

# Neoplasia follicolare della tiroide: utilità dell'esame istologico estemporaneo al congelatore



Ann. Ital. Chir., LXXII, 3, 2001

A. BASTAGLI, L. DE PASQUALE,  
L. SCHUBERT

Clinica Chirurgica  
U.D.A. di Endocrinochirurgia  
Polo Universitario - Azienda Ospedaliera San Paolo  
Università di Milano

## Introduzione

La metodica di aspirazione con ago sottile (FNA) occupa un ruolo centrale nello studio del nodulo tiroideo: l'indagine infatti risulta diagnostica nelle lesioni benigne, e, tra quelle maligne nel carcinoma papillare con inclusione di alcuni tipi di varianti follicolari, nel carcinoma midollare e in quello anaplastico. Per queste patologie, quando l'indagine citologica sia stata affidata a specialisti con adeguata esperienza, si può procedere con il programma terapeutico che si ritiene adeguato: in particolare per quanto attiene alle lesioni maligne non è necessaria la conferma peroperatoria di natura con l'esame istologico estemporaneo al congelatore (FS - frozen section)(8). Sfortunatamente tuttavia non sempre l'FNA consente una diagnosi definitiva: in presenza di neoplasia follicolare della tiroide con ricca cellularità e scarsa colloide il patologo non dispone di criteri citologici idonei a distinguere tra lesione benigna o maligna ed è indicata in questo caso l'asportazione chirurgica della lesione per una valutazione istologica (12,10). In questi casi non esiste uniformità di comportamenti: alcuni ritengono opportuno procedere alla FS allo scopo di decidere l'estensione della tiroidectomia: in caso di malignità infatti sarebbe indicata la tiroidectomia totale mentre in caso di adenoma la emitiroidectomia associata alla resezione istmica sarebbe l'intervento di elezione (9,12,15). Ma, in disaccordo con chi è favorevole, i più sono decisamente contrari a questa impostazione ritenendo la FS non superiore alla FNA nel distinguere il carcinoma follicolare ben differenziato dall'adenoma (3,4,5).

Gi Autori hanno sottoposto ad analisi retrospettiva la propria casistica di pazienti che, portatori di neoplasia follicolare, sono stati sottoposti a FS.

## Riassunto

**Introduzione.** *Il ruolo della Frozen Section (FS) nel determinare l'estensione della tiroidectomia nei pazienti portatori di una proliferazione follicolare è controverso. Attraverso uno studio retrospettivo della casistica personale, gli Autori rivalutano l'utilità di tale metodica.*

**Materiali e metodi.** *Dal gennaio 1980 al giugno 1999 sono stati eseguiti 1252 agoaspirati con ago sottile (FNA). Di questi 155 (12.4%) sono risultati positivi per proliferazione follicolare (classe II). Tutti i pazienti di classe II sono stati sottoposti ad intervento chirurgico. In 54 casi si è proceduto a tiroidectomia totale per la presenza di una patologia coinvolgente entrambi i lobi, mentre nei restanti 101 si è proceduto ad emitiroidectomia con FS sul pezzo asportato. Sono stati calcolati sensibilità, specificità, accuratezza, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo della metodica, confrontando i risultati della FS con quelli dell'esame istologico definitivo.*

**Risultati.** *La FS ha individuato 6 dei 15 carcinomi riscontrati all'esame istologico definitivo, con una sensibilità del 42.9%, una specificità del 100%, un'accuratezza del 92.0%, un VPP del 100% ed un VPN dell'8.5%.*

**Discussione.** *I sostenitori della FS ritengono utile l'esame intra-operatorio in quanto, anche se in un numero limitato di casi, consente di completare l'intervento in un unico tempo, con un grosso vantaggio per il paziente. Altri Autori ritengono che la FS abbia una sensibilità troppo bassa e costi troppo elevati rispetto al ridotto numero di carcinomi individuati.*

**Conclusioni.** *Non potendo essere ritenuta scorretta nessuna delle due correnti di pensiero, riteniamo che non sia possibile definire delle linee di comportamento accettabili universalmente.*

**Parole chiave:** criostato congelatore, istologia estemporanea FNAB, tiroide, tumori follicolari, tiroidectomia estesa.

