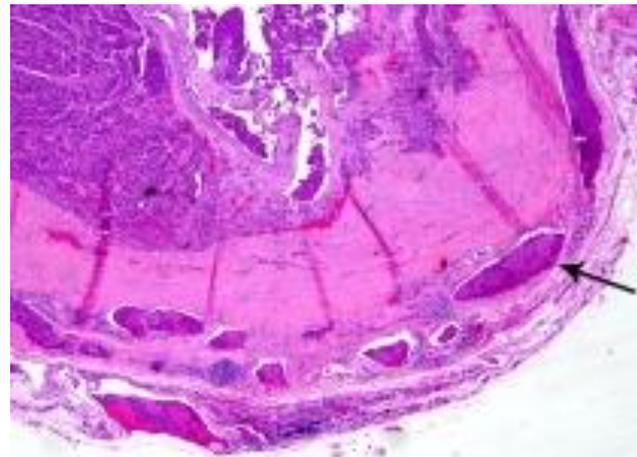
Adenoma follicolare



Carcinoma Follicolare

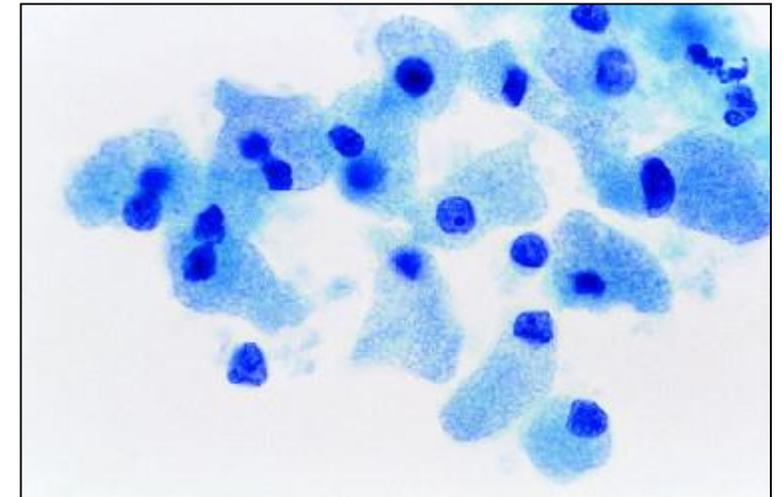
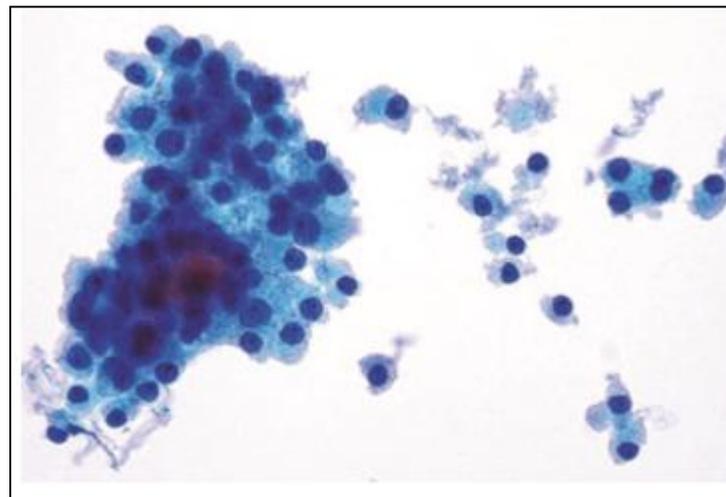
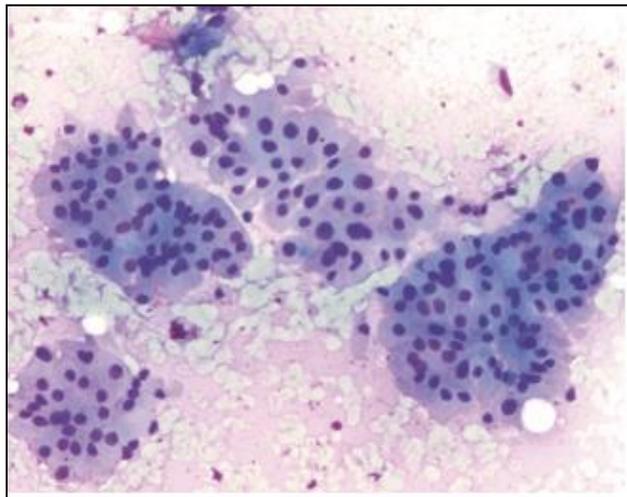
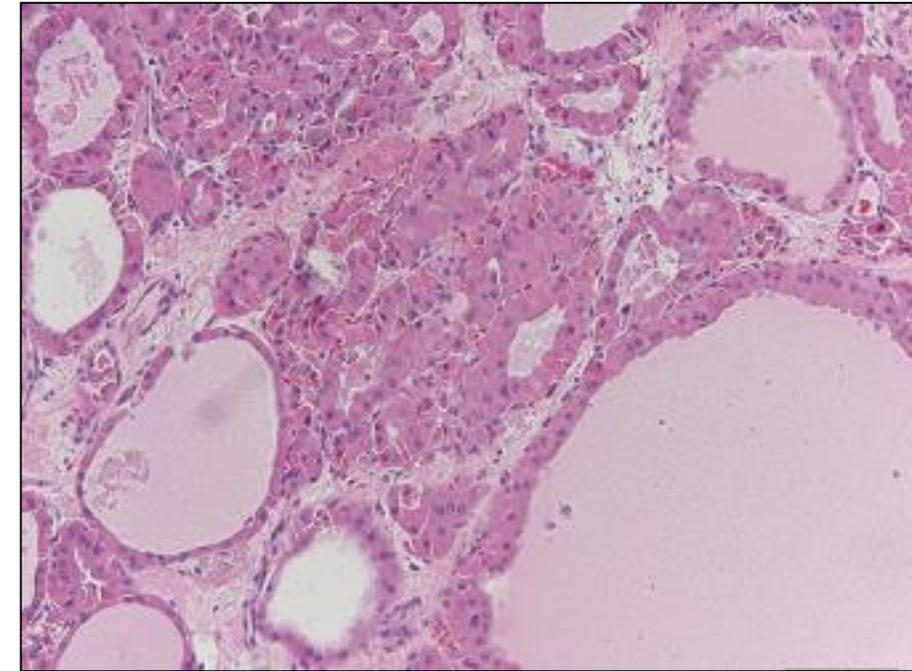


