



ORDINE DEI MEDICI CHIRURGI
E DEGLI ODONTOIATRI

CORSO DI FORMAZIONE

**TIROIDE E SOSTANZE PERFLUOROALCHILICHE
(PFOA/PFAS)**

Patologia e appropriatezza diagnostica



RELATORI E MODERATORI

Bianco Natalino	Medico di Medicina Generale - Vicenza
Bozzola Loredana	Anatomo patologa - Vicenza
Chiovato Luca	Responsabile UO Medicina Interna Università Pavia
Guglielmini Carlo	Responsabile di radiodiagnostica - Vicenza
Ioverno Enrico	Medico di Medicina Generale - Vicenza
Lombardi Simonetta	Responsabile di Diabetologia ed Endocrinologia Territoriale - Distretto Est e Ovest—ASL 8 VI
Olivieri Armando	Responsabile Unità di Medicina del lavoro e di Unità epidemiologica/Sistema informativo
Valente Michele	Medico di Medicina Generale - Vicenza
Zappa Marco	Direttore Osservatorio Nazionale Screening, Responsabile valutazione programmi Toscani di screening oncologico

Segreteria scientifica

Enrico Ioverno

Segreteria organizzativa

Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Vicenza
Contrà Paolo Lioy 13 - Vicenza

Evento accreditato per Medici Chirurghi

Max 100 partecipanti - 5 crediti ECM

Iscrizioni, previa registrazione in area riservata, nel sito
<http://www.medicivicenza.org/>

16 novembre 2019

Sala Congressi Rossa

VILLA SAN FERMO - ISTITUTO PAVONIANI LONIGO (VI)

CITOLOGIA DEI NODI TIROIDEI

Criteri di interpretazione

Dott.ssa Loredana Bozzola
Anatomia Patologica





02C 3897
IACOVIELLO 2

02C 3897
IACOVIELLO 2

02C 3897
IACOVIELLO 2

02C 3897
IACOVIELLO

02C 3897
IACOVIELLO 2

02C 3897
IACOVIELLO

10 20

9 19

8 18

7 17

6 16

5 15

4 14

3 13

2 12

1 11

IACOVIELLO
02C 3897

ImPrep[®]



slide

Le categorie diagnostiche permettono
al citopatologo di comunicare
l'interpretazione degli agoaspirati in termini
CONCISI
NON AMBIGUI
UTILI AI FINI CLINICI

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

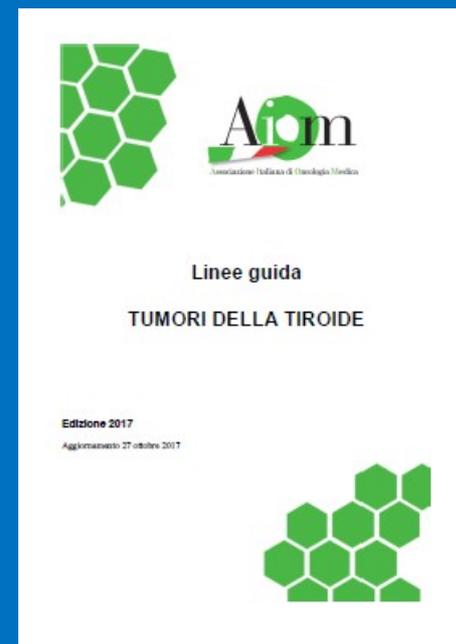
ITALIA: SIAPEC-IAP, AIT, AME, SIE	USA: Bethesda	UK: RCPATH
TIR1. Non diagnostico TIR1 C. Non diagnostico cistico	I. non diagnostico. Cistico.	Thy 1 / Thy 1c. Non diagnostico. Cistico
TIR2. Non maligno	II. Benigno	Thy 2 / Thy 2c. Non neoplastico
TIR3 A. Lesione indeterminata a basso rischio	III. Atipie 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

Classificazione Italiana 2014 della Citologia Tiroidea

Consensus Statement AIT, AME, SIE & SIAPEC-IAP for the Classification and Reporting of Thyroid Cytol

Codice	Categoria diagnostica	Rischio di malignità atteso (%)	Azione clinica suggerita
TIR1	Non diagnostico	Non definito	Ripetere FNA con guida ecografica
TIR1C	Non diagnostico cistico	Basso, variabile in base al quadro clinico	Valutare nel contesto clinico eventualmente ripetere FNA
TIR2	Non maligno/benigno	< 3	Follow up
TIR3A	Lesione indeterminata a basso rischio	< 10	Ripetere FNA/follow up
TIR3B	Lesione indeterminata ad alto rischio	15-30	Exeresi chirurgica
TIR4	Sospetto di malignità	60-80	Exeresi chirurgica con eventuale esame intraoperatorio
TIR5	Maligno	95	Exeresi chirurgica Approfondimento diagnostico in casi selezionati

La nuova classificazione italiana della citologia tiroidea è stata pubblicata on-line sul Journal of Endocrinological Investigation nel mese di Maggio 2014 (1). Il documento, messo a punto da un gruppo di esperti su mandato delle Società Italiane di Endocrinologia (AIT, AME e SIE) e di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPEC-IAP), aggiorna la precedente classificazione in base ai dati della letteratura, la rende confrontabile con le classificazioni più utilizzate (quella americana, nota come "Bethesda" (2,3), e quella inglese, del Royal College of Pathologists of United Kingdom (UKRCP) (4)) e fornisce a endocrinologi e citopatologi uno strumento di immediata utilità per la pratica clinica.



The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Definitions, Criteria,
and Explanatory Notes

Second Edition

Syed Z. Ali
Edmund S. Cibas
Editors

Springer

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

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

^aActual management may depend on other factors (e.g., clinical, sonographic) besides the FNA interpretation.

