



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

FACOLTÀ DI MEDICINA E ODONTOIATRIA

Dottorato di Ricerca in “Tecnologie Avanzate in Chirurgia”

XXIX CICLO

COORDINATORE: Prof. Vito D’Andrea

**“CLASSIFICAZIONE SIAPEC 2014:
NOSTRA ESPERIENZA NELLA PREDITTIVITÀ
DIAGNOSTICA DI MALIGNITÀ NELLA
CATEGORIA INDETERMINATA DELLA TIROIDE”**

Relatore:

Chiar.mo Prof.
Vito D’Andrea

Dottorando:

Dott. Carlo Chiesa
Matricola 937232

Correlatore:

Chiar.ma Prof.ssa
Laura Giacomelli

Anno Accademico 2015/2016

Indice

1 ANATOMO-FISIOLOGIA TIROIDEA

1.1 Embriologia.....	pag. 4
1.2 Anatomia.....	pag. 4
1.3 Fisiologia.....	pag. 5
1.3.1 Produzione ormonale	pag. 6
1.3.2 Secrezione ormonale.....	pag. 7
1.3.3 Trasporto ormonale.....	pag. 8
1.3.4 Azione degli ormoni	pag. 8
1.3.5 Controllo della secrezione	pag. 9

2 PATOLOGIA TIROIDEA

2.1 Il nodulo tiroideo.....	pag. 11
2.1.1 Epidemiologia.....	pag. 11
2.1.2 Diagnosi differenziale.....	pag. 11
2.2 Iperplasia gozzigena.....	pag. 12
2.3 Lesioni proliferative neoplastiche benigne	pag. 15
2.4 Lesioni proliferative neoplastiche maligne.....	pag. 17
2.4.1 Carcinomi differenziati	pag. 17
2.4.2 Carcinoma midollare.....	pag. 21
2.4.3 Carcinoma anaplastico	pag. 23

3 APPROCCIO DIAGNOSTICO AL NODULO TIROIDEO

3.1 Anamnesi.....	pag. 25
3.2 Quadro clinico e esame obiettivo.....	pag. 29
3.3 Indagini di laboratorio.....	pag. 30
3.4 Ecocolordoppler.....	pag. 31
3.5 Elastosonografia.....	pag. 35
3.6 Scintigrafia.....	pag. 37
3.7 TAC.....	pag. 38
3.8 RM.....	pag. 39
3.9 Ago aspirato tiroideo.....	pag. 41
3.10 Approccio chirurgico alla patologia tiroidea.....	pag. 47

4 ANALISI DELLA SPESA SANITARIA AZIENDALE E REGIONALE RELATIVA ALLE TIROIDECTOMIE..... pag. 52

5 VALIDAZIONE DELLA PREDITTIVITÀ DIAGNOSTICA DI MALIGNITÀ NELLA CATEGORIA INDETERMINATA SECONDO LA CLASSIFICAZIONE SIAPEC 2014 pag. 57

BIBLIOGRAFIA..... pag. 64

1 ANATOMO-FISIOLOGIA TIROIDEA

1.1 embriologia

La tiroide è un organo specializzato nella produzione, l'immagazzinamento ed il rilascio degli ormoni tiroidei. In tutti i vertebrati è presente una tiroide capace di produrre e secernere ormoni tiroidei. La tiroide è una ghiandola endocrina che appare durante la terza-quarta settimana di vita intrauterina come un diverticolo endodermico nel pavimento dell'intestino faringeo. L'abbozzo della tiroide penetra nel sottostante mesoderma e discende anteriormente all'intestino faringeo come un diverticolo bilobato. Durante la migrazione rimane collegata al pavimento dell'intestino anteriore mediante un canale (dotto tireoglosso) che si solidifica e poi scompare. La parte inferiore del dotto può permanere dando origine al lobo piramidale. Residui del dotto possono formare ghiandole tiroidee accessorie o trasformarsi in cisti. Alla settima settimana, la tiroide, raggiunge la sua posizione finale di fronte alla trachea, acquistando l'istmo e i due lobi laterali. Durante la fase follicolare della istogenesi tiroidea si assiste ad un progressivo dilatarsi del follicolo con sempre più abbondante deposito di colloide, delineandosi la struttura follicolare dell'adulto e, con l'inizio della organizzazione follicolare e dell'accumulo di colloide, compaiono simultaneamente la funzione iodoconcentrante e quella ormonogenetica.

1.2 anatomia

La tiroide (del peso di circa 20 grammi) è costituita da due lobi, uno destro e uno sinistro, connessi da un sottile istmo posto tra il 2° ed il 4° anello tracheale. A volte può essere presente un terzo lobo, il lobo

piramidale, a partenza dall'istmo o dalle porzioni mediali dei lobi laterali. Alloggiata nel collo, è contigua posteriormente alla trachea. Anteriormente è ricoperta dai muscoli sternoioideo e sternotiroideo. E' rivestita da una guaina connettivale che si introflette e forma la guaina del fascio vascolo-nervoso. La vascolarizzazione della tiroide (5 ml/g/min il flusso ematico) è garantita dalle arterie tiroidee superiori ed inferiori, rami della carotide esterna e della succlavia. Il sistema venoso è costituito dalle vene tiroidee superiori ed inferiori ed è tributario delle vene giugulari interne e succlavia. L'innervazione deriva principalmente dal sistema nervoso autonomo, avendo come funzione principale la regolazione del flusso sanguigno. I linfatici della ghiandola confluiscono con gli altri linfatici del collo e del mediastino. Pur essendo secreto nel sistema venoso, una quota del rilascio degli ormoni tiroidei e della maggior parte delle iodoproteine avviene nei linfatici.

1.3 fisiologia

L'unità funzionale della tiroide è il follicolo (50-500 µm di diametro). Ognuno di essi è costituito da un singolo strato di cellule epiteliali, i tireociti (o cellule follicolari) che delimitano una cavità centrale (lume follicolare) che contiene la colloide, sostanza gelatinosa costituita essenzialmente da tireoglobulina. I tireociti sintetizzano gli ormoni iodati. Adiacenti ai tireociti, sono presenti cellule di maggiori dimensioni (le cellule parafollicolari o cellule C) che sintetizzano la calcitonina, peptide di 32 aminoacidi scarsamente speciespecifico. Gli ormoni tiroidei hanno un vasto campo d'azione ed interagiscono con quasi tutti i distretti dell'organismo; aumentano il consumo di ossigeno e la produzione di calore, aumentano il metabolismo del colesterolo, aumentano

l'assorbimento intestinale dei carboidrati e diminuiscono il glicogeno epatico, aumentano l'attività del sistema simpatico, stimolano il sistema nervoso centrale, stimolano la normale crescita e sviluppo corporeo. La calcitonina esplica il suo effetto ipocalcemizzante ed ipofosforemizzante inibendo sia il riassorbimento osseo per inibizione degli osteoclasti e degli osteociti, e sia il riassorbimento di calcio, fosfati e sodio a livello del tubulo renale.

1.3.1 produzione ormonale

La principale funzione della tiroide è di produrre i suoi ormoni, T3 e T4, che sono essenziali per la regolazione del metabolismo corporeo. La produzione ormonale dipende dalla corretta quantità e assorbimento dello iodio, dalla capacità di coniugazione e dai meccanismi di controllo. Lo iodio è la materia prima poiché forma il 65% del peso della T4. Lo iodio ingerito viene assorbito e trasportato nella circolazione come ioduro. Alla base della produzione ormonale da parte della ghiandola tiroide c'è la capacità di captare lo iodio, sintetizzare la tireoglobulina ed immagazzinarla nei follicoli. La prima fase è la captazione dello iodio. Esso è presente sia nell'acqua sia negli alimenti. Lo iodio assunto con l'alimentazione viene assorbito sotto forma di ioduro, captato dalla tiroide, depositato nella colloide del lume follicolare.

Le cellule tiroidee estraggono attivamente lo iodio dal plasma e lo concentrano nella ghiandola. L'estrazione dello iodio dal plasma e la sua concentrazione da parte delle cellule tiroidee è un processo attivo di concentrazione contro un gradiente elettrochimico, che implica un dispendio di energia assicurata dal sistema ATPasico Na/K dipendente. Questo è un meccanismo saturabile, energia-dipendente, che produce un aumento di livello di iodio intracellulare da 20 a 40 volte più elevato

rispetto al plasma. La capacità della tiroide a concentrare lo iodio è controllata dall'attività di un sodio/iodio symporter (NIS) recentemente identificato, una proteina localizzata sulla membrana del tireocita. Il ruolo del NIS in varie patologie e stati fisiologici associati con alterazioni della funzione tiroidea è attualmente in corso di definizione. Una volta internalizzato nella tiroide lo iodio è ossidato prima di fissarlo ai residui tirosinici della tireoglobulina. Lo ioduro intracellulare migra verso la membrana apicale. Nel frattempo il reticolo endoplasmatico del tireocita sintetizza 2 proteina chiave, la perossidasi (TPO) e la tireoglobulina (Tg). La tireoglobulina è una glicoproteina con peso molecolare di 660 KD che serve come substrato per la iodinazione e la formazione dell'ormone. La TPO è posta a livello della membrana apicale, dove riduce l' H_2O_2 , elevando lo stato di ossidazione dello ioduro attaccando lo iodio ai residui tirosinici nella Tg. L' H_2O_2 è generata dal NADPH e dal calcio.

1.3.2 secrezione ormonale

La secrezione degli ormoni tiroidei dipende soprattutto dalla proteolisi della tireoglobulina, con formazione delle iodotiroine che sono accoppiate tra loro a formare 3,5,3'-triiodo-L-tironina (T3) e la 3,5,3',5'-tetraiodo-L-tironina (T4). Questa reazione di accoppiamento è anch'essa catalizzata dalla perossidasi tiroidea. La tiroide normale produce tutta la T4 circolante ed all'incirca il 20% di tutta la T3 circolante. Molta dell'attività biologica degli ormoni tiroidei è dovuta agli effetti della T3 sulle cellule bersaglio, che ha una grande affinità per il recettore per gli ormoni tiroidei ed è approssimamente da 4 a 10 volte più potente rispetto alla T4. Poiché l'80% della T3 sierica deriva dalla desiodazione della T4 nei tessuti e poiché il recettore per l'ormone tiroideo lega preferenzialmente la T3, la T4 è considerata un proormone. L'ultima fase dell'ormonosintesi, quindi, la liberazione in circolo di T4 e di T3.

1.3.3 trasporto ormonale

Quando quest'ultime vengono immesse in circolo si legano quasi completamente a proteine vettrici con cui formano complessi proteine-ormoni. Sono due le principali proteine vettrici specifiche con cui circolano la maggior parte degli ormoni attivi: la globulina legante la tiroxina (thyroxine-binding globulin, TBG) e la prealbumina legante la tiroxina (thyroxine-binding prealbumin, TBPA). Fra le due quella più rappresentata ed affine è la TBG. In condizioni fisiologiche, la TBG lega quasi completamente T4 e T3 : la piccola frazione non legata (o libera: F=free) è responsabile dell'attività biologica ormonale. Le quote libere dell'ormone (FT4 ed FT3) hanno uguale concentrazione ematica; l'emivita plasmatica della T4 è di 4-5 volte superiore a quella della T3 . La T3 tuttavia si lega alle cellule bersaglio con maggiore attività (circa 10 volte superiore alla T4) ed è pertanto la specie ormonale maggiormente attiva. E' per questo che a livello periferico la T4 ematica è trasformata in T3 o in reverse T3 (rT3).

Il catabolismo delle iodotironine avviene principalmente ad opera di progressive desiodazioni a livello epatico, dei muscoli scheletrici, cerebrale e renale. Vie metaboliche di minore importanza sono rappresentate dalla deaminazione ossidativa e dalla decarbossilazione.

1.3.4 azione degli ormoni

La maggior parte delle azioni degli ormoni tiroidei sono mediate dall'interazione della T3 con specifici recettori nucleari. I recettori per gli ormoni tiroidei appartengono ad una famiglia di fattori di trascrizione nucleare ormono-responsivi che sono simili per struttura e meccanismo d'azione agli ormoni steroidei. Dopo il legame dell'ormone tiroideo al recettore nucleare, il complesso ormone-recettore si lega ad una regione

regolatrice del gene (thyroid-hormone response elements - TRE) ed inizia una serie di eventi che culminano con un aumento della trascrizione del DNA, della traslazione dell'mRNA e della sintesi proteica. Sono stati identificati due geni del recettore per gli ormoni tiroidei, denominati α e β , e sebbene entrambi i recettori siano altamente omologhi, essi sono codificati da geni su cromosomi separati ed hanno differente affinità per la T3. Sono state identificate due varianti per ogni gene: il recettore $\alpha 1$ e $\alpha 2$ del T3 (il secondo, stranamente non lega la T3) e i recettori $\beta 1$ e $\beta 2$ della T3 .

1.3.5 controllo della secrezione ormonale

La tiroide è controllata dall'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. L'ipofisi anteriore produce l'ormone stimolante la tiroide (TSH), una glicoproteina che interagisce con specifici recettori sulle cellule della tiroide e stimola la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei. La sintesi ed il rilascio del TSH da parte dell'ipofisi sono influenzate dagli ormoni tiroidei e dal peptide ipotalamico TRH. L'attività della tiroide è regolata da un feed-back negativo neuroendocrino, nel quale l'ormone tiroideo interagisce con specifici recettori sui pituiciti inibendo la secrezione del TSH e nell'ipotalamo del TRH. Le interazioni lungo l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide mantengono stabile la quantità degli ormoni tiroidei circolanti. Perciò anomalie dei livelli di TSH quasi sempre indicano la presenza di una patologia tiroidea nascosta. Gli effetti del TSH sulla tiroide sono numerosi e complessi. Stimola la proliferazione cellulare ed in più aumenta la sintesi della perossidasi tiroidea, della tireoglobulina e della captazione dello iodio all'interno delle cellule follicolari e la sua incorporazione nella tiroide. Quindi, la sintesi e la liberazione in circolo degli ormoni tiroidei dipendono sia da fattori intrinseci alla ghiandola,

come la disponibilità di iodio, sia da fattori ad essa estrinseci, come il feed-back negativo. Quest'ultimo si realizza mediante diversi meccanismi:

1. L'ipotalamo mediante il TRH (Thyrotropin Releasing Hormone)
2. L'ipofisi mediante l'hTSH (human Thyroid Stimulating Hormone)
3. Gli stessi ormoni tiroidei, o meglio, il loro livello ematico.