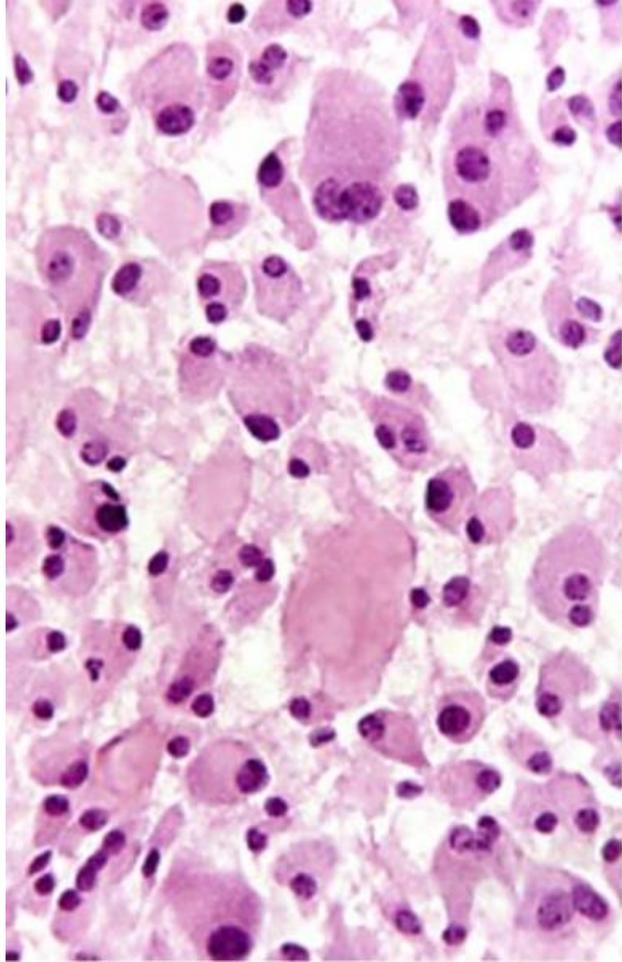
10% Neoplasie Maligne



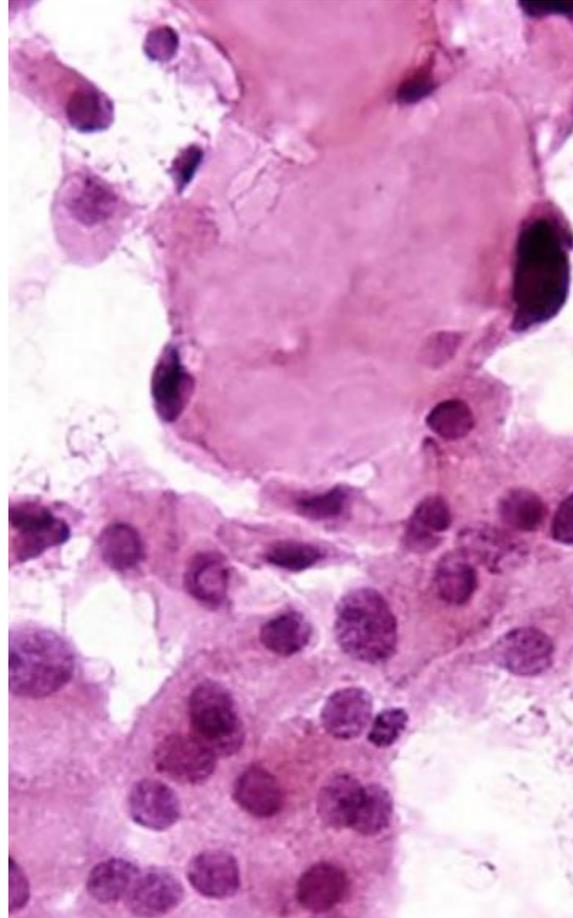
IV. NF/SNF A CELLULE ONCOCITARIE

- 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.

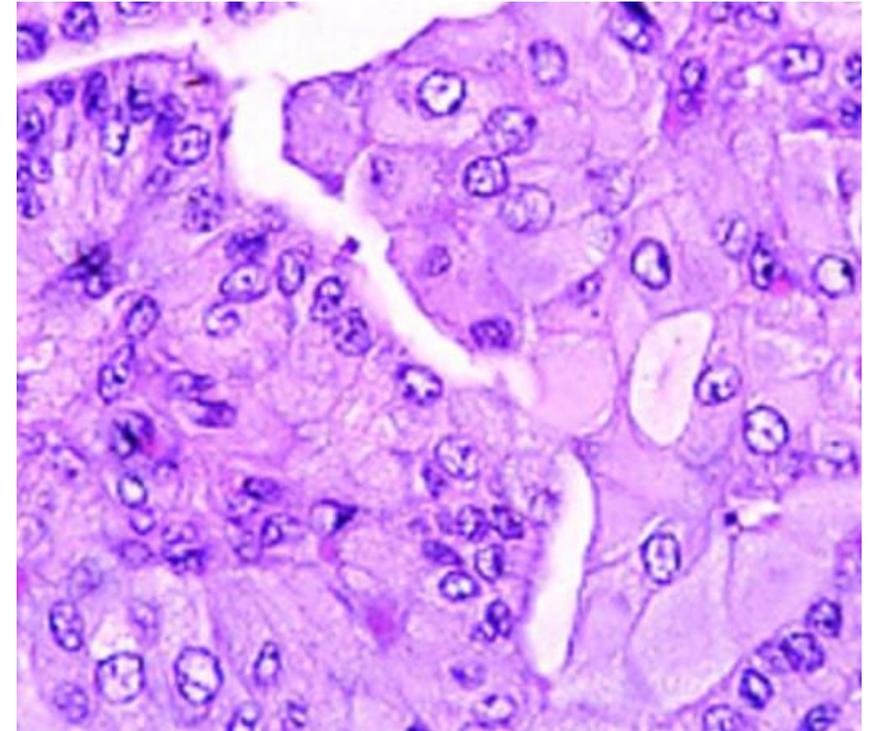




Carcinoma midollare (amiloide)



