



PROTOCOLLI
DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI
PER LA PATOLOGIA TIROIDEA
NELL'ADULTO
(PAZIENTI DI ETA' SUPERIORE A 18 ANNI)

Rev.	Data	Redazione	Gruppo di lavoro	Collaboratori	Verifica	Approvazione	Descrizione
0	25/11/2007	G. Bimbi M. Guzzo F. Mattavelli E. Seregni	P. Collini C. Fallai M. Milella P. Potepan	R. Bianchi R. Buzzoni S. Colombo L. Locati A. Marchianò F. Pallotti M. Salvetti	E. Bajetta E. Bombardieri A. Carbone ML. Carcangiu G. Cantù P. Olmi G. Scaramellini	Dir. Medica Dir. Scientifica	Emissione LG

PREMESSA

Le presenti LG sono il risultato di un lavoro multidisciplinare che ha visto il coinvolgimento di molteplici strutture della Fondazione IRCCS “ Istituto Nazionale dei Tumori “

Hanno lo scopo di fornire alla luce della *evidence based medicine* le indicazioni interne e condivise per la diagnosi, terapia e follow-up delle malattie della ghiandola tiroide.

Sono applicabili a tutti i pazienti portatori di patologia della tiroide che afferiscono all’Istituto Nazionale Tumori di Milano.

Come per ogni LG le indicazioni riportate hanno validità generale e lasciano allo Specialista la discrezionalità di agire in modo individualizzato per il singolo paziente.

Al fine di rendere più agevole la consultazione e l’aggiornamento di questo documento si è preferito seguire un approccio modulare. Come parte integrante sono stati aggiunti alcuni allegati a completamento e precisazione degli argomenti trattati.

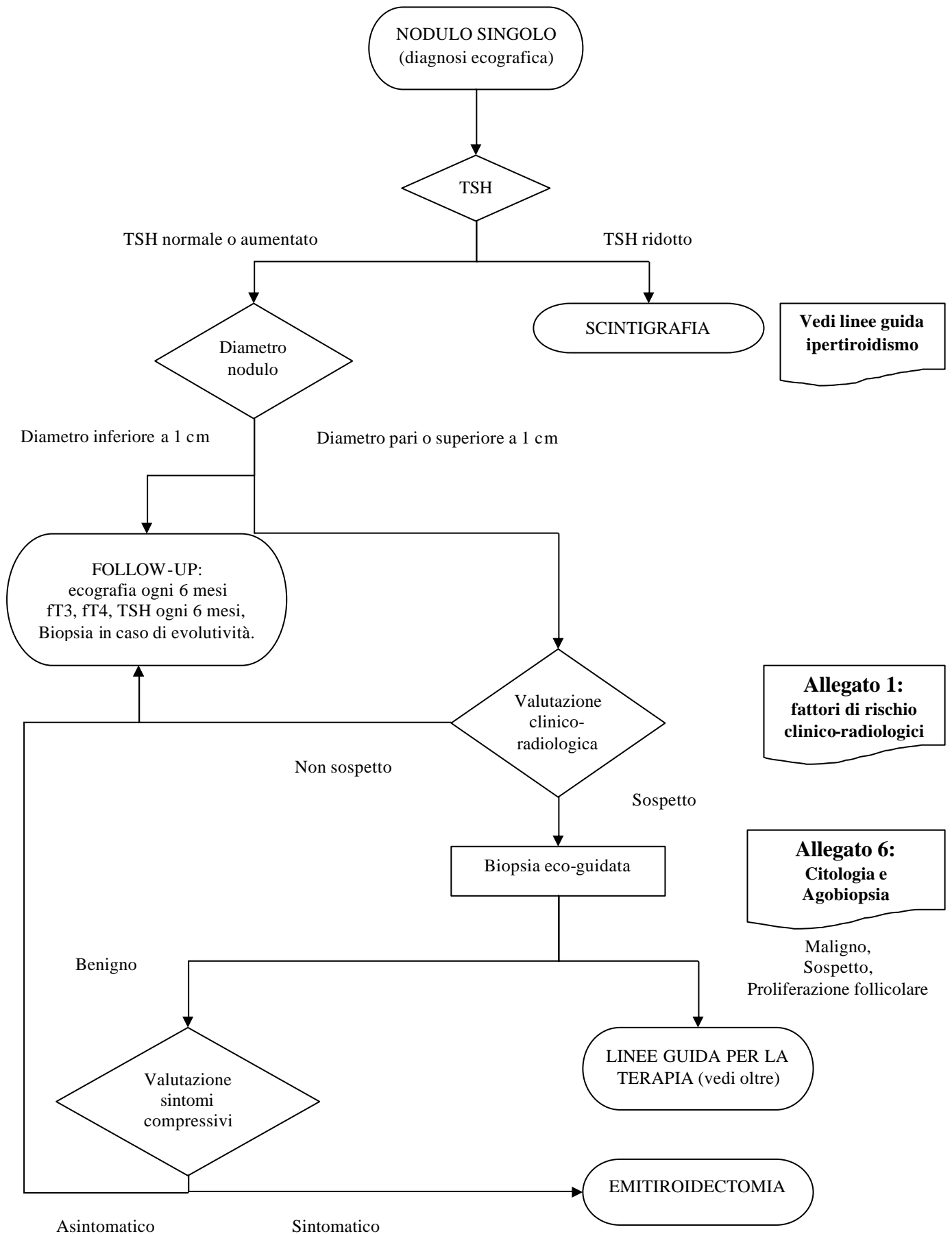
Arricchiscono questo documento la descrizione e i suggerimenti relativi alla gestione di casi clinici particolari quali l’associazione di carcinoma spinocellulare delle alte vie aero-digestive e carcinoma papillare della tiroide, il trattamento delle metastasi intratiroidee ed i suggerimenti per il trattamento chirurgico delle forme localmente avanzate.

1. INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO GENERALE PER LA PATOLOGIA TIROIDEA

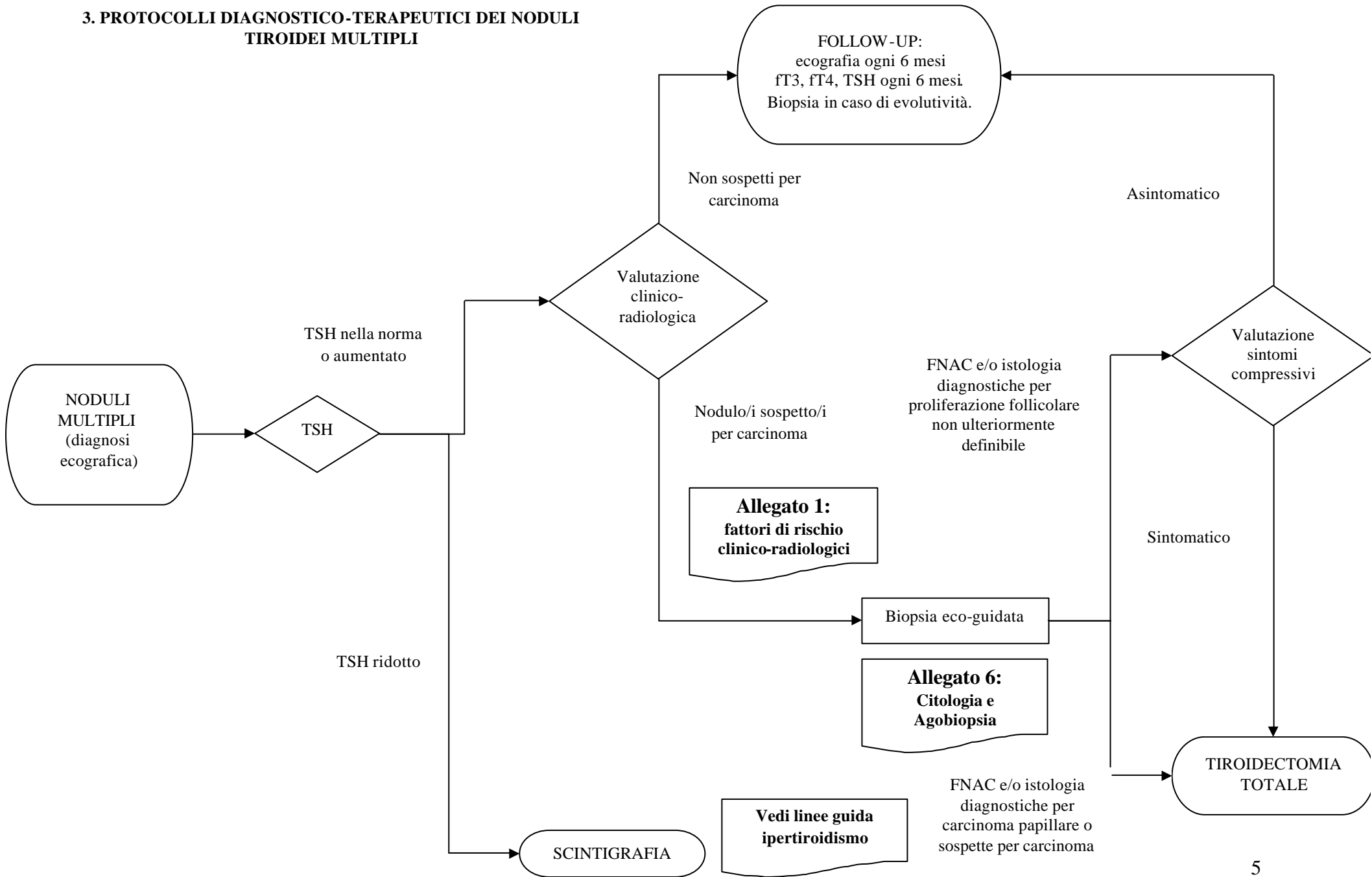
Esami di base necessari per la valutazione del paziente con patologia tiroidea:

- ecografia del collo e della tiroide;
- dosaggio frazione libera degli ormoni tiroidei e ormone tireotropo (fT3; fT4; TSH);
- dosaggio anticorpi anti-tireoglobulina, anticorpi anti-tireoperossidasi (Ab anti-Tg; Ab anti-TPO);
- dosaggio calcitonina (hCT).

