



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica
Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e
Chirurgia

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E
CHIRURGIA

Tesi di Laurea Specialistica

**Citologia tiroidea indeterminata (TIR 3): revisione della casistica e possibile
ruolo delle procedure di Medicina Nucleare**

Candidato
Elisa Russo

Relatore
Chiar.mo Prof. Giuliano Mariani

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

A nonno, ai suoi occhi verdi
pieni di entusiasmo

RINGRAZIAMENTI

Desidero innanzitutto ringraziare il Professor Mariani per i preziosi insegnamenti, ma anche per la fiducia e la disponibilità dimostratami fin dal nostro primo incontro. Inoltre, ringrazio sentitamente il Dr. Grosso, sempre disponibile a dirimere i miei dubbi durante la stesura di questo lavoro. Ringrazio ancora la Dott.ssa Orsini (Federica), indispensabile per la mia tesi, ma in particolare le voglio esprimere la gratitudine per avermi sempre coinvolta in ogni attività del reparto e accolta come un'amica.

Desidero ringraziare mia madre, la mia migliore amica, che mi ha accompagnato in questi faticosi anni, riempiendo la nostra casa di amore, musica e amici a quattro zampe. Spero si sia accorta che la persona alla quale vorrei assomigliare è solo lei. Ringrazio mio padre con affetto, per il sostegno, i sacrifici ed il grande aiuto che mi ha dato, per me è sempre il più forte. Desidero ringraziare Lorenzo per la pazienza, per essere stato lui molte volte il fratello maggiore e con lui vorrei scusarmi per essere stata una sorella ingombrante. Un grazie a nonno, per me il sole della famiglia.

Ringrazio Dario, il mio compagno, per essere sempre dalla mia parte, per starmi vicino in ogni momento, per essere limpido, trasparente ed affettuoso, un grazie a questo sentimento di cui ho sempre troppa premura e troppo rispetto per poterne parlare. Voglio esprimere la mia gratitudine anche alla sua famiglia, parte della mia vita.

Grazie a Ilaria, amica di sempre, ma capace di ogni volta di stupirmi; ringrazio Donatella, che nei momenti più difficili mi è stata accanto sempre con discrezione. Grazie a Martina, per me una vera scoperta e piacevole sorpresa, capace ogni volta di incoraggiarmi; grazie a Filippo, a Beatrice e a Lilli, sempre con me, in ogni momento. Un piccolo grazie va anche a Forrest, per avermi fatto ridere e protetto!

INDICE

1. INTRODUZIONE

1.1 La tiroide e gli ormoni tiroidei	pag 1
1.1.1 La tiroide: cenni di embriologia	pag 1
1.1.2 Cenni di anatomia.....	pag 2
1.1.3 Sintesi degli ormoni tiroide	pag 3
1.1.4 Trasporto e metabolismo degli ormoni tiroide	pag 4
1.1.5 Azione degli ormoni tiroidei.....	pag 5
1.1.6 Asse ipotalamo-ipofisario-tiroideo	pag 5
1.2 Patologie della tiroide	pag 6
1.2.1 Iper-tiroidismo.....	pag 7
1.2.2 Ipotiroidismo.....	pag 8
1.2.3 Tireopatia nodulare.....	pag 10
1.2.3.1 Epidemiologia.....	pag 10
1.2.4 Primo approccio al nodulo.....	pag 10
1.2.5. Ecografia.....	pag 11
1.2.6 Elastosonografia.....	pag 12
1.2.7 Imaging medico-nucleare.....	pag 13
1.2.7.1 Scintigrafia tiroidea.....	pag 14
1.2.7.2 Ruolo della Pet con FDG	pag 16
1.3 L'agoaspirato	pag 19
1.3.1 Interpretazione citologica dei campioni di FNA.....	pag 20
1.3.2 Il problema del TIR 3.....	pag 21
1.3.3 Marcatori immunocitochimici e molecolari.....	pag 22
1.4 Tumori tiroidei	pag 23
1.4.1 Epidemiologia.....	pag 23
1.4.2 Varianti istologiche.....	pag 23
1.4.3 Sistema di classificazione TNM.....	pag 25
1.5 Gestione clinica dei noduli toridei indeterminati	pag 28
1.5.1 Sorveglianza o L-tiroxina.....	pag 28
1.6 Cenni ad altre procedure terapeutiche	pag 29
1.6.1. Terapia con radioiodio (RAI).....	pag 29
1.6.2 Iniezione percutanea con etanolo.....	pag 29
1.6.3 Ablazione eco-guidata mediante laser (PLA).....	pag 30
1.6.4 Chirurgia e ablazione del residuo tiroideo con iodio radioattivo.....	pag 30

2. SCOPO DELLO STUDIO	pag 31
------------------------------------	--------

3. MATERIALI E METODI	pag 33
------------------------------------	--------

4. RISULTATI	pag 35
---------------------------	--------

4.1 Dimensioni.....	pag 36
4.2 Analisi molecolare (BRAF).....	pag 36
4.3 Trattamento chirurgico e follow-up.....	pag 36
4.4 Varianti istologiche.....	pag 39

4.5 Stadiazione.....	pag 39
4.6 Trattamento radiometabolico post-chirurgico.....	pag 41
4.7 Efficacia del trattamento	pag 41
4.8 Follow-up.....	pag 41
5. DISCUSSIONE.....	pag 43
6. CONCLUSIONI.....	pag 47
7. BIBLIOGRAFIA.....	pag 48

1. INTRODUZIONE

1.1 La tiroide e gli ormoni tiroidei

1.1.1 La tiroide: cenni di embriologia

La tiroide è una ghiandola endocrina follicolare che risulta dalla fusione di un abbozzo mediano e di due abbozzi laterali: l'abbozzo mediano discende dal forame cieco della lingua fino alla regione anteriore del collo, formando il dotto tireoglosso, mentre l'abbozzo laterale deriva dal quarto e dal quinto arco branchiale e contiene il corpo ultimo-branchiale con le cellule C parafollicolari responsabili della produzione di calcitonina, un ormone in grado di influenzare i livelli di calcio circolanti. Durante la vita fetale sono rare le anomalie di migrazione, la più frequente delle quali è la persistenza di tessuto tiroideo alla base della lingua (si parla di tiroide ectopica linguale); altre sedi in cui il tessuto tiroideo può arrestarsi, determinando la formazione di cisti o più raramente l'insorgenza di un tumore, sono il dotto tireoglosso, la trachea, la laringe, la regione retro-sternale, il grasso ed i muscoli del collo. La tiroide si sviluppa a partire dalla 3^a settimana di gestazione, ma è solo dalla 11^a che inizia a produrre ormoni. Lo sviluppo della ghiandola è controllato dall'azione di numerosi fattori di trascrizione: TTF-1 (Thyroid Transcription Factor 1), TTF2 (noto anche come FKHL-15) e Paired Homeobox 8 (noto anche come PAX-8). Essi sono espressi selettivamente, ma non esclusivamente, nella tiroide ed insieme ne coordinano lo sviluppo e determinano l'induzione di geni tiroide specifici come quelli della tireoglobulina (Tg), della tireoperossidasi (TPO), del trasportatore sodio/ioduro (NIS) e del recettore del TSH (TSH-R). Mutazioni a carico di tali fattori trascrizionali o dei loro geni bersaglio sono cause rare di agenesia tiroidea o di disormonogenesi e conducono ad una condizione di ipotiroidismo congenito¹.