Variati Oncocitarie



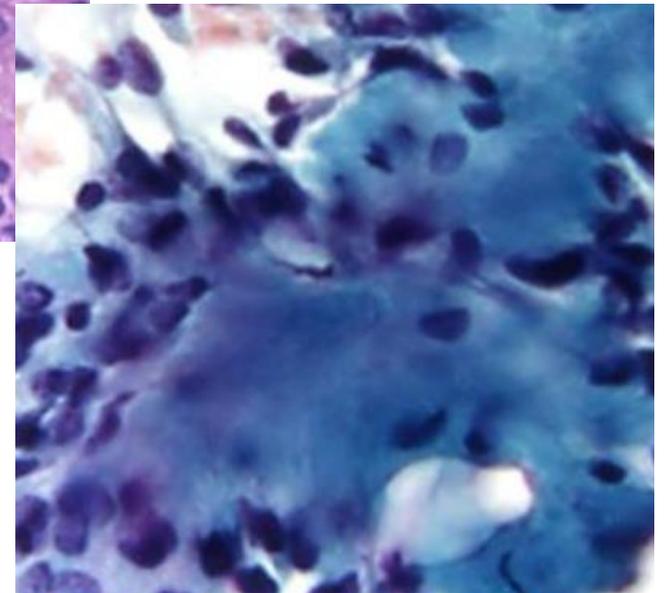
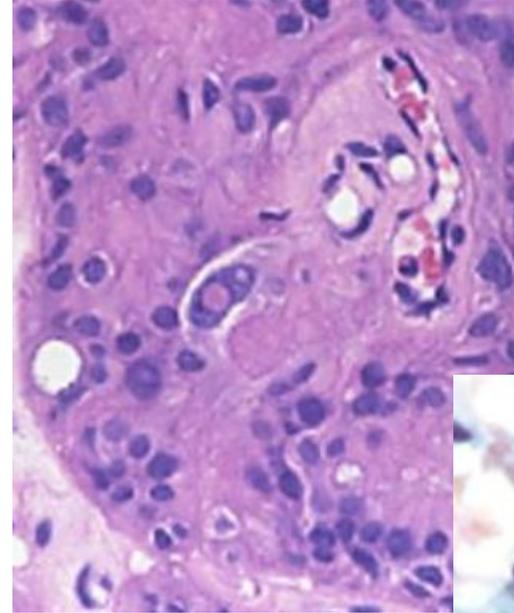
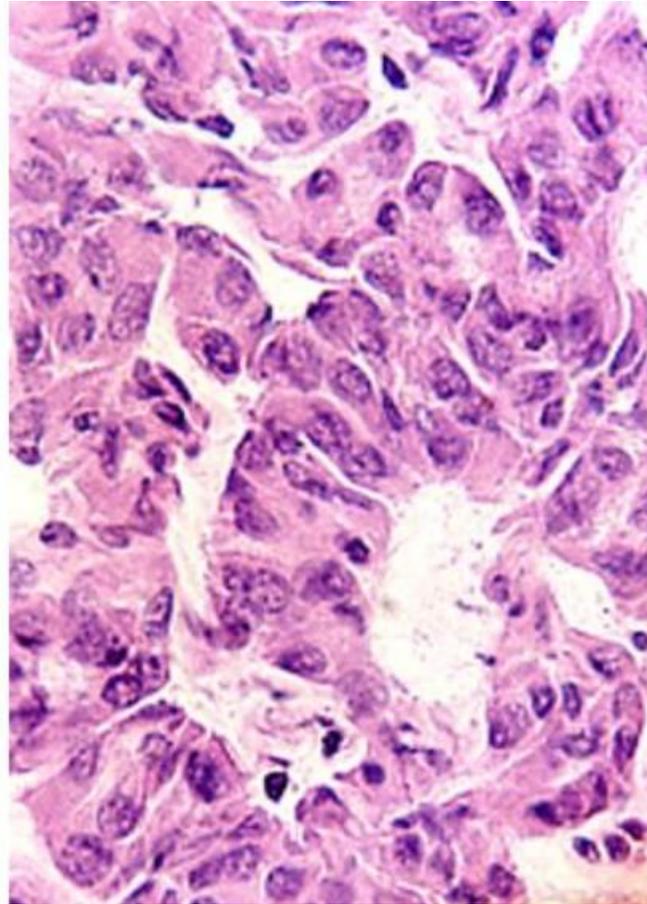
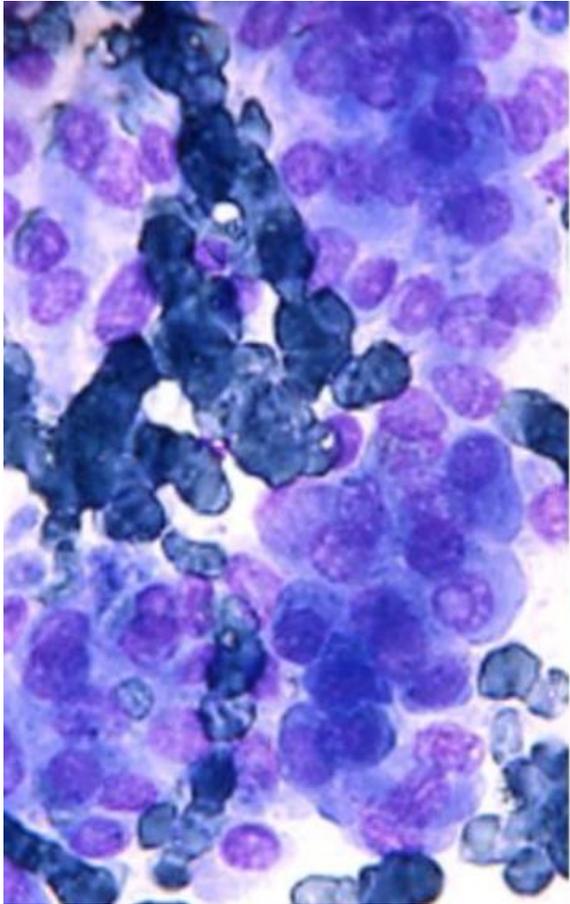
Carcinoma papillare

V. REPERTO CITOLOGICO SOSPETTO PER MALIGNITA'

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

- 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.

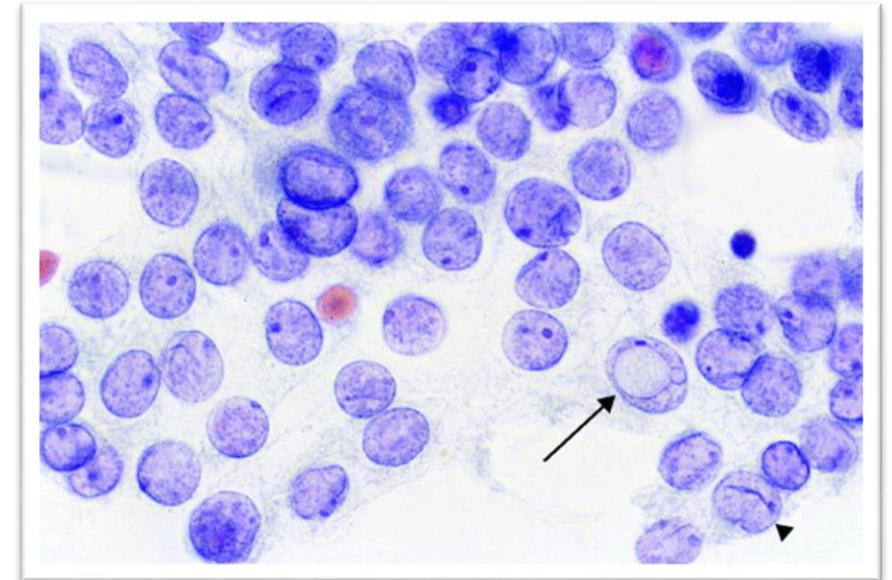
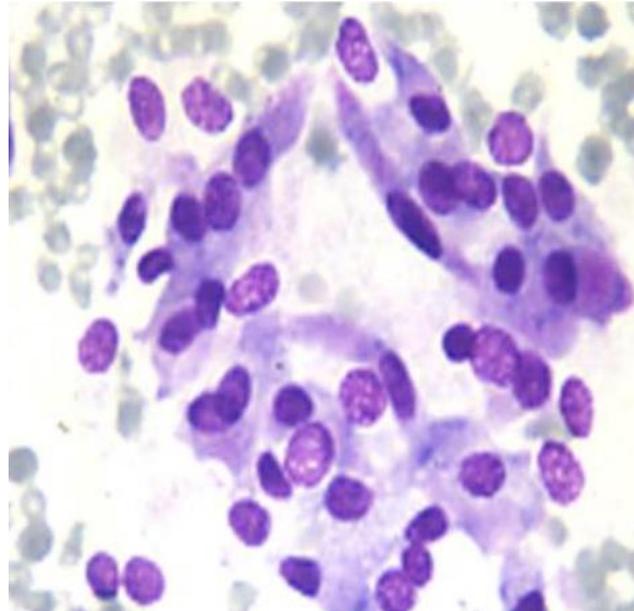
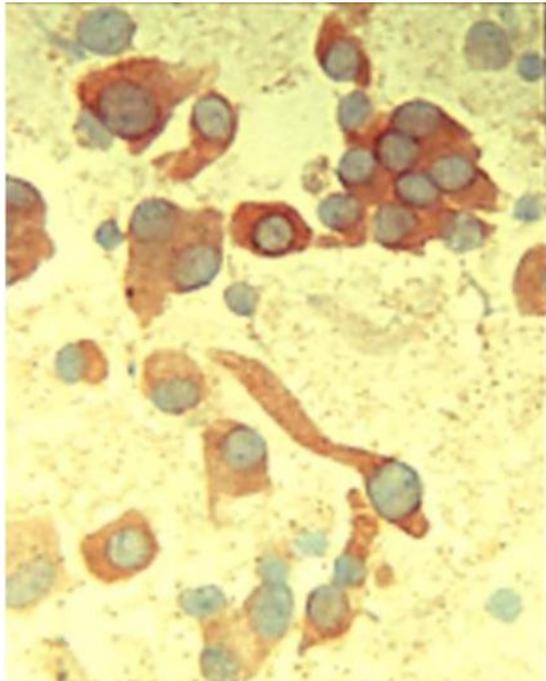
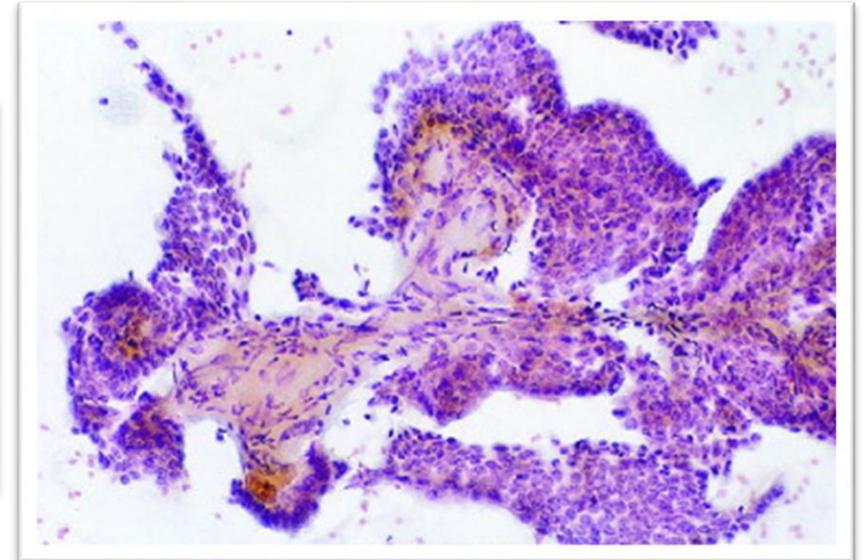
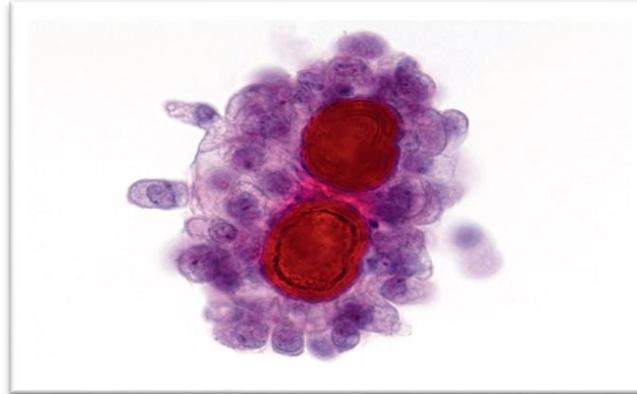
(Frequenza riportata in letteratura: 3%. Range 1.0–6.3%)