^bThe risk of malignancy varies with the type/structure of the nodule, i.e., solid vs. complex vs. $\geq 50\%$ cystic. Nondiagnostic aspirates from solid nodules are associated with a higher risk of malignancy as compared to those showing $\geq 50\%$ cystic change and low-risk ultrasonographic features. See Chap. 2 for discussion [6, 7, 14]

^cEstimate extrapolated from studies showing correlation between biopsied nodule and surgical pathology follow-up [8–11]

^dEstimates extrapolated from histopathologic data from large case cohorts (including repeat atypical FNAs) and meta-analysis of the post 2007 literature [8, 12–15]

^eIncludes cases of follicular neoplasm with oncocytic features (aka Hürthle cell neoplasm)

^fEstimates extrapolated from histopathologic data from large case cohorts and meta-analysis of the post 2007 literature (cited above and Ref. [16, 17])

^gSome studies have recommended molecular analysis to assess the type of surgical procedure (lobectomy vs. total thyroidectomy)

^hIn the case of “suspicious for metastatic tumor” or a “malignant” interpretation indicating metastatic tumor rather than a primary thyroid malignancy, surgery may not be indicated

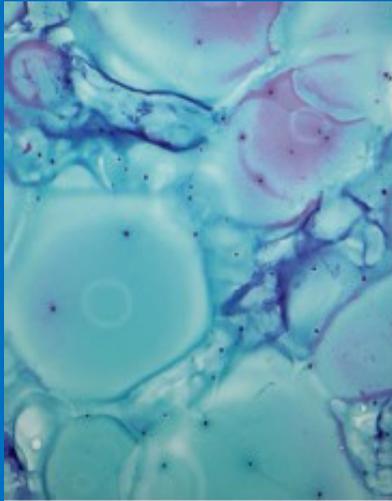
The Bethesda System: vantaggi

- Basato su una revisione sistematica della letteratura
- Correlato con il 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

Cat. I sec. Bethesda

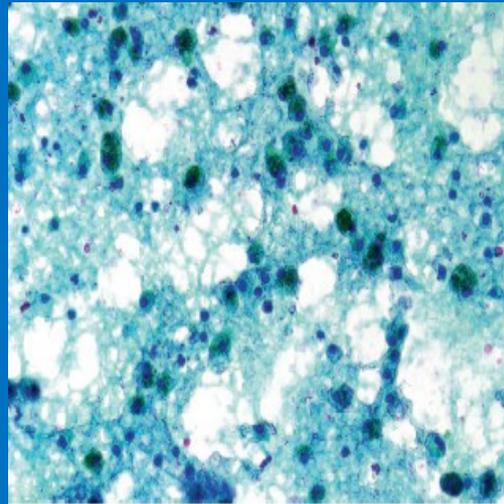
Tir1 sec. SIAPEC-IAP

Non diagnostico o insoddisfacente-Cistico



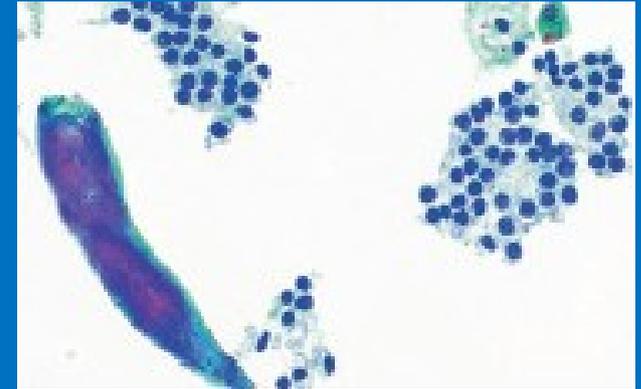
- Cisti colloide

Tir1C



- Cisti colloido-emorragica

Tir1C



- **QUANTITA'**

Almeno 6 gruppi di tireociti con almeno 10 cellule ciascuno

Rischio di malignità 5-10%
Indicazioni: Ripetizione FNAC Ecoguidata

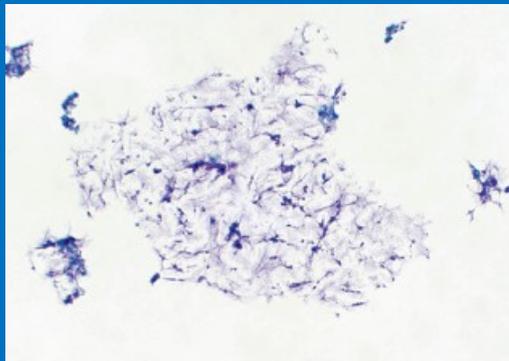
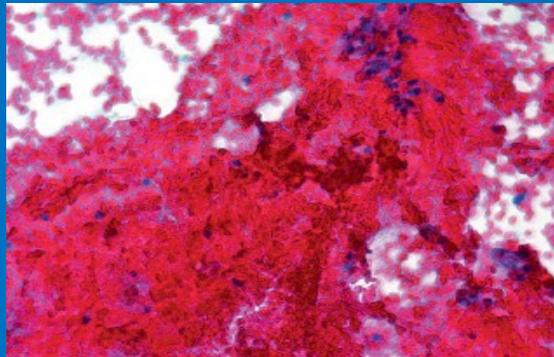
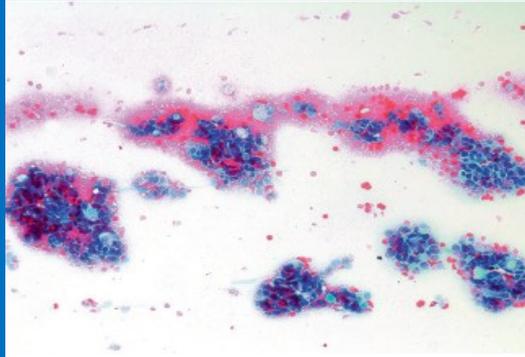
Eccezioni alla regola dei 6 gruppi con 10 cellule ciascuno