2. PROTOCOLLI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI DEL NODULO TIROIDEO SINGOLO



3. PROTOCOLLI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI DEI NODULI TIROIDEI MULTIPLI

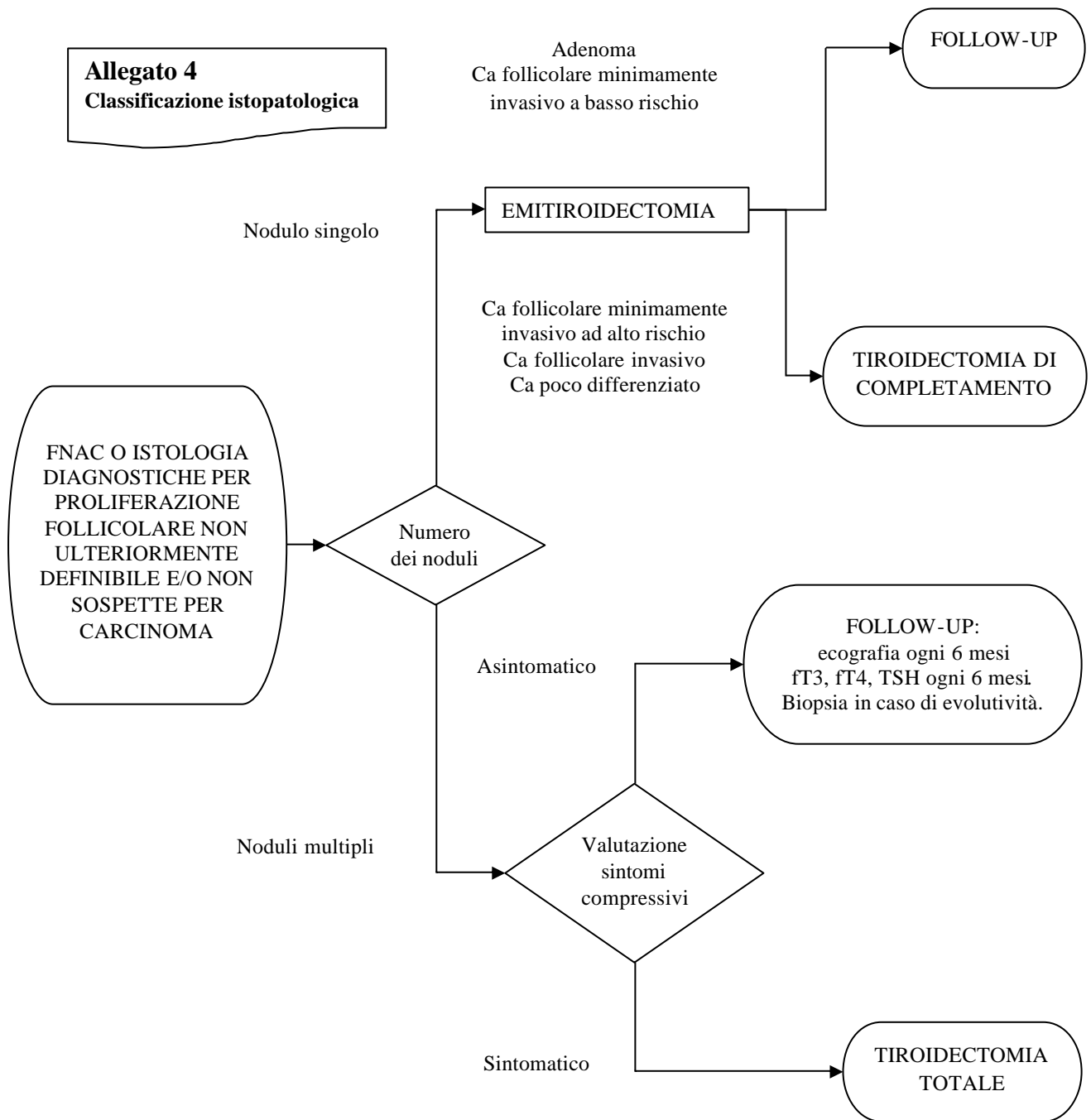


**4. PROTOCOLLI DIAGNOSTICO - TERAPEUTICI IN CASO DI
DIAGNOSI CITOLOGICA SU FNAC O ISTOLOGICA SU AGOBIOPSIA DI
PROLIFERAZIONE FOLLICOLARE NON ULTERIORMENTE DEFINIBILE,
SOSPETTA PER CARCINOMA,
COERENTE CON CARCINOMA PAPILLARE,
COERENTE CON CARCINOMA POCO DIFFERENZIATO**

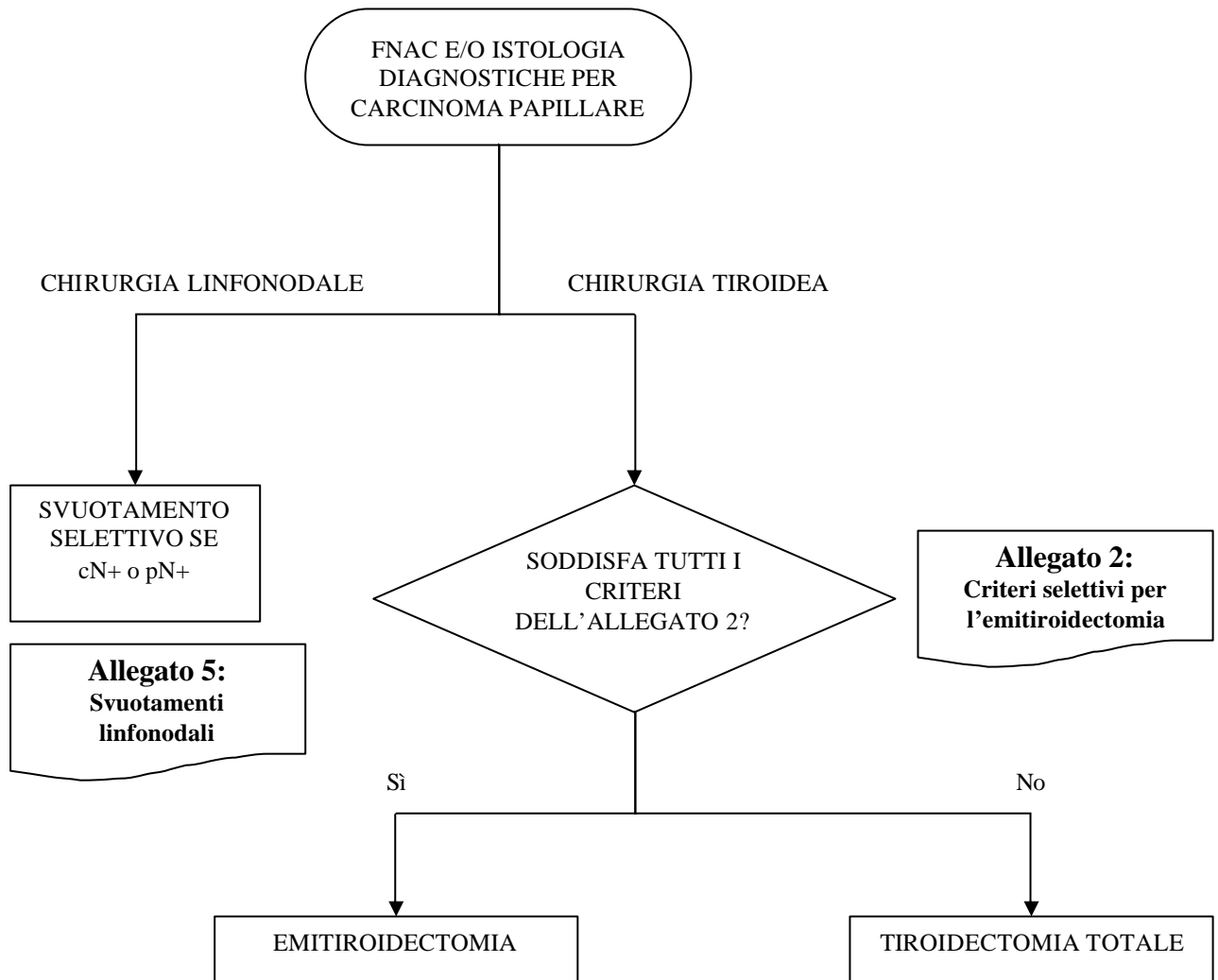
Valutazione pre-operatoria:

Esami ematochimici <i>(se non eseguiti o eseguiti da più di due mesi)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • fT3, fT4, TSH; • Tireoglobulina, Ab anti-Tg; • Calcemia, PTH.
Esami strumentali	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografia del collo (se la precedente è inadeguata oppure se è stata eseguita più di due mesi prima); • Rx del torace in 2 proiezioni; • TC del collo e del torace senza e con mdc, in caso di struma con impegno mediastinico o di deviazione tracheale.
Eventuale accertamento citologico e/o istologico sulle linfadenopatie o altre sedi sospette per localizzazione secondaria	<ul style="list-style-type: none"> • FNAC • Agobiopsia

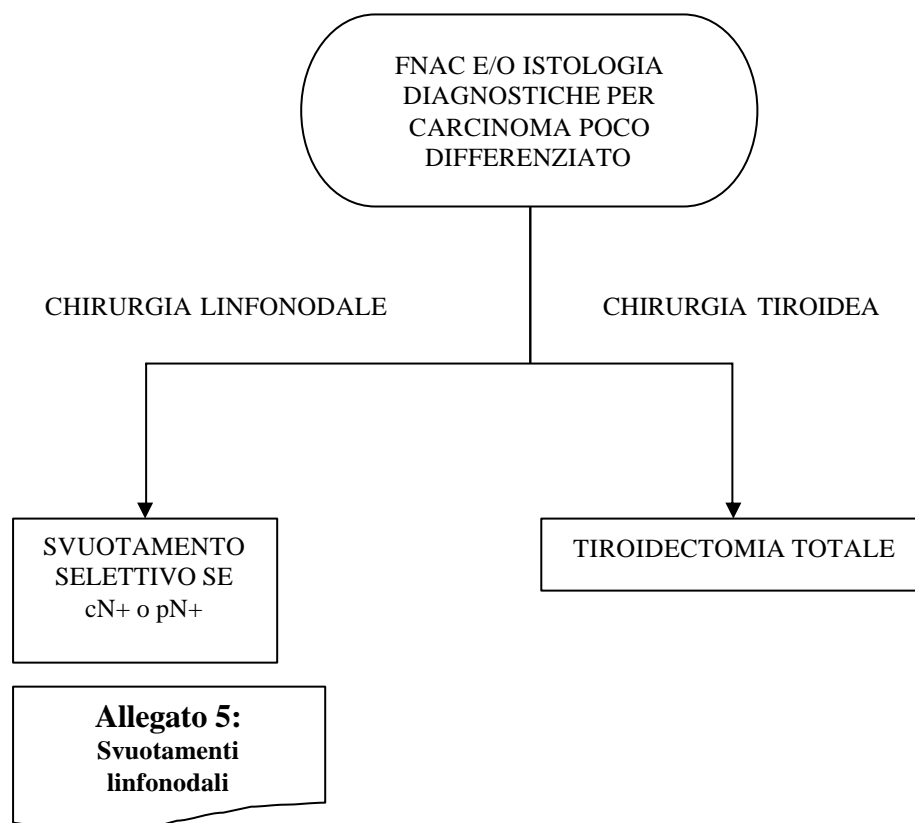
4.1.1 Terapia chirurgica delle proliferazioni follicolari non ulteriormente definibili e/o non sospette per carcinoma



4.1.2 Terapia chirurgica del carcinoma papillare



4.1.3 Terapia chirurgica del carcinoma poco differenziato



4.2 Siderazione dei residui di parenchima tiroideo con radio-iodio

E' raccomandata in tutti i pazienti tiroidectomizzati per carcinomi dell'epitelio follicolare, escludendo i casi caratterizzati dalla contemporanea presenza di tutti i seguenti aspetti:

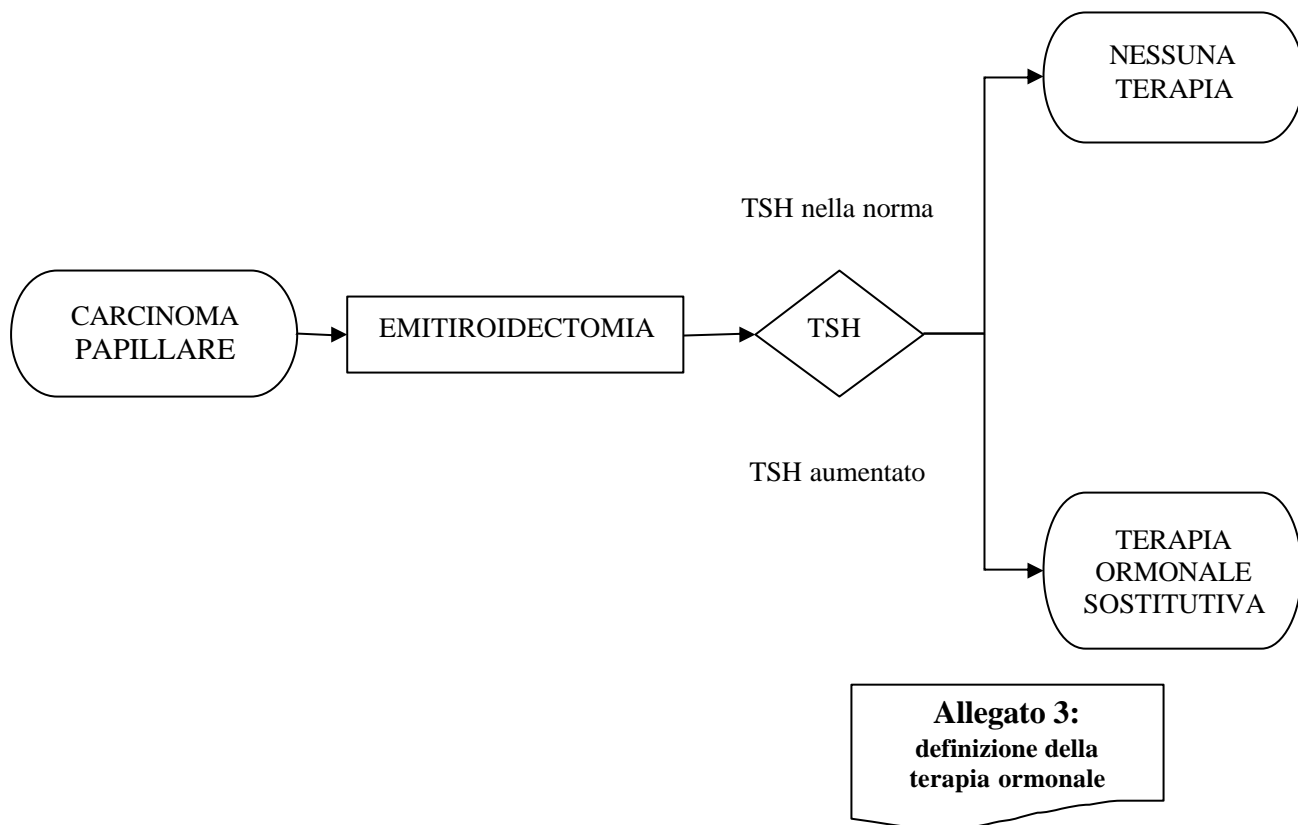
- carcinoma papillare a basso rischio,
- diametro inferiore a 3 centimetri,
- assenza di invasione vascolare, della capsula tiroidea o invasione extra-tiroidea,
- non plurifocale,
- paziente di sesso femminile con età compresa tra 19 e 45 anni.

Elevati valori di TSH (superiori a 30 μ UI/ml), presupposto biologico alla radio-terapia metabolica, vengono generalmente ottenuti attraverso la sospensione o la non adozione post-chirurgica della terapia ormonale sostitutiva (ipotiroidismo iatrogeno). In casi selezionati può essere conveniente ricorrere all'utilizzo del TSH umano ricombinante.

Nei pazienti portatori di neoplasie ad elevata aggressività biologica (Allegato 4) è indispensabile, prima della siderazione, una rivalutazione strumentale dello stato di malattia allo scopo di identificare lesioni in sedi critiche (ad esempio: rachide e bacino) che potrebbero rilevarsi clinicamente a rischio per frattura patologica o sindromi compressive. In questo senso è utile eseguire di routine una PET o, nel caso in cui questa metodica non fosse disponibile, radiografie mirate della colonna e del bacino. In caso di lesioni documentate in aree critiche è indispensabile approfondimento diagnostico con RMN.

4.3 Terapia ormonale e follow-up del carcinoma dell'epitelio follicolare

4.3.1 Carcinoma papillare sottoposto a emitiroidectomia: terapia medica e follow-up



Controlli ambulatoriali	ogni 6 mesi
fT3, fT4, TSH	ogni 6 mesi
Ecografia del collo	ogni 6 mesi

Follow-up annuale	dopo 5 anni
Controlli al bisogno	dopo 10 anni

4.3.2 Carcinoma papillare sottoposto a tiroidectomia totale: terapia medica e follow-up

E' funzione del grado di rischio istopatologico (Allegato 4):

	FORME A BASSO RISCHIO	FORME AD ALTO RISCHIO
Terapia ormonale	sostitutiva	soppressiva

(Allegato 3)

Controlli ambulatoriali	ogni 6 mesi	ogni 6 mesi
ft3, ft4, TSH, Tg, Ab anti-Tg	ogni 6 mesi	ogni 6 mesi
Ecografia del collo	ogni 12 mesi	ogni 6 mesi
Tg con stimolo rhTSH	ogni 24 mesi	ogni 12/18 mesi
Follow-up annuale	dopo 5 anni	dopo 10 anni

4.3.3 Carcinoma follicolare: terapia medica e follow-up

E' funzione del grado di rischio istopatologico (Allegato 4):

	FORME A BASSO RISCHIO	FORME AD ALTO RISCHIO
Terapia ormonale	sostitutiva	soppressiva

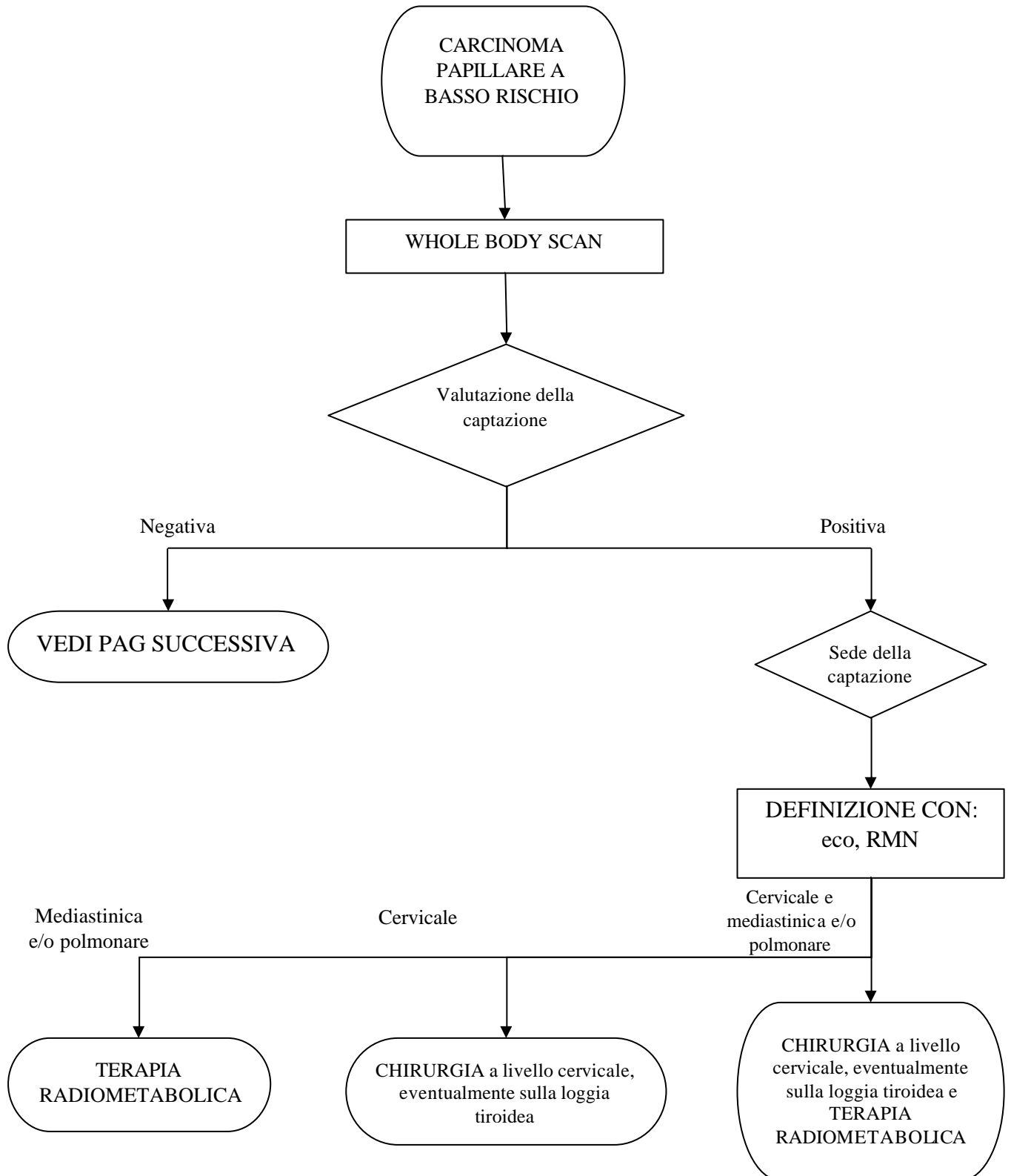
(Allegato 3)

Controlli ambulatoriali	ogni 6 mesi	ogni 6 mesi
ft3, ft4, TSH, Tg, Ab anti-Tg	ogni 6 mesi	ogni 6 mesi
Ecografia del collo	ogni 24 mesi	ogni 12 mesi
Tg con stimolo rhTSH	ogni 24 mesi	ogni 12/18 mesi
Follow-up annuale	dopo 5 anni	dopo 10 anni

4.4 Ripresa di carcinomi dell'epitelio follicolare: ristadiazione e terapia (*)

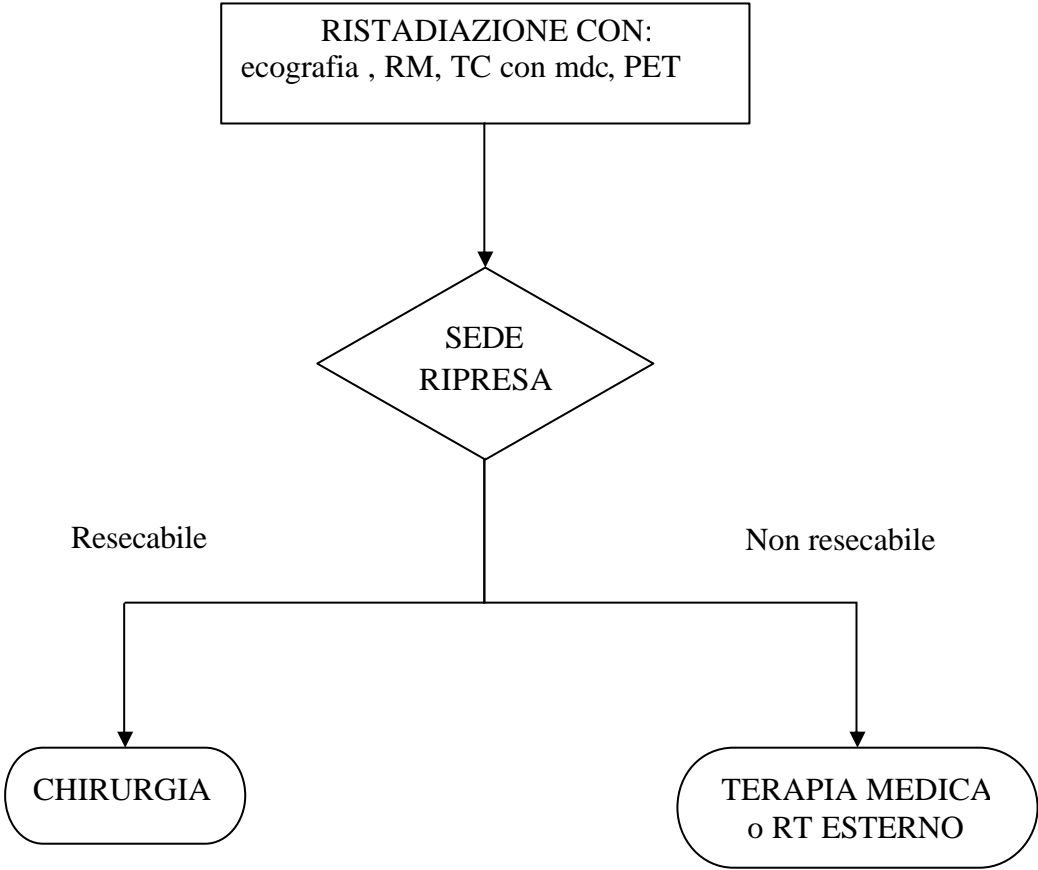
La ripresa di malattia neoplastica a carico dell'epitelio follicolare viene sospettata e confermata in base a dati clinici, ecografici, bio-umorali (dosaggio della tireoglobulina) e/o cito-istologici.