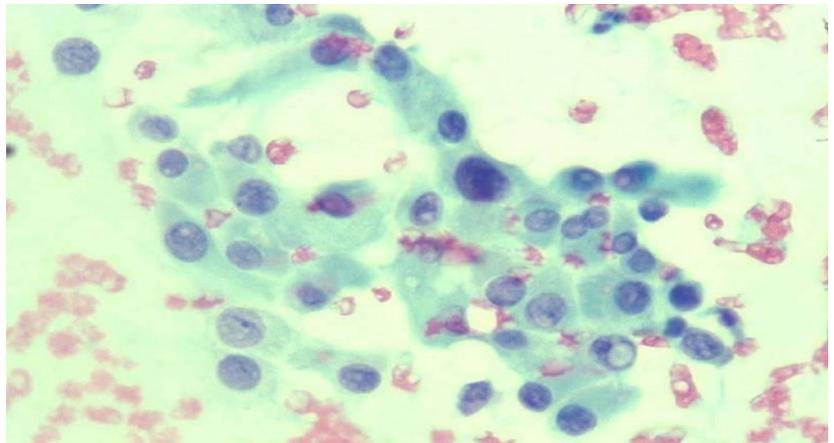
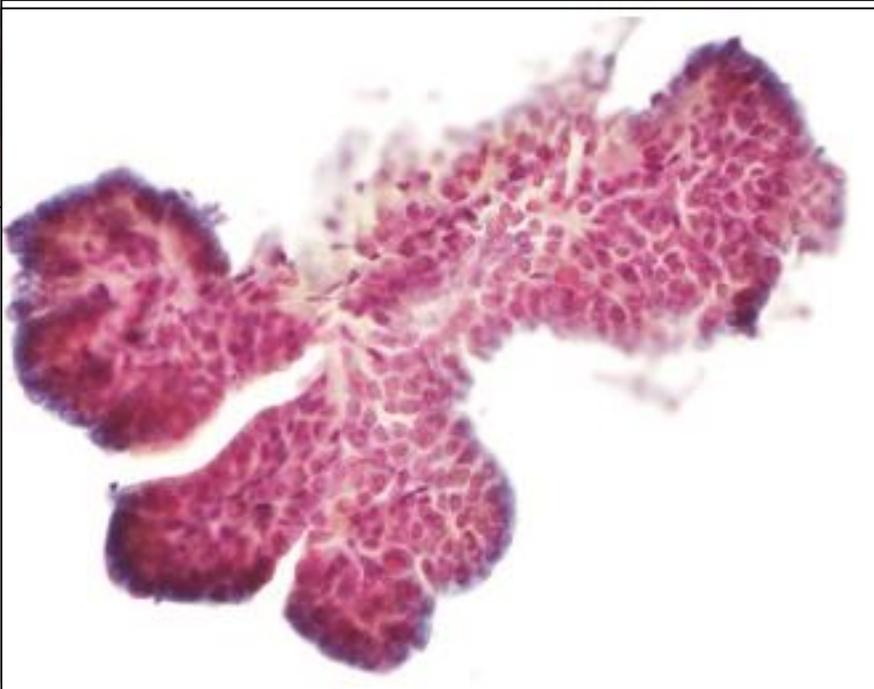
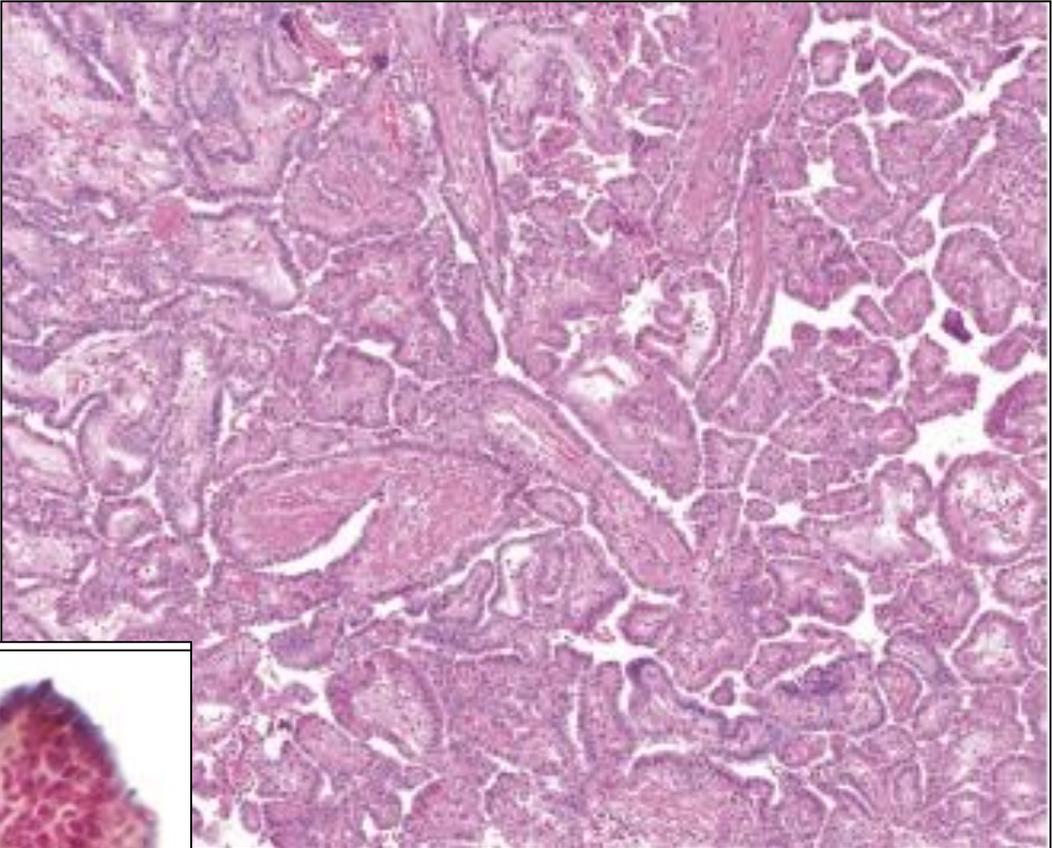
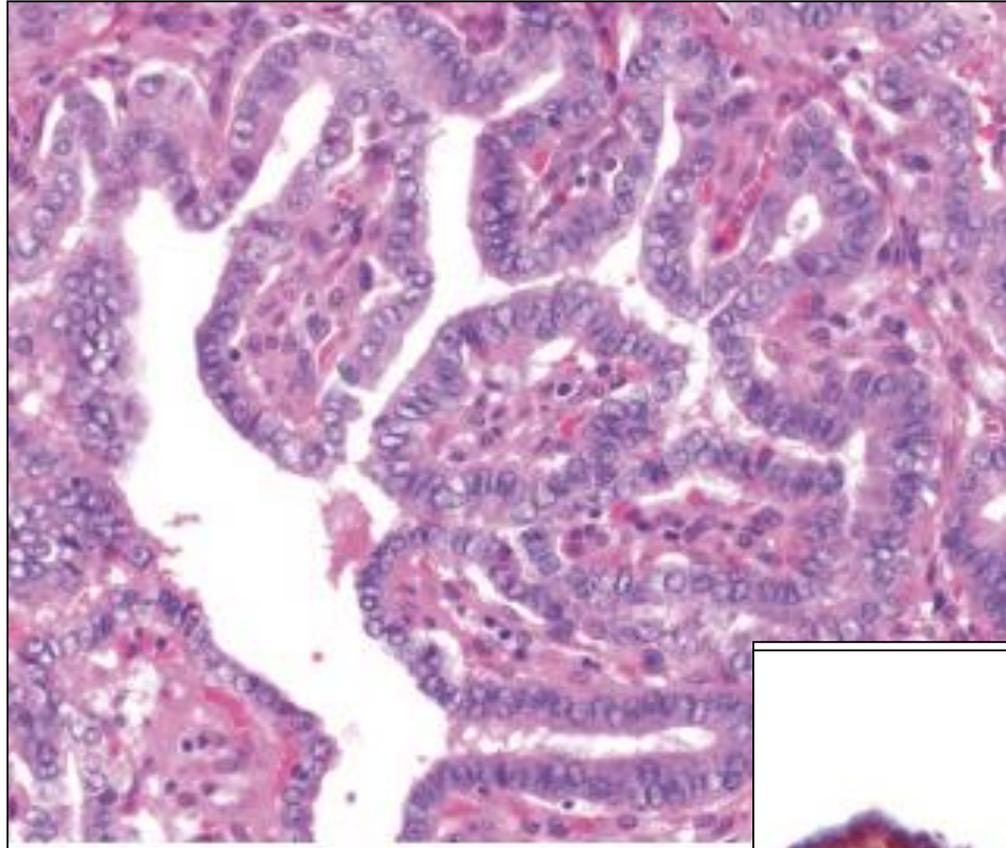
Adenoma trabecolare ialinizzante