Il fulcro dell'autoregolazione è la cellula basofila adenoipofisaria, secernente il TSH, su cui agiscono con influenza contrapposta il TRH (stimolazione) e le iodotironine (inibizione). Il TRH, mediatore ipotalamico di controllo su diverse attività pituitarie (stimolazione della produzione del TSH, della prolattina ed anche del GH), è prodotto da diversi neuroni che possono subire l'influenza di altri centri nervosi del diencefalo. Un decremento del tasso ematico degli ormoni tiroidei determina la secrezione di TSH, mediata dal TRH, mentre un incremento, invece, degli ormoni tiroidei in circolo, inibisce la secrezione di TSH. Per quanto riguarda invece i fattori intrinseci alla ghiandola, essi dipendono principalmente dalla concentrazione iodica intratiroidea. Se questa è in difetto c'è una maggiore sensibilità della ghiandola al TSH e, quindi, una maggiore capacità di intrappolare lo iodio plasmatico ed infine una quasi esclusiva produzione di T₃, che abbiamo visto essere funzionalmente più attivo. In caso di eccesso, al contrario, c'è minore sensibilità della ghiandola al TSH e si può osservare il cosiddetto effetto Wolff-Chaikoff, cioè si blocca l'organificazione dello iodio e di conseguenza la sintesi di ormoni. Esiste infine un "feed-back" negativo corto esercitato dagli ormoni tiroidei sulla stessa tiroide ("short-loop mechanism").

2 PATOLOGIA TIROIDEA

2.1 Il nodulo tiroideo

Il *nodulo tiroideo* è una tumefazione localizzata e circoscritta del parenchima ghiandolare. Unici o multipli, i noduli, sono rappresentati generalmente da iperplasia focale, cisti semplici, tumori benigni (90%) e maligni (5-10%).

2.1.2 Epidemiologia

La patologia nodulare della tiroide ha una notevole importanza nella pratica clinica nonostante la sua prevalenza sia dipendente dalla strategia diagnostica utilizzata: infatti, se la rilevazione viene effettuata tramite l'esame obiettivo del collo, quindi mediante *palpazione*, la prevalenza stimata si aggira intorno al 5%, mentre è pari a circa il 60% se si effettua un *esame ultrasonografico* della regione cervicale anteriore. In alcuni casi l'identificazione di lesioni focali tiroidee è del tutto casuale ed avviene nel corso di un esame ecografico eseguito per valutare la presenza di altre patologie, si tratta, in questo caso, dei cosiddetti *incidentalomi*. Studi autoptici dimostrano la presenza di lesioni nodulari nel 50% circa dei pazienti deceduti per cause extratiroidee e con anamnesi negativa per patologia tiroidea. L'incidenza è maggiore nella popolazione femminile, con un rapporto F/M di 4:1 ed inoltre aumenta con il progredire dell'età.

[1]

2.1.3 Diagnosi differenziale

Il nodulo tiroideo può essere espressione di varie condizioni patologiche, una classificazione delle alterazioni che devono essere prese in considerazione per la diagnosi differenziale è la seguente:

- **lesioni malformative**

- **iperplasia gozzigena**
 - diffusa semplice
 - multinodulare
- **processi flogistici**
 - tiroidite subacuta granulomatosa di De Quervain
- **processi a base autoimmune**
 - tiroidite cronica linfocitaria di Hashimoto
- **lesioni proliferative neoplastiche**
 - benigne*
 - adenomi funzionanti o non funzionanti (99%)
 - maligne*
 - carcinomi differenziati
 - papillifero (85%)
 - follicolare (5-10%)
 - carcinoma anaplastico o indifferenziato (2-5%)
 - carcinoma midollare (5-10%)
 - linfoma, metastasi (1%)

2.2 Iperplasia gozzigena

L'aumento di volume, di natura né infiammatoria né neoplastica, della tiroide o *gozzo*, è la manifestazione più comune della patologia tiroidea. Il gozzo diffuso e quello multinodulare sono dovuti ad un'inadeguata sintesi di ormoni tiroidei, nella maggioranza dei casi ascrivibile ad un deficit alimentare di iodio. L'inadeguata sintesi ormonale conduce ad un aumento compensatorio del TSH, che è la causa primaria di iperplasia ed ipertrofia follicolare.

Una classificazione dei gozzi basata sulla loro eziologia riconosce:

- gozzo endemico
- gozzo sporadico
- gozzo familiare

Un gozzo si definisce *endemico* se presente in più del 10% della popolazione adulta o del 20% della popolazione scolare di una determinata area geografica.

Le aree maggiormente colpite sono quelle montane. L'affezione interessa circa un miliardo di individui nel mondo e circa 6 milioni in Italia, che può essere considerata area di sub-endemia gozzigena diffusa con focolai di vera endemia (sino al 30-40% della popolazione) in Valle D'Aosta, Alto Adige, Valtellina, Prealpi Bergamasche, Garfagnana, lungo tutta la dorsale Appenninica e nelle aree montuose di Sicilia, Calabria e Sardegna.

Il gozzo endemico è riconducibile ad un regime dietetico iodio-carente; colpisce più frequentemente il sesso femminile e può manifestarsi in tutte le età con comparsa tanto più precoce quanto minore è la concentrazione di iodio nella dieta.

Il gozzo *sporadico* e il gozzo *familiare* insorgono in aree non endemiche.

Il meccanismo patogenetico, in entrambi i casi, è riconducibile ad alterazioni a carico dei geni che codificano per le strutture cellulari preposte al trasferimento intraghiandolare dello iodio, alla sua ossidazione e organificazione, alla regolazione dell'attività trofica ed ormonogenetica mediata dal recettore del TSH.

Ciò che differenzia le due forme è l'epoca di acquisizione della mutazione:

- nella forma *familiare*, la mutazione viene trasmessa dai genitori ai figli attraverso il patrimonio genetico ed è, quindi, presente nell'individuo

sin dalla nascita, pur potendosi manifestare fenotipicamente in epoca successiva;

- nella forma *sporadica*, l'evento mutageno può verificarsi in un qualsiasi momento della vita dell'individuo.

Alterazioni simili possono essere simulate anche dall'interferenza di sostanze chimiche, dietetiche e farmacologiche.

In tutti questi casi, l'iperplasia gozzigena può essere considerata come l'espressione di un'insufficienza funzionale della tiroide o per deficit intrinseco alla ghiandola stessa, permanente o transitorio, o per deficit delle materie prime necessarie per la produzione di ormone tiroideo maturo qualitativamente e quantitativamente efficiente.

L'insufficienza funzionale della tiroide determina una diminuzione della concentrazione di T3 e T4 che, attraverso un meccanismo di feedback positivo, innesca la reazione dell'asse ipotalamo-ipofisario con conseguente iperincrescenza compensatoria di TSH, che, a sua volta, stimola i tireociti la cui sensibilità al tireotropo appare esaltata dal deficitario apporto o dalla inadeguata utilizzazione intratiroidea dello iodio.

Il TSH esercita un'azione trofica sull'epitelio follicolare, determinando l'iperplasia che è alla base della patologia gozzigena.

La diffusa iperplasia ghiandolare rappresenta l'aspetto iniziale del gozzo. Il perdurare dell'esposizione ad agenti gozzigeni ed il protrarsi della stimolazione adattativa determinano l'instaurarsi di modificazioni strutturali con sovvertimento dell'organizzazione parenchimale: *il ciclico ricorrere di processi involutivi colloido-cistici o necrotico-emorragici, cui conseguono le reazioni riparative fibrosclerotiche, determina, da ultimo, l'evoluzione verso la struttura nodulare.*

Il tessuto tiroideo è sostituito progressivamente da tessuto sclerocalcifico, funzionalmente inerte, e la ghiandola esaurisce le sue potenzialità adattative.

Nella tiroide affetta da gozzo coesistono, stravolgendone l'integrità anatomo-funzionale:

- iperplasia semplice
- lesione colloidocistica
- degenerazione necrotico-emorragica
- processo riparativo fibrosclerotico e cicatriziale

2.3 Lesioni proliferative neoplastiche benigne

Gli *adenomi tiroidei* sono tipicamente tumefazioni solitarie localizzate. Con rare eccezioni, essi derivano dall'epitelio follicolare. Sopravanzano i carcinomi tiroidei con un rapporto di 10:1. L'adenoma può insorgere nel contesto di una ghiandola normale oppure, come area di autonomia, nell'ambito di un gozzo multinodulare. Per autonomia si intende l'acquisizione da parte delle cellule follicolari della capacità di proliferare indipendentemente dalla stimolazione tireotropica ipofisaria, ciò permette loro di svincolarsi dai meccanismi di feedback, ai quali sono rigidamente sottoposte, con il fine di mantenere l'omeostasi dell'organismo. Alla base dell'acquisizione di tale capacità, vi sono mutazioni puntiformi somatiche dei geni che codificano per le proteine coinvolte nella trasduzione del segnale mediata dal TSH, a partire dal recettore del TSH stesso, il quale appartiene alla famiglia dei recettori associati a proteine G a 7 domini transmembrana. Selettive mutazioni di alcuni segmenti di tale molecola recettoriale ne determinano l'attivazione costitutiva con conseguente incremento del livello intracitoplasmatico di AMP-ciclico che media, a sua volta, in veste di secondo messaggero,

l'attivazione dei geni che controllano la proliferazione delle cellule epiteliali tiroidee e la sintesi ormonale che può, quindi, risultare aumentata, configurando il quadro del nodulo tossico caratterizzato da segni e sintomi tipici dell'ipertiroidismo. L'incidenza di tali noduli è maggiore nelle aree iodocarenti, evidenza confermata dalla loro frequente insorgenza nel contesto di un gozzo multinodulare. È stato proposto che, in presenza dell'iperstimolazione cronica TSH-mediata, sollecitata dalla carenza iodica, si possano determinare la selezione e l'espansione di cloni cellulari dotati di autonoma capacità replicativa, ed eventualmente, secretiva. Ad ogni modo, nella maggior parte dei casi questi tumori non sono funzionanti e corrispondono al quadro scintigrafico del nodulo "freddo", che pone rilevanti problemi di diagnosi differenziale con le più rare, ma più gravi, lesioni tiroidee maligne. Infatti, le lesioni focali che captano lo iodio radioattivo alla scintigrafia (noduli "caldi") sono più verosimilmente benigne che maligne.

Si riconoscono i seguenti sottotipi istologici di adenoma:

- macrofollicolare o colloide semplice (il più comune)
- microfollicolare o fetale
- embrionale o trabecolare
- a cellule di Hurthle
- papillare
- atipico

Questa classificazione è, tuttavia, di scarsa utilità perché sono molto frequenti quadri misti. Clinicamente l'adenoma è indistinguibile sia dall'iperplasia follicolare sia dal carcinoma.

2.4 Lesioni proliferative neoplasiche maligne

La tiroide può essere sede di neoplasie maligne che possono originare o dalle strutture epiteliali, che costituiscono il parenchima ghiandolare, o dalle cellule parafollicolari, quindi a genesi neuroectodermica. I carcinomi della tiroide, i più frequenti del sistema endocrino, rappresentano circa l'1,5% di tutte le neoplasie maligne, al sesto posto tra i tumori del sesso femminile. La prognosi è globalmente favorevole, con una mortalità annua pari allo 0,3% di tutti i decessi per cancro. Prima di esaminare i vari istotipi è utile illustrare in un quadro sinottico le varie entità patologiche:

ISTOTIPO	ORIGINE	FREQUENZA RELATIVA (%)	FATTORI DI RISCHIO
PAPILLIFERO	Cellule follicolari	85	Radiazioni ionizzanti
FOLLICOLARE	Cellule follicolari	5-10	Carenza iodica
MIDOLLARE	Cellule parafollicolari	5-10	Familiarità
ANAPLASTICO	Istotipi differenziati	2-5	-
ALTRI	Neoplasie primitive di origine non epiteliale	1	Tiroidite di Hashimoto, Linfoma

Tab. 1 – Frequenza di insorgenza dei tumori tiroidei in base all'istotipo.

2.4.1 Carcinomi differenziati

Le forme **papillifero** e **follicolare**, denominate *carcinomi differenziati* della tiroide, originano dalle cellule follicolari e possono manifestarsi ad ogni età, con una predilezione del primo per la III e IV decade e del secondo per la V e VI. Benché l'eziologia di queste neoplasie rimanga sconosciuta, sono stati identificati alcuni fattori di rischio. Tra questi, di

particolare importanza è la pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti, soprattutto se l'irradiazione ha interessato la regione della testa e del collo. Il ruolo della carenza di iodio nell'insorgenza del carcinoma tiroideo è attualmente non ancora ben definito; è stato proposto che la stimolazione tiroidea cronica da parte del TSH abbia un ruolo patogenetico probabilmente indiretto, basandosi sul principio che una popolazione cellulare in attiva proliferazione, come quella di una tiroide cronicamente stimolata dall'ormone tireotropinico ipofisario, è esposta, probabilisticamente, ad un maggiore rischio di eventi mutageni. Tali mutazioni possono coinvolgere, anche ripetutamente, proto-oncogeni e geni oncosoppressori innescando così il processo carcinogenico e, contribuendo, poi, al mantenimento di questo. Altro fattore di rischio è la familiarità (5% dei casi), in questi pazienti i tumori si manifestano più precocemente, sono spesso multipli e maggiormente aggressivi. Il carcinoma *papillifero* metastatizza generalmente per via linfatica, con localizzazione spesso limitata per lungo tempo ai linfonodi laterocervicali; il carcinoma *follicolare* predilige la via ematica con coinvolgimento polmonare, osseo, cerebrale e, più raramente, epatico. *I tumori differenziati della tiroide si manifestano clinicamente come noduli tiroidei solitari, in una tiroide per il resto sana, oppure nel contesto di un gozzo multinodulare.* Istologicamente, i carcinomi papilliferi possono mostrare papille arborescenti dotate di asse fibrovascolare, rivestite da strati singoli o multipli di epitelio cubico. I nuclei cellulari contengono cromatina finemente dispersa che conferisce un aspetto otticamente chiaro o vuoto, da cui la denominazione “a vetro smerigliato” o “a occhi dell'orfanelle Annie”. Inoltre, sono presenti inclusioni intra-nucleari eosinofile e calcificazioni lamellari concentriche, definite corpi psammomatosi. Esistono diverse varianti del carcinoma papillifero:

- **variante capsulata (10%):** di solito ben capsulata e confinata alla tiroide, pertanto facilmente confondibile con un adenoma. La prognosi è eccellente;
- **variante follicolare:** possiede i nuclei caratteristici del carcinoma papillifero (la diagnosi è basata sui caratteri nucleari piuttosto che sull'aspetto papillare), ma un'architettura quasi totalmente follicolare. Le neoplasie inquadrabili nell'ambito di tale variante sono prive di capsula e presentano notevole vascolarizzazione. La prognosi è meno favorevole;
- **variante trabecolare ialinizzante:** architettura organoide, con nidi e trabecole di cellule tumorali all'interno di uno stroma fibrovascolare, con diffusa ialinizzazione sia intra- sia extracellulare;
- **variante sclerosante diffusa:** rara, si osserva soprattutto nei bambini e nei giovani adulti, non si presenta come massa, ma piuttosto come gozzo bilaterale. Le papille sono associate a metaplasia malpighiana, densa fibrosi e ad abbondanti corpi psammomatosi. Si caratterizza, dunque, per la multifocalità e per le precoci e frequenti metastasi linfonodali;
- **variante a cellule alte:** presenta cellule alte colonnari con citoplasma intensamente eosinofilo che rivestono le strutture papillari e follicolari. Sono tumori, generalmente di grosse dimensioni, con frequente invasione vascolare ed estensione extratiroidea. Tipica dei soggetti anziani.