4.4.1 Carcinoma papillare a basso rischio

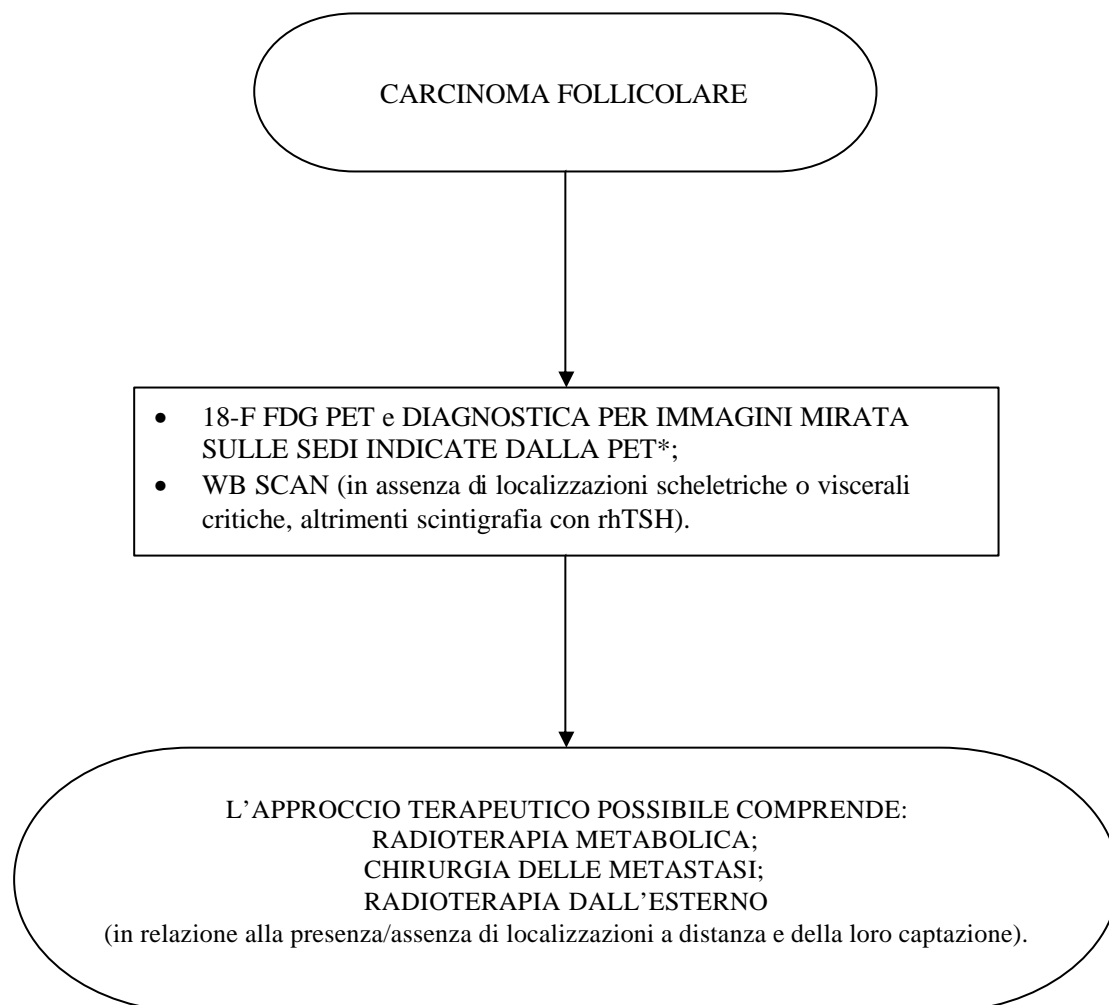


Segue da pagina precedente: carcinoma papillare a basso rischio; captazione negativa.

Captazione Negativa



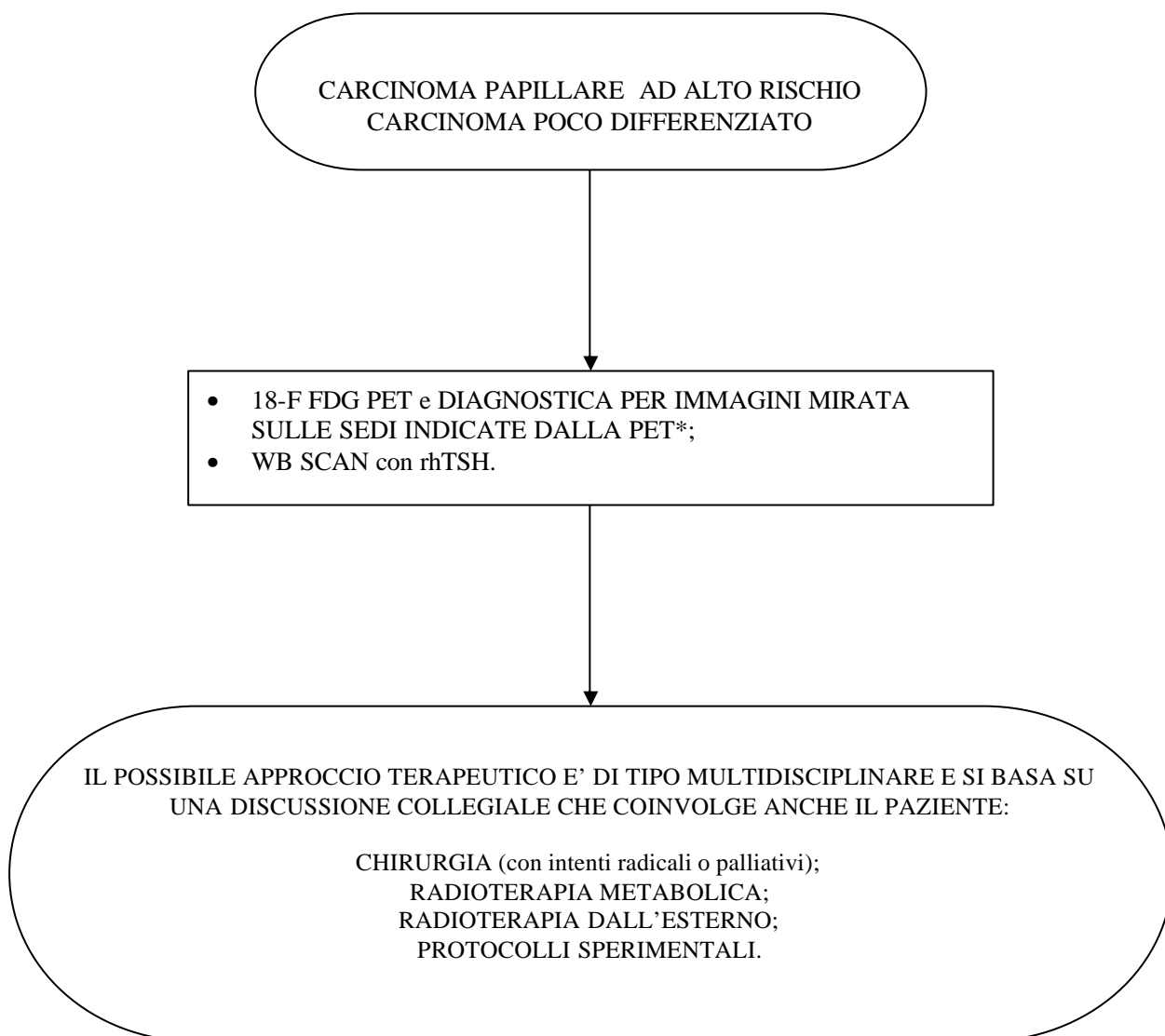
4.4.2 Carcinoma follicolare



*La diagnostica per immagini mirata sulle sedi indicate dalla PET comprende:

- RM con mezzo di contrasto dei segmenti scheletrici;
- Ecografia addominale per eventuali secondarismi epatici, RM con mezzo di contrasto epatospecifico, in casi di dubbi
- TC del torace senza mdc per studiare il parenchima polmonare e RM per lo studio del mediastino.

4.4.3 Carcinoma papillare ad alto rischio, carcinomi poco differenziati



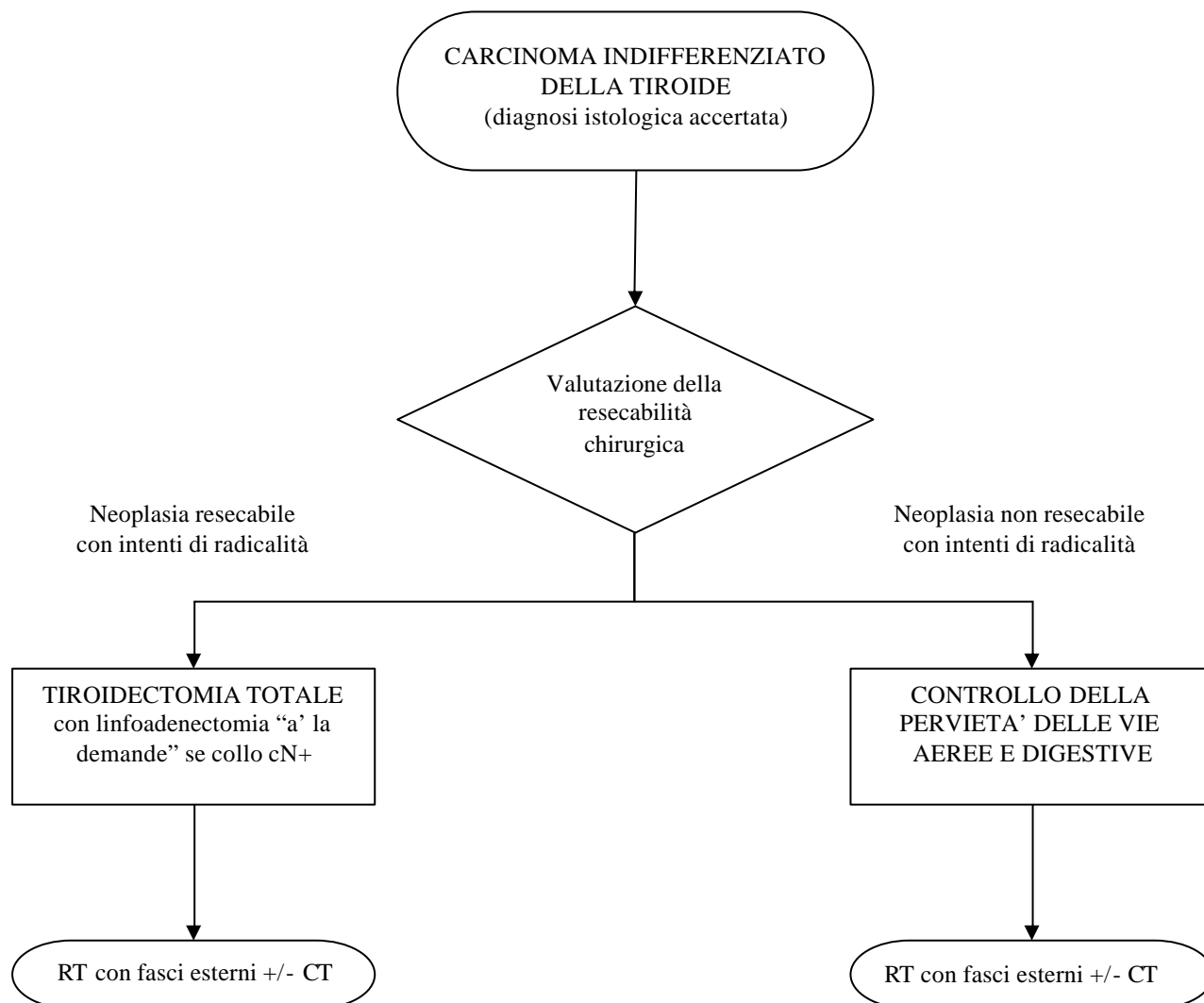
*La diagnostica per immagini mirata sulle sedi indicate dalla PET comprende:

- RM con mezzo di contrasto dei segmenti scheletrici;
- Ecografia addominale per eventuali secondarismi epatici, RM con mezzo di contrasto epatospecifico, in casi di dubbi
- TAC del torace senza mdc per studiare il parenchima polmonare e RM per lo studio del mediastino.