VI. REPERTO CITOLOGICO MALIGNO

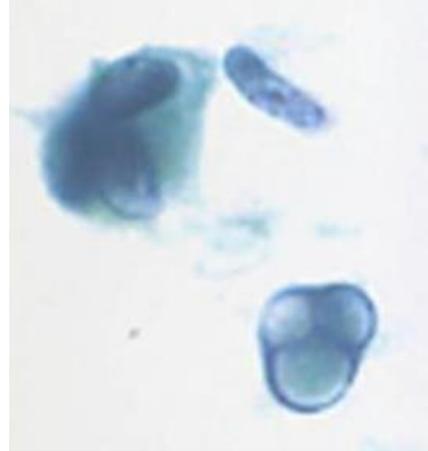
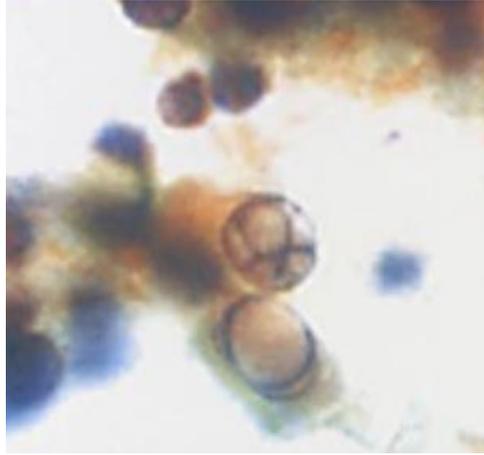
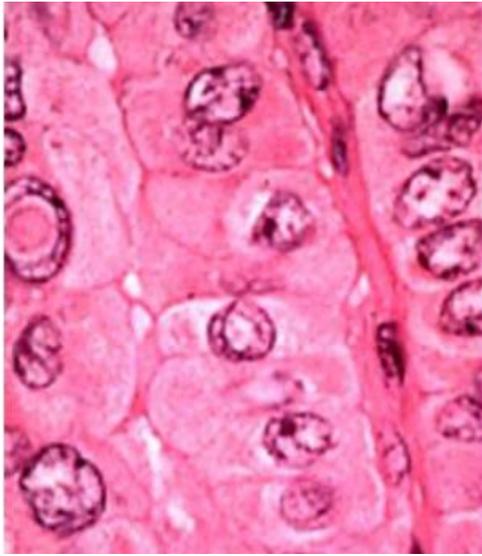
- ✓ Carcinoma papillare della tiroide
- ✓ Carcinoma midollare della tiroide
- ✓ Carcinoma indifferenziato
- ✓ Carcinoma metastatico
- ✓ Carcinoma squamoso
- ✓ Linfoma maligno



