

# Examining the role of preoperative positron emission tomography/computerized tomography in combination with ultrasonography in discriminating benign from malignant cytologically indeterminate thyroid nodules

Merten MM, Castro MR, Zhang J, Durski J, Ryder M.

*Thyroid* 2017;27:95-102.

## RIASSUNTO

**Background:** Cytologically defined indeterminate thyroid nodules are a diagnostic challenge. Surgical lobectomy remains the gold standard for definitive diagnosis. However, 70-85% of nodules are ultimately benign. The primary objective of this study was to evaluate the negative predictive value (NPV) of F18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission computed tomography (PET/CT) in excluding cancer among cytologically indeterminate thyroid nodules within the authors' institution using surgical pathology as the gold-standard reference. In addition, a systematic review was performed of published prospective studies on the NPV of PET/CT in evaluating indeterminate thyroid nodules. **Methods:** A retrospective review was performed of all patients aged  $\geq 18$  years seen at the Mayo Clinic between January 1, 2000, and December 31, 2014, with cytologically defined indeterminate thyroid nodules (suspicious for Hürthle cell neoplasm or follicular neoplasm; N=858), who had a PET/CT within one year of fine-needle aspiration (n=80) and underwent definitive diagnostic lobectomy (n=51). Nodules were considered PET negative if they had a standardized uptake value (SUV)  $< 5$ . Additionally, a systematic review was performed of published prospective studies on the NPV of PET/CT across multiple sites.

**Results:** Fifty-one patients met the eligibility criteria. The retrospective review combined with a systematic review of eight prospective studies suggests that indeterminate nodules with a negative PET (SUV  $< 5$ ) have a low risk of malignancy (NPV 94%). The cancer prevalence in the institution is 14% and 27% in the combined prospective studies. **Conclusions:** PET/CT represents a preoperative, non-invasive tool that when combined with sonographic features can identify indeterminate nodules at low risk for malignancy.

## COMMENTO

I noduli tiroidei sono documentabili in circa la metà della popolazione e il gold standard per l'identificazione delle lesioni maligne è rappresentato dall'esame citologico su agoaspirato tiroideo (FNAC). Uno dei più comuni sistemi di classificazione dei risultati citologici è quello di Bethesda, sulla base del quale l'80% dei campioni viene definito benigno (70-80%; categoria Bethesda II) o sospetto per malignità/maligno (5-10%, categorie Bethesda V e VI). Tuttavia il 10-20% dei risultati citologici sono classificati come indeterminati e suddivisi nella categoria Bethesda III (atypia/follicular lesion of undetermined significance [AUS / FLUS]) e IV (follicular neoplasms or Hürthle-cell neoplasm) a seconda che il rischio di malignità associato sia basso, 5-15%, oppure elevato, 15-30%. Le attuali linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) consigliano, in caso di lesione indeterminata, la ripetizione di FNAC o l'esecuzione di analisi molecolare, e in caso di dubbio l'intervento di emitiroidectomia. Precedenti studi con piccole casistiche suggeriscono che anche l'impiego della tomografia ad emissione di positroni con 18-fluoro-desossiglucosio (FDG-PET) può essere utile per chiarire la natura di queste lesioni.

Gli autori hanno eseguito un'analisi retrospettiva dei pazienti con noduli tiroidei a citologia indeterminata della categoria Bethesda IV (n = 858), seguiti presso la Mayo Clinic dal 2000 al 2014. I pazienti (n=51) che hanno eseguito un esame FDG-PET e che sono stati sottoposti a tiroidectomia diagnostica sono stati inclusi nello studio. Le indagini sono state revisionate da un

medico nucleare che non era a conoscenza delle informazioni cliniche dei pazienti e l'assorbimento del tracciante è stato quantificato misurando il valore di assorbimento standard massimo (SUV max). Inoltre gli autori hanno eseguito una revisione sistematica di tutti gli articoli in lingua inglese pubblicati tra il 2000 e 2015 sul valore diagnostico di FDG-PET nei pazienti con noduli tiroidei a citologia indeterminata.