(*) nota da pagina 14:

Nelle situazioni nelle quali il dosaggio della tireoglobulina presenti valori elevati ma NON vi sia evidenza di tessuto neoplastico identificabile con le metodiche di imaging sopra suggerite, occorre ripetere la stadiazione dopo 4-6 mesi.

5. PROTOCOLLI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI DEL CARCINOMA INDIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

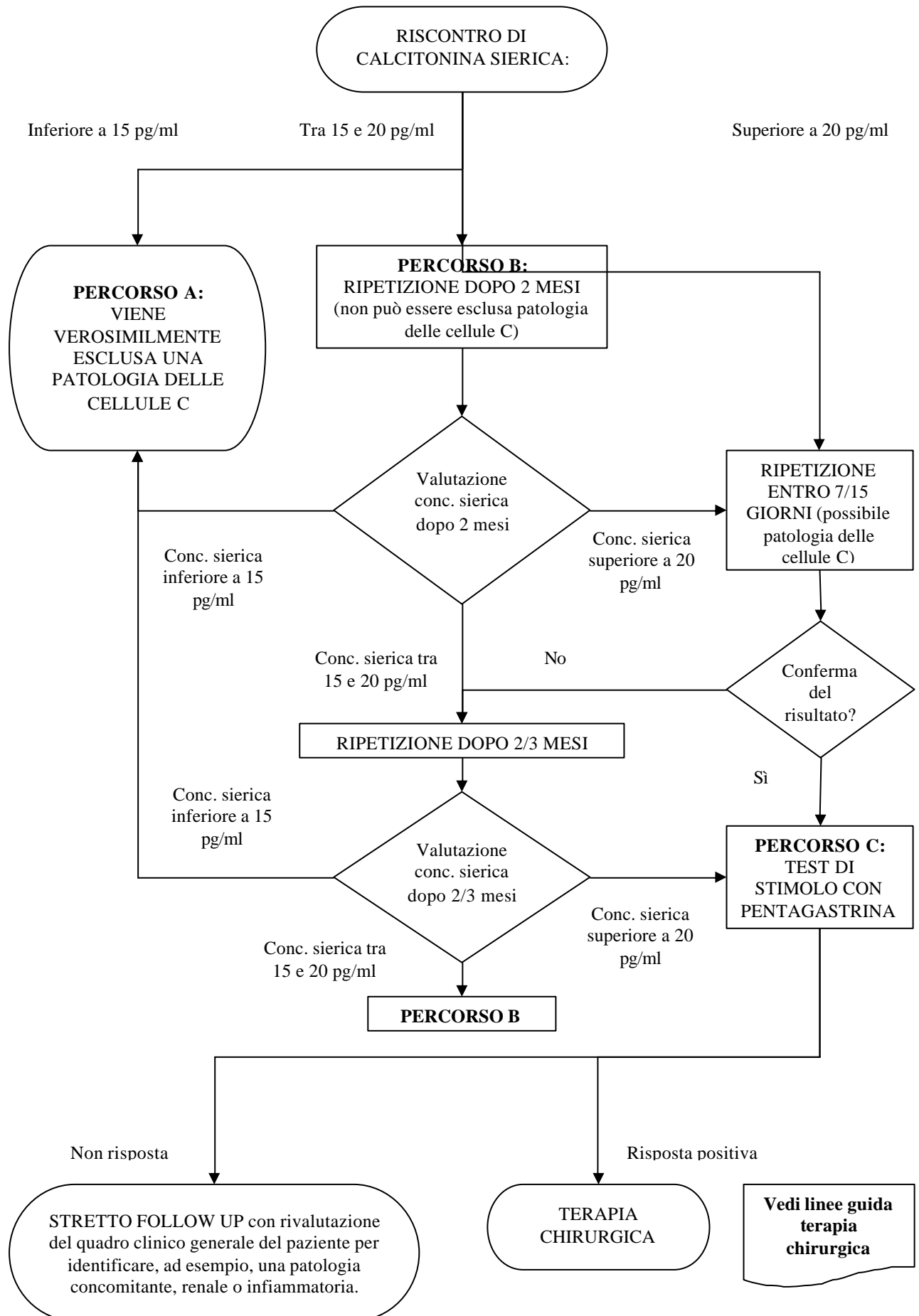


In considerazione della severità della patologia, i pazienti sono eligibili a terapie sperimentali.

6. PROTOCOLLI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI DEL CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE (forme sporadiche)

6.1 Diagnosi del carcinoma midollare della tiroide

La concentrazione sierica della calcitonina (hCT) è il parametro che deve essere considerato per un corretto approccio diagnostico preoperatorio a questa patologia.



6.2 Terapia chirurgica del carcinoma midollare della tiroide

6.2.1 Valutazione pre-operatoria:

Esami ematochimici (se non eseguiti o eseguiti da più di un mese)	<ul style="list-style-type: none">• CEA;• Catecolamine urinarie;• Calcemia, PTH.
Esami strumentali	<ul style="list-style-type: none">• Ecografia del collo (se la precedente è inadeguata oppure se è stata eseguita più di due mesi prima);• Ecografia dell'addome con studio delle logge surrenaliche;• TC del torace senza e con mezzo di contrasto.
Eventuale accertamento citologico e/o istologico sulle linfadenopatie o altre sedi sospette per localizzazione secondaria	<ul style="list-style-type: none">• FNAC• Agobiopsia

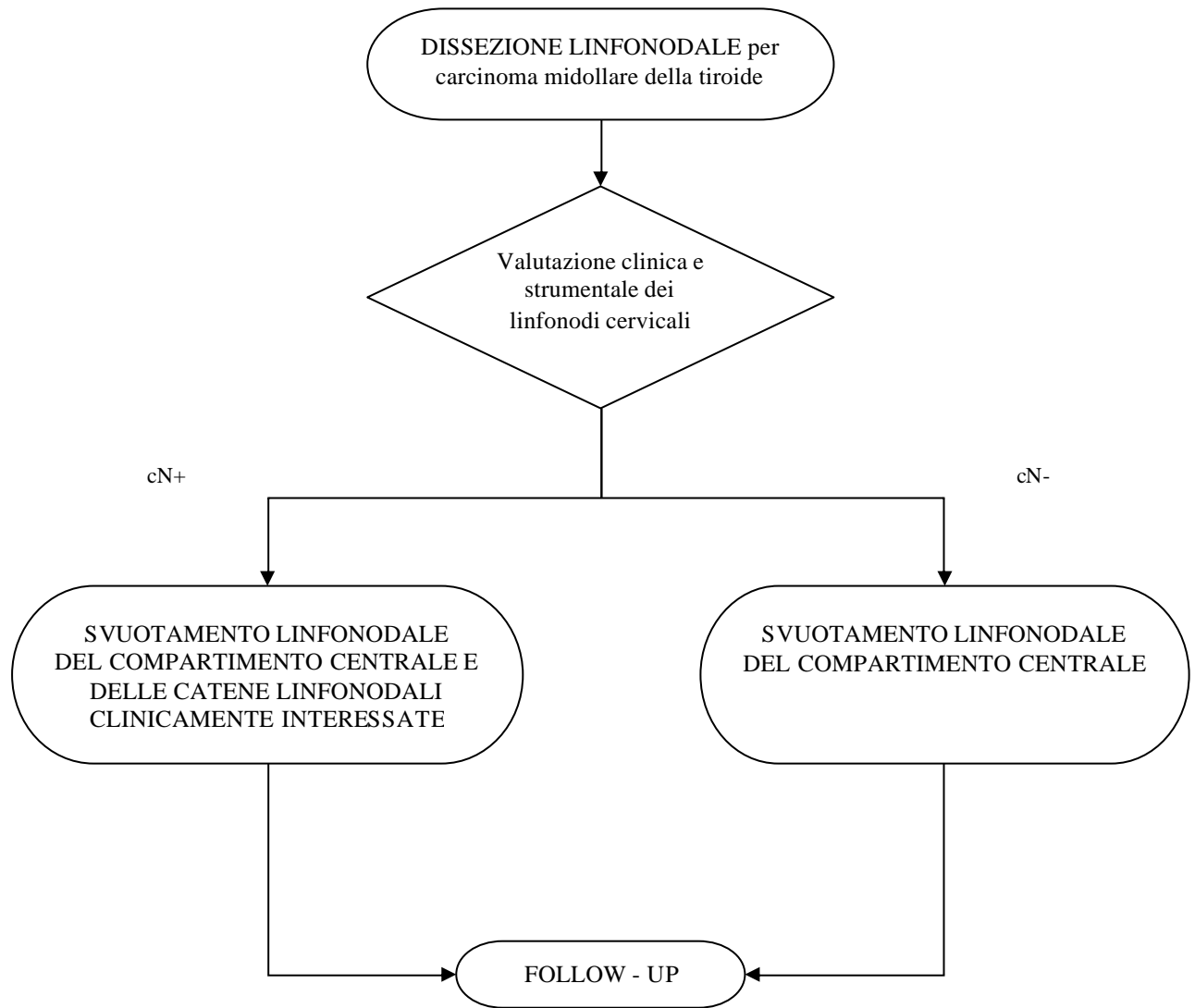
E' fondamentale escludere la presenza di un feocromocitoma associato alla sindrome multiendocrina tipo 2 (MEN 2).