Le ultime due varianti sono quelle a prognosi peggiore.

Da un punto di vista ecografico, il carcinoma papillifero si presenta, usualmente, come una lesione nodulare unica, solida, prevalentemente ipoecogena, talvolta con aspetto cistico (20-30% dei casi), con setti vascolarizzati. Le microcalcificazioni, ossia calcificazioni puntiformi intralesionali, sono caratteristicamente presenti nell'80-85% dei casi e sono molto specifiche di questa forma, ma raramente rappresentano anche un elemento proprio del carcinoma midollare. Tali calcificazioni, che corrispondono istologicamente ai corpi psammomatosi, con l'impiego di

sonde ad alta frequenza appaiono altamente ecogene e non presentano cono acustico posteriore[2]. L'esame eco-color-doppler dimostra una ricca vascolarizzazione molto irregolare per la presenza di vasi tortuosi ed ectasici e shunts artero-venosi intralesionali. La principale via di diffusione dei carcinomi papillari è, come precedentemente riportato, quella linfatica e in circa il 50% dei casi sono presenti metastasi linfonodali al momento della diagnosi. Le linfadenopatie secondarie riproducono l'aspetto del tumore primitivo.

I carcinomi **follicolari** spesso insorgono su una lesione nodulare preesistente e possono essere associati a noduli iperplastici adenomatosi (60-70%). Questi tumori sono costituiti, nella maggioranza dei casi, da cellule discretamente uniformi disposte in piccoli follicoli contenenti colloide, del tutto simili alla tiroide normale. In altri casi, la differenziazione follicolare può essere meno evidente, con nidi o lamine cellulari senza colloide. In alcuni tumori sono predominanti cellule con citoplasma granulare eosinofilo (cellule di Hurthle).

Si distinguono due forme:

- **minimamente invasiva:** rappresenta più del 50% dei carcinomi follicolari e la diagnosi si basa sulla evidenziazione di invasione dei vasi e/o di infiltrazione della capsula tumorale, spesso unici elementi per la diagnosi differenziale con l'adenoma follicolare;
- **altamente invasiva:** è caratterizzata dall'evidente invasione vascolare, tiroidea o extra-tiroidea. Questo istotipo tende ad avere una maggiore componente solida o trabecolare, con un'elevata attività mitotica ed una minore differenziazione follicolare, quindi, in buona sostanza, una prognosi peggiore.

I carcinomi follicolari possono presentarsi come:

- carcinomi **a cellule chiare** (rari)
- carcinomi **a cellule ossifile**
- carcinomi **insulari** (a prognosi sfavorevole)

All'ecografia questo tipo di tumore si presenta come un nodulo solido omogeneo, iso- o iperecogeno rispetto al normale parenchima ghiandolare, con una capsula spessa ed irregolare, con una vascolarizzazione peri- ed intranodulare e con segni di diffusione extracapsulare. Nei casi di carcinoma follicolare, bisogna ricordare che la sua diffusione extracapsulare non può essere evidenziata con lo studio citologico mediante agoaspirato, ma necessita di una valutazione istologica [3].

I criteri che, all'esame anatomico-patologico, permettono di distinguere l'adenoma follicolare dal carcinoma follicolare sono l'invasione della capsula e delle strutture vascolari.

2.4.2 Carcinoma Midollare

È una neoplasia neuroendocrina derivante dalle cellule parafollicolari, o cellule C, della tiroide. Le cellule tumorali secernono calcitonina, come quelle normali, pertanto il dosaggio di quest'ultima riveste un importante ruolo sia nella diagnosi sia nel follow-up.

In circa l'80% dei casi il carcinoma si presenta in forma sporadica, mentre nel restante 10-20% si tratta di forme familiari. Queste ultime possono inserirsi nel quadro di una MEN, quindi associate ad altre endocrinopatie, oppure l'istotipo midollare può essere la patologia isolata nel contesto di una FMTC.

La forma sporadica mostra un picco di incidenza nella V e VI decade, mentre le forme familiari presentano un'insorgenza precoce.

La sindrome endocrina multipla di tipo 2 (MEN 2) è una malattia a trasmissione autosomica dominante dovuta a mutazioni nella linea germinale del proto-oncogene RET, il quale codifica per un recettore transmembrana con attività tirosin-chinasica che, in seguito a tali mutazioni, viene attivato costitutivamente fornendo alle cellule un segnale di crescita incontrollata.

Il carcinoma midollare metastatizza localmente per via linfatica (linfonodi del collo e del mediastino superiore) ed a distanza, a seguito dell'invasione vascolare, soprattutto a livello polmonare, osseo ed epatico. Talora, in caso di metastatizzazione diffusa, può estrinsecarsi una *sindrome da carcinoide*, con diarrea e crisi vasomotorie, causata dalla secrezione, da parte delle cellule tumorali, di serotonina, istamina e prostaglandine. Più raramente può manifestarsi una sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ACTH. Istologicamente, le cellule hanno un aspetto fusiforme o poligonale e si accrescono in nidi o trabecole, altre volte, invece, hanno i connotati di cellule francamente anaplastiche. In molti casi sono osservabili, nello stroma adiacente alla lesione, depositi acellulari di amiloide, originati dalla degenerazione di molecole di calcitonina. L'aspetto del carcinoma midollare agli ultrasuoni è simile a quello della forma papillifera: ipoecogeno con margini irregolari e microcalcificazioni, che in questo caso rappresentano depositi di amiloide, con vascolarizzazione irregolare e precoce diffusione metastatica ai linfonodi tributari [3].

Il carcinoma midollare si presenta, clinicamente ed ecograficamente, come nodulo solitario nelle forme sporadiche oppure come noduli bilaterali e multicentrici nelle forme familiari.

2.4.3 Carcinoma anaplastico

Si manifesta più frequentemente dopo i 60 anni. E' un tumore indifferenziato dell'epitelio follicolare tiroideo, estremamente aggressivo, con un tasso di mortalità vicino al 100%. L'eziopatogenesi è sconosciuta, ma la frequente coesistenza di aree di carcinoma differenziato, ha fatto ipotizzare una possibile dedifferenziazione di questi carcinomi favorita dalla predisposizione genetica, dalle radiazioni e dalla prolungata stimolazione da parte del TSH. Mutazioni puntiformi inattivanti del gene oncosoppressore p53, osservabili nella componente anaplastica ma non in quella differenziata, potrebbero essere coinvolte in tale trasformazione; questa ipotesi è supportata dall'evidenza che le cellule neoplastiche non captano lo iodio, sono prive del recettore del TSH e non producono tireoglobulina. Clinicamente il carcinoma anaplastico presenta una rapida progressione, con invasione delle strutture contigue e precoci metastasi linfonodali e a distanza, a carico di polmone, ossa e SNC. Istologicamente, questa neoplasia è costituita da elementi cellulari altamente anaplastici che possono assumere aspetti morfologici differenti:

- **a cellule giganti polimorfe**, dall'aspetto simil-osteoclastico;
- **a cellule fusiformi** di aspetto sarcomatoso;
- **a piccole cellule anaplastiche**. Quest'ultima variante pone problemi di diagnosi differenziale con il linfoma;
- **a cellule miste**.

La crescita è rapida, con evidenti sintomi da compressione delle strutture adiacenti: disfonia, disfagia, dispnea e tosse. La prognosi è infausta.

Il carcinoma anaplastico si manifesta, clinicamente ed ecograficamente, come un nodulo tiroideo, per nulla dissimile alle forme differenziate.

Più raramente la tiroide può essere interessata da neoplasie primitive di derivazione non epiteliale e, in ragione della sua ricca vascolarizzazione, da metastasi provenienti da altri organi (melanoma, carcinomi del polmone, della mammella e dell'esofago).

Il *linfoma* costituisce circa l'1% delle neoplasie tiroidee, si tratta per lo più di linfomi non Hodgkin di derivazione B linfocitaria, i quali risultano essere circa 60 volte più frequenti nei pazienti con tiroidite di Hashimoto.

Un linfoma che insorge all'interno del parenchima tiroideo si manifesta come un nodulo.

3 APPROCCIO DIAGNOSTICO AL NODULO TIROIDEO

L'iter diagnostico del nodulo tiroideo ha come scopo quello di discriminare tra le forme benigne, ovvero che non necessitano di approccio chirurgico, e quelle maligne che, per la loro natura potenzialmente fatale, sono candidate ad intervento di tiroidectomia. Si avvale dell'*anamnesi* e dell'*esame obiettivo* per valutare la familiarità e la sintomatologia associata ad una iper/ipo funzione della ghiandola, alla compromissione degli organi limitrofi e per verificare la presenza di lesioni nodulari palpabili. Gli esami di laboratorio sono utili a quantificare l'aumento o la carenza degli ormoni tiroidei e l'espressione dei diversi autoanticorpi. Gli esami strumentali infine completano il quadro diagnostico discernendo le lesioni sicuramente benigne da quelle ad alto potenziale di malignità.

3.1 Anamnesi

Una storia di precedente irradiazione esterna, sia diagnostica sia terapeutica, della regione della testa e del collo è l'unico fattore di rischio certo per l'insorgenza di un carcinoma tiroideo, più frequentemente di tipo papillifero.

In passato la terapia radiante è stata utilizzata ampiamente per il trattamento di lesioni, interessanti il distretto testa-collo in neonati e bambini, come la tonsillite, l'acne e la tinea capitis. Nel 9% dei soggetti sottoposti a tali procedure, ossia esposti a radiazioni ionizzanti in dosi considerate terapeutiche (tra 2 e 15 Gy¹) nella fanciullezza, si è sviluppato un carcinoma tiroideo differenziato dopo un tempo di latenza estremamente variabile, ma generalmente elevato, con un picco a 20-30 anni dall'esposizione. Dosi più

¹ Gy: gray unità di misura della *dose assorbita di radiazione* del Sistema Internazionale.

Un'esposizione di un gray corrisponde ad una radiazione che deposita un joule per chilogrammo di materia. Il gray ha sostituito la vecchia unità, il rad, 100 rad=1 Gy.

elevate di radiazioni ionizzanti non determinano la comparsa di carcinomi perché, verosimilmente, causano direttamente la distruzione del parenchima.

A conferma di quanto precedentemente affermato, il tumore della tiroide è stato la neoplasia più frequente nelle popolazioni sopravvissute alle esplosioni nucleari di Hiroshima e Nagasaki, inoltre, c'è stato un notevole aumento di incidenza di carcinomi della tiroide nei bambini delle isole Marshall dopo i test nucleari ed un drammatico aumento delle forme pediatriche di cancro tiroideo a seguito dell'incidente di Chernobyl in Ucraina; nostro malgrado, sarà, probabilmente, nel prossimo futuro, un problema rilevante anche per la popolazione dell'area di Fukushima, sede del più recente disastro nucleare.

Pertanto, tutti i noduli comparsi in un soggetto precedentemente esposto a radiazioni devono essere considerati sospetti di malignità. La stimolazione tiroidea cronica da parte del TSH, che si verifica in modo vistoso nelle aree iodio-carenti, può essere considerata un fattore predisponente la carcinogenesi, in virtù della capacità della tireotropina di stimolare la proliferazione cellulare, il TSH è, infatti, il principale fattore di crescita per l'epitelio tiroideo.

Questa osservazione è supportata dai dati derivanti dalle zone di endemia gozzigena, i quali dimostrano un aumento assoluto dell'incidenza dei carcinomi differenziati, con una frequenza relativamente maggiore delle forme follicolari rispetto a quelle papillari. Mutazioni attivanti proto-oncogeni rappresentano una tappa precoce nel processo di trasformazione neoplastica, conferendo alle cellule la capacità di svincolarsi dalla stimolazione tireotropinica, così da proliferare in maniera incontrollata.

I proto-oncogeni coinvolti sono:

- TSH-R: codifica per il recettore del TSH. E' stato dimostrato che la down-regulation del recettore beta del ths è una caratteristica comune nei carcinomi

papillari. Sembra che abbia una forte correlazione con la riduzione dei marker di differenziazione e che quindi giochi un ruolo nella tumorigenesi.[50]

- $G_{s\alpha}$: le proteine G sono GTP-asi trimeriche costituite funzionalmente dalla subunità α e dal complesso $\beta\gamma$. Queste proteine sono direttamente associate a recettori di membrana a sette eliche transmembranarie. Nello stato inattivo la subunità α lega il GDP ed è associata al complesso $\beta\gamma$. Il legame della molecola segnale con il recettore ne provoca un'alterazione conformazionale, che si riflette direttamente sulla subunità α , la quale rilascia il GDP e lega il GTP; tale interazione porta alla dissociazione della subunità α dal complesso $\beta\gamma$. Esistono quattro classi di proteine G, tra le quali quella definita G_s è deputata all'attivazione dell'adenilato ciclasi, l'enzima che converte l'ATP in cAMP, un secondo messaggero intracellulare. L'attività della proteina G persiste solamente fintanto che α è legata al GTP.
- MET: codifica per il recettore per l'HGF o hepatocyte growth factor.
- TRK: codifica per il recettore per l'NGF o nerve growth factor.
- $PPAR\gamma$: i PPARs (Peroxisomal Proliferator Activated Receptors) sono una famiglia di recettori nucleari. L'attivazione di $PPAR\gamma$ sembra promuovere l'uscita delle cellule dal ciclo di divisione cellulare.
- BRAF: codifica per un gruppo di proteine denominate RAF appartenente alla famiglia delle serin-treonin-chinasi, le quali sono coinvolte nel processo di trasduzione del segnale lungo la cascata RAS-RAF-MAPK, ossia sono attivate da RAS e, a loro volta, attivano, fosforilandola, la proteina MEK.
- RAS: le tre proteine RAS (K, N, H) sono proteine G monomeriche, che nello stato inattivo legano il GDP. Quando le cellule vengono stimulate dall'interazione ligando-recettore, la proteina RAS scambia il GDP con il GTP, attivandosi, ed innesca la cascata delle MAP-K (Mitosis Activating protein-kinase), che è caratterizzata da una serie di eventi fosforilativi che

portano al superamento del punto di controllo G1 e al conseguente ingresso nella fase S del ciclo cellulare.

- RET: codifica per il recettore del fattore neurotrofico, derivato dalla linea cellulare gliare e normalmente espresso dalle cellule neuroendocrine, quindi anche dalle cellule parafollicolari della tiroide. In condizioni normali RET non è espresso nei tireociti e la sua attivazione è dovuta a riarrangiamenti del locus genico che determinano la fusione del dominio 3'tirosin-chinasico di RET con il dominio 5' di diversi geni, costituito da una regione promoter capace di attivare la trascrizione. La conseguenza di tale fusione è la formazione di un nuovo gene, definito *oncogene del carcinoma papillare della tiroide* (RET/PTC). Le proteine chimeriche che ne derivano hanno un dominio di dimerizzazione che ne consente l'autofosforilazione e la conseguente attivazione costitutiva della via di segnale intracellulare delle MAPK. Ad oggi sono stati identificati 15 diversi riarrangiamenti con formazione di altrettanti geni di fusione.