1.1.2 Cenni di anatomia

La tiroide (dal greco "thyreoides", che definisce la sua forma a scudo) è una ghiandola endocrina situata nella regione anteriore del collo tra il secondo e il terzo anello tracheale, posteriormente ai muscoli sternoioideo e sternotiroideo, e inferiormente alla cartilagine tiroidea. È composta di due lobi connessi da un istmo e ha un peso complessivo di 15-20 grammi nell'adulto. A volte può essere presente un terzo lobo, il lobo piramidale, a partenza dall'istmo o dalle porzioni mediali dei lobi laterali.

La vascolarizzazione della ghiandola è sostenuta dalle arterie tiroidee superiori ed inferiori, originate dalla carotide interna e dalla succlavia, mentre il drenaggio venoso è a carico vene giugulari interne e succlavie. È innervata dal sistema nervoso autonomo, da fibre ortosimpatiche e fibre vagali, che stimolano indirettamente la secrezione della ghiandola agendo sui vasi sanguigni. 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.

La tiroide è rivestita da una sottile capsula fibrosa ricca di fibre elastiche che la suddivide in lobuli di dimensioni irregolari a loro volta costituiti da 20-40 follicoli, strutture sferoidali di 200-300 μm di diametro (illustrazione 1).

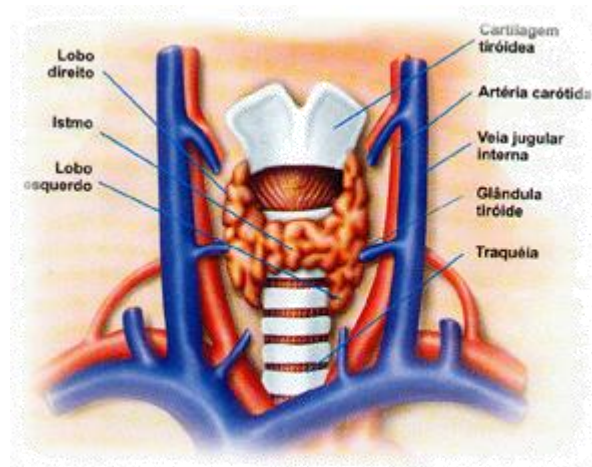


Illustrazione 1: tiroide

I follicoli sono l'unità funzionale della tiroide e sono formati da un unico strato di cellule follicolari che delimita una cavità centrale. Il lume del follicolo contiene la colloide, una sostanza gelatinosa costituita principalmente da tireoglobulina (Tg), secreta dalle cellule tiroidee. La Tg è una glicoproteina caratterizzata dalla presenza di residui tirosinici che possono essere iodati dopo ossidazione dello ioduro e condensati a formare gli ormoni tiroidei.

Adiacenti alle cellule follicolari, vi sono le cellule parafollicolari o C che secernono l'ormone calcitonina, il quale è coinvolto nel controllo dell'omeostasi del calcio, favorendone l'escrezione renale, ostacolando l'assorbimento intestinale e stimolandone la deposizione nelle ossa, in modo da inibire il riassorbimento dell'osso da parte degli osteoclasti².

1.1.3 Sintesi degli ormoni tiroidei

I tireociti (o cellule follicolari) sintetizzano gli ormoni tiroidei che sono responsabili di numerose funzioni: accrescono il metabolismo basale, aumentano il consumo di ossigeno, innalzano la produzione di calore e sono implicati anche nella crescita e nello sviluppo, poiché stimolano la sintesi di proteine e il differenziamento cellulare. Sono, inoltre, coinvolti nello sviluppo del SNC nel periodo fetale e agiscono a livello cardiovascolare influenzando frequenza, gittata

e contrattilità .

Lo iodio, essenziale per la produzione degli ormoni tiroidei, è assunto con gli alimenti e, sotto forma di ioduro, viene trasportato dal circolo ematico all'interno delle cellule follicolari della tiroide. Il sistema-pompa Sodium Iodide Symporter è in grado di accumulare lo ioduro all'interno della cellula, nel citoplasma, dove subisce un processo di ossidazione ed organificazione con residui tirosinici per formare MIT (monoiodotirosina) e DIT (diiodotirosina). La tireoperossidasi (TPO), in presenza di H_2O_2 generata da una NADPH tireossidasi, è responsabile dell'organificazione. I residui tirosinici che costituiscono gli ormoni tiroidei sono forniti dalla tireoglobulina, componente essenziale della colloide. La monoiodotironina e la diiodotironina sono poi legate con un ponte etero per formare la triiodotironina (T3) e la tetraiodotironina o tiroxina (T4) .

Lo stimolo per il rilascio degli ormoni tiroidei, mediato dall'ormone tireostimolante (TSH), avviene attraverso un processo di idrolisi responsabile della liberazione di tireoglobulina e degli ormoni tiroidei. Inoltre, grazie all'enzima iodotironina dealogenasi, è assicurato il massimo recupero dello iodio non secreto³.

1.1.4 Trasporto e metabolismo degli ormoni tiroidei

T4 viene secreto dalla tiroide in quantità circa 20 volte superiore a T3 ed entrambi gli ormoni sono veicolati da proteine plasmatiche: la TBG (Thyroxine Binding Globuline) ha bassa concentrazione, ma avendo alta affinità è capace di trasportare circa l'80% degli ormoni legati; la transtiretina (TTR) trasporta circa il 10% della T4 e una piccola quota di T3; l'albumina, che ha affinità relativamente bassa, ma alta concentrazione, trasporta il 10% di T4 e il 30% di T3. Tali proteine sieriche hanno la funzione di aumentare il pool di ormoni circolanti, di ritardare la clearance ormonale e di regolare la distribuzione degli ormoni ai vari tessuti. Quando gli effetti delle proteine di legame sono combinati, risultano legati il 99,8% di T4 e il 99,7% di T3: poiché T3 è legato meno strettamente, la quota di T3 libera è maggiore di quella di T4, sebbene vi sia una minor quantità in valore assoluto di

T3 totale in circolo. Solo l'ormone libero è biologicamente disponibile a livello tissutale e quindi i meccanismi omeostatici hanno lo scopo di mantenere un livello adeguato di ormone libero in circolo⁴.