6.2.2 Tipo di intervento chirurgico per T ed N

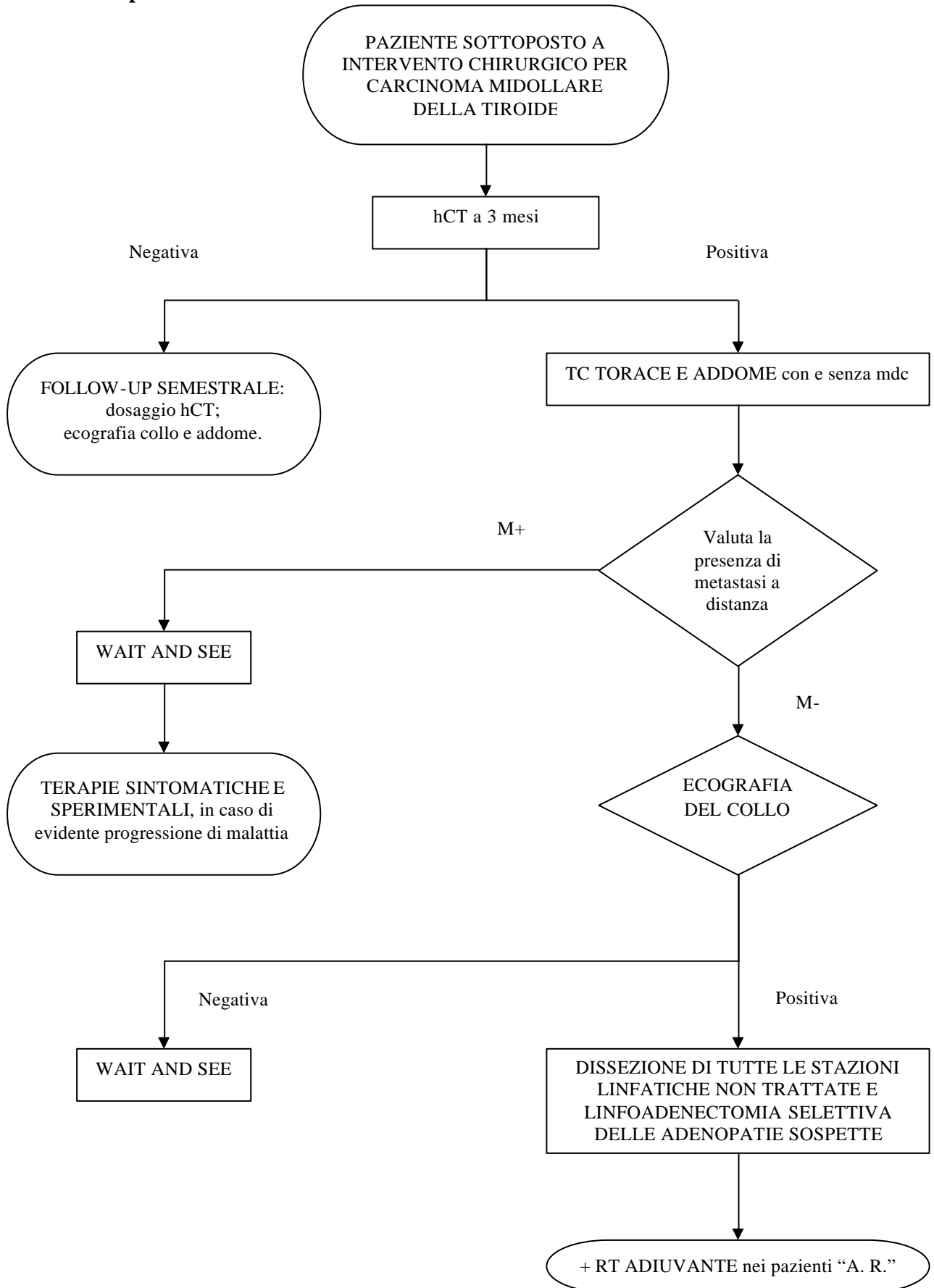
La terapia chirurgica del carcinoma midollare della tiroide prevede, come unica opzione per T, l'intervento di TIROIDECTOMIA TOTALE.

Per quanto riguarda il trattamento dei linfonodi cervicali (N), è previsto un atteggiamento differente in relazione alla presenza (cN+) o assenza (cN-) di metastasi linfonodali clinicamente rilevabili, alla sede e al diametro della neoplasia tiroidea (monolaterale, bilaterale o microscopica), come schematizzato nella successiva *flow-chart*.

La radioterapia post-operatoria è indicata unicamente nei pazienti ad "Alto Rischio" (A. R.) per T (margine di resezione positivo o malattia con estensione extra-ghiandolare) o per N (metastasi linfonodale con estensione extra-capsulare).



6.3 Follow-up del carcinoma midollare della tiroide



7. RADIOTERAPIA CON FASCI ESTERNI DEI CARCINOMI TIROIDEI . CASI AD ALTO RISCHIO (A.R.)

Le indicazioni suggerite si applicano ai carcinomi papillari e follicolari ad alto rischio, ai carcinomi poco differenziati e al carcinoma midollare della tiroide (vedi allegato 4).

Dopo l'intervento chirurgico, in aggiunta alla terapia con radioiodio, si suggerisce di considerare l'indicazione alla radioterapia postoperatoria con fasci esterni nei casi M0 in cui il rischio di recidiva loco-regionale è elevato:

- Pazienti adulti di età > 45 anni con
 - positività dei margini chirurgici e/o
 - invasione dei tessuti normali secondo la definizione di T4 (AJC/UICC 2002) e/o
 - metastasi linfonodali con estesa diffusione perilinfonodale.

Nei casi classificati come T4 si considerano quelli con importante estensione del tumore oltre la capsula tiroidea con invasione dei tessuti molli sottocutanei, della laringe, della trachea, dell'esofago, del nervo laringeo ricorrente, o invasione della fascia prevertebrale, o "encasement" della carotide/dei vasi mediastinici. L'estensione extratiroidea limitata al muscolo sternotiroideo o ai tessuti molli peritiroidei è considerata categoria T3 e non suscettibile di indicazione alla RT con fasci esterni.

Non devono esservi problemi maggiori riguardanti la guarigione della ferita chirurgica.

- Pazienti adulti di età ≤ 45 anni: l'indicazione deve essere posta caso per caso, previa discussione collegiale.

La RT con fasci esterni segue la RT metabolica.

La RT con fasci esterni può iniziare circa 2 settimane dopo la RT metabolica.

La RT con fasci esterni dovrebbe preferibilmente iniziare entro 8 settimane dalla chirurgia.

8. CHEMIOTERAPIA

Il ruolo del trattamento chemioterapico nei carcinomi tiroidei è palliativo.

- La chemioterapia può essere indicata in tutti quei casi di **carcinoma differenziato** localmente avanzato e/o metastatico non più suscettibile di trattamento con chirurgia, I131 o radioterapia a fasci esterni. L'unico farmaco registrato a tale scopo in Europa, negli Stati Uniti e in altri Paesi, nonché il più frequentemente utilizzato, è l'adriamicina da sola o in combinazione con altri farmaci. La probabilità di ottenere una risposta obiettiva (remissione completa + remissione parziale), anche se generalmente di breve durata, va dal 17% con l'impiego di adriamicina in monoterapia al 43% con l'impiego di una polichemioterapia.
- Un trattamento chemioterapico può essere preso in considerazione anche per i **carcinomi midollari** localmente avanzati e/o metastatici non più trattabili con chirurgia, terapia metabolica o radioterapia a fasci esterni. In questo caso non esiste un trattamento chemioterapico di riferimento. Le risposte obiettive riportate in letteratura sono aneddotiche.
- La chemioterapia associata alla radioterapia sembra migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da **carcinoma anaplastico** della tiroide operati con intento radicale, anche se nell'ambito di studi non-randomizzati. Nei pazienti con malattia avanzata la combinazione di adriamicina e cisplatino è più attiva rispetto ad adriamicina, che da sola può ottenere un 30% di risposte parziali.

In ogni caso, tutti i pazienti affetti da una malattia avanzata e candidati ad un trattamento chemioterapico palliativo dovrebbero essere valutati per l'inserimento in trials clinici, laddove disponibili.

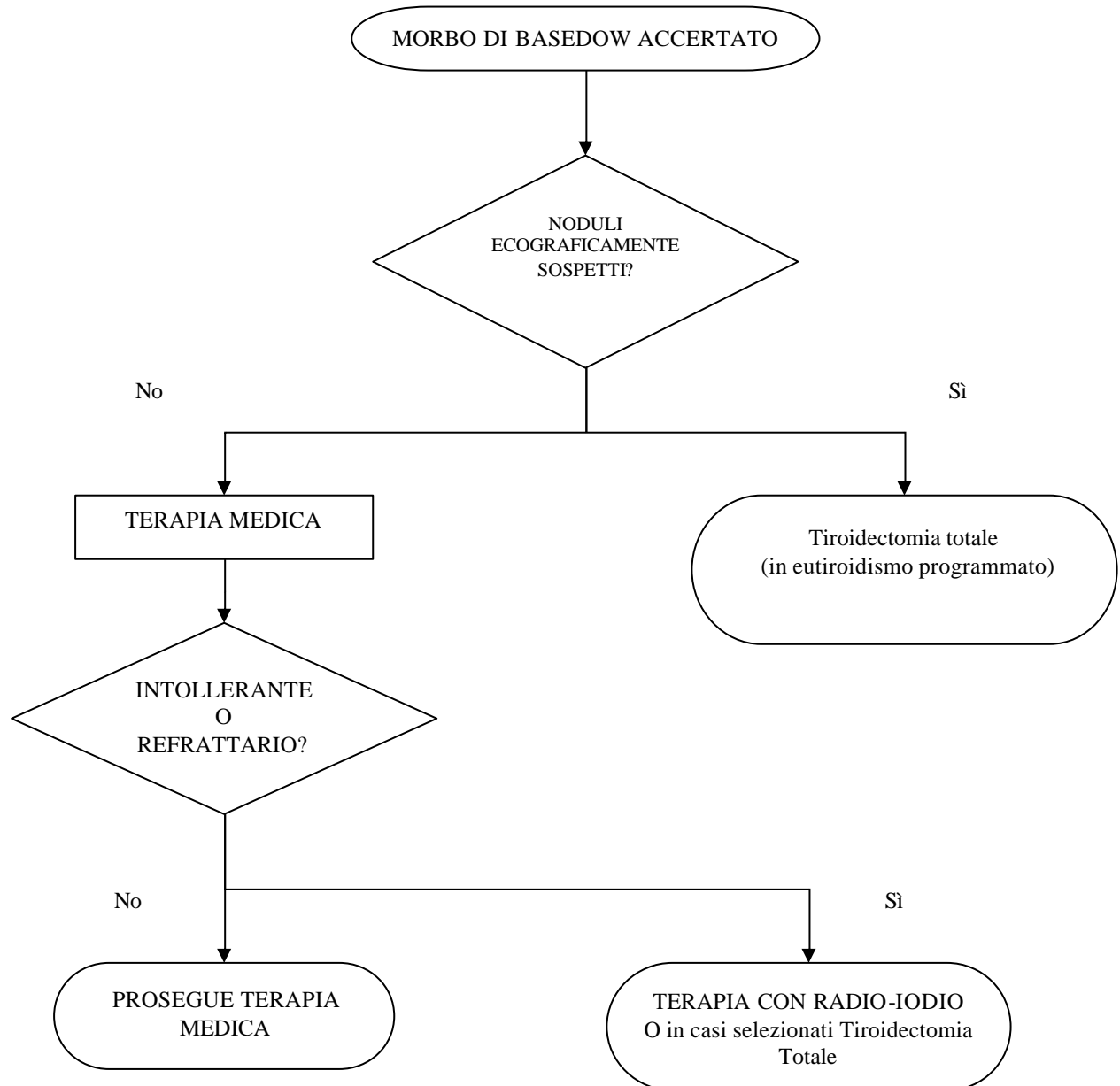
9. PROTOCOLLI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI PER L'IPERTIROIDISMO

9.1 Diagnosi di ipertiroidismo

In caso di sospetto clinico di ipertiroidismo e/o di ridotte concentrazioni plasmatiche di TSH, è necessario procedere con:

- ecografia del collo con eco-color-doppler,
- scintigrafia tiroidea,
- valutazione dell'auto-immunità (dosaggio di Ab anti-Tg, Ab anti-TPO, TRAb),
- dosaggio della tireoglobulina (per escludere un ipertiroidismo *factizio*).

9.2 Terapia del morbo di Basedow



9.3 Terapia dell'adenoma tossico e dello struma multinodulare tossico

La terapia definitiva dell'adenoma tossico o dello struma multinodulare tossico è in relazione all'età del paziente e alle sue condizioni generali:

Paziente con struma multinodulare tossico, in buone condizioni generali.	<ul style="list-style-type: none">• TIROIDECTOMIA TOTALE, in eutiroidismo programmato
Paziente con adenoma tossico, in buone condizioni generali.	<ul style="list-style-type: none">• EMITIROIDECTOMIA
In presenza di patologia concomitanti che controindichino chirurgia o in caso di rifiuto della stessa.	<ul style="list-style-type: none">• RADIOIODIO

La terapia medica è attuabile solo in preparazione alla terapia metabolica o chirurgica.

10. QUADRI CLINICI PECULIARI

CA TIROIDEO ASSOCIATO A CA SPINOCELLULARE DELLE VADS: *QUID AGENDUM?*

E' raro, ma non impossibile, il riscontro di ca tiroideo nel pezzo operatorio (soprattutto nei linfonodi) dopo trattamento chirurgico per ca spinocellulare delle VADS (Vie Aero Digestive Superiori).