La possibilità, che tali mutazioni possano essere trasmesse alla progenie, rende la familiarità per carcinoma tiroideo un significativo fattore di rischio.

Questo dato deve essere interpretato alla luce del fatto che la trasformazione neoplastica si compie attraverso mutazioni sequenziali che interessano porzioni del genoma preposte al controllo della proliferazione e/o differenziazione cellulare: essere portatori, quindi, di una mutazione predisponente significa ereditare una popolazione cellulare in “vantaggio proliferativo”, cioè già avviata verso un processo che verrà portato a termine solo se ad essa seguiranno ulteriori mutazioni.

Infine, l'interessamento di geni oncosoppressori, quali quello codificante per la proteina p53, favorisce la progressione dei carcinomi differenziati verso l'istotipo anaplastico.

Una storia familiare di carcinoma midollare della tiroide deve far sospettare la presenza di tale neoplasia nei discendenti. Per questa ragione, tutti i pazienti in cui sia stato diagnosticato questo tipo di tumore devono essere sottoposti a screening genetico allo scopo di individuare mutazioni specifiche del proto-oncogene RET: se positivo per esse, lo screening verrà esteso a tutti i familiari di primo grado che, se portatori della medesima mutazione, dovranno essere sottoposti a tiroidectomia profilattica.

3.2 Quadro clinico ed esame obiettivo

I carcinomi differenziati sono spesso asintomatici e si manifestano esclusivamente come noduli. È frequentissimo il riscontro occasionale in esami ecografici del collo. Altre volte i primi segni sono le metastasi. Più di rado e nelle forme molto avanzate, l'esordio può essere caratterizzato da disfagia, dispnea, disfonia, sintomi indicativi di invasione locale.

Rilevati uno o più noduli, indizi sulla natura possono essere forniti da alcuni dati clinici: una lesione focale singola, in un soggetto giovane, di sesso maschile e scintigraficamente "fredda", è molto verosimilmente maligna. Tuttavia, non ci si può limitare a queste semplicistiche illazioni per porre diagnosi.

All'esame obiettivo dovranno essere valutati: mobilità, dimensioni, consistenza dei noduli ed eventuale presenza di tumefazioni linfonodali coesistenti.

Le adenopatie laterocervicali associate, soprattutto se omolaterali alla lesione, rappresentano un fattore prognostico sfavorevole. Di queste ultime deve essere valutata la mobilità rispetto ai piani sopra- e sottostanti, la dolorabilità e l'eventuale fusione in conglomerati o pacchetti. L'esame ecografico ne

permetterà una migliore definizione. Assume, pertanto, notevole importanza, in questa fase dell'iter diagnostico, la palpazione manuale.

3.3 Esami di laboratorio

Il dosaggio sistematico della calcitonina (v.n. 0,5-10 pg/ml) nei pazienti affetti da nodulo tiroideo permette la diagnosi pre-operatoria di carcinoma midollare della tiroide con un'accuratezza superiore all'esame citologico (FNAC). Livelli elevati di calcitonina (CT) possono essere presenti, oltre che nel carcinoma midollare, in altre patologie, la diagnosi differenziale tra queste forme viene fatta mediante il test con pentagastrina, che permette di verificare l'entità della riserva incretorica delle cellule parafollicolari della tiroide. Il test viene considerato positivo quando il picco della CT è >100 pg/ml, oppure, se <100 pg/ml, quando si ha un aumento di almeno tre volte rispetto al valore basale. Il dosaggio del TSH e degli ormoni tiroidei (fT3/fT4) non permette di differenziare un nodulo benigno da un nodulo maligno, ma riflette lo stato funzionale della tiroide. Tali parametri, pertanto, potranno risultare alterati ovvero essere nei limiti della norma a seconda della patologia di base, della quale il nodulo rappresenta l'espressione clinica. Il dosaggio della tireoglobulina (Tg) non ha alcuna utilità nella fase diagnostica, mentre assume un ruolo di marcatore tumorale nel follow-up post-tiroidectomia (dopo terapia radiometabolica, ossia ablazione dell'eventuale residuo tiroideo con I^{131}).

La tireoglobulina, infatti, in questi casi, dovrebbe essere indosabile: una sua elevazione indica recidiva o metastasi.

La presenza di anticorpi anti-tireoglobulina ne inficia il valore diagnostico, in quanto la loro positività sottostima il reale livello della Tg circolante.

Il dosaggio degli auto-anticorpi anti-tiroide (anti-tireoglobulina/anti-tireoperossidasi) è consigliato al momento della prima valutazione del paziente allo scopo di identificare la presenza di una tiroidite autoimmune.

3.4 Ecocolordoppler

L'indagine ecografica è stata la prima metodica che ha consentito una valutazione semplice e diretta della ghiandola. Questa tecnica è attualmente l'indagine di primo livello ed è ampiamente usata per molteplici ragioni: la tiroide ha localizzazione superficiale, pertanto, risulta facilmente indagabile con le sonde ecografiche, la sua ecogenicità è omogenea e peculiare rispetto alle strutture circostanti, ha una caratteristica tessitura, è riccamente vascolarizzata, l'esame è dotato di elevata riproducibilità e non è gravato da controindicazioni. Le strutture muscolari contigue presentano una significativa differenza di impedenza acustica, come anche la trachea, l'esofago e i grandi vasi laterocervicali.

Lo studio ecografico consente di valutare l'ecostruttura parenchimale, le dimensioni della tiroide (diametro longitudinale, trasverso e antero-posteriore di ciascun lobo) e la presenza di eventuali alterazioni diffuse o focali.

L'ecografia permette di identificare alterazioni strutturali molto piccole: fino a 1 mm per le lesioni di tipo cistico, grazie alla loro grande differenza di ecogenicità con il parenchima sano circostante, e circa 3 mm in caso di lesioni di tipo solido. Le *indicazioni* allo studio ecografico della tiroide sono: individuare eventuali lesioni focali, differenziare tra gozzo/ipertrofia ed altre tireopatie nodulari, valutare, nella fase pre-operatoria, le neoplasie, riconoscere precocemente residui di malattia, recidive o metastasi loco-regionali e guidare le procedure di agoaspirazione dei noduli non palpabili.

Tale metodica, inoltre, risulta molto utile nel valutare l'efficacia della terapia demolitiva e nel monitorare i pazienti con elevato rischio per carcinoma della tiroide, ossia pazienti precedentemente trattati con radioterapia a livello del distretto testa-collo, quelli sottoposti a terapia con isotopi radioattivi per tireopatia iperfunzionante o coloro che siano a rischio per familiarità.

L'esame deve essere sempre esteso a entrambe le regioni laterocervicali e ricorrenziali per valutare la presenza di eventuali linfadenomegalie estremamente importanti ai fini diagnostici.

L'indagine ecografica, ad oggi, è l'esame di prima istanza nella diagnostica delle lesioni neoplastiche della tiroide per la sua semplicità di esecuzione, il basso costo e la buona sensibilità, soprattutto nell'identificare lesioni con caratteristiche d'allarme, per le quali è indicata la valutazione citologica con agoaspirato eco-guidato. Le caratteristiche del nodulo che vengono prese in considerazione sono: l'ecogenicità, i margini, l'alone periferico, le calcificazioni e la vascolarizzazione.

I noduli con caratteristiche di pericolosità normalmente appaiono ipoecogeni rispetto al restante parenchima, con profili irregolari e mal definiti, spesso singoli e possono deformare il normale profilo ghiandolare interrompendo la capsula tiroidea e talvolta, nelle forme di maggiori dimensioni, infiltrare i vasi, trombizzandoli. La lesione neoplastica si presenta nel 63% dei casi come un nodulo ipoecogeno di dimensioni variabili e nel 26% dei casi isoecogeno rispetto al circostante tessuto sano. Le lesioni iperecogene tendono ad essere generalmente benigne. Nel contesto delle lesioni nodulari si possono riconoscere aree ipoecogene, spesso espressione di zone di necrosi, o piccole calcificazioni. Tuttavia, tali reperti, possono essere presenti anche nelle lesioni benigne. In generale, per tutti i tumori della tiroide i diversi aspetti semeiologici come l'ipoecogenicità, l'assenza di alone periferico e le calcificazioni hanno una elevata specificità (96%), ma una bassa sensibilità (30%)[4].

L'ecografia è, inoltre fondamentale nella identificazione e definizione di eventuali adenopatie laterocervicali, spesso già apprezzabili all'esame obiettivo, che sono particolarmente significative se localizzate dallo stesso lato della lesione tiroidea.

Le linfadenopatie sospette sono caratterizzate agli ultrasuoni da modificazioni morfologiche, assumendo aspetto rotondeggiante piuttosto che ovalare, con aumento di volume per incremento del diametro assiale, e da un sovvertimento strutturale. Nelle adenopatie metastatiche il tipico ilo linfonodale, che appare normalmente iperecogeno, non risulta identificabile e sono presenti all'esame color-Doppler più poli vascolari.

In presenza di adenopatie di piccole dimensioni, per avere conferma dell'interessamento neoplastico dei linfonodi, è necessario effettuare, dopo l'ecografia, l'agospairato per l'esame citologico.

Invece, in caso di adenopatie voluminose per stabilire i criteri di operabilità, in funzione dei rapporti con le strutture circostanti, o il grado di presumibile radio-rispondenza, in funzione di specifiche caratteristiche (densità, necrosi centrale), gli esami indicati sono TC o RM.

IA	linfonodi sottomentonieri,
IB	linfonodi sottomandibolari,
IIA	linfonodi giugulari superiori anteriori al fascio vascolo-nervoso,
IIB	linfonodi giugulari superiori posteriori al fascio vascolo-nervoso,
III	linfonodi giugulari medi,
IV	linfonodi giugulari inferiori,
VA	linfonodi cervicali posteriori,
VB	linfonodi sopraclaveari,
VI	linfonodi pre-laringei e pre-tracheali.

Tab. 1 - Livelli delle stazioni linfonodali della regione cervicale

I principali reperti ecografici correlati con la benignità o malignità dei noduli tiroidei possono essere schematizzati nel seguente modo (Solbiati, 2001)

SEGNI	BENIGNI	MALIGNI
<i>STRUTTURA</i>		
puramente cistica	++++	
cistica con setti	++++	+
mista	+++	++
artefatti a coda di cometa	++++	+
<i>ECOGENICITA'</i>		
iperecogeno	++++	+
isoecogeno	+++	++
ipoecogeno	++	+++
<i>ALONE IPOECOGENO</i>		
sottile e regolare	++++	++
spesso ed irregolare	++	+++
<i>MARGINI</i>		
ben definiti	+++	++
scarsamente definiti	+	+++
<i>CALCIFICAZIONI</i>		
a guscio d'uovo	++++	+
grossolane	+++	+
microcalcificazioni	+	++++
<i>DOPPLER</i>		
pattern II	+++	+
pattern III	++	+++

Tab.2 reperti ecografici legati alla benignità/malignità

Grazie alla ricca vascolarizzazione della tiroide, l'esame eco-color-Doppler fornisce ulteriori informazioni di tipo morfologico, sulle alterazioni strutturali del parenchima tiroideo sia diffuse sia nodulari, e di tipo funzionale consentendo di differenziare le patologie in forme ipo- ed iperfunzionanti. Con tale metodo d'analisi è, inoltre, possibile caratterizzare con maggiore accuratezza le lesioni focali, a seconda del tipo di vascolarizzazione.

Si differenziano quattro differenti patterns di vascolarizzazione nelle lesioni nodulari della tiroide:

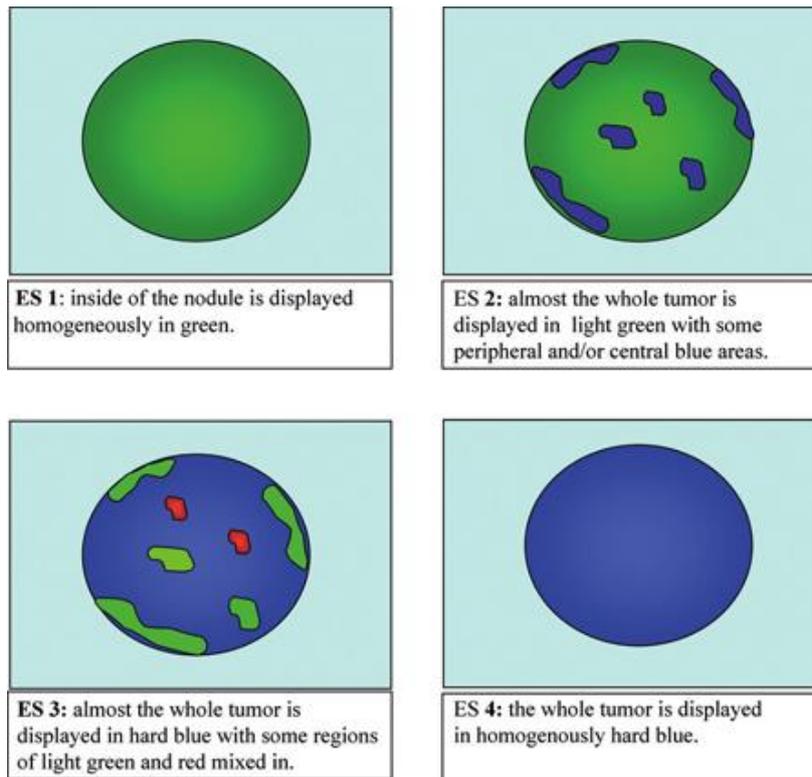
- *tipo I*: apparente assenza di vascolarizzazione, frequente aspetto dei gozzi colloidocistici;
- *tipo II*: nodulo con vascolarizzazione periferica, caratteristica delle lesioni iperplastiche o degli adenomi;
- *tipo III*: lesioni con vascolarizzazione peri- ed intranodulare, più frequente in presenza di lesioni neoplastiche differenziate ed indifferenziate;
- *tipo IV*: presenza di un quadro di diffusa vascolarizzazione del parenchima tiroideo in relazione alle patologie flogistiche ipo- ed iperfunzionanti (*inferno tiroideo*).

3.5 Elastosonografia

Tra le indagini di primo livello l'ecografia è affiancata dalla Q-elastosonografia.

Questa tecnica permette di aggiungere all'esame ecografico un'indagine sull'elasticità e quindi della possibile compressione del tessuto in esame. La compressione del tessuto bersaglio con la sonda permette di visualizzare e registrare, anche se non in tempo reale, una curva di compressione / tempo, per consentire una standardizzazione delle misure di compressione e decompressione su una curva a forma di senoide. Nell'elaborazione off-line

vengono ottenuti anche dei parametri colorimetrici utili per identificare le regioni di interesse su cui valutare il livello di decompressione. Viene valutato il valore corrispondente all'accelerazione massima durante la decompressione. Al fine di valutare la durezza dei noduli, il pattern elastosonografico di ciascun nodulo viene confrontato con quello del tessuto tiroideo circostante ed in base a questo le lesioni possono essere classificate in diverse classi di durezza (classi di durezza o di elasticità, Elasticity Score, ES). Alcuni utilizzano una classificazione in 3 o in 5 classi di durezza, ma la classificazione attualmente più utilizzata è quella in 4 classi di durezza (Figura 1) che prevede che: ai noduli che presentano elasticità in tutta l'area esaminata (nodulo omogeneamente verde) si attribuisca un ES 1; ai noduli che presentano elasticità nella maggior parte dell'area esaminata (nodulo prevalentemente verde) si attribuisca un ES 2; ai noduli che presentano durezza nella maggior parte dell'area esaminata (nodulo prevalentemente blu) si attribuisca un ES 3; ai noduli completamente anelastici (nodulo omogeneamente blu) si attribuisca un ES 4[5,6]. Va ricordato, tuttavia, che non tutti i noduli possono essere indagati con l'elastosonografia. Infatti i noduli con un'importante componente liquida o quelli completamente calcifici non sono efficacemente valutabili dalla metodica elastografica.