## Abstract

**FOLLICULAR THYROID NEOPLASM: UTILITY OF INTRAOPERATIVE HISTOLOGY ON FROZEN SECTION**

**Purpose.** *The role of frozen section (FS) in determining thyroidectomy extent in patients with follicular neoplasms is debated. The Authors consider FS usefulness through experience retrospective review.*

**Material and Methods.** *From January 1980 to June 1999, 1252 Fine Needle Aspirations (FNA) were performed in*

patients with thyroid nodules. Out of these, 155 (12.4%) resulted follicular neoplasms. All these patients were operated on: 54 had total thyroidectomy because of both lobes disease and 101 had emithyroidectomy with FS. FS results were compared to definitive histological examination. Sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of frozen section have been estimated.

Results. Out of 155 follicular neoplasms, 15 resulted malignant at definitive histological examination: 6 were diagnosed by FS. All 6 patients had a total thyroidectomy during the same operation. Of the remaining 9, 6 had a second operation for radicalization within 2-3 days. FS sensitivity was 42.9%, specificity 100%, accuracy 92.0%, PPV 100% and NPV 8.5%.

Discussion. Some Authors consider FS useful because it allows to radicalize the operation immediately, in case of positivity for malignancy. Even if only few patients, the possibility to solve the problem in a one-step procedure is a great advantage. Other Authors consider FS useless because to diagnose a poor number malignant neoplasms, a lot of intra-operative examination have to be done. Costs are higher than benefits.

Conclusions. The Authors believe that both attitudes are correct and the decision of using or not FS cannot be standardized.

Key words: Frozen section, biopsy, needle, thyroid follicular neoplasms, thyroidectomy extension.

## Risultati

I risultati dell'esame citologico pre-operatorio sono riportati nella tabella I. Nella casistica esaminata 155 pari al 12.4% degli esami citologici ha posto diagnosi di neoplasia follicolare: 101 dei 155 pazienti sono stati sottoposti nel corso dell'intervento ad esame istologico estemporaneo che è risultato positivo per malignità in 6 casi pari al 5.9%. Questi pazienti sono stati sottoposti immediatamente a radicalizzazione in tiroidectomia totale e l'esame istologico definitivo ha confermato in tutti la natura maligna della neoplasia. L'esame istologico definitivo ha dato risultato di malignità in ulteriori 9 casi che erano risultati benigni all'esame estemporaneo per un totale del 14.9 % di diagnosi di malignità nel gruppo di pazienti di classe II (Tab. II). In 3 casi la diagnosi è stata di carcinoma papillifero variante follicolare, in 11 casi di carcinoma follicolare e in 1 caso di un carcinoma papillifero riscontrato occasionalmente al di fuori della lesione nodulare studiata. Nella casistica esaminata non si sono riscontrati falsi positivi. 6 di questi 9 pazienti sono stati sottoposti a radicalizzazione tra la seconda e la terza giornata dal primo intervento.

Dai dati riassunti nella tabella II la FS risulta essere una metodica ad elevata specificità e valore predittivo positivo (non avendo falsi positivi), ma a bassa sensibilità (avendo osservato 8 falsi negativi). La tabella 3 riassume i valori di sensibilità, specificità, accuratezza, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo.

## Discussione e conclusioni

Approssimativamente nel 70 % dei noduli tiroidei sottoposti ad FNA la diagnosi sarà di benignità, nel 4% di

Tab. I - DIAGNOSI CITOLOGICHE (FNA) DIVISE PER CLASSI

	N.	%
Classe 0	117	9.4
Classe 1	912	72.8
Classe 2	155	12.4
Classe 3	68	5.4
Totale FNA	1252	100.0

Tab. II - CONFRONTO TRA FS ED ISTOLOGIA DEFINITIVA IN FNA DI CLASSE II

	FS	%	ID	%
Benigni	95	94.1	86	85.1
Maligni	6	5.9	15*	14.9
Totale	101	100.0	101	100.0

\*1 caso di ca. papillifero riscontrato al di fuori della lesione nodulare studiata.