La neoplasia tiroidea è sempre misconosciuta prima dell'intervento e la prognosi oncologica è determinata unicamente dal carcinoma delle VADS.

Ne consegue che, anche se il trattamento chirurgico della neoplasia tiroidea è incompleto, **NON SONO INDICATI ULTERIORI PROVVEDIMENTI TERAPEUTICI** nel caso di prognosi negativa del carcinoma delle VADS, ma unicamente un follow-up rigoroso.

LA TIROIDE *TARGET* DI METASTASI

La tiroide è biologicamente predisposta ad essere una sede di metastasi. Le primitività più frequenti sono renali, mammarie e polmonari. Sono altresì descritti casi di adenocarcinoma del colon, ca neuroendocrini intestinali e adenoca della prostata.

Per la DIAGNOSI: - il nodulo tiroideo singolo, in presenza di anamnesi oncologicamente positiva, **DEVE SEMPRE ESSERE VERIFICATO CITO-ISTOLOGICAMENTE.**

- lo struma multinodulare deve essere strettamente monitorato nei noduli più sospetti.

Per la TERAPIA: - se la metastasi tiroidea è **unica** localizzazione di malattia, è indicata la chirurgia ablativa della metastasi (emitiroidectomia o tiroidectomia totale e tessuti molli adiacenti se infiltrati) ed eventuale EBRT. E' così possibile ottenere la negativizzazione oncologica.

- se la metastasi tiroidea è parte di localizzazioni **multiple**, è da valutare l'opportunità di una chirurgia palliativa personalizzata in rapporto alle altre chances terapeutiche, alla sintomatologia e alla aspettativa di vita.

LA CHIRURGIA NEI CASI AVANZATI

L'affinamento delle tecniche chirurgiche, il perfezionamento delle procedure ricostruttive e l'acquisizione routinaria di una pratica chirurgica interdisciplinare hanno **ampliato le potenzialità** della chirurgia nel trattamento delle neoplasie tiroidee avanzate, sia alla prima presentazione, che in caso di recidiva.

La scelta di una chirurgia maggiore **trova motivazione** nella lunga storia naturale delle neoplasie differenziate della tiroide e nel recupero operativo di altri presidi terapeutici (ad esempio, la RT metabolica per le metastasi polmonari. Queste non costituiscono contro-indicazione assoluta per la chirurgia!).

Numerose e modulabili sono le **opzioni chirurgiche** (vedi tabella allegata).

Il risultato è, quasi sempre, un'aspettativa di vita di molti anni.

La decisione deve essere la **sintesi** di un'accurata valutazione clinica del paziente e dell'acquisizione del suo consenso consapevole.

SEDE	ESTENSIONE TUMORALE	CHIRURGIA	RICOSTRUZIONE
TRACHEA	Superficiale	Shave resection	Non richiesta
	Limitata	Resezione a tassello	Lembo di rotazione muscolare (sternocleidomastoideo o sternoioideo)
	Anulare	Resezione anulare	T-T anastomosi (tracheo-tracheale o tracheo-cricoidea)
LARINGE	Limitata	Resezione limitata della cartilagine tiroidea o cricoidea	Lembo di rotazione muscolare (sternocleidomastoideo o sternoioideo)
	Ampia	Laringectomia totale	Sutura mucosa faringea standard
FARINGE	Ampia	Emifaringo-laringectomia totale	- Sutura mucosa faringea standard - Lembo mio-cutaneo pettorale - Lembo libero rivascularizzato
	Anulare	Faringo-laringectomia totale	Pull-up gastrico o lembo libero di digiuno
ESOFAGO	Limitata	Resezione longitudinale	Sutura diretta
	Ampia o circolare	Faringo-laringo-esofagectomia totale	Pull-up gastrico
LINFONODI	Latero-cervicali	<i>Selective neck dissection</i> <i>Radical or Modified neck dissection</i> <i>Extended RND</i>	Ev. lembo mio-cutaneo pettorale
	Succlavi o mediastinici	Svuotamento succlavio o mediastinici +/- disarticolazione claveare e/o sternotomia	Ev. lembo mio-cutaneo pettorale

Allegato 1: Fattori di rischio clinico-radiologici

Caratteristiche ecografiche <i>Struttura solida</i> <i>Diametro A-P > diametro L-L</i> <i>Netta ipoecogenicità</i> <i>Margini irregolari</i> <i>Calcificazioni puntiformi</i> <i>Intensa vascolarizzazione intra-nodulare</i>
Pregressa radioterapia o radio-esposizione cervicale
Familiarità per carcinoma papillare
Chiari segni di aggressività loco-regionale o a distanza

Allegato 2: Criteri selettivi per l'emitiroidectomia

Nodulo unico
Sesso femminile
Età compresa tra 19 e 45 anni
Diametro inferiore a 3 centimetri
Istotipo a basso rischio
Nessuna pregressa irradiazione cervicale
Nessun segno di estrinsecazione extra-tiroidea
Non segni di metastasi a distanza

Allegato 3: Definizione della terapia ormonale

Terapia ormonale sostitutiva	Supplementazione con <i>l</i> -tiroxina finalizzata a mantenere valori di TSH nei limiti di norma, preferibilmente entro il terzile inferiore.
Terapia ormonale soppressiva	Supplementazione con <i>l</i> -tiroxina finalizzata a mantenere valori di TSH indosabili.

Allegato 4: Classificazione istopatologica

(vedi classificazione WHO: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Endocrine Organs. Lyon , IARCPress, 2004)

ISTOTIPI A BASSO RISCHIO	ISTOTIPI AD ALTO RISCHIO
Carcinoma papillare, NAS (non altrimenti specificato) Carcinoma papillare, v. microcarcinoma Carcinoma papillare, v. follicolare Carcinoma papillare, v. macrofollicolare Carcinoma papillare, v. sclerosante diffusa Carcinoma papillare, v. solida Carcinoma papillare, v. solida / trabecolare Carcinoma papillare, v. cell. ossifile/ chiare	Carcinoma papillare, v. a cellule alte Carcinoma papillare, v.a cellule colonnari (Carcinoma a cellule colonnari) Carcinoma papillare poco differenziato a cellule ossifile Carcinoma papillare poco differenziato non altrimenti specificato
Carcinoma follicolare minimamente invasivo (capsulato) con invasione vascolare minima (= 4 vasi con emboli neoplastici) e/o con sola invasione capsulare.	Carcinoma follicolare minimamente invasivo (capsulato) con invasione vascolare estesa (> 4 vasi con emboli neoplastici) Carcinoma follicolare ampiamente invasivo
	Carcinoma poco differenziato

Allegato 5: Svuotamenti linfonodali nel carcinoma tiroideo.

STATO LINFONODALE	TRATTAMENTO AREE LINFATICHE
c N -	nessun svuotamento linfonodale
c/p N + laterocervicale	svuotamento livelli II – IV (Robbins) ipsilaterale + VI (V se adenopatie clinicamente sospette)
c/p N + VI livello	svuotamento VI livello (Robbins)

Non utile la *berry picking procedure*.

Allegato 6: CITOLOGIA ED AGOBIOPSIA

6.1 ASPIRAZIONE CON AGO SOTTILE DI NODULI TIROIDEI

L'aspirazione con ago sottile ha come indicazione prioritaria quella di selezionare tra i noduli palpabili, in particolare unici, quelli che necessitano di intervento chirurgico. L'approccio ha portato alla diminuzione del numero di tiroidectomie diagnostiche mentre è aumentato significativamente il numero di carcinomi nei pazienti trattati chirurgicamente.

6.2 ASPETTI TECNICI DEL PRELIEVO CON AGO SOTTILE (23-25 G)

Dato che i noduli tiroidei sono spesso riccamente vascolarizzati, il prelievo dovrebbe essere effettuato utilizzando aghi particolarmente sottili (25 Gauge), senza aspirazione (per capillarità) e il più rapidamente possibile (circa 1 o 2 secondi) per ridurre al minimo la diluizione in materiale ematico. Dopo l'inserimento nella lesione, l'ago dovrebbe essere spostato cautamente avanti e indietro, senza cambiare l'inclinazione. Per le lesioni cistiche sono indicati aghi da 23 Gauge per aspirare la componente liquida; eventuali residui solidi dovrebbero essere riaspirati con aghi da 25 Gauge.

Da alcuni autori viene raccomandata l'esecuzione di tre passaggi in tre differenti aree dello stesso nodulo.

Il materiale aspirato, opportunamente strisciato, dovrebbe essere in parte immediatamente fissato con cytofix o etanolo a 95% per la colorazione di Papanicolaou, in parte asciugato all'aria per poter effettuare la colorazione di May Gruenwald Giemsa.

L'accuratezza diagnostica del prelievo citologico varia dal 70 al 97% dai dati di letteratura. Essa dipende dalla capacità ed esperienza di chi esegue il prelievo e di chi valuta lo stesso. Chi esegue il prelievo dovrebbe avere ricevuto un adeguato addestramento (aver effettuato almeno 100 agoaspirati). Il citopatologo, dopo un iniziale addestramento, dovrebbe esaminare almeno 30 o 40 agoaspirati all'anno per mantenere la competenza.

La correlazione con esaurienti informazioni cliniche è necessaria per un corretto orientamento diagnostico.

6.3 ADEGUATEZZA DEL PRELIEVO:

I criteri di adeguatezza variano da laboratorio a laboratorio. Alcuni autori hanno cercato di quantificare i gruppi di cellule epiteliali necessari a rendere un preparato idoneo.

E' comunque da tenere presente che la cellularità di un campione è altamente influenzata dalla natura intrinseca della lesione stessa.

E' ritenuta accettabile una quota di prelievi inadeguati al di sotto del 15%

6.4 GRUPPI DIAGNOSTICI IDENTIFICABILI CITOLOGICAMENTE:

LESIONE CISTICA

In presenza di lesione cistica, sia in sede tiroidea che linfonodale loco-regionale, la diagnosi differenziale più importante è con il carcinoma papillare cistico. Sottovalutazioni diagnostiche sono possibili quando lo striscio presenta solo istiociti.

TIROIDITE

Risultano citologicamente identificabili la tiroidite di Hashimoto, il cui corredo infiammatorio è costituito da linfociti, talora numerosi e modulati, plasmacellule e da cellularità di tipo epiteliale follicolare costituita da cellule ossifile, e la tiroidite di de Quervain o granulomatosa caratterizzata da cellule epitelioidi e da cellule giganti plurinucleate oltre ad una cellularità epiteliale follicolare.

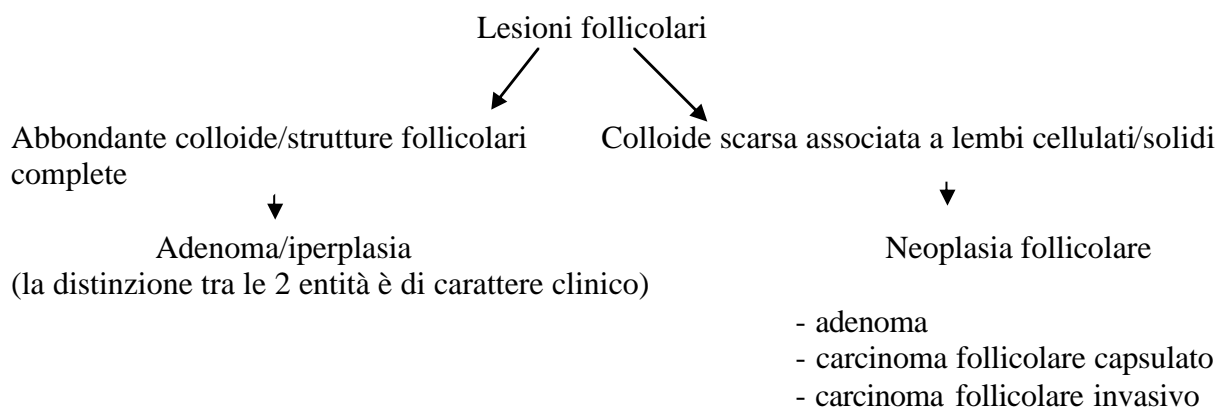
LESIONI FOLLICOLARI

L'aspetto citologico è condiviso dalle tre seguenti entità: adenoma follicolare, carcinoma follicolare capsulato e carcinoma follicolare invasivo. Inoltre la distinzione tra adenoma e iperplasia non è morfologica-citologica ma è di carattere macroscopico-clinico: l'adenoma è un nodulo unico mentre l'iperplasia adenomatosa è multinodulare.