Andrioli M, Persani L. Elastographic techniques of thyroid gland: current status. *Endocrine*. 2014. In press.

3.6 Scintigrafia

L'esame scintigrafico rappresenta ancora l'unica indagine che consente una valutazione *funzionale* della tiroide. I due isotopi comunemente impiegati sono ^{123}I e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato[7]. Quest'ultimo viene fissato dalla tiroide come lo iodio, ma non utilizzato dalle cellule e, pertanto, rappresenta l'isotopo più usato, in ragione anche della breve emivita e del basso costo. La scintigrafia è indicata nei seguenti casi: caratterizzazione funzionale di noduli tiroidei (freddi/caldi), ricerca di tiroide ectopiche, identificazione di metastasi da carcinomi tiroidei differenziati, quindi captanti, fase preliminare alla terapia radiometabolica in caso di tumori differenziati, analisi postoperatoria, in particolare per valutare la radicalità della tiroidectomia totale. Il ruolo dell'esame scintigrafico come strumento per distinguere una lesione benigna

da una maligna è molto controverso: viene considerato maggiormente a rischio il nodulo ipocaptante (freddo), ma tale reperto ha bassa attendibilità in quanto la scintigrafia ha una scarsa sensibilità nell'individuazione dei noduli di piccole dimensioni.

3.7 TC

La TC è una metodica di seconda istanza nello studio per immagini della tiroide. Possono essere eseguite acquisizioni nelle fasi arteriosa e venosa, anche mediante test di bolo con un preciso ritardo nell'iniezione del mdc. L'acquisizione dei dati grezzi con TC spirale consente ricostruzioni multiplanari (MPR) e tridimensionali di elevata qualità, molto utili nel valutare l'estensione intratoracica e per la pianificazione chirurgica [8].

La TC trova applicazione nella definizione dell'estensione mediastinica dei grandi gozzi, nella identificazione delle tiroidi accessorie, nella stadiazione dei tumori maligni per valutare il rapporto tra la neoplasia, la trachea, le strutture vascolari loco-regionali, i muscoli, nell'identificazione di metastasi linfonodali laterocervicali, sovraclaveari e mediastiniche e nei controlli post-operatori. Il ruolo della TC nel differenziare le lesioni benigne da quelle maligne è poco significativo. Questa metodica viene impiegata per valutare l'estensione della lesione ed i rapporti con le strutture adiacenti, così come succede nei gozzi di grandi dimensioni, nei quali gli ultrasuoni presentano dei limiti nel precisare le dimensioni e l'estensione della patologia. In particolar modo, la TC trova applicazione nel valutare, nei casi mediamente avanzati (T2, T3, T4), l'interessamento della trachea, dell'esofago e del mediastino superiore o delle strutture vascolari. Le nuove apparecchiature multidetettore (MSTC) hanno notevolmente migliorato la qualità delle immagini con la possibilità di assumere strati molto sottili, inferiori al millimetro, e di ottenere

ricostruzioni multiplanari (coronali, sagittali ed oblique) ad elevata risoluzione spaziale.

Queste caratteristiche tecniche consentono una adeguata stadiazione e valutazione preoperatoria che permettono la scelta del migliore approccio chirurgico, soprattutto nelle lesioni maligne di grandi dimensioni, nelle quali gli interventi demolitivi devono essere accuratamente pianificati.

3.8 RM

Anche la risonanza magnetica rappresenta una metodica di seconda istanza, ritenuta, però, più sicura rispetto alla TC perché non vengono impiegate le radiazioni ionizzanti e vi è un minore rischio correlato alla somministrazione di mdc. L'eccellente risoluzione di contrasto della metodica consente di valutare con elevata sensibilità il parenchima tiroideo, differenziandolo dal tessuto adiposo circostante, dalla trachea e dalle strutture vascolari.

Lo studio deve essere esteso dalla regione sovraioidea fino al mediastino superiore. La tiroide presenta una intensità di segnale lievemente superiore alle strutture muscolari sia nelle sequenze T1 sia in quelle T2 pesate. Il lume esofageo presenta una intensità elevata nelle sequenze T2 pesate, mentre il lume tracheale appare privo di segnale e quindi ipointenso sia in T1 che in T2. Le principali indicazioni all'impiego della RM sono rappresentate dalla dimostrazione dell'estensione del gozzo immerso, dalla caratterizzazione tissutale dei noduli (emorragie intralesionali recenti), dalla valutazione dell'estensione del carcinoma tiroideo nei riguardi delle strutture adiacenti e dall'individuazione precoce di eventuali recidive di neoplasie tiroidee [9,10,11,12].

La risonanza magnetica presenta indicazioni molto simili a quelle della TC e trova elettiva applicazione in presenza di neoplasie della tiroide a diffusione extracapsulare, specialmente se in stretto rapporto di continuità con la trachea

e con l'esofago. Rispetto all'ecografia, permette una corretta valutazione della regione centrale del collo, a livello dell'esofago e della trachea, dove gli ultrasuoni risultano limitati per lo sbarramento creato dall'aria presente nel lume dei due visceri. La diagnosi preoperatoria dell'infiltrazione della trachea è un dato essenziale ai fini della pianificazione del trattamento chirurgico perché, anche se l'infiltrazione dell'esofago o della trachea è presente solamente in una piccola percentuale di pazienti con neoplasie della tiroide, l'incompleta eradicazione della lesione aumenta notevolmente il rischio di recidive, che in questa sede sono la causa principale di mortalità (36% di tutte le cause di morte). La risonanza rispetto alla TC presenta una migliore sensibilità nel valutare l'interessamento linfonodale. L'iperintensità di segnale nelle sequenze T1 pesate nei linfonodi aumentati di volume è significativa per una componente necrotica tipica delle metastasi da carcinoma papillifero. L'impiego di sequenze con la soppressione del segnale del grasso, inoltre, permette di esaminare con maggiore accuratezza le caratteristiche delle linfadenomegalie laterocervicali.

La RM, per il suo elevato potere di contrasto, risulta molto utile nel valutare l'infiltrazione delle strutture muscolari che mostrano, quando interessate da un processo neoplastico, un elevato segnale rispetto alle strutture muscolari controlaterali, nelle sequenze pesate in T2.

Inoltre, assume un importante ruolo diagnostico nella recidiva del carcinoma tiroideo, perché grazie al suo elevato potere di contrasto può differenziare il tessuto neoplastico da quello cicatriziale, consentendo, dopo tiroidectomia, di valutare il sito di intervento e di dimostrare precocemente eventuali riprese di malattia. Anche le linfadenopatie laterocervicali, ben valutabili con la risonanza, possono essere, spesso, sede di recidiva. Questa sua elevata capacità di distinguere il tessuto cicatriziale da quello di una recidiva, rende tale metodica indispensabile nel follow-up dei pazienti con carcinoma midollare, nei quali una eventuale recidiva non può essere diagnostica con la

medicina nucleare perché questi tumori non sono captanti. Il riscontro di un innalzamento dei valori di calcitonina nei pazienti operati di carcinoma midollare rappresenta una indicazione ad eseguire una risonanza magnetica del collo e del mediastino superiore [13].

3.9 Agoaspirato tiroideo

Il frequente riscontro di noduli tiroidei, soprattutto con l'uso routinario della metodica ecotomografica, pone non pochi problemi al medico nella diagnosi differenziale tra patologia benigna e quella maligna, anche se nelle casistiche cliniche, solo il 5% circa dei noduli tiroidei risultano essere dei carcinomi. Tuttavia, negli ultimi anni, stiamo osservando, nella nostra casistica ed in altri studi internazionali, un aumento dell'incidenza dei tumori tiroidei, soprattutto a carico dell'istotipo papillare, quasi triplicato. Tenendo conto che la mortalità legata al cancro della tiroide è rimasta comunque molto bassa (0.5 decessi/100.000) e che solo una piccola percentuale di noduli tiroidei sono maligni, è necessario limitare gli interventi chirurgici, attraverso una rigorosa selezione pre-chirurgica. La citologia agoaspirativa (FNAC: Fine Needle Aspiration Cytology) riveste un ruolo di fondamentale importanza nella diagnosi differenziale delle tireopatie nodulari e rappresenta a tutt'oggi un'irrinunciabile indagine routinaria che, se idoneamente eseguita e correttamente interpretata, offre il vantaggio di un'assai elevata accuratezza diagnostica (80-95%), soprattutto se effettuata sotto guida ecografica. La lettura del campione è però gravata da una variazione operatore dipendente. [55] La citologia preoperatoria ha ridotto il numero delle esplorazioni chirurgiche del 50% circa, mentre ha più che raddoppiato il riscontro delle lesioni carcinomatose, battendo anche l'istologia estemporanea, gravata da un numero cospicuo di falsi negativi (12.3%), soprattutto per quanto riguarda le lesioni maligne a pattern Follicolare. Tuttavia anche tale metodica diagnostica

presenta dei limiti: i falsi negativi, i prelievi inadeguati (TIR.1: non diagnostici) ed il quadro citologicamente “indeterminato” della Proliferazione follicolare” (TIR.3). Il problema fondamentale dell’accuratezza diagnostica e soprattutto della sensibilità della citologia agoaspirativa è rappresentato dall’aspecificità del quadro della Proliferazione o Neoplasia follicolare (TIR.3), riscontrata con una percentuale variabile dal 4 al 27% delle diagnosi citologiche, che seleziona una popolazione nodulare a rischio di potenziale malignità. Infatti, in questo gruppo di lesioni non sussistono elementi citologici specifici per discriminare la lesione benigna da quella maligna. L’esame citologico eseguito su materiale ottenuto mediante aspirazione con ago sottile, pertanto, costituisce, secondo la comunità endocrinologica mondiale e le linee guida internazionali, la metodica più accurata nell’inquadramento diagnostico e nella selezione chirurgica della patologia nodulare tiroidea. L’agoaspirato ecoassistito (US-FNAC), consiste in un piccolo prelievo di cellule dal nodulo tiroideo in esame, a paziente supino e con collo iperesteso, usando una siringa da 20 ml fornita di un ago da 23G a 27Gauge (molto sottili e pertanto indolori). Il prelievo è costantemente assistito dalla sonda ecografica, che permette di raggiungere il nodulo selezionato con estrema precisione. La metodica, se eseguita da personale esperto, è di facile esecuzione, indolore e pertanto non necessita di anestesia locale ed è pressoché priva di complicanze (si può verificare raramente, lieve dolore, ematoma, infezione soprattutto in pazienti immunocompromessi, gonfiore nella sede del prelievo citoaspirativo, sindrome vaso-vagale). Il prelievo così eseguito viene strisciato su due vetrini, fissato, colorato e successivamente inviato al consulente citopatologo, corredato di una scheda contenente oltre ai dati del Paziente ed al quesito clinico, anche le caratteristiche del materiale aspirato ed il numero dei prelievi effettuati per ogni nodulo. Il referto citologico che ne deriva, deve essere descrittivo e porre se possibile una conclusione diagnostica, possibilmente corredata da un

codice numerico (TIR. 1-2-3-4-5), che indica una categoria di lesioni omogenee per il rischio di malignità e opzione terapeutica. Negli ultimi anni, un certo numero di differenti classificazioni e sistemi di reporting sono stati creati e aggiornati al fine di uniformare la terminologia e migliorare la comunicazione tra i medici.[14,15]

Al momento ci sono tre classificazioni principali nella pratica endocrino utilizzato per classificare i risultati FNAC di noduli tiroidei (Tabella 1):

- 1) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (BSRTC): per lo più usato negli Stati Uniti, questo sistema è stato standardizzato dal National Cancer Institute (NCI) nel 2007. [16,17]
- 2) Il Royal College of pathologist (FRCPath) nel 2007 ha ridisegnato le linee guida già in uso nel Regno Unito in una nuova classificazione simile a quello BSRTC
- 3) Le linee guida della società italiana per l'anatomia patologica e per la citologia e quelle della divisione italiana dell International Academy of Pathology (SIAPEC/IAP) sono in uso in dal 2007 e sono state recentemente aggiornate a giugno 2014.

SIAPECAIT2014	USA Bethesda	UK RCPATH
Tir1: non diagnostico Tir1c: non diagnostico/cistico	I. Non diagnostico Cistico dal contenuto fluido	Thy1: Non diagnostico per indagine citologica Thy1c: insoddisfacente, consistente in cisti

Tir2: non maligno	II. Benigno	Thy2: non neoplastico Thy2c: cisti non neoplastica
Tir3a: Lesione indeterminate a basso rischio (LRIL)	III. atipia dal significato indeterminato o lesione follicolare u.s. AUS/FLUS	Thy3a: atipia con possibile neoplasia/atipia non diagnostica
Tir3b: lesione indeterminata ad alto rischio (HRIL)	IV. neoplasia follicolare o sospetto per neoplasia follicolare	Thy3f: possibile neoplasia suggerente neoplasia follicolare
Tir4: Sospetto di malignità	V. sospetto di malignità	Thy4: Sospetto di malignità
Tir5: Maligno	VI. Maligno	Thy5: Maligno

Nel 2012 la Società Italiana di Endocrinologia, vale a dire, l'Associazione Italiana tiroide (AIT), l'Associazione Italiana endocrinologia clinica (AME), la Società Italiana di Endocrinologia (SIE) e il SIAPEC-IAP ha nominato un consiglio per aggiornare la precedente classificazione citologica tiroidea e così ha pubblicato il nuovo consenso nel giugno 2014. (Tabella 2)

Codice	Categoria diagnostica	Rischio di malignità atteso	Azioni suggerite
Tir 1	Non diagnostic	Non definito	Ripetere FNA eco guidato dopo almeno un mese
Tir 1c	Non diagnostico / cistico	Basso (variabile in base ai reperti clinici)	Valutare lo stato clinico o ripetere FNA
Tir 2	Non maligno/ benigno	< 3	Follow up
Tir 3a	Lesione indeterminate a basso rischio (LRIL)	< 10 ^a	Ripetere FNA/follow-up clinico
Tir 3b	Lesione indeterminata ad alto rischio (HRIL)	15 – 30 ^a	chirurgia
Tir 4	Sospetto di malignità	60 - 80	Chirurgia
Tir 5	Maligno	> 95	Chirurgia
^a l'aspettato grado di malignità per le sottocategorie dei Tir3 è principalmente basato sull'esperienza clinica ed è solo in parte basato sulle evidenze dei dati pubblicati.			

