

Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, Ali SZ, Bishop JA, Bongiovanni M, Puztaszeri MP, VandenBussche CJ, Gourmaud J, Vaickus LJ, Baloch ZW

Cancer Cytopathol. 2016 Mar;124(3):181-7.

RIASSUNTO

Background: recent discussions have focused on redefining noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma (ni-fvptc) as a neoplasm rather than a carcinoma. this study assesses the potential impact of such a reclassification on the implied risk of malignancy (rom) for the diagnostic categories of the bethesda system for reporting thyroid cytopathology (tbsrtc).

Methods: the study consisted of consecutive fine-needle aspiration biopsy (fnab) cases collected between january 1, 2013 and june 30, 2014 from 5 academic institutions. demographic information, cytology diagnoses, and surgical pathology follow-up were recorded. the rom was calculated with and without ni-fvptc and was presented as a range: all cases (ie, overall risk of malignancy [orom]) versus those with surgical follow-up only.

Results: the fnab cohort consisted of 6943 thyroid nodules representing 5179 women and 1409 men with an average age of 54 years (range, 9-94 years). the combined average rom and orom for the diagnostic categories of tbsrtc were as follows: nondiagnostic, 4.4% to 25.3%; benign, 0.9% to 9.3%; atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance (aus/flus), 12.1% to 31.2%; follicular neoplasm (fn), 21.8% to 33.2%; suspicious for malignancy (sm), 62.1% to 82.6%; and malignant, 75.9% to 99.1%. the impact of reclassifying ni-fvptc on the rom and orom was most pronounced and statistically significant in the 3 indeterminate categories: the aus/flus category had a decrease of 5.2% to 13.6%, the fn category had a decrease of 9.9% to 15.1%, and the sm category had a decrease of 17.6% to 23.4% ($p < .05$), whereas the benign and malignant categories had decreases of 0.3% to 3.5% and 2.5% to 3.3%, respectfully. the trend of the effect on the rom and orom was similar for all 5 institutions.

Conclusions: the results from this multi-institutional cohort indicate that the reclassification of ni-fvptc will have a significant impact on the rom for the 3 indeterminate categories of tbsrtc.

COMMENTO

Recentemente un gruppo di esperti ha suggerito di riclassificare la variante follicolare non invasiva del carcinoma papillare tiroideo (NI-FVPTC) come “neoplasia follicolare tiroidea non invasiva con caratteristiche nucleari papillariformi (NIFTP)” in considerazione dell’evidenza che tale lesione mostra un comportamento biologico simile a quello dell’adenoma follicolare (1). Questa riclassificazione avrà un impatto significativo sul rischio di malignità di tutte le categorie citologiche.

A tal proposito il presente studio ha valutato la ricaduta di tale classificazione sul rischio di malignità utilizzando i dati derivanti da circa 6900 agoaspirati (FNAB) eseguiti, dal 1 gennaio 2013 al 30 giugno 2014, presso cinque istituti (Geneva University Hospitals, Johns Hopkins Hospital, University Hospital of Lausanne, Massachusetts General Hospital e Hospital of the University of Pennsylvania).

Tutti i casi sono stati diagnosticati secondo il sistema di classificazione di Bethesda e le diagnosi di FVPTC sono state ulteriormente caratterizzate come invasiva o non invasiva. La FVPTC è stata definita non invasiva se il tumore era circoscritto, solo parzialmente o non incapsulato, e non ha mostrato invasione della capsula tumorale o nel parenchima tiroideo circostante. Di contro qualsiasi tumore con invasione della capsula e/o dei vasi capsulari (angio-invasione), invasione perineurale,