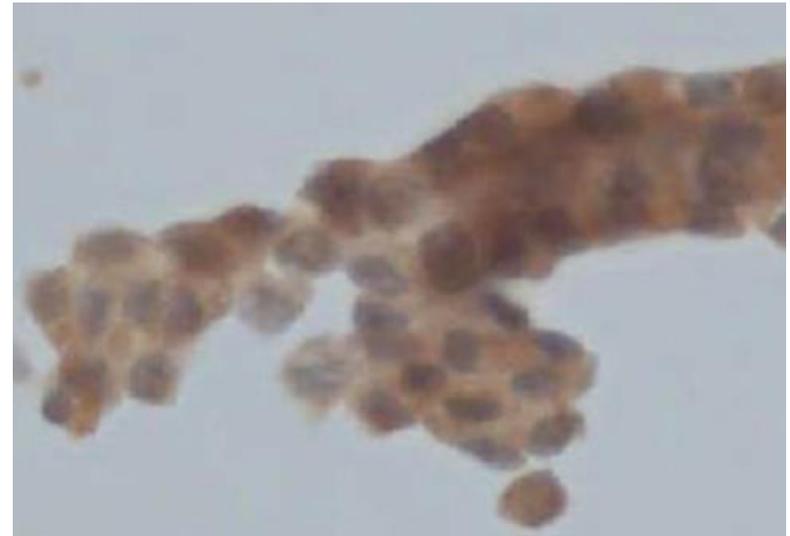
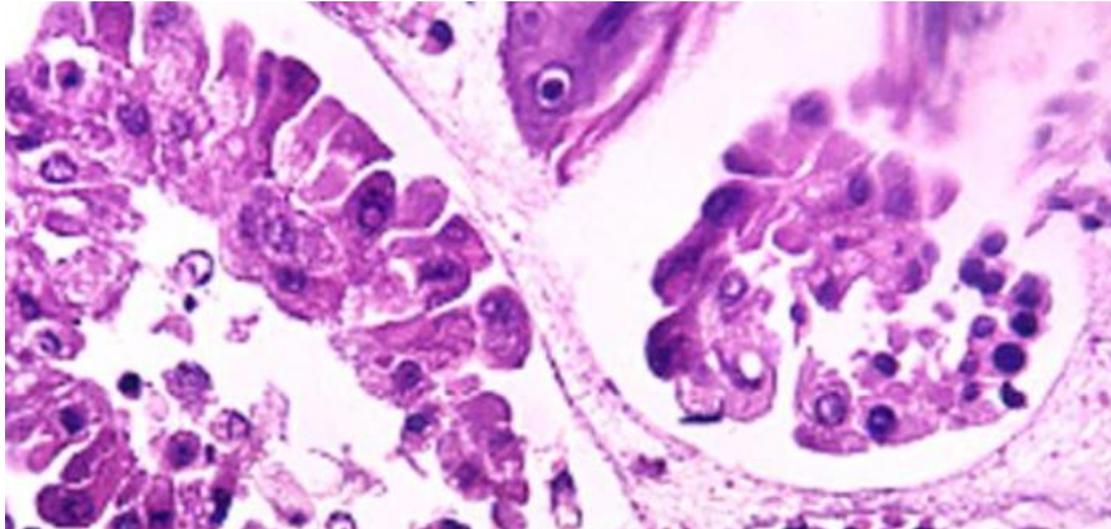
(Frequenza riportata in letteratura: 5%; range, 2–16%)