I principali aggiornamenti apportati alla classificazione precedente è stata la suddivisione in Tir 3a e Tir 3b dei noduli indeterminati precedentemente classificati tutti come Tir 3. La distinzione tra i due stata fatta sulla base leggermente diverse caratteristiche citologiche, questi sono riassunte nella definizione data dal Gruppo di Consenso:

TIR 3 a: "caratterizzati da aumentata cellularità con numerose strutture microfollicolari in un contesto di scarsa quantità di colloide. La percentuale complessiva di microfollicoli tuttavia, non è sufficiente per la diagnosi di neoplasia follicolare. Cambiamenti degenerativi e rigenerative possono essere presenti, come a volte osservato nelle lesioni non-neoplastiche. In alternativa, anche i campioni scarsamente cellulari contenenti gruppi prevalentemente microfollicolari, anche con caratteristiche ossifile (" cellule di Hürthle "), in un contesto di scarsa colloidale, sono in grado di soddisfare i criteri per l'inclusione nella categoria TIR 3A "

TIR 3b: "caratterizzati da una elevata cellularità con una disposizione microfollicolare / trabecolare, con scarsa o assente colloide, indicativi di un " neoplasia follicolare " (FN). I campioni composti esclusivamente o quasi esclusivamente di cellule Hurthle (" neoplasia a cellule Hurthle"), sono inclusi anche qui e il referto dovrebbe menzionare la presenza di tali cellule. Questa categoria comprende anche i campioni parzialmente compromessi (a causa di artefatti di preparazione o di contaminazione da parte del sangue), con citologia o alterazioni architettoneche che non possono essere tranquillamente classificate come benigne né altrimenti classificati "

La necessità di suddividere i risultati citologici indeterminati (precedentemente TiR3) in due sottogruppi differenti (TIR 3a e TIR 3b) era basata sulla constatazione che alcuni dei FNAC indeterminati aveva basso rischio di associarsi ad un carcinoma rispetto ad altre alterazioni citologici

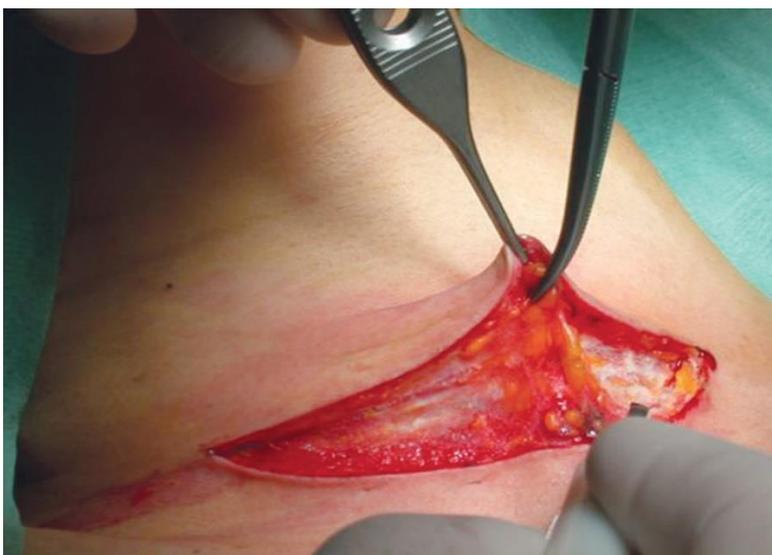
indeterminate che invece sono state più frequentemente associate alla malignità. Secondo questa nuova classificazione il rischio atteso di malignità nei noduli Tir3A dovrebbe essere <10% e nei noduli Tir3B tra 20-30%.

Il gruppo incaricato di redigere la nuova classificazione, ha dato diverse raccomandazioni cliniche per ciascuna delle categorie citologiche. (Tabella 2) In particolare per FNAC indeterminati a basso rischio (TIR 3a) l'azione suggerita in considerazione del basso rischio è follow-up, con o senza un successivo FNAC. Per i TIR 3b l'azione consigliata è di procedere a un intervento chirurgico. [18,19]

3.9 Approccio chirurgico alla patologia tiroidea

L'approccio cervicale alla tiroide può essere impiegato nella maggior parte dei processi patologici tanto benigni che maligni. Viene effettuata una incisione traversa circa due dita al di sopra dei capi clavicolari. Tale incisione dovrebbe consentire un approccio alla ghiandola tiroide ed alle strutture contigue che sia il più diretto possibile, ma che fornisca anche il risultato estetico migliore. È dunque importante la simmetria dell'incisione stessa, che deve essere solo leggermente incurvata, se poi essa si trova a cadere lungo una delle linee d'espressione cutanea del collo, questo faciliterà anche il processo di guarigione. I margini laterali dell'incisione coincidono con il bordo mediale dei due muscoli sternocleidomastoidei, ma il taglio può essere prolungato ulteriormente qualora vi fosse la necessità di esplorare le zone più laterali del collo.

Incisura a collare cutanea secondo Kocher



L'incisione cutanea dovrebbe essere condotta attraverso il sottocute ed il muscolo platisma ed i due lembi, superiore ed inferiore, dissecati medialmente al di sotto del piano formato dal platisma. Su questo piano si identificano le vene giugulari anteriori, e, se queste attraversano o costeggiano la linea mediana, possono essere legate. La linea alba cervicale dovrebbe essere identificata in mezzo ai muscoli sternoioidei e divisa su un piano avascolare dalla cartilagine tiroidea superiormente, fino all'incisura sternale verso il basso. Una volta entrati nel piano immediatamente sottostante i muscoli sternoioidei, si incontra l'istmo della tiroide centralmente ed ognuno dei due lobi lateralmente. Al di sopra ed al di sotto dell'istmo giacciono gli anelli cartilaginei della trachea. Per via smussa è possibile scollare gli sternoioidei dalla capsula tiroidea medialmente identificando, quindi, i muscoli sternotiroidei in una posizione più profonda e laterale. Questi ultimi non si saldano sulla linea mediana e debbono essere resecati dalla capsula tiroidea, per permettere una piena esposizione della porzione laterale della ghiandola. Nei pazienti che abbiano effettuato in precedenza un agoaspirato, può accadere che il piano di clivaggio non sia facilmente evidenziabile, così

come in caso di re intervento, per la presenza di tenaci aderenze con la trachea e talora anche con il solco tireotracheale. Grande cautela è necessaria in tali circostanze, onde rendere possibile l'identificazione delle ghiandole paratiroidi e del nervo ricorrente. Dal lato sinistro, il solco tracheoesofageo si può palpare con maggior facilità. Una volta identificato il nervo ricorrente da ambedue i lati, è assolutamente indispensabile liberare queste strutture da ogni eventuale tessuto cicatriziale o tumorale. Ogni sforzo dovrebbe essere rivolto ad evitare il sacrificio di questi nervi, in particolare in quei pazienti nei quali gli esami pre-operatori abbiano evidenziato una normale motilità ed anatomia delle corde vocali. Tale sacrificio deve essere limitato a quelle rare occasioni, come i carcinomi anaplastici, alcuni tumori ben differenziati molto aggressivi o altri tumori della testa e del collo ove l'infiltrazione del nervo è evidente. Se ci si rende conto della lesione di un nervo laringeo ricorrente nel corso di un intervento chirurgico non complicato, nessuno sforzo dovrebbe essere risparmiato, al fine di riparare tale lesione, in prima istanza con tecnica micro chirurgica e con l'ausilio di un microscopio operatore (sutura con monofilamenti 8-0 o 9-0). La dissezione oltre i muscoli sternoioidei e sternotiroidei consente una buona esposizione delle strutture laterali e più profonde. Queste possono essere esposte ancora meglio, esercitando una trazione dei lobi tiroidei d'ambo i lati in senso mediale. Questa manovra è resa più sicura dalla preventiva legatura della vena tiroidea media. La retrazione laterale dei muscoli e quella mediale della tiroide mette in evidenza l'arteria carotide comune. Dal lato sinistro l'esofago appare più prominente per la sua posizione più lateralizzata a questo livello nel collo. Di conseguenza anche il solco tracheo-esofageo è più prominente dal lato sinistro. Nel caso di masse tiroidee laterali complicate, impegno linfatico rilevante o reinterventi, può essere necessario garantirsi un accesso laterale attraverso la sezione dei muscoli sternoioideo e sternotiroideo. Questo diventa necessario solo raramente, poichè la trazione in senso laterale in genere

garantisce una buona esposizione. Qualora si rendesse necessaria la sezione di questi muscoli, questa dovrebbe essere effettuata nella parte superiore di essi per ridurne al minimo la denervazione, dal momento che entrambi questi gruppi muscolari sono innervati dal basso attraverso rami provenienti dall'ansa dell'ipoglosso. Se il chirurgo accede al piano immediatamente sovrastante la capsula tiroidea e mette in atto una corretta trazione laterale dei muscoli nastriformi, dovrebbe ottenere una visione completa della faccia anteriore della tiroide. La retrazione in senso mediale dei lobi tiroidei dovrebbe giovare nell'identificazione di un piano di dissezione in grado di dare accesso ai vasi del polo superiore. Un'attenta dissezione di questa area evita danni al nervo laringeo esterno. La maggior parte dei pazienti (fra il 75 e l'80%), ha il nervo laringeo esterno che decorre sopra il muscolo crico-tiroideo e quindi ben separato dai vasi del peduncolo superiore; anche se rimane un numero significativo di pazienti, nei quali il nervo decorre in stretta prossimità dei vasi del peduncolo superiore e può essere sezionato, se non si presta attenzione. Dopo che i vasi del peduncolo superiore sono stati accuratamente preparati e identificati, possono essere sezionati, dopo legatura in prossimità del loro ingresso nel lobo tiroideo. Dopo legatura di questi vasi e della vena tiroidea media, la trazione continua del lobo in senso mediale permette una buona visualizzazione della faccia posteriore della tiroide. E' proprio in questa area che la ghiandola paratiroide superiore è usualmente identificata, trovandosi essa in mezzo ad un piccolo deposito adiposo all'interno della capsula tiroidea. L'ulteriore mobilizzazione del lobo tiroideo consente l'esposizione del solco tracheo esofageo e quindi del nervo laringeo ricorrente. La dissezione dei vasi inferiori che penetrano nella tiroide deve essere ridotta al minimo ed essi non dovrebbero mai essere sezionati, fino a che il nervo ricorrente non sia stato identificato correttamente. Dal lato destro è necessaria particolare cautela durante la dissezione delle faccia postero laterale della trachea, poiché l'esofago non è sempre facile da palpare a

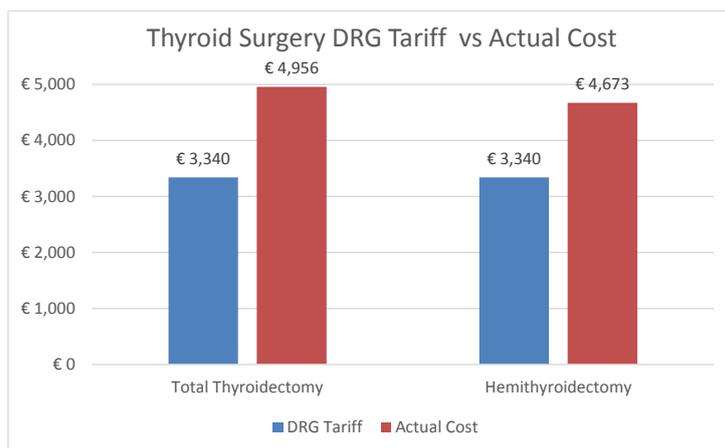
questo livello. E' consigliabile, in caso il nervo ricorrente non sia immediatamente visibile a livello del lobo tiroideo, spingersi piu in basso nei tessuti lassi del collo là dove è presente una zona non violata in precedenza per preparare il nervo stesso. I vasi inferiori possono essere legati sotto diretta visualizzazione del ricorrente. La trazione mediale quindi consente di identificare il decorso craniale del nervo, fino al punto in cui scompare sotto il legamento di Berry, per raggiungere appunto la sua inserzione sul bordo inferiore del muscolo crico tiroideo. La tiroidectomia totale implica la sezione di tutti vasi tiroidei, fra l'ingresso dei nervi ricorrenti da ambo i lati fino al legamento di Berry e, quindi, la rimozione di tutto il tessuto tiroideo virtualmente visibile bilateralmente. Lo svuotamento del compartimento centrale può essere eseguito sotto visione diretta rimuovendo tutto il tessuto linfatico adiacente alla tiroide, specialmente a livello del solco tracheo esofageo, nei pazienti affetti da un cancro tiroideo differenziato. La dissezione dovrebbe procedere in senso laterale fino a comprendere i linfonodi all'interno della capsula del tronco vasculo-nervoso laterale del collo. La presenza di linfonodi palpabili nel collo, impone un più completo svuotamento latero cervicale del tipo cosiddetto "radicale modificato". Studi dimostrano, che nei pazienti con carcinoma papillare il cui trattamento iniziale produce una remissione della malattia, la presenza recidive è rara e solitamente avviene nel periodo post operatorio. Il follow up a 10 anni ha mostrato un tasso di recidivo del 1.3%.[51]

4 ANALISI DELLA SPESA SANITARIA AZIENDALE E REGIONALE RELATIVA ALLE TIROIDECTOMIE

Le indicazioni terapeutiche alla chirurgia tiroidea includono: escissione di noduli tiroidei citologicamente confermati come maligni, l'escissione di noduli non maligni o gozzi che causano sintomi da compressione o problemi estetici, tireotossicosi causata da noduli autonomi e morbo di Graves Basedow. I noduli dalla citologia indeterminata sono trattati con tiroidectomia diagnostica vista la possibilità di progressione maligna. [20]

In Italia approssimativamente 39000 pazienti si sottopongono alla chirurgia tiroidea ogni anno.[21] Ogni intervento è gravato da un costo significativo comprendente dei medici, il loro staff, le strutture sanitarie e i test di laboratorio. Il costo della chirurgia tiroidea è rimborsato dall'azienda sanitaria regionale tramite un sistema di tariffe prestabilite diagnosi correlate (DRGs).