1.1.5 Azione degli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei agiscono attraverso recettori specifici, di tipo α e β (TR α e TR β , Thyroid-hormone Receptor): il primo è espresso soprattutto nel cervello, nel rene, nelle gonadi, nel cuore e nel muscolo, mentre il secondo è maggiormente presente a livello di fegato ed ipofisi. I recettori degli ormoni tiroidei contengono un dominio di legame del DNA centrale e un dominio C-terminale per il legame con il ligando; i TR si legano a specifiche sequenze di DNA, denominate TRE (Thyroid Response Elements) nelle regioni promoter dei geni bersaglio: a seconda della natura degli elementi regolatori del gene bersaglio, i recettori attivati possono promuovere o inibire la trascrizione genica. I recettori si legano o come omodimeri o come eterodimeri con i recettori X dell'acido retinico (RXR)³.

1.1.6 Asse ipotalamo-ipofisario-tiroideo

Le concentrazioni sieriche degli ormoni tiroidei sono regolate dal TSH, in un sistema a feedback negativo. La secrezione ipofisaria di TSH è regolata a sua

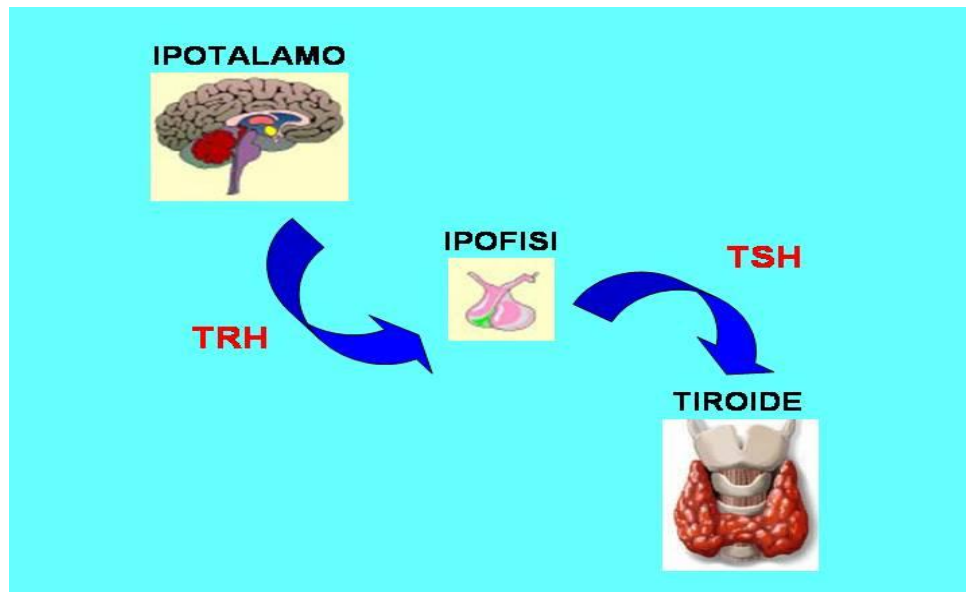


Illustrazione 2: Controllo ipotalamo-ipofisario

volta dall'ormone di rilascio dell'ormone tireotropo, o TRH (illustrazione 2).

Grazie al feedback negativo, livelli ematici di T3 e T4 agiscono sull'ipofisi inibendo la secrezione di TSH, di conseguenza si riduce la secrezione degli ormoni tiroidei al fine di mantenere la loro concentrazione ematica entro un range fisiologico. Quindi se i livelli di T3 e T4 sono alti, il TSH si abbassa e viceversa⁴.

1.2 Patologie della tiroide

Le malattie della tiroide comprendono sia patologie benigne, forme ipo- e iperfunzionanti, sia patologie infiammatorie e patologie neoplastiche.

1.2.1 Ipertiroidismo

L'ipertiroidismo è una patologia caratterizzata da un aumento degli ormoni tiroidei T3 e T4 in circolo. Questa condizione patologica determina un



Illustrazione 3: Oftalmopatia basedowiana

aumento del metabolismo basale e i segni e sintomi più comuni di questa patologia includono perdita di peso, irritabilità, intolleranza al caldo con eccessiva sudorazione, fini tremori, debolezza muscolare, tachicardia, cardiopalmo e aumento di volume della tiroide (gozzo). Circa il 50% dei pazienti presenta oftalmopatia.

Le cause più frequenti di ipertiroidismo sono:

- Morbo di Graves-Basedow: malattia autoimmune caratterizzata da autoanticorpi rivolti contro i recettori del TSH che causano una continua stimolazione della tiroide a produrre ormoni tiroidei;

- morbo di Plummer: gozzo uninodulare dovuto ad un adenoma della tiroide che produce ormoni tiroidei in maniera svincolata dal normale controllo ipotalamico-ipofisario, determinando spesso l'inibizione funzionale del restante parenchima; questa condizione è determinata da una mutazione somatica (presente nel clone cellulare che origina il nodulo) a carico della componente intracellulare del recettore per il TSH, in virtù della quale il recettore è costantemente attivato. Alla scintigrafia si presenta come un unico nodulo caldo, cioè con un'elevata captazione di ormoni;
- gozzo multinodulare tossico: condizione patologica nella quale il nodulo iperfunzionante è uno dei tanti noduli di iperplasia presenti all'interno della tiroide che, inizialmente normofunzionante, si svincola dal controllo ipotalamo-ipofisario cominciando a produrre ormoni tiroidei in quantità eccessiva. Alla scintigrafia il nodulo appare come un nodulo caldo, ma insieme ad altri noduli freddi-normocaptanti.

1.2.2 Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo è una disfunzione tiroidea dovuta a ridotta o assente secrezione degli ormoni tiroidei. L'ipotiroidismo determina un rallentamento generalizzato dei processi metabolici. I sintomi e i segni variano considerevolmente a seconda dell'età di insorgenza e della durata della condizione patologica. Astenia, sonnolenza, eloquio rallentato, deficit dell'attenzione, eccessiva sensibilità alle basse temperature, stipsi ed edema al volto e alle palpebre sono tra i caratteri distintivi dei pazienti. La cute si presenta secca, desquamante e le palme delle mani di colore giallo (per deposizione sottocutanea di caroteni). Il mixedema, riscontrabile nelle forme più avanzate di ipotiroidismo, è particolarmente evidente nella cute, nei muscoli e a livello cardiaco, contribuendo al gonfiore cutaneo e riduzione della performance muscolare e cardiaca.