- Noduli solidi con atipie citologiche
- Noduli solidi con componente infiammatoria in contesto clinico che depone per tioiditi di Hashimoto, granulomatosa o ascessi)
- Noduli colloidei con abbondante colloide

Cat. I sec. Bethesda

Tir1 sec. SIAPEC-IAP

Non diagnostico-insoddisfacente



QUALITA'

- Artefatti tecnici
- Polistratificazione ematica
- Gel usato per Ecografia

Rischio di malignità 5-10%
Indicazioni: Ripetizione FNAC Ecoguidata

Cat. II sec. Bethesda
Tir2 sec. SIAPEC-IAP

BENIGNO

Nodulo follicolare Benigno

(incluso nodulo adenomatoide, nodulo colloide)

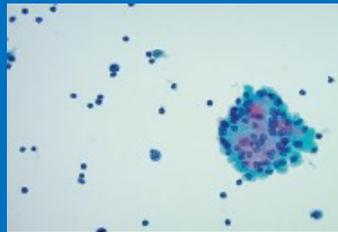
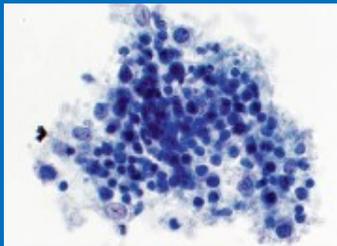
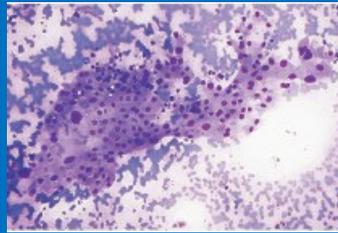
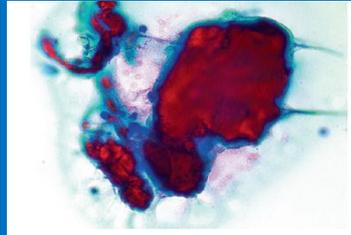
Tiroidite linfocitaria (Hashimoto)

Tiroidite granulomatosa (subacuta)
di de Quervain

Cat. II Benigno sec. Bethesda

Tir2 sec. SIAPEC-IAP

Frequenza in letteratura 3-34%



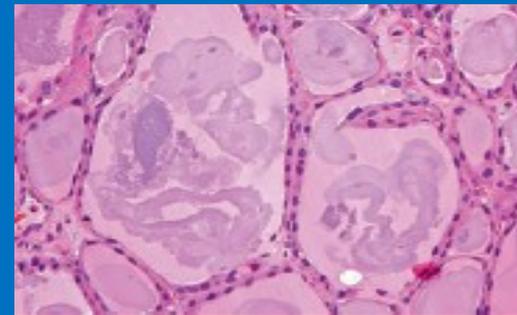
- **Colloide**

densa-watery-viscosa

- **Tireociti**

senza atipie in monostrato o otricoli
macrofagi

occasionali cellule di Hurtle



Rischio di malignità 0-3%
Indicazioni: Follow-up clinico-Ecografico

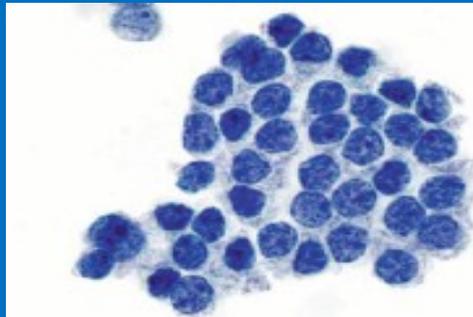
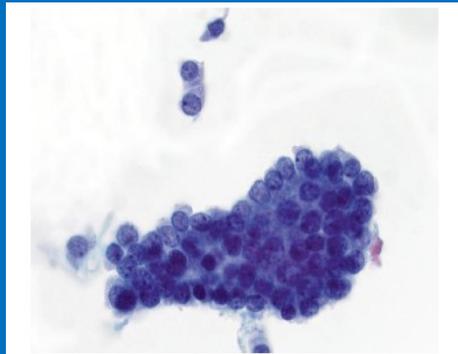
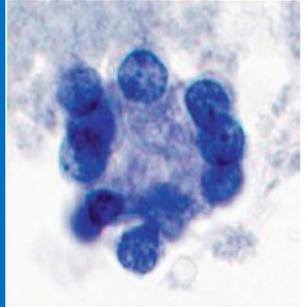
Cat. III sec. Bethesda

Atipie di significato indeterminato o Lesione Follicolare di
Significato Indeterminato
Tir3 (A-B sec. SIAPEC-IAP)

Categoria riservata ai campioni che contengono cellule con atipie architettoniche e cellulari che non sono sufficienti per classificarlo come Sospetto per Neoplasia Follicolare o Sospetto per Malignita'

Cat. III sec. Bethesda

Tir3 (A-B) sec.SIAPEC-IAP
Frequenza in letteratura 9,6%



- ATIPIA ARCHITETTURALE

Campioni cellulati con prevalenza di microfollicoli

Gruppi di tireociti affollati con aspetti tridimensionali e scarsa colloide

- ATIPIA CELLULARE

Nuclei allargati con cromatina pallida e contorni irregolari (tiroidite)

Rischio di Malignità 10-30%

Indicazioni:

Ripetizione FNAC-Test molecolari-Lobectomia

Cat. IV sec. Bethesda

Tir3B sec. SIAPEC_IAP
Frequenza in letteratura 10%

Neoplasia Follicolare o Sospetto di neoplasia follicolare

Adenoma Follicolare

Variante follicolare del Carcinoma Papillare

Carcinoma Follicolare

Neoplasia Follicolare Noninvasiva con aspetti Nucleari Papillari-Like (NIFTP)

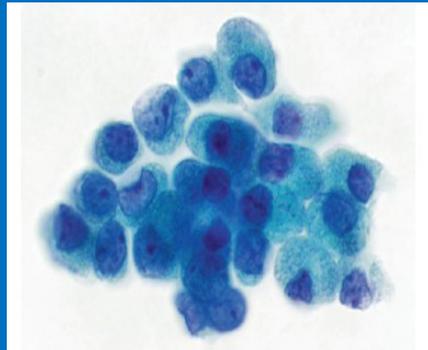
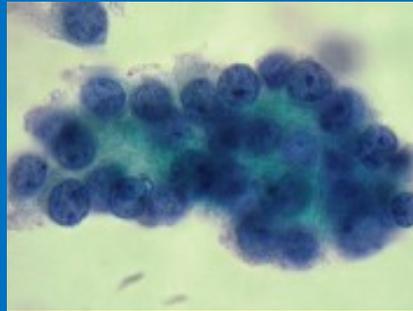
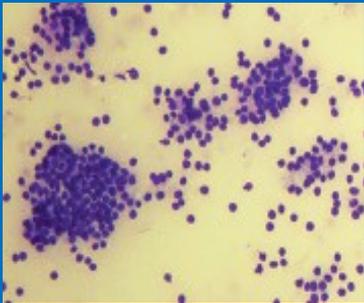
ASPETTI CITOMORFOLOGICI CHE NON POSSONO ESSERE DISTINTI CON
LA SOLA FNAC

(dimostrabili solo con istologia sulla base dell'invasione della
capsula o invasione vascolare

Rischio di malignità 25-40%
Indicazioni: Test molecolari-Lobectomia

Cat. IV sec. Bethesda

Tir3B sec. SIAPEC-IAP



- Campioni moderatamente o marcatamente cellulari
- Colloide scarsa o assente
- Prevalenza di microfollicoli, aggregati con disordine architetturale, tireociti dispersi e isolati
- Tireociti di dimensioni aumentate con scarso citoplasma
- Nuclei con cromatina irregolare e nucleoli più o meno evidenti
- Cellule ossifile o di Hurtle

Rischio di malignità 25-40%

Indicazioni:

Ulteriori accertamenti con test molecolari, Lobectomia

TEST MOLECOLARE

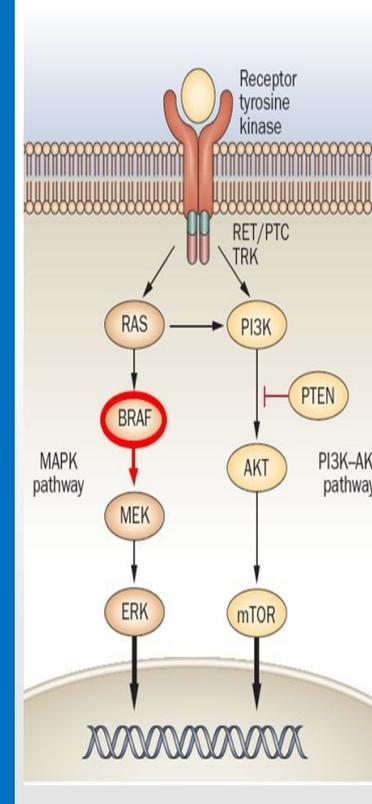
Il gene BRAF è situato sul cromosoma 7q34

codifica una serina-treonina chinasi che fa parte di Ras-Raf-Mek-Erk-Mapk (chinasi di proteina mitogene-attivata)

l'attivazione di questa via è stato implicata nella promozione della crescita, proliferazione e differenziazione delle cellule

sono state identificate più di trenta differenti mutazioni di BRAF tuttavia V600E rappresenta circa il 90% di tutte le mutazioni di BRAF ed è quella più comunemente testata nei laboratori

BRAF mutations



BRAF is a serine-threonine kinase.

BRAF can be activated by point mutations, small in-frame deletions or insertions, or by chromosomal rearrangement

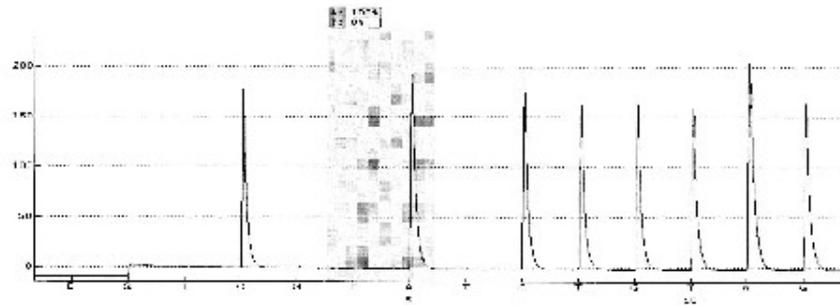


Figura 2: Esempio di campione wildtype (negativo):

Sequenza: CACTGTAG (il pirogramma in questo caso è in reverse, la sequenza originale è CTACA GTG).