## Materiali e metodi

Tra i mesi di gennaio 1980 e giugno 1999 sono stati eseguiti 1252 agoaspirati per lesioni nodulari della tiroide con funzione tiroidea normale. In 97 casi l'esame è stato ripetuto per un totale di 1349 FNA eseguiti. I reperti citologici sono stati classificati in: classe 0 non diagnostico, classe I lesione benigna, classe II neoplasia follicolare e classe III lesione maligna. 376 dei 1252 pazienti, pari al 30.0%, sono stati sottoposti ad intervento chirurgico con le seguenti indicazioni: lesione maligna certa (68), non esclusa (155) lesioni benigne sintomatiche (153) (Tabella I). I 155 pazienti di classe II sono stati tutti operati: 54 pazienti con coinvolgimento bilaterale dei lobi tiroidei sono stati sottoposti a tiroidectomia totale, mentre i rimanenti 101 ad emitiroidectomia e resezione dell'istmo con esecuzione di un esame istologico estemporaneo. In caso di positività per neoplasia maligna si è proceduto a radicalizzazione in tiroidectomia totale. In caso di negatività si è proceduto ad una valutazione istologica nel giro di settantadue ore e, solo in caso di diagnosi di malignità si è proceduto a radicalizzazione in tiroidectomia totale. Ci si è astenuti dalla radicalizzazione per volontà del paziente o per basso indice di malignità in lesioni piccole in soggetti a basso rischio. Nei 101 pazienti si è proceduto ad un confronto tra diagnosi istologica estemporanea e quella definitiva così da definire sensibilità, specificità ed accuratezza della metodica.

malignità e, in una quota intorno al 10 % dei restanti casi, la quantità di cellule follicolari aspirate non sarà sufficiente per consentire una diagnosi citologica adeguata mentre in un'altra quota pari al 10 - 20 % non esisteranno criteri citologici adeguati alla diagnosi differenziale tra benignità o malignità per cui verrà posta indicazione alla asportazione per una valutazione istologica (1,7). Si tratta di un numero rilevante di pazienti portatori di una neoplasia follicolare che in realtà ha una bassa probabilità di essere maligna: nella nostra esperienza questa evenienza si è verificata nel 15% delle neoplasie follicolari operate. All'atto dell'intervento per neoplasia follicolare della tiroide il chirurgo ha tre possibilità: procedere a tiroidectomia totale o near total con l'obiettivo di praticare un intervento curativo, qualunque diagnosi istologica si ottenga a posteriori (10), sospendere l'intervento dopo la lobectomia e l'istmectomia eseguite con criteri di radicalità ed attendere il responso dell'esame istologico definitivo (3,6,5), basare l'estensione della tiroidectomia sulla risposta all'esame istologico al congelatore (2,13). Nessuno di questi atteggiamenti è esente da critiche. Se la tiroidectomia totale in tutti i casi è da ritenersi troppo aggressiva considerando la bassa probabilità di malignità della lesione, l'intervento in due tempi, sebbene non comporti un aggravio di morbilità (16), è vissuto in modo stressante dal paziente. Comporta inoltre un aumento di costi per il prolungarsi della degenza e dipende dalla efficienza del servizio di anatomia patologica che deve essere in grado di dare la risposta dell'esame istologico in un tempo massimo di 72 ore (12).

È quindi ragionevole l'atteggiamento dei chirurghi che si sono chiesti in che misura la FS possa aiutare in fase decisionale al tavolo operatorio. Nella nostra esperienza la FS ha consentito di diagnosticare correttamente la malignità della lesione in meno della metà dei casi individuati successivamente dall'esame istologico definitivo non abbiamo registrato alcun falso positivo, evenienza peraltro eccezionale anche nella esperienza di altri autori (9,14).

La sensibilità e la specificità della FS, in ogni circostanza, dipendono da un certo numero di fattori che includono la esperienza del patologo, il numero di sezioni esaminate ed il tempo a disposizione per esaminarle adeguatamente. Questo fa ritenere che i numeri di risposte false negative sia inversamente proporzionale al tempo a disposizione del patologo e al numero di sezioni preparate, tenendo presente che più materiale si usa per la FS, meno sarà disponibile per la fissazione (9).

A favore della FS è quindi la possibilità di individuare intraoperatoriamente un certo numero di carcinomi follicolari e la probabilità che ad una FS eseguita correttamente sfuggano soprattutto quei carcinomi minimamente invasivi per cui comunque, in caso di pazienti a basso rischio, potrebbe non essere necessaria la totalizzazione in tiroidectomia totale (14).