L'ipotiroidismo può essere determinato da varie cause:

- tiroidectomia totale o subtotale;
- processo virale (tiroidite subacuta) che può determinare un progressivo danno della ghiandola tiroide;
- ridotta assunzione di iodio con la dieta (gozzo endemico);
- patologie genetiche dovute alla mancata captazione dello iodio o all'assenza di geni che codificano per enzimi essenziali nella formazione degli ormoni tiroidei;
- farmaci, quali amiodarone (anti-aritmico);
- ipotiroidismo congenito, condizione che influenza lo sviluppo delle cellule cerebrali e l'accrescimento corporeo. Se lo screening dell'ipotiroidismo congenito e la terapia non sono effettuati nei primi tre giorni dalla nascita si può sviluppare deficienza mentale permanente (cretinismo), difetti dell'udito, obesità e nanismo;
- nell'adulto la forma più comune di ipotiroidismo è la tiroidite cronica di Hashimoto: in questa condizione, la tiroide è erroneamente considerata come estranea all'organismo ed è attaccata dal sistema immunitario, per cui si formano auto-anticorpi contro di essa che a loro volta richiamano cellule del sistema immunitario (in particolare linfociti), creando una infiammazione cronica che porta ad una progressiva riduzione di tessuto tiroideo⁵.

1.2.3 Tireopatia nodulare

1.2.3.1 Epidemiologia

La patologia nodulare tiroidea è estremamente comune⁶ ed il suo riscontro è aumentato negli ultimi anni. Anche dopo correzione della carenza iodica (come negli Stati Uniti), il 4% della popolazione presenta ancora noduli tiroidei clinicamente palpabili.

Dalla revisione della letteratura internazionale si evince che la frequenza della patologia nodulare tiroidea cresce con l'avanzare dell'età, con percentuali che si avvicinano al 50% in pazienti con età superiore ai 50 anni; questi rilievi sono confermati anche dagli studi autoptici⁷.

Clinicamente, il nodulo tiroideo è una tumefazione palpabile della regione anteriore del collo, determinata da un'abnorme proliferazione delle cellule tiroidee. Ecograficamente, il nodulo tiroideo si definisce come un'immagine focale caratterizzata da un'ecogenicità anormale individuabile su due piani ortogonali⁸. Il riscontro del nodulo tiroideo pone il medico di fronte alla necessità di valutare la natura benigna o maligna della formazione. Oltre alla valutazione effettuata con l'ecografia ad alta risoluzione che permette di descrivere le caratteristiche di sede, volume, morfologia, sia del nodulo, sia dell'intera tiroide, le linee guida internazionali pongono l'accento sull'uso dell'agoaspirato tiroideo per una diagnosi citologica. Il carcinoma tiroideo si manifesta generalmente come patologia nodulare tiroidea e quindi la citologia del nodulo tiroideo è di fondamentale importanza per discernere la patologia benigna da quella maligna⁹.

1.2.4 Primo approccio al nodulo

Il riscontro di un nodulo tiroideo è spesso un reperto occasionale durante un esame obiettivo o una routinaria ecografia ad alta frequenza, in cui si evidenzia una tumefazione in sede anteriore o laterale del collo. Esistono fattori anamnestici

predittivi di possibile malignità del nodulo, quali una pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti (l'incidente nucleare di Chernobyl ha ulteriormente confermato l'associazione fra radiazioni ionizzanti e carcinoma tiroideo differenziato), anamnesi familiare positiva per carcinoma tiroideo o per cancro tiroideo sindromico (p.e. poliposi familiare e MEN tipo 2) in un familiare di primo grado. Dati obbiettivi che suggeriscono la possibile malignità sono: la presenza di linfadenopatie latero-cervicali, l'immobilità del nodulo rispetto ai tessuti circostanti e la paralisi delle corde vocali.

Il dosaggio del TSH e delle frazioni libere FT4 ed FT3 permette di discernere noduli con autonomia funzionale (scintigraficamente "ipercaptanti", definiti anche noduli "caldi") dagli altri.

1.2.5. Ecografia

Le linee guida internazionali AACE/AME/ETA⁷ e ATA¹⁰ pongono al centro della diagnostica dei noduli tiroidei l'ecografia con sonda ad alta risoluzione, metodo sensibile, semplice, economico ed affidabile per riscontrare lesioni tiroidee. I noduli tiroidei possono essere solidi (cioè costituiti da cellule), cistici (cioè costituiti da liquido) o misti. La diffusione di ecografi ad alta risoluzione e di sonde ad elevata frequenza (12-15 MHz), ha permesso di rilevare un numero sempre maggiore di nodulazioni non palpabili, anche di pochi mm di diametro. Le caratteristiche nodulari da valutare sono: il numero, le dimensioni, la forma, l'ecogenicità, la struttura, le calcificazioni puntiformi o a guscio, l'alone, i margini, ed il flusso. Inoltre, si esaminano i vari livelli linfoghiandolari regionali e si possono controllare le variazioni dimensionali nel tempo.

Esistono aspetti ecografici che possono essere indicativi di malignità o di nodulo sospetto: la presenza di microcalcificazioni "a spruzzo", l'ipoecogenicità, i margini

irregolari, l'assenza di alone ipoecogeno periferico e la vascolarizzazione intralesionale, caratteristiche che devono insospettire. Un nodulo solido ipoecogeno, ad esempio, ha una probabilità di essere maligno 9 volte superiore¹¹ rispetto ad una lesione iso o iperecogena. Margini irregolari, polilobulati o poco definiti, sono fattori di rischio di malignità, con moderata specificità, ma bassa sensibilità.

Inoltre, anche il diametro rilevato ecograficamente è importante: per esempio, un diametro antero-posteriore maggiore del trasverso è marker noto di malignità nelle lesioni della mammella e presenta un'alta specificità, associata a bassa sensibilità, anche nei tumori tiroidei. La presenza di questi elementi indicativi di malignità secondo Papini et al.¹² è correlata a un maggior rischio di tumore: la combinazione di ipoecogenicità associata ad almeno una tra le altre caratteristiche (microcalcificazioni, margini irregolari, vascolarizzazione intralesionale) è compatibile con una malignità della lesione nell'87% dei casi (tabella 1).