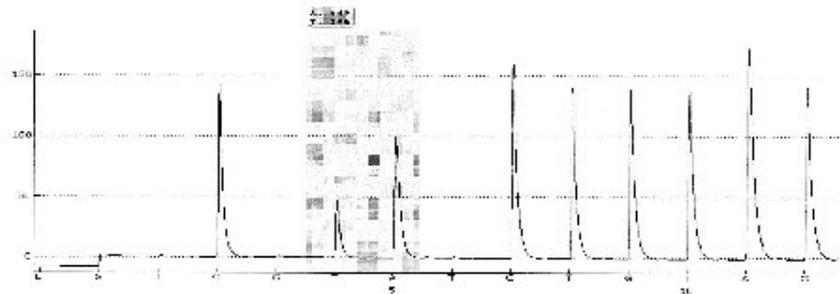
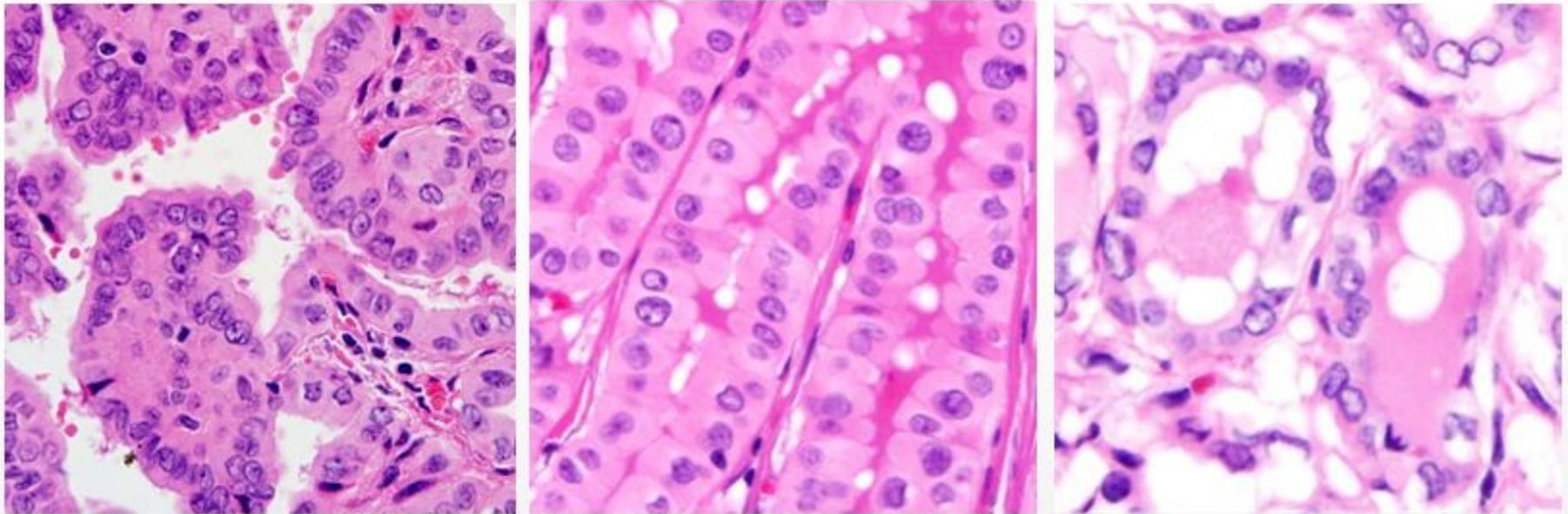


Figura 3: Esempio di campione positivo per mutazione c.17991>A, che comporta la mutazione proteica p.V600E, sostituzione dell'aminoacido Val (V) in posizione 600 con Glu (E). Sequenza: CACTGTAG mista a sequenza CTC TGTAG (è in reverse, perciò la sequenza originale è CTACAGAG)

Nel pirogramma si nota la presenza del doppio picco, assieme alla A c'è anche la T (in percentuali diverse, il 36% è mutato e il 64% è normale).

Prevalence of *BRAF* mutations in different histologic variants of PTC



	Classic papillary	Tall cell variant	Follicular variant
Review by Xing	60%	80%	10%
Seoul St. Mary's Hospital	83%	100%	24%

Cat.V sec. Bethesda

Tir4 sec. SIAPEC-IAP

frequenza in letteratura circa 3%

Sospetto per malignità

Carcinomi papillari della tiroide

Carcinomi midollari della tiroide

Carcinomi metastatici

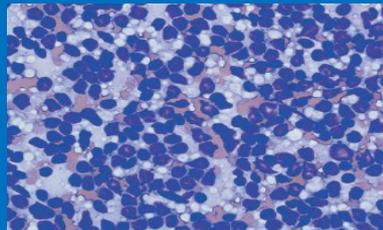
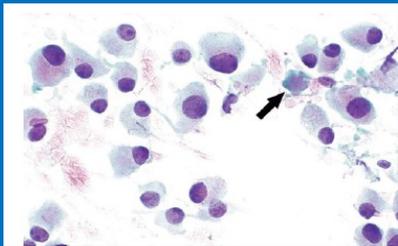
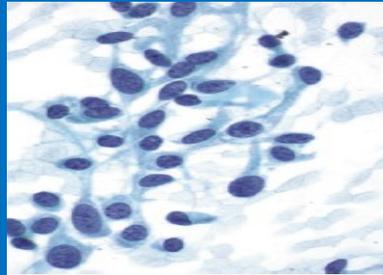
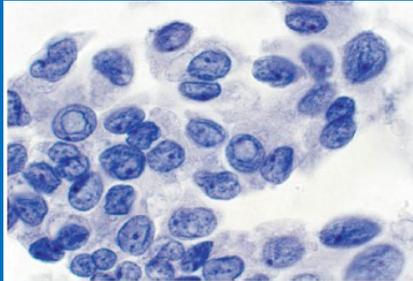
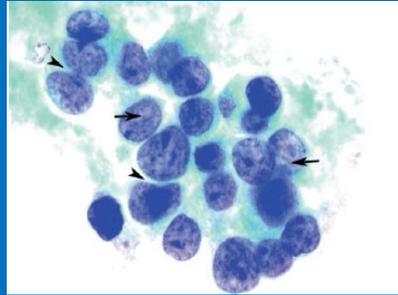
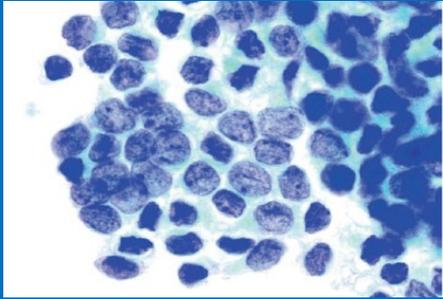
Linfoma maligno

Campioni con caratteristiche citologiche ben definite per le suddette neoplasie ma quantitativamente o qualitativamente non ottimali per una diagnosi definitiva di malignità.