In 7/51 pazienti (27 con neoplasie follicolari e 27 con neoplasie a cellule di Hurthle) sottoposti a terapia chirurgica l'esame istologico era indicativo di malignità. Il SUVmax che discriminava meglio tra lesioni benigne e maligne era 5 pertanto un esame FDG-PET <5 è stato considerato negativo. Nel complesso la sensibilità di FDG-PET per la diagnosi di malignità dei noduli indeterminati è risultata del 71% (5 lesioni con FDG-PET con SUVmax >5 ed esame istologico maligno/7 lesioni maligne in totale all'esame istologico), la specificità del 40% (18 lesioni con FDG-PET con SUVmax <5 ed esame istologico benigno/45 lesioni benigne in totale all'esame istologico) e il valore predittivo negativo (VPN) del 90%, se venivano escluse le lesioni inferiori a 1 cm il VPN aumentava al 95%.

Sulla base della metanalisi (8 studi per un totale di 309 pazienti) la sensibilità per la diagnosi di malignità dei noduli indeterminati è risultata dell'89%, la specificità del 59% e il valore predittivo negativo del 95%.

Gli autori concludono che l'FDG-PET è in grado di identificare i noduli a citologia indeterminata della categoria Bethesda IV a basso rischio di malignità (>5%) evitando le emitiroidectomie a scopo diagnostico non necessarie.

I noduli a citologia indeterminata corrispondono istologicamente ad adenomi o carcinomi follicolari (o a cellule di Hürthle). La distinzione tra adenoma e carcinoma si basa sulla documentazione di un'invasione vascolare e/o capsulare, pertanto, la diagnosi definitiva di malignità di queste lesioni si basa sull'esame istologico del pezzo operatorio. Tuttavia solo il 15-30% dei noduli classificati come categoria citologica Bethesda IV risulta essere maligna; pertanto la maggior parte dei pazienti viene sottoposta ad un intervento a scopo diagnostico e non necessario. Tra i test molecolari, il Thyro Seq v.2 si è dimostrato quello con miglior performance diagnostica in questa categoria citologica (sensibilità 90%, specificità 93%, valore predittivo negativo 96%), tuttavia il limite è rappresentato dalla sua disponibilità solo in alcuni paesi.

FDG-PET è un metodo di imaging non invasivo basato sulla captazione del glucosio marcato con fluoro. Numerosi studi hanno dimostrato che la captazione di FDG nei noduli a citologia indeterminata è correlata al rischio di malignità. Tuttavia, alcuni adenomi mostrano un'elevata captazione causando una bassa specificità, 50-60%, e valore predittivo positivo, circa 50%, di questa metodica. D'altro canto la sensibilità risulta essere elevata, 89-95%, così come il valore predittivo negativo, 95%. Una recente analisi di costo-beneficio ha dimostrato che la FDG-PET total body ha un minor costo di un'emitiroidectomia diagnostica. Se si limita l'esame sulla regione del collo si potrebbero ridurre ulteriormente il costo e la quantità di radioattività da somministrare.

Il presente studio presenta alcuni limiti tra cui la scarsa numerosità del campione. Il cutoff di 5 per il SUVmax è superiore a quello di altri studi e potrebbe essere ricondotto all'infiammazione seguente al FNAC, il cui intervallo dalla FDG-PET non è chiaro e sulla base di precedenti studi è consigliabile sia almeno di 17 giorni.

In conclusione, la gestione dei noduli a citologia indeterminata deve basarsi su una serie di fattori: caratteristiche ecografiche, la disponibilità di altre metodiche (ad es. test molecolari, PET) e non ultimo la preferenza del paziente.

*Tania Pilli*

*U.O.C. Endocrinologia*

*Azienda Ospedaliera Universitaria Senese*

*Viale Bracci 1, Siena, 53100*

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