Ultrasound feature	Studies (N)	Nodules (N)	Cancers (N)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Microcalcification	12	11 335	1242	58 (24), 19 89	84 (16), 54 99	51 (25), 11 79	83 (11), 69 98
Macrocalcification	3	1500	615	43 (35), 10 79	85 (16), 73 96	54 (16), 42 65	65 (8), 59 70
Ill defined, blurred or lobulated margins	12	11 602	1148	58 (23), 8 89	79 (21), 22 98	35 (26), 4 81	86 (9), 71 97
Intranodular vascularity	8	9207	513	75 (15), 57 100	66 (20), 35 90	32 (16), 8 53	94 (8), 78 100
Taller than wide	5	9427	818	57 (22), 32 84	83 (14), 60 93	46 (32), 8 77	85 (16), 67 98
Solid	5	1606	291	86 (12), 69 100	40 (21), 82 53	23 (19), 3 40	89 (1), 88 89
Hypoechogetic	12	11 602	1148	71 (23), 27 100	62 (20), 43 96	31 (22), 5 68	86 (8), 73 98

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value. Data are mean (SD), range for sensitivity, specificity, PPV and NPV.

Tabella 1. Reperti ecografici sospetti

1.2.6 L'elastosonografia

È una tecnica dinamica basata sul principio per il quale, sotto compressione da parte di una forza estrinseca, le parti "soffici" dei tessuti tendono a deformarsi più facilmente rispetto alle zone "dure". Tali osservazioni hanno dato luogo all'utilizzo

dell'elastasonografia in vari organi, tra cui la mammella, la prostata, il pancreas ed i linfonodi. L'elastasonografia¹³ si esegue ponendo la sonda ecografica in posizione perpendicolare rispetto al nodulo da esaminare, ed eseguendo una moderata pressione. In questo modo sul monitor compare una colorazione della lesione, corrispondente al grado di sofficià o durezza del tessuto studiato; tale colorazione va poi correlata ad uno score di elasticità, secondo la scala di UENO. Per risolvere la variabilità operatore-dipendente, è stata creata una scala di pressioni da esercitare con la sonda (da 1 a 5), che permette all'operatore stesso di calibrare la forza.

Rago et al.¹⁴ hanno documentato una accuratezza diagnostica dell'86,8% nel predire la malignità di lesioni citologicamente indeterminate o non diagnostiche alla FNA, tutte sottoposte successivamente ad esame istologico.

1.2.7 Imaging medico-nucleare

La peculiarità dell'imaging medico-nucleare è quella di essere “funzionale”, cioè espressione di un processo metabolico che viene esplorato e visualizzato scintigraficamente attraverso l'utilizzo di radiofarmaci²⁵. I processi dell'epitelio follicolare, che possono essere studiati, sono:

- captazione e ritenzione dello iodio;
- metabolismo energetico valutato attraverso la captazione di glucosio;
- attività mitocondriale, espressione di vitalità cellulare;
- presenza di recettori di membrana per la somatostatina.

1.2.7.1 Scintigrafia tiroidea

La scintigrafia tiroidea eseguita generalmente con ^{99m}Tc -pertechnetato, o talvolta anche con ^{123}I -ioduro oppure con ^{131}I -ioduro, consente di stabilire la eventuale ipercaptazione del radiofarmaco da parte del nodulo tiroideo, individuato precedentemente con l'indagine ecografica. La scelta del radiotracciante è importante poiché il 10% dei noduli che risultano ipercaptanti o "caldi" con il ^{99m}Tc -pertechnetato sono invece ipocaptanti o "freddi" con l'impiego di radioiodio: in questo caso l'ipercaptazione osservata con il ^{99m}Tc -pertechnetato maschera un nodulo ipocaptante con ^{131}I -ioduro, il quale si associa ad un alto rischio di malignità. Il ^{99m}Tc -pertechnetato è concentrato ma non organificato nei follicoli tiroidei e l'imaging è espressione della sola funzione di captazione della tiroide, al contrario del radioiodio che consente di valutare sia la funzione parenchimale di captazione che quella di organificazione. I vantaggi dell'uso del ^{99m}Tc -pertechnetato¹⁶ sono legati alla bassa dose di irradiazione alla tiroide, alla migliore risoluzione delle immagini ottenute con la gamma camera e ai costi ridotti che ha questa indagine. Esistono tuttavia alcune limitazioni legate all'uso di questo radioisotopo sotto forma di ione pertechnetato, legate all'energia di emissione del ^{99m}Tc che è di 140 keV e a volte non è sufficiente a visualizzare la presenza di modesti strumi retrosternali per l'effetto di schermatura dello sterno. Inoltre, alcune forme neoplastiche della tiroide mantengono una buona capacità di captazione del tracciante, con noduli che vengono definiti erroneamente normofunzionanti. La scintigrafia della tiroide si esegue dopo 20-30 minuti dalla somministrazione endovenosa di 74-185 MBq (2-4 mCi) di ^{99m}Tc -pertechnetato. Le acquisizioni si eseguono con la gamma camera utilizzando possibilmente un collimatore pinhole in proiezione anteriore, con e senza marker sul giugulo. Si possono acquisire anche proiezioni oblique per meglio valutare la patologia tiroidea. In alternativa all'uso del ^{99m}Tc -pertechnetato, si può impiegare come tracciante ^{131}I -ioduro o ^{123}I -ioduro, con attività di 3-11 MBq per lo ^{131}I e 8-37 MBq per lo ^{123}I . L'ormone

tireotropo (TSH) svolge un ruolo centrale in questo processo, in quanto stimola l'espressione del trasportatore specifico necessario per la captazione dello ioduro (NIS, Natrium Iodide Symporter) e delle proteine necessarie per la sua organificazione (tireoperossidasi e tireoglobulina).

Il radioiodio è captato dalla ghiandola e organificato. Lo ^{123}I ha il vantaggio di avere un'energia di emissione di 159 keV e un'emivita di 13,6 ore, ma ha costi molto alti¹⁶. Le scansioni sono effettuate a distanza di 3-6 ore dalla somministrazione. Lo ^{131}I ha un'energia di emissione di circa 364 keV ma contemporaneamente emette anche radiazioni β con energia media di 120 keV, il che provoca un notevole incremento dell'irradiazione sia alla ghiandola che al corpo intero.

I noduli, da un punto di vista scintigrafico vengono definiti caldi (ipercaptanti), freddi (ipocaptanti) o isocaptanti. Il nodulo caldo è considerato come formazione in grado di captare una quantità di tracciante superiore al parenchima tiroideo circostante normale. Per caratterizzare i noduli «freddi» è stato proposto anche l'impiego di traccianti positivi ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi)¹⁸, cioè di radiofarmaci che, una volta somministrati, vanno a localizzarsi elettivamente in tessuti con elevata densità cellulare ed esaltata attività metabolica, come sono generalmente i tessuti neoplastici.