estensione extratiroidea, o metastasi linfonodali è stato classificato come non invasivo, in accordo ai criteri impiegati nel recente articolo di Nikiforov et al (1). Il rischio di malignità è stato, quindi, calcolato per ciascuna categoria citologica utilizzando due metodi, in base alla disponibilità o meno della diagnosi istologica, ed espresso come range. Il primo metodo è stato chiamato semplicemente ROM e risulta dal numero totale dei casi maligni diviso per il numero totale dei casi con diagnosi istologica. Il secondo metodo è stato indicato come rischio di malignità complessivo (OROM) ed è stato calcolato dividendo il numero totale dei casi maligni per il numero degli agoaspirati in ciascuna categoria citologica, indipendentemente dalla disponibilità o meno della diagnosi istologica. Poiché' non tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia chirurgica, il rischio di malignità reale è probabilmente compreso tra i valori risultanti da questi due calcoli, di cui il ROM rappresenta verosimilmente una sovrastima e l'OROM una sottostima.

Tutti i casi sono stati poi riesaminati, classificando i NIFTPs come tumori benigni e non come carcinomi, e ricalcolati i ROM e OROM.

Lo studio ha analizzato i risultati di 6943 noduli tiroidei da un totale di 6590 pazienti, il 78% dei quali erano donne; 406 FNAB (5,8%) sono stati classificati come non-diagnostici, 4221 (60,8%) come benigni, 1.028 (14,8%) come atipie di incerto significato/lesioni follicolari di incerto significato (AUS/FLUS), 463 (6,7%) come neoplasie follicolari /sospetti per neoplasia follicolare (FN / SFN), 238 (3,4%) come sospetti per malignità (SM) e 587 (8,5%) come maligni.

Un totale di 756 (41%) pazienti è stato sottoposto a chirurgia con diagnosi finale di PTC, di questi il 23% è stato ulteriormente caratterizzato come NIFTPs.

Dopo l'esclusione dei NIFTP la maggiore riduzione del rischio di malignità' e' stata osservata nelle categorie citologiche di AUS/FLUS, FN/SFN ed SM sia in termini di ROM (range 13,6-23,4%); che di OROM (range 5,2-17,6%). Il tipo di impatto della riclassificazione dei NI-FVPTC nelle singole categorie citologiche era simile nei diversi istituti ma l'entità' dell'effetto variava. I risultati sono, tuttavia, in linea con un recente studio che ha analizzato 655 FNAB ed ha ricalcolato una ROM dell'8% nella categoria FN/SFN e del 42% nella categoria sospetta per malignità' (2).

Il presente articolo dimostra come la riclassificazione di circa il 20% dei NI-FVPTC come NIFTPs benigni potrebbe avere un significativo impatto sulla ROM e influenzare la gestione clinica dei noduli tiroidei. La ricaduta maggiore sarà nella categoria delle lesioni indeterminate, dove la ROM potrebbe risultare molto bassa e condizionare la gestione del nodulo tiroideo in termini di follow-up versus emitiroidectomia. L'entità della riduzione della ROM per ciascuna categoria citologica presso ogni singolo istituto sarà tuttavia correlata alla frequenza con cui i NIFTPs saranno diagnosticati. In generale l'emitiroidectomia potrebbe essere sufficiente nella maggior parte dei casi e la tiroidectomia totale dovrebbe essere riservata a pazienti con citologia indicativa di malignità e considerata potenzialmente per le altre categorie citologiche con profilo molecolare a rischio di malignità aggressiva. A tal proposito si ricorda che circa l'80% dei NIFTPs presenta riarrangiamenti RAS/PPARG o THADA (thyroid adenoma-associated) e BRAFK601E e che il rilievo di tali alterazioni genetiche potrà aiutare nella gestione del nodulo.

Bibliografia

- 1) Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, Barletta JA, Wenig BM, Al Ghuzlan A, Kakudo K, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* April 14, 2016
- 2) Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, Alexander EK, Cibas ES, Krane JF, Barletta JA. The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine- needle aspiration diagnostic categories. *Thyroid* 2015;25:987-92. Epub July 29, 2015.

Tania Pilli

U.O.C. Endocrinologia

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Viale Bracci 1, Siena, 53100

E-mail: t.pilli.e@ao-siena.toscana.it