Fatte queste premesse è tuttavia indicata una valutazio-

ne di costi benefici della metodica: se è ovvia la convenienza a livello di singolo paziente cui con la FS viene offerta la possibilità, se non la certezza, di vedere risolto il suo problema nel corso di un solo intervento, discutibile è la convenienza di sottoporre tutti i pazienti a FS, 101 esami nella nostra casistica per individuare 6 lesioni maligne su 15. Poiché le possibilità di risposte adeguate è correlata ad una modalità di esecuzione della FS che richiede un notevole impegno in termini di tempo e di accuratezza il problema si pone in termini non tanto di utilità ma di costi.

Per tutte queste ragioni è comprensibile come ogni istituzione si comporti in modo diverso a seconda del prevalere di una o dell'altra considerazione: in base alla nostra esperienza e dall'esame della letteratura riteniamo che al momento attuale non possano essere dettate norme di comportamento universalmente accettabili.

## Bibliografia

- 1) Bastagli A., Boldorini R., Galimberti A., Leopaldi E.: *Valeur de la cytoponction et de l'histologie peroperative dans le diagnostique des neoplasies folliculaires de la thyroide*. Atti 3° Congrès de l'Ass Fran Chir Endocr. Marsiglia giugno 1993.
- 2) Bastagli A., Galimberti A., De Pasquale L., Vitri P.: *L'estensione della tiroidectomia per neoplasia follicolare della tiroide*. Chirurgia, 10:469-471, 1997.
- 3) De May R.M.: *Frozen Section of thyroid? Just say no*. Am J Clin Pathol, 110:423-424, 1998.
- 4) Hamburger J. I., Hamburger S.W.: *Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules*. Surgery, 98:307-312, 1985.
- 5) Hamming J. F., Goslings B.M., van de Velde C.J.: *The value of Fine-needle Aspiration Biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds*. Arch Inter Med, 150:113-116, 1990.
- 6) Hamming J.F., Menno R.V., Bernerd M.G., van de Velde J.H.: *Role of fine needle aspiration biopsy and frozen section examination in determining the extent of thyroidectomy*. World J Surg, 22:575-580, 1998.
- 7) Hermus A.R., Huysmans D.A.: *Treatment of benign nodular thyroid disease*. N Eng J Med, 338:1438-1447, 1998.
- 8) Keller M.P., Crabbe M.M., Norwood S.H.: *Accuracy and significance of fine-needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroid resection*. Surgery, 1:632-635, 1987.
- 9) Kingston G.W., S.P. Bugis, Davis N.: *Role of frozen section and clinical parameters in distinguishing benign from malignant follicular neoplasms of the thyroid*. Am J Surg, 164:603-605, 1992.
- 10) McHenry C.R., Rosen I.B., Bedard Y.: *Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer*. Am J Surg, 166:353-356, 1993.
- 11) Montone K.T., Li Volsi V.: *Frozen section analysis of thyroidectomy specimens: experience over a 12 year period*. Path Case Rev 2:241-245, 1997.
- 12) Paphavasit A., Thomson G.H., van Heerden J.A.: *Follicular*

and Hurtle cell thyroid neoplasm. Is frozen-section evaluation worthwhile? Arch Surg, 132:674-679, 1997.

13) Rodriguez J.M., Parrilla P., Sola J.: Comparison between preoperative cytology and intraoperative frozen-section biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. Br J Surg, 81:1151-54, 1994.

14) Rosen Y., Rosenblatt P., Salzman E.: Intraoperative pathological diagnosis of thyroid neoplasms; report on experience with 304 specimens. Cancer, 66:2001-6, 1990.

15) Shaha A.R., Di Maio T., Webber C.: Intraoperative decision making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section. Surgery, 108:964-972, 1990.

16) Vitri P., Galimberti A., Bastagli A.: Completion thyroidectomy for differentiated carcinoma: when and why. Eur J Surg Oncol, 22:446-448, 1996.

*Autore corrispondente:*

Prof.ssa A. BASTAGLI  
Clinica Chirurgica  
U.D.A. Endocrinochirurgia  
Polo Universitario - Azienda Ospedaliera San Paolo  
Via A. di Rudini, 8  
20142 MILANO