Cat.V sec. Bethesda

Tir4 sec. SIAPEC-IAP

Frequenza riportata in letteratura 5%



- Campioni moderatamente o riccamente cellulati
- Nuclei con cromatina irregolare
- Grooves, molding, pseudoinclusi
sospetto papillare
- Cellule fusate o plasmocitoidi
sospetto midollare
- Cellule linfoidi (Malt dd tiroidite)
sospetto linfoma

Rischio di malignità 50-75%
Indicazioni: Lobectomia o tiroidectomia totale

Cat.VI sec. Bethesda

Tir5 sec. SIAPEC-IAP

Frequenza in letteratura 5%

Carcinoma papillare

Carcinoma poco differenziato

Carcinoma midollare

Carcinoma indifferenziato (anaplastico)

Carcinoma squamoso

Carcinoma con aspetti misti

Metastasi

Non Hodgkin Linfoma

Cat. VI sec. Bethesda

Tir5 sec. SIAPEC-IAP

- Carcinoma papillare

campioni riccamente cellulati con
tipici aggregati papillari

grooves-pseudoinclusi, cromatina
granulare, micronucleoli, corpi
psammomatosi

- VARIANTI

Follicolare e NIFTP

Macrofollicolare Cistica

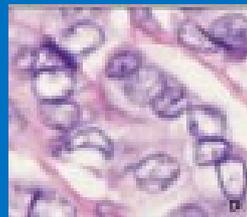
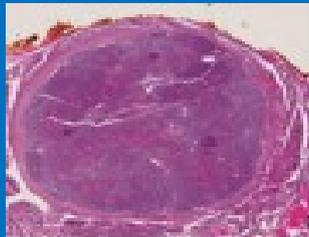
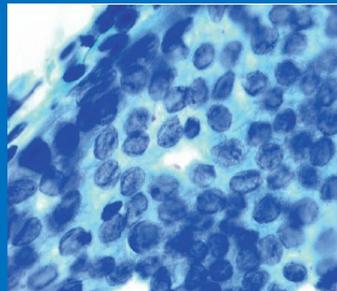
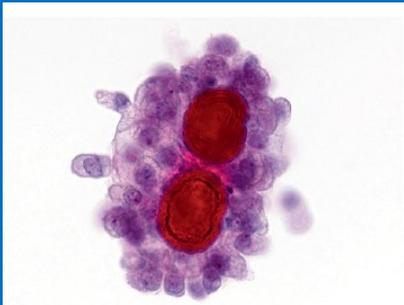
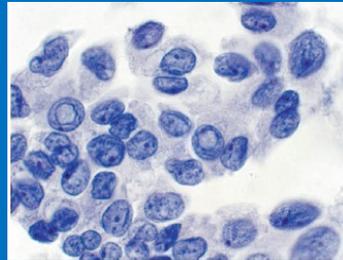
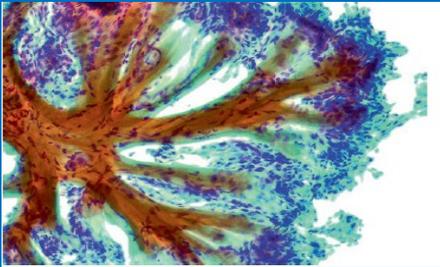
Oncocitica Warthin-like

Tall-cells Columnar-cells

Solida Diffusa sclerosante

Cribriform-morular Hobnail

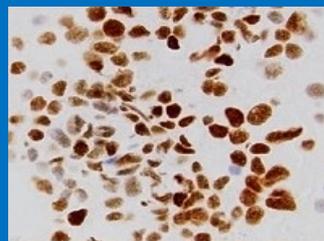
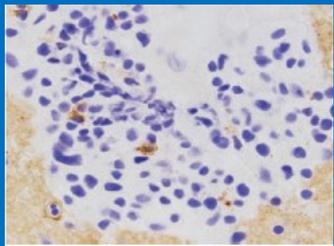
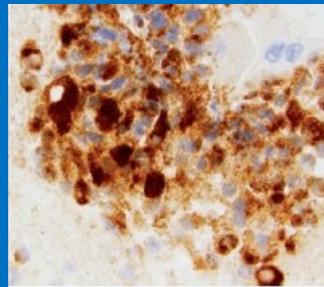
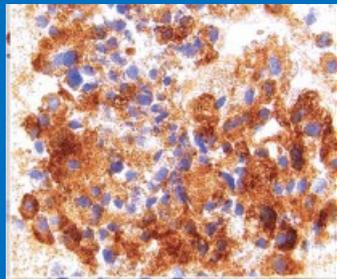
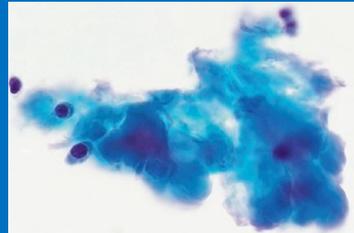
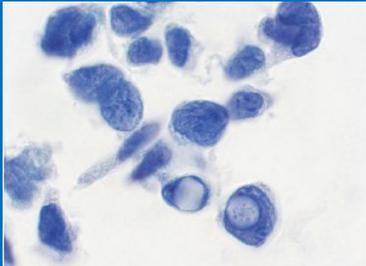
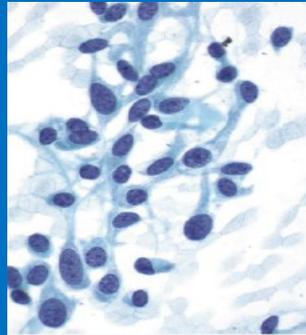
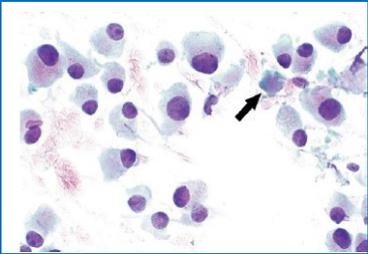
Trabecolare ialinizzante