In linea generale l'adenoma, e così pure l'iperplasia adenomatosa, sono per lo più caratterizzati da abbondante colloide, spesso assente nelle lesioni follicolari. La presenza di strutture follicolari complete (cellule tiroidee e colloide) è pure a favore di adenoma/iperplasia, mentre la presenza di strutture solide cordonali, spesso nei preparati citologici costituite da formazioni tondeggianti tridimensionali e scarsa colloide, è più frequente nei carcinomi.

Per contro la distinzione tra adenoma follicolare e carcinoma follicolare, capsulato o invasivo, è squisitamente istologica: invasione delle capsula e angioinvasione per il carcinoma follicolare capsulato e proliferazione nodulare diffusa con evidenza di angioinvasività per il carcinoma follicolare invasivo. Ne consegue che in presenza di questo tipo di lesioni la diagnosi citologica è spesso descrittiva e con il termine di "neoplasia follicolare" viene inviato il messaggio che la lesione potrebbe avere bisogno di accertamento istologico.

Esistono comunque dei fattori di rischio che possono far propendere la diagnosi da adenoma verso carcinoma follicolare: dimensioni del nodulo (>4 cm), età (>65), sesso (femminile).



CARCINOMA PAPILLARE

Il carcinoma papillare, in tutte le sue varianti, tranne la variante follicolare, si presenta con caratteristiche citologiche peculiari quali la presenza di inclusioni citoplasmatiche intranucleari e/o la presenza di incisive nucleari (pre-inclusi). Tali reperti permettono, in genere, una diagnosi citologica di istotipo corretta.

La variante follicolare può essere confusa con le neoplasie follicolari.

Il carcinoma papillare nella forma cistica, sia primitiva che metastatica in sede linfonodale, va distinto dalle lesioni cistiche benigne.

CARCINOMA MIDOLLARE

Si riconosce una forma sporadica e una familiare, quest'ultima risulta essere meno frequente, circa 1 caso su 4, e si associa alla sindrome MEN2.

La diagnosi di malignità risulta piuttosto agevole mentre, in considerazione dell'aspetto citologico vario (aspetto plasmocitoide, allungato, poligonale), il riconoscimento dell'istotipo non sempre lo è.

La presenza di sostanza amiloide è di aiuto nell'identificazione corretta di questo tumore, inoltre con la colorazione di May Grunwald Giemsa sono riconoscibili caratteristici piccoli

granuli citoplasmatici rossastri. L'immunoreattività per calcitonina e per i marcatori cosiddetti pan-neuroendocrini può servire a conferma della diagnosi.

La diagnosi differenziale si pone con altri tumori primitivi della tiroide (es. neoplasia a cellule ossifile o carcinoma anaplastico) o con tumori metastatici (es. melanoma, plasmocitoma etc.).

CARCINOMA ANAPLASTICO

Generalmente si riscontra in pazienti di età avanzata. Il quadro citologico è chiaramente maligno: cellule con spiccata anisocariosi, cromatina azzollata, nucleoli prominenti, mitosi atipiche e presenza di necrosi. Le cellule si possono presentare con aspetto fusato, a cellule giganti, o squamoide. La diagnosi differenziale si pone con i tumori metastatici (carcinoma poco differenziato, linfoma, sarcoma) nonché col carcinoma midollare della tiroide.

La storia clinica del paziente risulta utile nell'orientamento diagnostico mentre di scarsa utilità è l'immunoistochimica per la possibile perdita di antigenicità tiroide-correlata dovuta alla sdifferenziazione.

Limiti della diagnosi citologica nei diversi istotipi.

ISTOTIPO	LIMITI
Neoplasia follicolare a nodulo unico	l'adenoma può essere indistinguibile dal carcinoma follicolare (capsulato e invasivo)
Carcinoma papillare	la variante follicolare del CP può essere interpretata come neoplasia follicolare
Carcinoma midollare	diagnosi differenziale con tumori metastatici o con ca anaplastico o a cellule ossifile della tiroide. Di aiuto l'indagine immunoistochimica.
Carcinoma anaplastico	Diagnosi differenziale con tumori metastatici o con ca midollare della tiroide. Di scarso aiuto l'immunoistochimica.

6.5 BIOPSIA ISTOLOGICA ECOGUIDATA CON AGHI AUTOMATICI (18 -20 G)

La biopsia tiroidea con ago sottile (FNA) ecoguidata è da tempo il metodo di indagine preoperatoria più diffuso, con una accuratezza che può raggiungere il 95%, assai superiore alla FNA guidata dalla sola palpazione.

Ciò nonostante, anche nei centri specializzati si ottiene un campione non diagnostico in almeno il 15 % dei casi. La linea di gestione di questi pazienti è tuttora controversa: ripetizione della FNA, rivalutazione ecografica nel tempo, resezione chirurgica in base al giudizio clinico.

Una alternativa valida alla FNA può essere costituita dalle biopsie istologiche ecoguidate con aghi automatici 18 – 20 gauge., una tecnica sempre più utilizzata per vari organi.

Sulla base della nostra esperienza, di circa 90 casi eseguiti con questa metodica, risulta quasi nulla l'evenienza di un campione non diagnostico.

Non è stata riscontrata nessuna complicazione a distanza e rare complicazioni immediate, per qualche lieve ematoma peri tiroideo.

Attualmente utilizziamo la FNA solo in noduli spiccatamente ipervascolari o quando la sede e le dimensioni ridotte della nodulazione comportano un alto rischio che il tragitto del prelievo coinvolga una importante struttura vascolare regionale.

Il materiale ottenuto con questa metodica di prelievo è costituito da cilindri di parenchima tiroideo in cui sono valutabili, oltre alle caratteristiche citologiche, alcune caratteristiche istologiche (es. pattern di accrescimento solido e trabecolare, presenza di materiale necrotico, presenza di papille, ecc) e l'immunofenotipo.

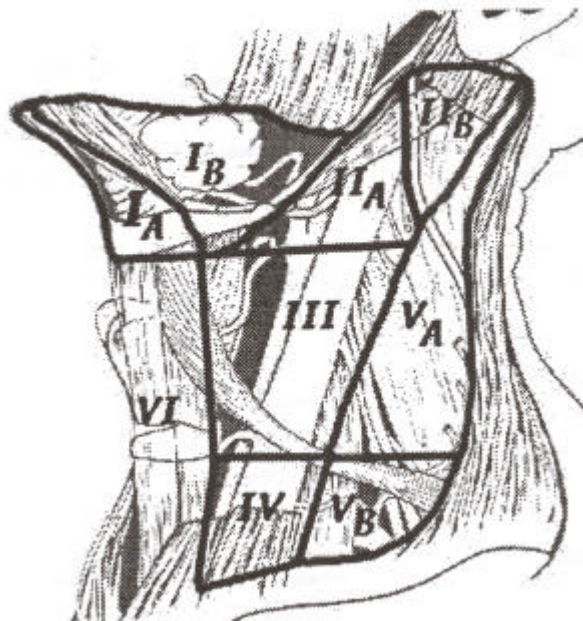
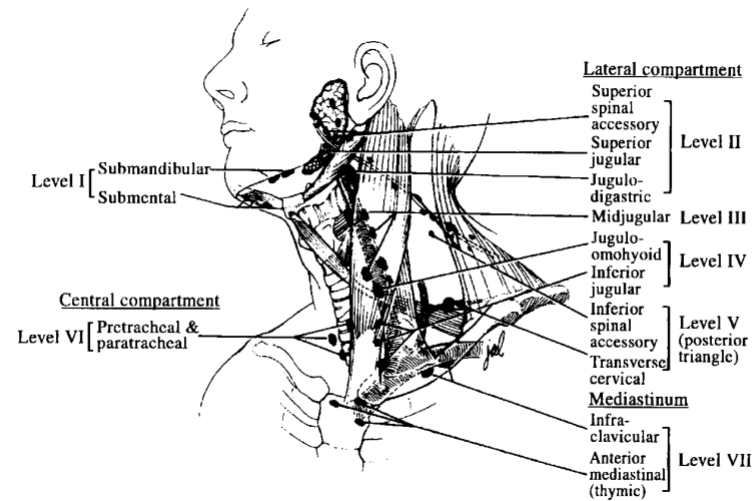
Limiti della diagnosi istologica in diverse situazioni cliniche

SITUAZIONE CLINICA	LIMITI
Lesione cistica (es. ca. papillare cistico)	rappresentatività del materiale ottenuto rispetto alla lesione
Proliferazioni follicolari	impossibilità di distinguere fra iperplasia adenomatosa e adenoma follicolare
Proliferazioni follicolari	valutazione (tranne casi eccezionali) di elementi diagnostici istologici come l'invasione capsulare e vascolare per una diagnosi di carcinoma follicolare capsulato (minimamente invasivo) e della proliferazione nodulare diffusa e dell'angioinvasione per una diagnosi di carcinoma follicolare invasivo
Carcinoma papillare, v. follicolare	impossibilità di valutare le caratteristiche citologiche diagnostiche

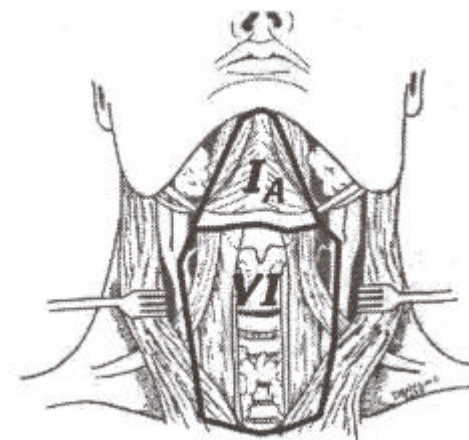
6.6 ESEMPI DI DIAGNOSI CON MESSAGGIO PER IL CLINICO

	DIAGNOSI	MESSAGGIO PER IL CLINICO
1	Per quanto valutabile nel materiale in esame, proliferazione follicolare (+/- infiltrato linfocitico, sclerosi, ecc.) senza evidenza di malignità	Quadro non sospetto per malignità. Possibile iperplasia adenomatosa / adenoma follicolare +/- tiroidite
2	Per quanto valutabile nel materiale in esame, proliferazione follicolare con aree solide e trabecolari e/o capsula ispessita, non ulteriormente definibile nei frammenti	Quadro sospetto per malignità Possibile adenoma follicolare vs. carcinoma follicolare capsulato o invasivo
3	Per quanto valutabile nel materiale in esame, proliferazione follicolare con caratteristiche suggestive ma non conclusive per carcinoma papillare (es. nuclei sospetti, papille sospette)	Quadro sospetto per carcinoma papillare
4	Per quanto valutabile nel materiale in esame, quadro compatibile / coerente / riferibile a carcinoma papillare	Malignità con istotipo definibile
5	Per quanto valutabile nel materiale in esame, quadro compatibile / coerente / riferibile a carcinoma midollare, indifferenziato, linfoma, sarcoma, metastasi, altro	Malignità con istotipo definibile

Allegato 7: LIVELLI LINFONODALI CERVICALI



Cohen MS, Moley JF J Internal Med 2003;253:616-626



Robbins KT Otolaryngologic Clinics of North America 1998;31(4): 639-655