Carcinoma papillare
80% Neoplasie Maligne

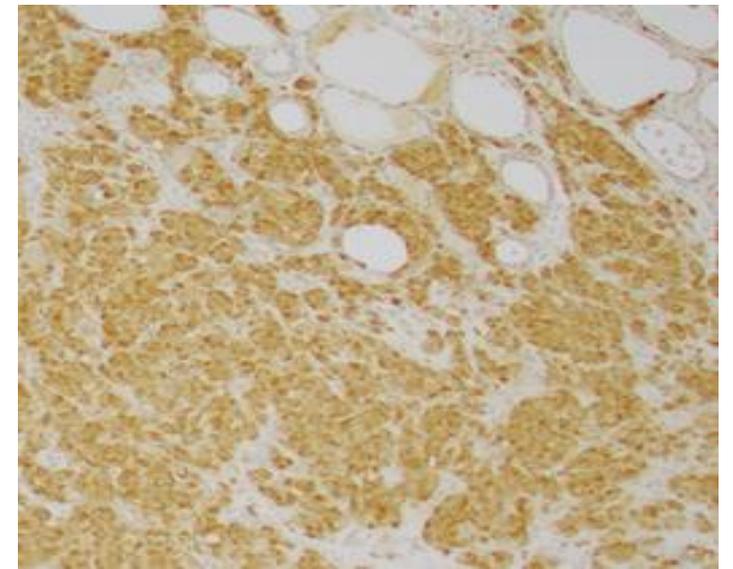
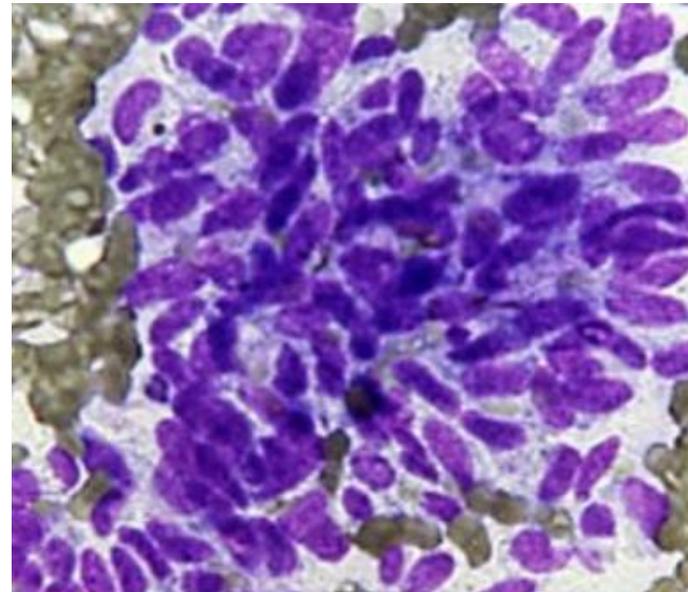
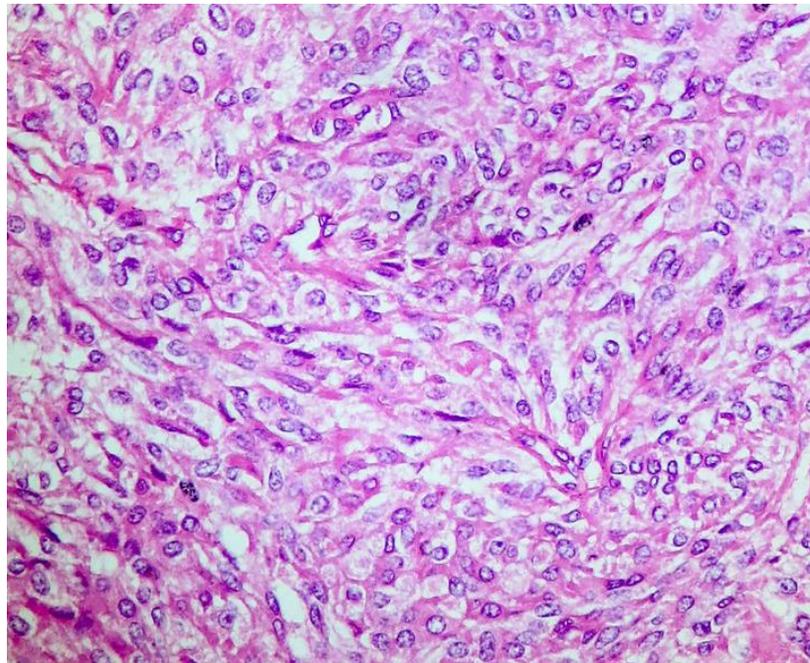
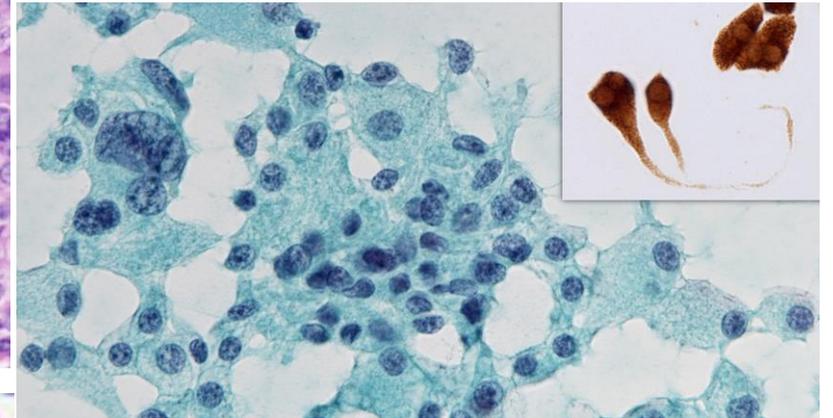
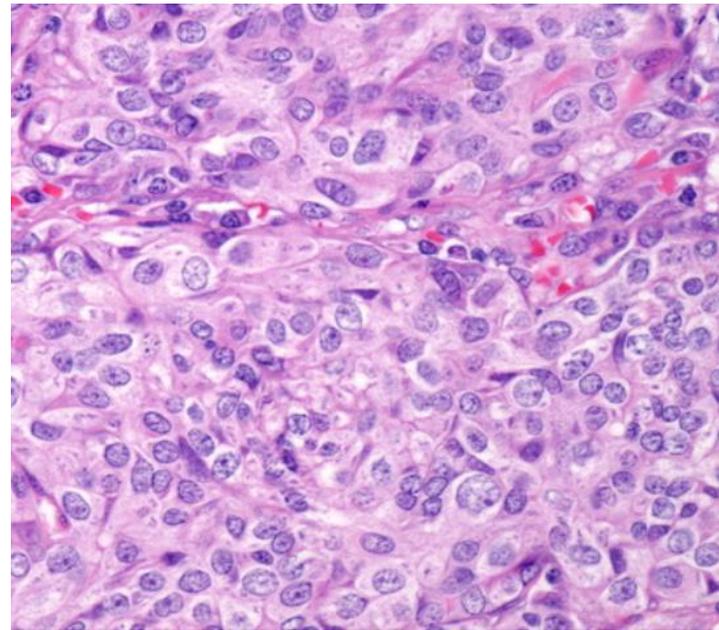
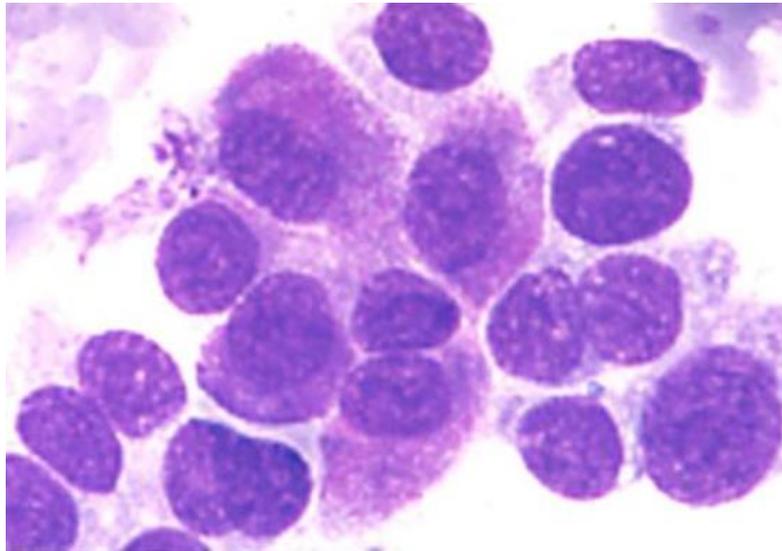