Rischio di malignità 97-99%
Indicazioni:
Lobectomia o Tiroidectomia

Cat. VI sec. Bethesda

Tir5 sec. SIAPEC-IAP



- Carcinoma Midollare

Campioni riccamente cellulati

Cellule plasmocitoidi, poligonali, rotonde, fusate, oncocitarie

pleomorfismo e atipie talora marcate

pseudoicclusi ma non grooves

AMILOIDE

- ICH

Calcitonina+

Cromogranina+

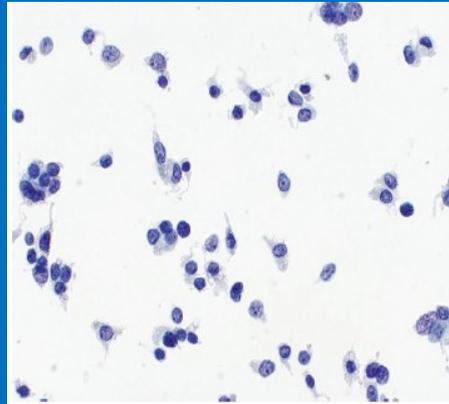
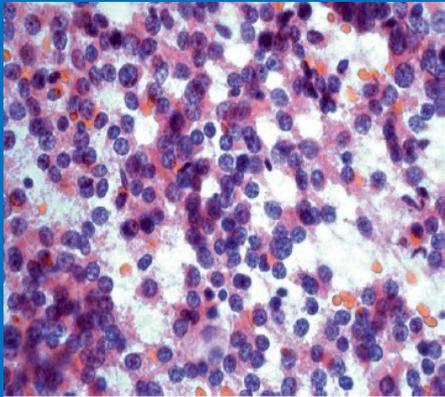
Tireoglobulina-

!! a volte TTF1+!!

MTC variant	Differential diagnosis
Amphicrine (mucin and calcitonin-producing cells)	Secretory carcinoma, metastatic adenocarcinoma
Clear cell	Renal cell carcinoma, follicular neoplasm with clear cells
Follicular/tubular	Follicular neoplasm
Giant cell	Undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma (UTC)
Melanin-producing/pigmented	Melanoma
Mixed follicular and medullary	Follicular neoplasm
Oncocytic (oxyphilic)	Oncocytic variants of follicular neoplasm and PTC
Papillary/pseudopapillary	Papillary thyroid carcinoma (PTC)
Paraganglioma-like	Paraganglioma, hyalinizing trabecular tumor
Small cell/neuroblastoma-like	Small-cell carcinoma of the lung, lymphoma
Spindle cell	Sarcoma, UTC
Squamous	Squamous-cell carcinoma, UTC, PTC with squamous differentiation/metaplasia

Cat. VI Bethesda

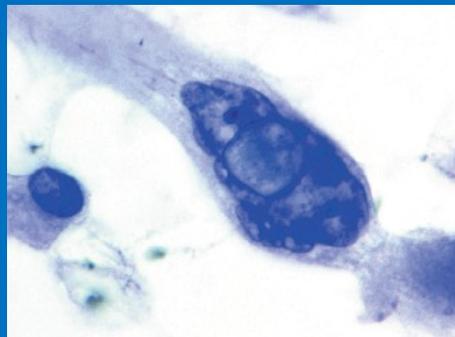
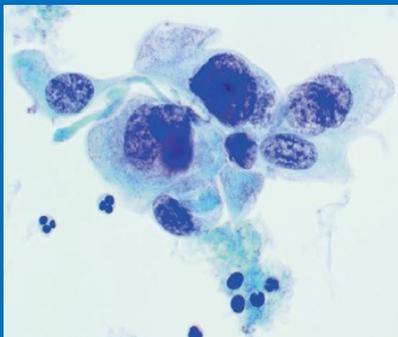
Tir5 sec.SIAPEC-IAP



- Carcinoma indifferenziato

a piccole cellule

-
-
-
-



a grandi cellule (anaplastico)

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

^aActual management may depend on other factors (e.g., clinical, sonographic) besides the FNA interpretation.