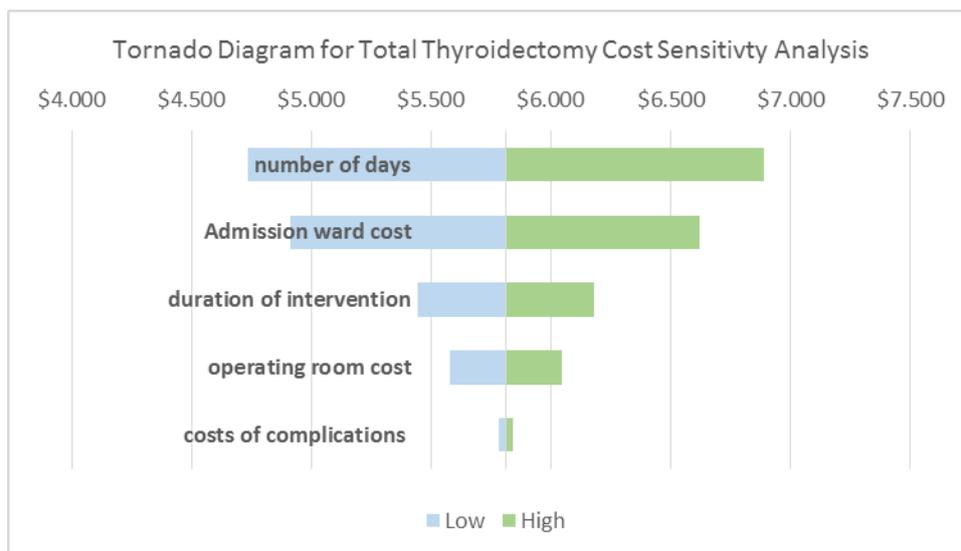
Figura 1: confronto tra le tariffe DRG della chirurgia tiroidea e i costi reali



Il consumo di risorse comprende l'intervento operatorio insieme alla degenza e le varie fasi pre e post chirurgia. Esistono alcune differenze tra la

tiroidectomia totale e l'emitiroidectomia soprattutto per quanto riguarda il tempo di occupazione delle strutture operatorie e la durata delle procedure.

Figura 2: analisi sensitiva del costo delle tiroidectomie totali



In seguito alla chirurgia i pazienti rimangono ricoverati in ospedale per due giorni. Durante questo periodo sono visitati da specialisti, eseguono numerosi esami come ad esempio calcemia e livelli di paratormone e ricevono supplementi al bisogno come ad calcio e vitamina D.

È stimato, che dalla diagnosi alla tiroidectomia, ad ogni paziente sono necessari quattro specialisti per la scoperta del nodulo, la biopsia del nodulo, la visita preoperatoria e l'intervento chirurgico.

La fase preoperatoria comprende la diagnosi della patologia e la preparazione all'intervento. La fase diagnostica consta della verifica dei livelli ormonali, della caratterizzazione del nodulo tramite ecografia e/o elastosonografia, della conferma citologica tramite FNAC, e della visita con lo specialista in chirurgia.

La preparazione all'intervento prevede una serie di analisi e visite specialistiche per la determinazione dell'eleggibilità all'intervento chirurgico. Durante la visita di preospedalizzazione il paziente eseguirà una serie di analisi di laboratorio volte a monitorare lo stato ormonale, lo stato coagulativo, lo stato elettrolitico e la possibile presenza di patologie infettive trasmissibili tramite contatti con il sangue (HBV, HCV). In aggiunta a queste viene eseguito un protidogramma e l'esame delle urine.

In seguito ai prelievi il paziente viene indirizzato alle consulenze specialistiche. Si esegue un Rx torace e una spirometria per la valutazione della funzionalità respiratoria. Viene richiesto un ECG con visita cardiologica per valutare la performance cardiaca. Inoltre il paziente viene visitato dall'otorino che tramite la fibrolaringoscopia visualizzerà lo stato di motilità delle corde vocali e la possibile compressione tracheale. Infine è indirizzato verso la consulenza anestesologica che darà in consenso definitivo all'esecuzione dell'operazione.

La degenza post operatoria dura in genere due giorni. In seguito all'intervento che dura circa due ore, una volta risvegliato il paziente è controllata la motilità delle corde vocali, questo può essere trasportato nel reparto di degenza. Durante il ricovero al paziente vengono somministrati liquidi, antidolorifici e supplementi al bisogno. Di routine vengono eseguiti nei giorni seguenti prelievi per la determinazione di calcemia e fosforemia. Al bisogno vengono somministrati supplementi quali calcio e vitamina D. il paziente è dimesso con terapia sostitutiva ormonale in gocce.

Dopo la dimissione spesso è continuato il monitoraggio del calcio e la somministrazione di supplementi per un breve periodo di tempo. In aggiunta agli specialisti sopra citati la letteratura parla della possibilità eccezionale dell'impiego di altre due figure mediche. Parte dei pazienti potrà aver bisogno di una visita in pronto soccorso entro 30 giorni dall'intervento, e parte di

questi potrà avere bisogno di una seconda ospedalizzazione. [22]È stato stimato che i pazienti il cui tumore è stato ritenuto istopatologicamente maligno (circa un quinto) necessiteranno di successive visite specialistiche e altre analisi funzionali tiroidee. Dopo 30 giorni e con l'arrivo dell'esame istologico tutti i pazienti sono seguiti con un'ulteriore visita specialistica e con un controllo ecografico durante il primo anno post operatorio. I pazienti con tumore maligno sono anche sottoposti al test dei marcatori biomolecolari (es. tireoglobulina sierica).

Agli interventi di follow-up a breve termine, in alcuni casi possono essere aggiunti gli interventi dovuti alle complicanze a lungo termine quali: paralisi permanente dei nervi laringei inferiori, sieromi o ematomi, secondo intervento dopo emorragia, ipoparatiroidismo permanente e infezione della ferita.

Tabella 1: tasso di complicanze delle tiroidectomie e relativi costi [4]

	Total Thyroidectomy	Hemi Thyroidectomy	Cost Per Affected Case (€)
Complication	Rate	Rate	--
Permanent recurrent laryngeal nerve palsy	1.3%	0.60%	496
Seroma, hematoma	1.4%	1.80%	496
Re-intervention after haemorrhage	1.4%	1.80%	3340
Permanent hypoparathyroidism	2.2%	0.80%	745
Wound Infections	0.4%	0.13%	3340
total	6.7%	5.1%	---

Il costo della chirurgia tiroidea (procedure chirurgiche e degenza post operatoria) oscilla tra i 4,673 euro per l'emitiroidectomia e 4,956 euro per la tiroidectomia totale. La procedura chirurgica contribuisce alla spesa per circa il 35%. L'occupazione degli spazi operatori e delle altre strutture sanitarie sono gli elementi che contribuiscono maggiormente al conteggio della spesa

complessiva. Diversamente dai costi reali le tariffe a DRG rimborsano all'azienda ospedaliera 3340 euro per le tiroideomie totali. [24]

Tabella 2: costi diretti della chirurgia tiroidea e dell'ospedalizzazione

	Total Thyroidectomy (€)	% on total cost	% on total phase cost	Hemi Thyroidectomy (€)	% on total cost	% on total phase cost
Surgical procedure	1733	35%	100%	1450	31%	100%
occupation of operating room	785		45%	646		45%
healthcare professionals	717		41%	573		40%
consumables	165		10%	165		11%
pharmaceuticals	66		4%	66		5%
Post-surgery Inpatient Hospitalization	3223	65%	100%	3223	69%	100%
ward stay	2850		88%	2850		88%
healthcare professional	266		8%	266		8%
pharmaceuticals	0		0%	0		0%
thyroid tests	107		3%	107		3%
Total Procedure Cost	4956	100%		4673	100%	

Comparando il costo di una tiroideomia, associata all'ospedalizzazione, con le tariffe DRG della regione lazio o con i costi citati in letteratura, si evince che la tiroideomia totale nel Policlinico Umberto I di Roma ha una spesa circa il 48% (1,616 euro) superiore a quella rimborsata dalla regione. Il risultato è un deficit annuo procedura specifico di approssimativamente 1,38 milioni di euro.

La SIAPEC nel 2014 ha rivalutato la classificazione citologica dei FNAC tiroidei sia con lo scopo di migliorare i trial clinici, sia quello di diminuire il numero degli accessi superflui in sala operatoria per patologia tiroidea. Anche alla luce di questa analisi economica si evince come sia necessaria una sempre più accurata tipizzazione della patologia nella fase prechirurgica.

5 VALIDAZIONE DELLA PREDETTIVITA' DIAGNOSTICA DI MALIGNITÀ NELLA CATEGORIA INDETERMINATA

Introduzione

I noduli tiroidei palpabili sono spesso diagnosticati nella pratica clinica tanto da colpire un adulto su cinque [25-30]. Tuttavia, se si analizzasse tutta la popolazione adulta agli ultrasuoni, la presenza dei noduli rilevabili salirebbe fino al 50% [29,30,31]. La recente diffusione dell'ecografia tiroidea (USS) come strumento di screening ha creato un forte aumento dei noduli tiroidei diagnosticati; risulta quindi evidente come la corretta diagnosi e la gestione dei noduli tiroidei siano di fondamentale importanza nella moderna pratica endocrino-chirurgica.

Il primo passo nella gestione dei pazienti in cui sono stati rilevati noduli tiroidei è quello di decidere quale di essi richiedano un intervento chirurgico e quali, invece, possano essere trattati in modo conservativo. Nonostante i progressi nello sviluppo di marcatori biomolecolari [26,32,33] e i miglioramenti nella specificità ecografica[35,36], l'agoaspirato citologico (FNAC) rimane il gold standard nel triage dei noduli tiroidei ed è considerato obbligatorio in tutte le linee guida cliniche pubblicate[36].

Gli autori specificano che entrambi i tassi attesi di malignità per le sottocategorie TIR3 e le raccomandazioni sono principalmente basate su esperienze cliniche e solo parzialmente sulle prove dei dati pubblicati.

Per questo motivo, in questo studio vi presentiamo una serie di casi di pazienti che avevano noduli tiroidei segnalati 'indeterminati' alla citologia e che sono stati trattati con tiroidectomia al fine di valutare la correlazione tra la TIR3A / B ed i risultati istologici definitivi. Questo

studio è stato fatto nel tentativo di fornire ulteriori dati riguardo al rischio atteso di neoplasie maligne associate ai due sottogruppi di noduli tiroidei indeterminati e valutare se la nuova classificazione abbia aiutato i medici nel processo decisionale.

Metodi

Al fine di confermare che la citologia a basso rischio (TIR 3a) è meno frequentemente associata alla malignità della citologia ad alto rischio (TIR 3b) abbiamo identificato due gruppi di pazienti:

- Il primo gruppo era composto da quei pazienti il cui FNAC li aveva segnalati come TIR 3 prima della pubblicazione della nuova classificazione del 2014. I pazienti selezionati sono stati quelli che avevano eseguito il prelievo presso la nostra struttura e quindi di cui erano reperibili i preparati citologici. Questi pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia totale.

- Il secondo gruppo era composto da tutti quei pazienti il cui FNAC era stato eseguito dopo la nuova classificazione e che quindi erano già stati suddivisi in TIR 3 A e TIR 3 B. Anche questo gruppo è stato trattato con tiroidectomia totale.

Per il primo gruppo due citopatologi diversi hanno recensito i preparati citologici dei pazienti e sono stati invitati a ri-classificarli in TIR 3a e 3b TIR secondo le indicazioni della nuova classificazione. Al fine di ridurre il bias operatore dipendente [55] il processo è stato eseguito blinded ed i citopatologi non sono stati messi al corrente dei risultati finali istopatologici definitivi.

Successivamente abbiamo confrontato i risultati di citopatologia con il referto istologico definitivo per valutare il tasso di tumori maligni all'interno dei gruppi di TIR3a e TIR 3b.

Risultati

Abbiamo identificato 37 pazienti i cui noduli tiroidei erano stati segnalati al FNAC come TIR 3 prima della nuova classificazione tra il 2009 e il 2014. Tutti questi pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia totale.

Abbiamo anche individuato altri 10 pazienti che hanno eseguito FNAC tiroidei dopo l'introduzione della nuova classificazione, classificati come TIR 3A o TIR 3B e che sono stati sottoposti a tiroidectomia totale.

Considerando il totale dei pazienti del primo e del secondo gruppo abbiamo un totale di 47 pazienti. 18 di questi pazienti con un TIR3A e 29 con un TIR3B.

Rivedendo il referto anatomico-patologico definitivo, abbiamo trovato 13 (27,6% del totale) casi di cancro e 34 (72,4% del totale) casi benigni.

Su un totale di 18 casi di Tir3A 4 sono stati trovati maligni in base al referto post operatorio dell'anatomico patologo (22%), mentre nel totale dei 29 Tir3B 9 casi sono risultati maligni (31%).

Discussione

Nel nostro istituto il numero di pazienti sottoposti a chirurgia della tiroide con citologia indeterminata Tir3 precedente alla classificazione 2014 è stato molto più alto, ma solo 37 di tali pazienti citologicamente

TIR3 aveva un FNAC eseguito nel nostro ospedale e quindi siamo stati in grado di rivedere solo un numero limitato di FNAC.

La gestione dei noduli tiroidei con un FNAC indeterminato rimane dibattuto. Queste lesioni comprendono dal 10% al 30% dei riscontri citologici e quindi la loro corretta gestione è di fondamentale importanza.

Diversi tentativi sono stati fatti per identificare fattori e caratteristiche che potrebbero influenzare il comportamento clinico di questi noduli indeterminati e prevedere il loro tasso di malignità. Attualmente, però, non esiste un test affidabile per distinguere con certezza i noduli benigni dai maligni tra quelli con un FNAC indeterminato. Tipicamente tutti i pazienti con nodulo tiroideo indeterminato sono sottoposti a tiroidectomia per stabilire la presenza di carcinoma tiroideo con la dimostrazione di invasione vascolare o capsulare all'istologia in paraffina e non alla sezione congelata.

La necessità di affinare gli strumenti diagnostici per migliorare la precisione nella valutazione del rischio di malignità è importante per la chirurgia. L'approccio corretto alla patologia permette di indirizzare all'intervento solo quei pazienti che possano realmente beneficiare da essa.

Una valutazione del rischio più accurata potrebbe risparmiare ai pazienti una chirurgia inutile. I pazienti in questo caso potrebbero essere seguiti solo con USS annuale associata ai dosaggi ormonali.

Il rischio complessivo di complicanze perioperatorie durante la tiroidectomia è piuttosto alto da pagare come prezzo per un'operazione non necessaria, quando questa si dimostra tale. È importante sottolineare che dalla presente letteratura solo 13 (27,6 % del totale) dei pazienti con

noduli tiroidei indeterminati si sono dimostrati essere affetti effettivamente da carcinoma tiroideo.

Tra i fattori di rischio, il sesso maschile è stato segnalato per rappresentare un fattore di rischio per tumore maligno della tiroide.

Per quanto riguarda le dimensioni del nodulo tiroideo, Tutuncu et al[30] ha affermato che i noduli più grandi potrebbero associarsi a un più alto rischio di malignità, mentre altri autori non hanno raggiunto la stessa conclusione [43-45]

La letteratura sulla associazione tra l'età del paziente e il cancro alla tiroide è incoerente [46] e gli studi di letteratura presenti risultati contrastanti [5, 6, 18, 19, 22]. Una spiegazione che potrebbe unificare i risultati contrastanti è che il rischio più alto di malignità è associato a due diverse fasce d'età (<30 anni e > 60 anni).

Le caratteristiche ecografiche dei noduli tiroidei non si sono dimostrate essere estremamente precise nel predire la malignità, tuttavia alcune caratteristiche sono state notate essere più sospettose, soprattutto se presenti in combinazione:

- aspetto ipoecogeno,
- la presenza di microcalcificazioni (definito come <2 mm spot iperecogeni),
- margini irregolari o sfocati
- vascolarizzazione intra e peri-nodulare [6, 18, 23].