Questo radiofarmaco è utilizzato per individuare numerose neoplasie (mammella, cervello etc.) e recentemente è stato impiegato in trials per la valutazione della farmaco-resistenza di alcuni tumori. Il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi è somministrato per via endovenosa ed entra passivamente nelle cellule (in virtù di un gradiente elettrico e della sua lipofilità) in funzione del flusso vascolare. La captazione raggiunge un picco massimo in 10-20 minuti, poi va incontro a un lento e costante decremento. In caso di lesioni iperproliferanti, invece, il picco di captazione da parte del tessuto tiroideo rimane elevato anche per molte ore.

Infatti, il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi rimane intrappolato a livello mitocondriale grazie

al gradiente elettrico trans-membrana; pertanto, lesioni nodulari maligne o ad alto potenziale proliferativo, ricche in mitocondri, mostrano elevata captazione e ritenzione del tracciante.

Ricapitolando: il ^{123}I è il radioisotopo dello iodio ideale per la valutazione diagnostica e post-chirurgica delle patologie nodulari, ma purtroppo gli elevati costi e la ridotta disponibilità ne limitano l'utilizzo. Il ^{131}I è stato per anni il radioisotopo più utilizzato sia nella valutazione diagnostica delle tireopatie nodulari, sia nella stima dell'uptake del residuo tiroideo post-chirurgico mediante captazione. Tuttavia l'elevata energia gamma di emissione (364 KeV) e la lunga emivita, associata ad emissione beta, hanno ristretto l'uso di questo radioisotopo in campo diagnostico, pur mantenendo un ruolo chiave nel trattamento radiometabolico dei carcinomi differenziato della tiroide e nella valutazione scintigrafica total body, sia diagnostica che post chirurgica di tiroidectomia totale.

1.2.7.2 Ruolo della PET con ^{18}F FDG

La PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) è una eccellente ed avanzata tecnica di imaging "total-body"¹⁹. Il tracciante usato per questa tecnica è un analogo del glucosio, il Fluoro-18-Desossi-Glucosio (^{18}F FDG); in ambito oncologico, questa indagine diagnostica si fonda sul principio che le cellule neoplastiche maligne e tumorali in genere hanno un ipermetabolismo e quindi una captazione di glucosio (uptake) maggiore rispetto alle cellule normali. L'uso sempre maggiore della PET con ^{18}F FDG ha determinato un aumento crescente del riscontro occasionale ed incidentale di noduli tiroidei ipercaptanti ("incidentalomi")²⁰ in pazienti con patologia tiroidea nota o, spesso, in pazienti ignari di essere affetti da patologia nodulare. Il ^{18}F FDG è un analogo marcato del glucosio che misura il metabolismo glucidico regionale, marcatamente attivo nelle cellule neoplastiche. Nella cellula il ^{18}F FDG segue inizialmente lo stesso destino metabolico del glucosio endogeno, ed è fosforilato dall'enzima esochinasi-II a

formare il [^{18}F]FDG-6-P il quale, per la presenza del Fluoro al posto del gruppo ossidrile in posizione 2, non può proseguire nella cascata metabolica e si accumula nelle cellule permettendo quindi di visualizzare la sede di accumulo più agevolmente. L'indagine PET è eseguita a digiuno, da almeno 4 ore, poiché in condizioni di digiuno i tessuti corporei (eccetto il cervello), utilizzano gli acidi grassi liberi come fonte energetica e così si creerà un contrasto tra cellule normali e quelle neoplastiche poiché [^{18}F]FDG è captato prevalentemente dalle cellule neoplastiche, incapaci di usare altri substrati energetici.

L'esame inizia circa dopo 50 min dall'iniezione del [^{18}F]FDG e durante questo periodo è necessario idratare adeguatamente il paziente per favorire una rapida eliminazione urinaria del radiofarmaco. Il [^{18}F]FDG, essendo un analogo del glucosio, mostra un accumulo fisiologico in alcuni tessuti normali (corteccia cerebrale, muscolo striato in attività, miocardio, reni e vie urinarie, tratto gastrointestinale), ma anche in diversi istotipi cellulari non neoplastici (fibroblasti, tessuto infiammatorio etc.). L'indagine fornisce informazioni sulla sede, estensione della malattia neoplastica e sulla caratterizzazione biologica in termini di aggressività del tumore²¹ utilizzando metodi di analisi quantitativa o semiquantitativa.

Dai dati della letteratura internazionale si evince che l'iper captazione alla PET- ^{18}F FDG non è sempre sinonimo di malignità, ma elevato uptake tessutale di [^{18}F]FDG è evidente anche in assenza di lesioni tumorali maligne, come nel caso di patologie flogistiche e/o infettive e tireopatie nodulari benigne. In particolare la ghiandola tiroidea mostra due tipi di captazione:

- diffusa di tutta la ghiandola;
- circoscritta-focale

La captazione diffusa è quasi sempre indicativa di condizioni benigne come la tiroidite cronica, il morbo di Graves-Basedow e l'ipertiroidismo. Quando,

invece, la captazione è localizzata focalmente denota una più probabile natura tumorale della lesione evidenziata.

Tuttavia, nessuno studio in atto ha dimostrato e descritto in modo inequivocabile quali siano le caratteristiche PET specifiche dei noduli tiroidei maligni rispetto ai noduli benigni. La positività della [¹⁸F]FDG-PET è stata considerata un indice di elevato “grading” e di una maggiore aggressività tumorale, come osservato in particolare nelle metastasi captanti il [¹⁸F]FDG, caratterizzate da una progressione tumorale più rapida²². La [¹⁸F]FDG-PET può essere considerata un marcatore di “scarsa differenziazione” perché la progressiva differenziazione da un lato riduce la capacità di trasporto dello Iodio, dall’altro incrementa l’attività metabolica di uptake del glucosio quale indice di un aumento della velocità di crescita tumorale.

Questa differenza di captazione è stata definita fenomeno “flip-flop”²³ ed è dovuta al fatto che, con la perdita di differenziazione delle cellule neoplastiche tiroidee, parallelamente alla perdita di concentrazione dello iodio si ha la comparsa dell’ipercaptazione di [¹⁸F]FDG per un’ aumentata espressione del GLUT-1; questa condizione si traduce nella possibilità di impiegare la PET con [¹⁸F]FDG per identificare le sedi di ripresa di malattia in questa situazione clinica. La PET permette anche un’ analisi semiquantitativa con estrapolazione del SUV (valore di uptake standardizzato).

$$\text{SUV} = \frac{\text{Attività rilevata (mCi) / gr di tessuto / Attività iniettata (mCi)}}{\text{peso corporeo (gr)}}$$

Il SUV esprime il rapporto fra la quantità di tracciante accumulata in una lesione (definita come volume in mL o peso in grammi) e la quantità di tracciante che ipoteticamente sarebbe presente in una regione di uguale volume se il tracciante fosse distribuito omogeneamente in tutto il corpo. Un valore SUV > 1 indica un accumulo preferenziale in una certa lesione, un valore SUV < 1 indica un ridotto accumulo rispetto alla concentrazione radioattiva di fondo. Il valore del

SUV²⁴ è particolarmente importante perché sembra fornire utili indicazioni per una migliore differenziazione fra accumuli patologici e non patologici. Infatti, per quanto la specificità della [¹⁸F]FDG-PET nel carcinoma differenziato tiroideo vari tra il 45-100%, l'accumulo di [¹⁸F]FDG non è specifico per il cancro e la frequenza di falsi positivi varia dallo 0 al 12%. Fisiologiche captazioni (p.e. sedi di escrezione), lesioni benigne, infettive o artefatti possono presentare un'aumentata captazione, ma sempre con un uptake più basso rispetto ai foci neoplastici.