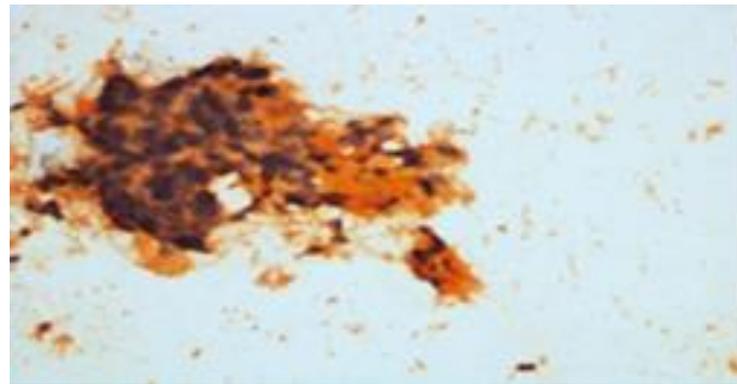
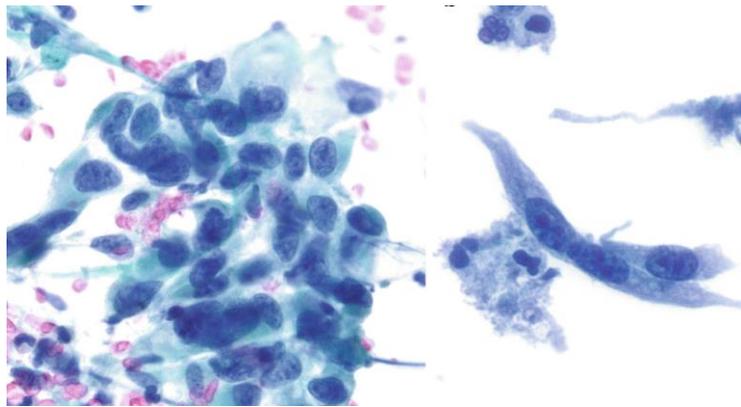
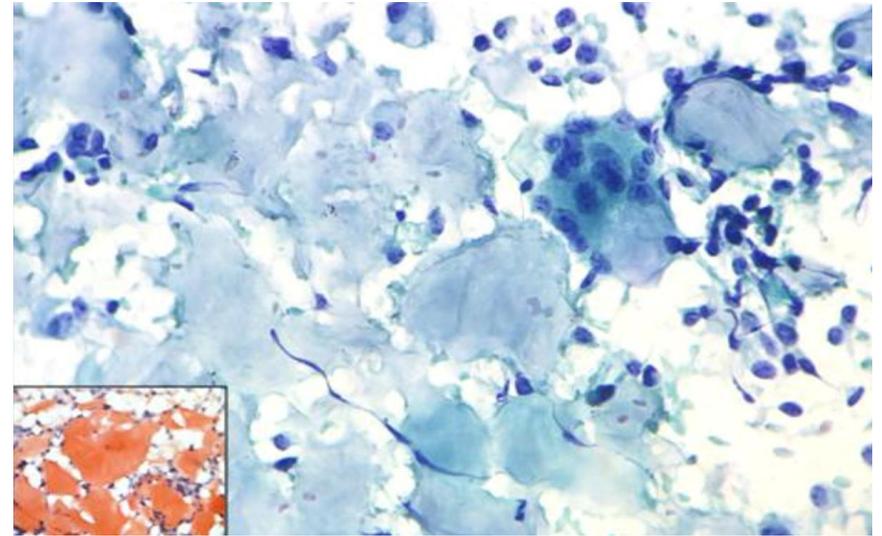
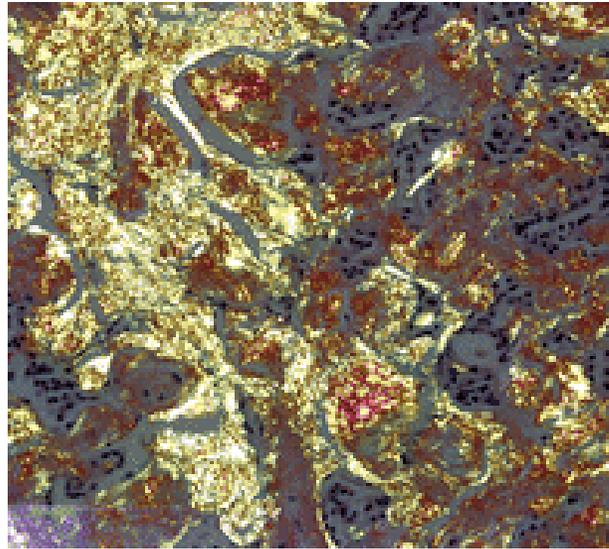
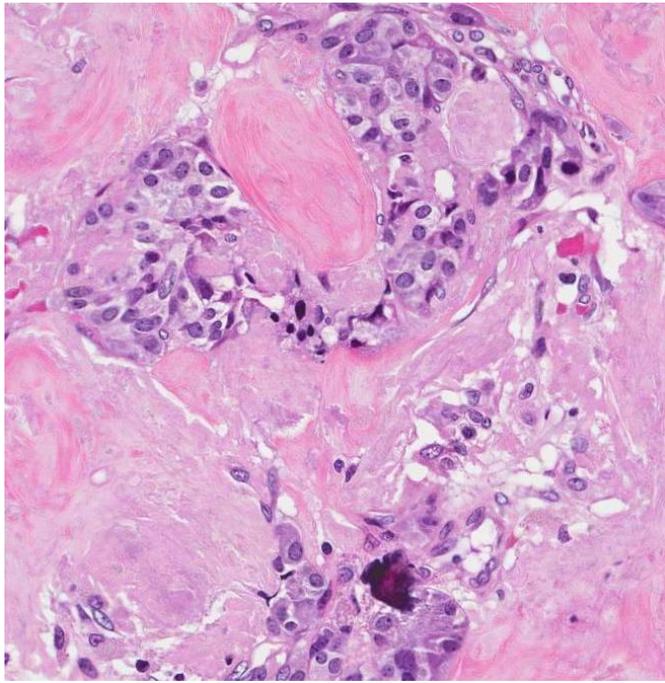
Varietà
a cellule alte



Carcinoma Midollare

2-3% neoplasie maligne





Amiloide

Casistica FNA tiroide anni 2020/2021

DISTRIBUZIONE DELLE FREQUENZE		
CATEGORIA CITOLOGICA	n.	%
Non diagnostico	793	26,6
Benigno	1817	61,0
AUS/FLUS	292	9,8
FN/SFN	8	0,3
Sospetto carcinoma	20	0,7
Carcinoma	46	1,6
TOTALE	2976	100,0

CATEGORIA CITOLOGICA	Frequenze (%) 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

176/793 (22%) dei casi non diagnostici sono campioni cistici, costituiti esclusivamente da macrofagi.

Accuratezza diagnostica

CORRELAZIONE CITO-ISTOLOGICA						
	Diagnosi istologica					
Diagnosi citologica	Benigno	Adenoma	Carcinoma follicolare	Carcinoma papillare/microcarcinoma papillare	Carcinoma midollare	TOT
Non diagnostico	4	3	0	6	0	13
Benigno	24	7	0	6	0	37
AUS/FLUS	17	16	2	31	1	67
FN/SFN	1	2	0	1	0	4
Sospetto per malignità	0	0	0	8	3	11
Maligno	0	0	0	32	0	32
TOT	46	28	2	84	4	164

∞ 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.

PARAMETRI ACCURATEZZA [∞]	
Sensibilità completa*	91%
Specificità completa [°]	98%
VPP carcinoma	100%
VPP sospetto	100%
VPP AUS/FLUS	51%
VPN (benigno)	99,66%

Grazie

A decorative horizontal bar consisting of a solid green line on top, followed by a white line, and then a thin green line at the bottom. The bar is positioned below the word 'Grazie' and extends across the width of the slide.

RATE OF MALIGNANCY AND FINAL OUTCOME IN INDETERMINATE THYROID LESIONS CLASSIFIED AS BETHESDA CATEGORY III (AUS/FLUS): A RETROSPECTIVE STUDY

C. Buriani¹, E. Depetrini¹, A.L. Delazer¹, R. Rossi², G. Lanza¹

1) Pathology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Italy

2) Section of Endocrinology and Internal Medicine, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Italy

Materials and Methods

- The laboratory information system of our institution was searched to obtain diagnostic reports recorded from January 2016 and December 2018 related to thyroid FNACs classified as AUS/FLUS.
- During the study period an overall of 6498 thyroid FNACs were performed (5138 patients), including 535 AUS/FLUS (453 patients).
- The thyroid FNAC service in our institution is provided by endocrinologists. FNACs were done under ultrasound guidance. FNACs preparation consists of a direct smear, air-drying and staining with May-Grunwald Giemsa; the needle was then rinsed into Cytolyt (Hologic) and collected for ThinPrep™ liquid-based cytology.
- The data of follow-up modalities including clinical follow-up with or without thyroid ultrasound, molecular testing, repeat FNA and surgical intervention were collected, allowing for a minimum follow-up period of 6 month.
- The final outcomes were classified as ***benign, malignant or undetermined***.

Results

- 453/6498 (**7%**) **patients** (535 FNACs) were diagnosed as AUS/FLUS.
- 255 (56,3%) of AUS/FLUS patients had repeat FNAC.
- 104 (23%) went directly to surgery.
- 94 (20,7%) were followed up clinically by ultrasound scan (USS).
- 405/453 (89,4%) patients had molecular testing for BRAF V600E mutations done on either initial AUS/FLUS specimen or on follow-up.

Outcome analysis

		Final outcome		
		Benign	Malignant	Undetermined
Repet FNAC cohort	255 (56,3%)	204 (80%)	3 (1,2%)	48 (18,8%)
Direct surgery cohort	104 (23%)	48 (46,1%)	56 (53,9%)	0
Clinical follow-up and molecular testing	94 (20,7%)	24 (25,5%)	0	70 (74,5%)
Total	453	276 (61%)	59 (13%)	118 (26%)

Conclusions

- At our institution the **AUS/FLUS diagnostic rate was 7%** and **ROM was 17,6%**.
- The frequency of AUS/FLUS diagnostic category is at the upper limit of the frequency suggested by TBSRTC.
- The ROM observed is slightly higher than the 5-15% proposed by 2008 TBSRTC but this falls within the 10-30% recommended by the 2017 Bethesda Conference.