^bThe risk of malignancy varies with the type/structure of the nodule, i.e., solid vs. complex vs. $\geq 50\%$ cystic. Nondiagnostic aspirates from solid nodules are associated with a higher risk of malignancy as compared to those showing $\geq 50\%$ cystic change and low-risk ultrasonographic features. See Chap. 2 for discussion [6, 7, 14]

^cEstimate extrapolated from studies showing correlation between biopsied nodule and surgical pathology follow-up [8–11]

^dEstimates extrapolated from histopathologic data from large case cohorts (including repeat atypical FNAs) and meta-analysis of the post 2007 literature [8, 12–15]

^eIncludes cases of follicular neoplasm with oncocytic features (aka Hürthle cell neoplasm)

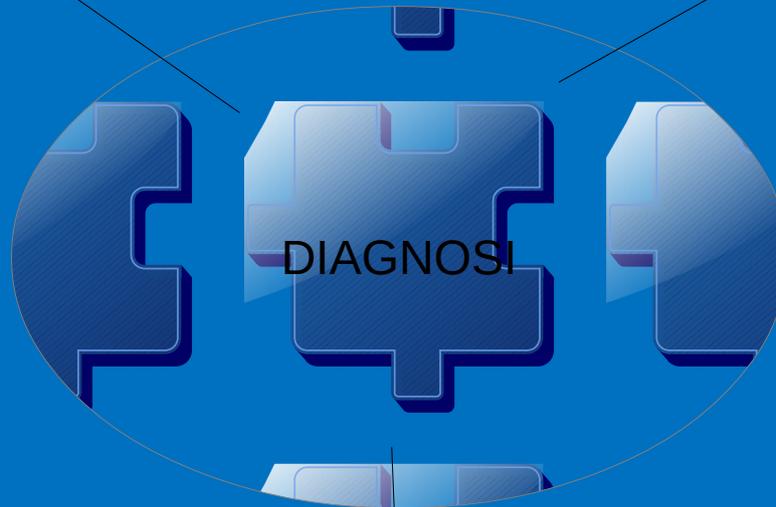
^fEstimates extrapolated from histopathologic data from large case cohorts and meta-analysis of the post 2007 literature (cited above and Ref. [16, 17])

^gSome studies have recommended molecular analysis to assess the type of surgical procedure (lobectomy vs. total thyroidectomy)

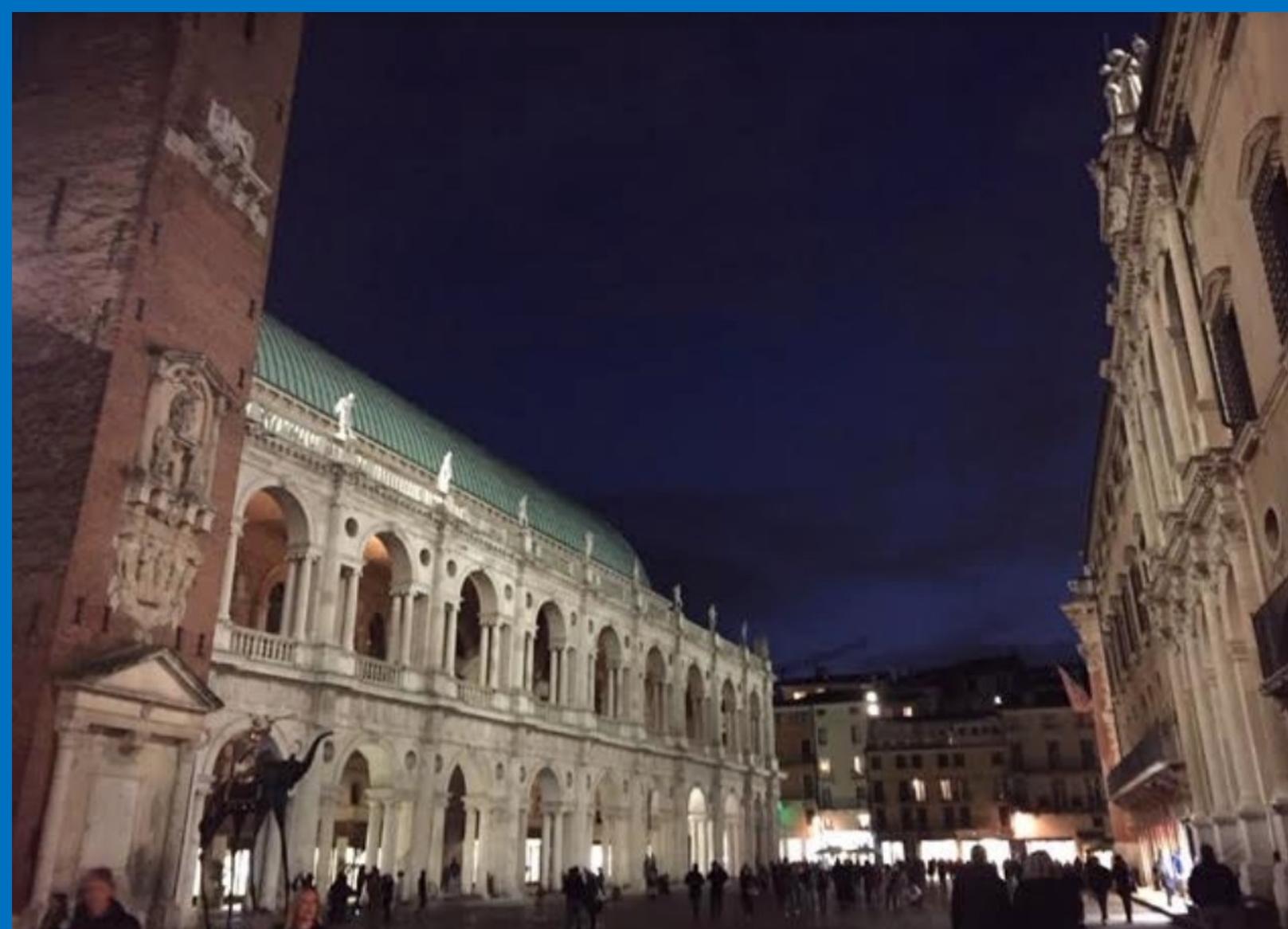
^hIn the case of “suspicious for metastatic tumor” or a “malignant” interpretation indicating metastatic tumor rather than a primary thyroid malignancy, surgery may not be indicated

Clinico

Ecografista



Citopatologo



Grazie