1.3 L'agoaspirato

L'agoaspirato, gold standard nella diagnosi di natura delle formazioni nodulari, è una tecnica mini-invasiva, che consiste nel prelevare alcuni cluster di tireociti dall'interno del nodulo, mediante aspirazione diretta, e guidati dalla palpazione del nodulo o sotto guida ecografica. In particolare, il materiale è prelevato dal nodulo tiroideo mediante un sottile ago inserito attraverso la cute, e successivamente è esaminato in laboratorio, al fine di chiarirne la natura.

La FNA è indicata: nei noduli di diametro <1 cm con caratteri ultrasonografici di rischio neoplastico, in caso coesistano due o più criteri ecografici di sospetto di carcinoma tiroideo, nei nodi di diametro >1 cm, solidi, ipoecogeni all'ecografia, nelle lesioni nodulari di qualsiasi dimensione in soggetti ad alto rischio di carcinoma tiroideo (pregressa irradiazione del collo, MEN2, pregresso intervento per carcinoma della tiroide), nei noduli di qualsiasi dimensione con caratteri ultrasonografici suggestivi di sviluppo extracapsulare o con sospette metastasi linfonodali e nei noduli riscontrati incidentalmente alla [¹⁸F]FDG previa valutazione nel contesto clinico generale (tabella 2).

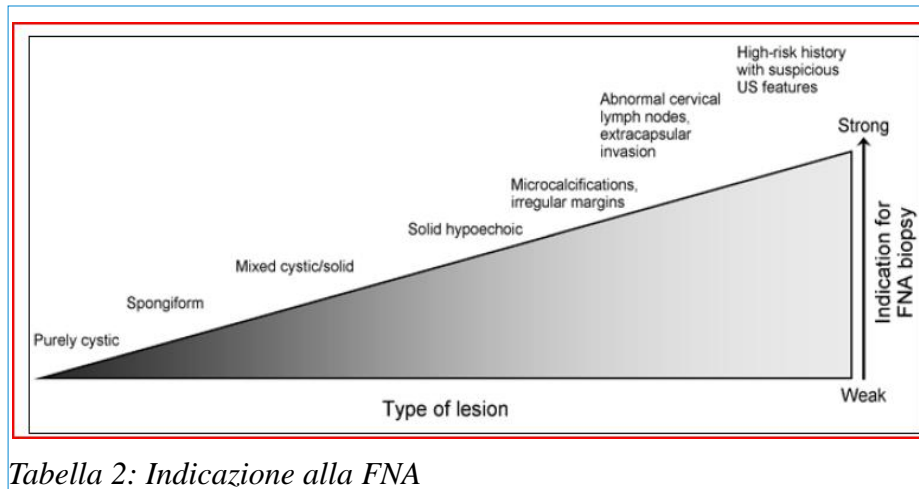


Tabella 2: Indicazione alla FNA

1.3.1 Interpretazione citopatologica dei campioni di FNA

L'esame citologico permette di classificare le lesioni nodulari in accordo con la recente e nuova classificazione proposta dal SIAPEC-IAP Italian Consensus Working Group²⁵ che prevede una nuova classificazione che si differenzia dalla precedente per la suddivisione della categoria TIR 3 in TIR 3a e TIR 3b, a seconda della presenza o meno di atipie citologiche e sostanzialmente finalizzata a ridurre la percentuale di noduli con citologia indeterminata da sottoporre all'intervento chirurgico.

- TIR 1: inadeguato (non diagnostico)

Vanno considerate non diagnostiche le biopsie che non soddisfano i criteri di adeguatezza diagnostica (presenza di almeno 6 gruppi di cellule follicolari, contenenti ciascuno 10-15 cellule ottenute da almeno 2 aspirati del nodulo);

- TIR 2: negativo per cellule maligne (benigno)

Include il gozzo colloido-cistico, la tiroidite autoimmune (di Hashimoto) e la tiroidite granulomatosa (di De Quervain);

- TIR 3: indeterminato

In questi casi la citologia non è in grado di fornire una conclusione diagnostica, che è possibile solo con l' esame istologico; appartengono a questa categoria i noduli microfollicolari con o senza atipie, gli ossifili con o senza atipie e i reperti citologici che secondo l'analisi soggettiva dell'anatomo-patologo devono essere sottoposti ad ulteriori accertamenti.

- TIR 4: sospetto per malignità

Costituisce un gruppo eterogeneo di lesioni che presentano poche cellule neoplastiche maligne e pertanto numericamente insufficienti a porre con sicurezza la diagnosi di malignità;

- TIR 5: diagnostico di malignità

Comprende tutti i casi con citologia sicuramente diagnostica di neoplasia maligna: carcinoma papillare, carcinoma midollare, carcinoma anaplastico, linfoma e neoplasia metastatica.

1.3.2 Il problema del TIR 3

La categoria TIR 3, o citologia indeterminata²⁶, è l'unico caso in cui l'agoaspirato tiroideo non è in grado di stabilire con certezza la natura benigna o maligna del nodulo²⁷. Infatti, le cellule dell'adenoma sono pressoché uguali ed indistinguibili da quelle che costituiscono il nodulo maligno. Ciò che differenzia le due lesioni è che nel carcinoma follicolare è sempre presente un'invasione della capsula del nodulo che, invece, non è mai presente nella lesione benigna.

L'invasione capsulare, tuttavia, non può essere evidenziata con il solo esame citologico (ovvero con l'agoaspirato) ma richiede l'asportazione di tutto il nodulo e del tessuto circostante (esame istologico), e quindi un intervento chirurgico. Pertanto, con il termine proliferazione follicolare si intende un nodulo tiroideo che,

sottoposto ad agoaspirato, è risultato appartenere all'unica categoria diagnostica (TIR 3) che non dà certezze di benignità o di malignità e che pertanto richiede un intervento chirurgico per ottenere una diagnosi.