Con l'accuratezza quantitativa della Q-elastosonografia, che identifica la componente elastica del tessuto analizzato, la diagnosi dei noduli tiroidei è migliorata. Diversi autori hanno trovato alterazioni dell'elasticità

correlate alla malignità. È stata riscontrata una maggiore rigidità nei noduli maligni rispetto a quelli benigni. Questo è utile per la selezione pre-chirurgica dei pazienti [29, 48, 49].

Nel presente studio abbiamo abbinato FNAC pre operatori (Classificazione Italiana 2014) con il referto istopatologico definitivo della tiroidectomia. La nostra valutazione è stata eseguita su noduli dalla citologia indeterminata. 37 pazienti sono stati diagnosticati come noduli indeterminati prima della nuova classificazione e quindi abbiamo dovuto rivedere gli FNAC, al fine di assegnarli al sottogruppo TIR3A e TIR3B in vista della classificazione del 2014. 10 dei pazienti sono stati diagnosticati con noduli indeterminati dopo il giugno 2014, pertanto sono stati già classificati sia come TIR3A o TIR3B.

All'interno del gruppo totale di 47 casi, nei casi TIR3A il tasso di malignità generale al referto istopatologico post operatorio era del 22% mentre nel TIR3B era del 31%. Questo è in parte in linea con il tasso di malignità atteso descritto da Nardi et al. [43]. Infatti il tasso di malignità previsto nel loro studio era di <10% nel gruppo TIR3A e del 20-40% nel gruppo Tir3B.

Dal nostro studio è evidente che il FNAC rimane un passo importante nel follow up dei pazienti con noduli tiroidei indeterminati, e che la nuova classificazione italiana del 2014 ha anche migliorato la precisione del sistema di reporting citologico. Anche se crediamo che la decisione di procedere alla chirurgia o continuare con un atteggiamento conservativo non può completamente essere affidata al risultato citologico soprattutto in vista del tasso di malignità elevato trovato nel gruppo TIR3A (22%).

Siamo forti sostenitori del fatto che la decisione finale deve essere multidisciplinare e che debbano essere prese in considerazione tutte le altre indagini e fattori.

Per quanto riguarda i sottogruppi 3A e 3B, riteniamo che i pazienti il cui FNAC abbia avuto come risultato TIR3B debbano essere indirizzati alla chirurgia in quanto il tasso di malignità dimostrato può arrivare fino al 40%, tuttavia, anche i pazienti TIR3A non possono essere indirizzati al monitoraggio, se non dopo aver eseguito uno screening completo e accurato associato ad un attenta storia clinica e familiare.[52]

Bibliografia

- 1) Ezzat S, Sarti Da Fau - Cain DR, Cain Dr Fau - Braunstein GD, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. 19940908 DCOM-19940908(0003-9926 (Print)). eng.
- 2) King AD, Ahuja AT, To EWH, et al. Staging papillary carcinoma of the thyroid: Magnetic Resonance imaging vs Ultrasound of the neck. *Clinical Radiology* 2000; 55:222-226.
- 3) Solbiati L, Osti V, Cova L, et al. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001; 11:2411-2424
- 4) Taki S, Terahata S, Yamaswhita R, et al. Thyroid calcifications Sonographic patterns and incidence of cancer. *Journal of clinical imaging* 2004; 28:368-371.
- 5) Cantisani V1, Lodise P1, Di Rocco G2, Grazhdani H1, Giannotti D2, Patrizi G2, Medvedyeva E1, Olive M1, Fioravanti C1, Giacomelli L2, Chiesa C2, Redler A2, Catalano C1, D'Ambrosio F1, Ricci P1. Diagnostic accuracy and interobserver agreement of Quasistatic Ultrasound Elastography in the diagnosis of thyroid nodules. *Ultraschall Med.* 2015 Apr;36(2):162-7. doi: 10.1055/s-0034-1366467. Epub 2014 Jun 23.
- 6) Cantisani V1, Grazhdani H, Ricci P, Morteale K, Di Segni M, D'Andrea V, Redler A, Di Rocco G, Giacomelli L, Maggini E, Chiesa C, Erturk SM, Sorrenti S, Catalano C, D'Ambrosio F.vanti1, L. Giacomelli2, C. Chiesa2, A. Redler2, C. Catalano1, F. D 'Ambrosio1, P. Ricci1 Q-elastosonography of solid thyroid nodules: assessment of diagnostic efficacy and interobserver variability in a large patient cohort. *Eur Radiol.* 2014 Jan;24(1):143-50. doi: 10.1007/s00330-013-2991-y. Epub 2013 Aug 27.
- 7) Mirk P, Rufini V, Sommara V, et al. Diagnostic imaging of the thyroid: Methodology and normal patterns. *Rays* 1999; 24:215-228.
- 8) Ishigaki S, Shimamoto K, Satake H, et al. Multi.slice CT of thyroid nodules: comparison with Ultrasonography. *Radiation Medicine* 2004; 22:346-353.
- 9) Bonnema SJ, Andersen PB, Knudsen DU, et al. MR imaging of large multinodular Goiters: Observer agreement on volume vs observer disagreement on dimensions of the involved trachea. *AJR* 2002; 179:259-266.

- 10) Gotway M and Higgins C.B. Mr imaging of the thyroid and parathyroid glands. MRI clinics of North America 2000; 8:163-177.
- 11) King AD, Ahuja AT, To EWH, et al. Staging papillary carcinoma of the thyroid: Magnetic Resonance imaging vs Ultrasound of the neck. Clinical Radiology 2000; 55:222-226.
- 12) Mirk P, Rufini V, Sommaria V, et al. Diagnostic imaging of the thyroid: Methodology and normal patterns. Rays 1999; 24:215-228.
- 13) Regina Castro M and Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. Ann Intern Med 2005; 142:926-931.
- 14) Ali SZ CE. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes: Springer, New York; 2010.
- 15) Baloch ZW, LiVolsi Va Fau - Asa SL, Asa SI Fau - Rosai J, Rosai J Fau - Merino MJ, Merino Mj Fau - Randolph G, Randolph G Fau - Vielh P, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. 20080520 DCOM- 20080826(1097-0339 (Electronic)). eng.
- 16) Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. 20091105 DCOM- 20100112(1557-9077 (Electronic)). eng.
- 17) Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. 20091022 DCOM- 20091117(1943-7722 (Electronic)). eng.
- 18) Nardi F, Basolo F Fau - Crescenzi A, Crescenzi A Fau - Fadda G, Fadda G Fau - Frasoldati A, Frasoldati A Fau - Orlandi F, Orlandi F Fau - Palombini L, et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. 20141029(1720-8386 (Electronic)). eng.
- 19) Trimboli P, Condorelli E, Catania A, Sorrenti S. Clinical and ultrasound parameters in the approach to thyroid nodules cytologically classified as indeterminate neoplasm. Diagn Cytopathol. 2009;37:783-5.
- 20) Vitti. Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology.J Endo Invest.2014
- 21) Ministero della Salute, Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2010. <http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedalieri/ricoveriOspedalieri.jsp> accessed 12 August 2014.

- 22) Young WG, Succar E, Hsu L, et al. Causes of emergency department visits following thyroid and parathyroid surgery. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* ;139(11):1175-1180, 2013
- 23) Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of Thyroid Surgery: Analysis of a Multicentric Study on 14,934 Patients Operated on in Italy over 5 Years. *World J. Surg.* 28, 271–276, 2004.
- 24) Inpatient DRG tariff list, Lazio Region. “Approvazione del tariffario regionale per la remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera - D.M. 18.10.2012” and U00313 del 04.17.2013”, 2013.
- 25) Ezzat S, Sarti Da Fau - Cain DR, Cain Dr Fau - Braunstein GD, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. 19940908 DCOM-19940908(0003-9926 (Print)). eng.
- 26) Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012;367:705-15.
- 27) Lakhani R, Rourke T, Jefferis A, Perry L, Ghiacy S, Wood S. Thy3 cytology: what to do next? *Ann R Coll Surg Engl.* 2011;93:225-8.
- 28) Mihai R, Parker AJC, Roskell D, Sadler GP. One in four patients with follicular thyroid cytology (THY3) Has a thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2009;19:33-7.
- 29) Sorrenti S, Trimboli P, Catania A, Ulisse S, De Antoni E, D'Armiento M. Comparison of malignancy rate in thyroid nodules with cytology of indeterminate follicular or indeterminate hurthle cell neoplasm. *Thyroid.* 2009;19:355-60.
- 30) Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Akbaba G, Ozuguz U, Kucukler FK, et al. The frequency of malignancy and the relationship between malignancy and ultrasonographic features of thyroid nodules with indeterminate cytology. *Endocrine.* 2013.
- 31) Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. 19930303 DCOM-19930303(0028-4793 (Print)). eng.
- 32) Bartolazzi A, Orlandi F Fau - Saggiorato E, Saggiorato E Fau - Volante M, Volante M Fau - Arecco F, Arecco F Fau - Rossetto R, Rossetto R Fau - Palestini N, et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. 20080530 DCOM- 20080620(1474-5488 (Electronic)). eng.

- 33) Tonacchera M, Agretti P Fau - Rago T, Rago T Fau - De Marco G, De Marco G Fau - Niccolai F, Niccolai F Fau - Molinaro A, Molinaro A Fau - Scutari M, et al. Genetic markers to discriminate benign and malignant thyroid nodules with undetermined cytology in an area of borderline iodine deficiency. 20120926 DCOM- 20130307(1720-8386 (Electronic)). eng.
- 34) Moon WJ, Baek Jh Fau - Jung SL, Jung Sl Fau - Kim DW, Kim Dw Fau - Kim EK, Kim Ek Fau - Kim JY, Kim Jy Fau - Kwak JY, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. 20110113 DCOM- 20110428(2005-8330 (Electronic)). eng.
- 35) Bastin S, Bolland Mj Fau - Croxson MS, Croxson MS. Role of ultrasound in the assessment of nodular thyroid disease. 20090616 DCOM- 20090902(1754-9485 (Electronic)). eng.
- 36) Gharib H, Papini E Fau - Paschke R, Paschke R Fau - Duick DS, Duick Ds Fau - Valcavi R, Valcavi R Fau - Hegedus L, Hegedus L Fau - Vitti P, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. 20100614 DCOM- 20101221(0391-4097 (Print)). eng.
- 37) Gharib H, Papini E Fau - Paschke R, Paschke R Fau - Duick DS, Duick Ds Fau - Valcavi R, Valcavi R Fau - Hegedus L, Hegedus L Fau - Vitti P, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. 20100614 DCOM- 20101221(0391-4097 (Print)). eng.
- 38) Ali SZ CE. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria and explanatory notes: Springer, New York; 2010.
- 39) Baloch ZW, LiVolsi Va Fau - Asa SL, Asa Sl Fau - Rosai J, Rosai J Fau - Merino MJ, Merino Mj Fau - Randolph G, Randolph G Fau - Vielh P, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. 20080520 DCOM- 20080826(1097-0339 (Electronic)). eng.
- 40) Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. 20091105 DCOM- 20100112(1557-9077 (Electronic)). eng.
- 41) Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. 20091022 DCOM- 20091117(1943-7722 (Electronic)). eng.
- 42) Nardi F, Basolo F Fau - Crescenzi A, Crescenzi A Fau - Fadda G, Fadda G Fau - Frasoldati A, Frasoldati A Fau - Orlandi F, Orlandi F Fau - Palombini L, et al. Italian

consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. 20141029(1720-8386 (Electronic)). eng.

43) Trimboli P, Condorelli E, Catania A, Sorrenti S. Clinical and ultrasound parameters in the approach to thyroid nodules cytologically classified as indeterminate neoplasm. *Diagn Cytopathol.* 2009;37:783-5.

44) Gheri RG, Romoli E, Vezzosi V, Ragghianti B, Bianchi S, Pedercini S, et al. Follicular nodules (THY3) of the thyroid: we recommend surgery. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:e183-e7.

45) Kim ES, Nam-Goong S, Gong G, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Postoperative findings and risk for malignancy in thyroid nodules with cytological diagnosis of the so-called "follicular neoplasm". *Korean J Intern Med.* 2003;18:94-7.

46) Calo P, Medas F, Santa Cruz R, Podda F, Erdas E, Pisano G, et al. Follicular nodules (Thy3) of the thyroid: is total thyroidectomy the best option? *BMC Surgery.* 2014;14(1):12.

47) Trimboli P, Ulisse S, D'Alo M, Solari F, Fumarola A, Ruggieri M, et al. Analysis of clinical, ultrasound and colour flow-Doppler characteristics in predicting malignancy in follicular thyroid neoplasm. *Clin Endocrinol.* 2008;69:342-4.

48) Cantisani V, Ulisse S, Guaitoli E, De Vito C, Caruso R, Mocini R, et al. Q-elastography in the presurgical diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *PLoS One.* 2012;7:e50725.

49) Nacamulli D, Nico L, Barollo S, Zambonin L, Pennelli G, Girelli ME, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of combined elastosonography and BRAF analysis vs cytology and ultrasonography for thyroid nodule suspected of malignancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:608-14.

50) Rosignolo F1, Maggisano V2, Sponziello M1, Celano M2, Di Gioia CR3, D'Agostino M2, Giacomelli L4, Verrienti A1, Dima M1, Pecce V1, Durante C5 .Reduced expression of THR β in papillary thyroid carcinomas: relationship with BRAF mutation, aggressiveness and miR expression. *J Endocrinol Invest.* 2015 Dec;38(12):1283-9. doi: 10.1007/s40618-015-0309-4. Epub 2015 May 24.

51) Durante C1, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, Costante G, Meringolo D, Bruno R, Trulli F, Massa M, Maniglia A, D'Apollo R, Giacomelli L, Ronga G, Filetti S; PTC Study Group. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):636-42. doi: 10.1210/jc.2012-3401. Epub 2013 Jan 4.

52) Durante C1, Attard M, Torlontano M, Ronga G, Monzani F, Costante G, Ferdeghini M, Tumino S, Meringolo D, Bruno R, De Toma G, Crocetti U, Montesano T, Dardano A, Lamartina L, Maniglia A, Giacomelli L, Filetti S; Papillary Thyroid Cancer Study Group.

Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):4882-8. doi: 10.1210/jc.2010-0762. Epub 2010 Jul 21.

53) Filetti S1, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 Jul;2(7):384-94.

54) Durante C1, Costante G, Filetti S Differentiated thyroid carcinoma: defining new paradigms for postoperative management. *Endocr Relat Cancer.* 2013 Jun 24;20(4):R141-54. doi: 10.1530/ERC-13-0066. Print 2013 Aug.

55) Cibas ES, Baloch ZW, Fellegara G, LiVolsi VA, Raab SS, Rosai J, Diggans J, Friedman L, Kennedy GC, Kloos RT, Lanman RB, Mandel SJ, Sindy N, Steward DL, Zeiger MA, Haugen BR, Alexander EK. A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med.* 2013 Sep 3;159(5):325-32. doi: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00006.