1.3.3 Marcatori immunocitochimici e molecolare

La diagnosi citologica tramite FNA non consente di dare informazioni "certe" nella totalità dei noduli sottoposti ad agoaspirato, poiché esistono diagnosi citologiche considerate secondo le linee guida "indeterminate" oppure "sospette" per malignità. Per migliorare l'accuratezza diagnostica dell'esame citologico sono stati introdotti markers molecolari e immunoisto/citochimici specifici per il carcinoma tiroideo: la Galectin-3 e il BRAF, che hanno dimostrato la migliore sensibilità e specificità nel differenziare gli adenomi benigni dai tumori maligni.

La Galectina-3 Lectina (β -galactoside) è una molecola espressa nei tumori maligni, nei quali regola processi di proliferazione, adesione, infiammazione e apoptosi. È iperespressa nei carcinomi tiroidei specialmente di tipo papillare.

Altro marcatore per la neoplasia tiroidea papillare è la mutazione V600E del gene BRAF²⁸. Esso è presente specificatamente e con alta prevalenza (40-60%) nel carcinoma papillare variante classica, mentre non è stato trovato in formazioni tiroidee benigne. Il BRAF è una delle tre isoforme della famiglia RAF. Esso è una serina/treonina kinasi ed è mutato nel 90% a causa della sostituzione di una timina con una adenosina al nucleotide 1799 sull'esone 15. Questo porta alla sostituzione di un acido glutammico al posto di una valina in posizione 600, che produce un'attivazione incontrollata e costitutiva della kinasi²⁹.

In uno studio eseguito da Marchetti et al. su pazienti affetti da patologia nodulare tiroidea con citologia indeterminata, è stato dimostrato che lo studio della mutazione BRAF con tecnica molecolare su preparati citologici aumenta la sensibilità diagnostica del 20% rispetto alla sola citologia³⁰.

Un nuovo test genomico, the Afirma gene expression classifier (AGEC), è

utilizzato dal 2010 negli Stati Uniti, a scopo di identificare le citologie indeterminate con espressione genica benigna,. Questo test ha mostrato di avere un valore predittivo negativo superiore al 95% .

1.4 Tumori tiroidei

1.4 .1 Epidemiologia

Il carcinoma tiroideo rappresenta meno dell'1% di tutti i casi di tumori maligni diagnosticati ogni anno. Si può manifestare a tutte le età, con massima incidenza tra i 25 e i 60 anni e con una maggiore prevalenza nel sesso femminile. La sopravvivenza è molto elevata superando il 90% a 5 anni nelle forme differenziate. Secondo i dati dell'AIRT (commissione italiana registro tumori) relativi al periodo 1998-2002, in Italia sono stati diagnosticati in media ogni anno 5,2 casi di tumore della tiroide ogni 100.000 uomini e 15,5 ogni 100.000 donne e si è registrato nel corso degli anni un incremento significativo³¹. Tale aumento di incidenza sembra essere .non del tutto dipendente da metodiche diagnostiche ad alta risoluzione ³².

1.4 .2 Varianti istologiche

Più del 95% dei carcinomi tiroidei prende origine dalle cellule follicolari della tiroide, mentre una minoranza (~3%) prende origine dalle cellule C-parafollicolari, costituendo i cosiddetti carcinomi midollari della tiroide. I carcinomi derivanti dall'epitelio follicolare comprendono un eterogeneo gruppo di neoplasie con caratteristiche cliniche e istopatologiche diverse.

In base alle caratteristiche dell'epitelio da cui originano, essi vengono divisi in tre gruppi³³:

- ben differenziati papilliferi (PTC) e follicolari (FTC);

- scarsamente differenziati;
- indifferenziati (anaplastico)

I carcinomi ben differenziati rappresentano circa l'85-90% di tutti i carcinomi tiroidei e, spesso, hanno una evoluzione clinica asintomatica ed una eccellente prognosi. Nonostante la maggior parte dei carcinomi papillari e dei carcinomi follicolari della tiroide venga clinicamente gestita abbastanza bene (con una sopravvivenza a 5 anni superiore al 90%), una certa frazione di tali tumori si comporta in modo aggressivo.

Il carcinoma papillare della tiroide rappresenta l'80% dei carcinomi differenziati, e le varianti istologiche sono:

- variante classica: 70% dei casi clinicamente diagnosticati, caratterizzata microscopicamente da papille, ciascuna di esse formata da un asse connettivo-vascolare rivestito di cellule, con un nucleo di aspetto tipico.
- variante sclerosante: è una variante rare e si osserva essenzialmente nei bambini e nei giovani adulti . Si presenta come un ingrandimento globale della tiroide, dove i due lobi sono costituiti da un tessuto tumorale duro. Microscopicamente, questa neoplasia si caratterizza per la sua multifocalità.
- variante a cellule alte o cilindriche: si tratta di neoplasie spesso voluminose che invadono i tessuti peri-tiroidei. È tipica dei soggetti anziani.
- varietà follicolare: con caratteristiche nucleari tipiche del carcinoma papillare, ma con architettura follicolare. Comportamento clinico analogo

al carcinoma papillare con possibilità di metastasi linfonodali.

Il carcinoma follicolare rappresenta il 20% dei carcinomi differenziati della tiroide e le sue varianti sono:

- variante classica: si presenta abitualmente come un nodulo tiroideo unico, più o meno capsulato. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in funzione del grado di invasione dei vasi e della capsula, distingue due forme: la forma minimamente invasiva e la forma ampiamente invasiva;
- variante a cellule chiare: raro. Le cellule sono chiare a causa della presenza di vescicole citoplasmatiche o per l'accumulo intra-cellulare di grasso o di glicogeno;
- variante a cellule ossifile o a cellule di Hürthle: le cellule sono di grandi dimensioni, con citoplasma abbondante, granulare (per l'abbondanza di mitocondri) ed eosinofilo, grandi nuclei con nucleolo prominente;
- carcinomi insulari: sono poco differenziati e altamente invasivi.

1.4.3 Sistema di classificazione TNM per il carcinoma differenziato della tiroide

L'Unione Internazionale Contro il Cancro (UICC) e l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) hanno adottato ufficialmente la stadiazione del carcinoma tiroideo basata sul sistema TNM³⁴, in analogia con quanto consigliato per le neoplasie di altri organi ed apparati.

La stadiazione TNM si basa su tre componenti: dimensioni ed estensione del tumore primitivo (T), presenza o assenza di metastasi a carico dei linfonodi regionali (N), e presenza o assenza di metastasi a distanza (M). Queste categorie sono ulteriormente suddivise con criterio numerico, individuando la progressiva estensione ed aggressività del tumore.

Nell'obiettivo di raggiungere una stratificazione del rischio più accurata, sono stati elaborati numerosi altri schemi di stadiazione (EORTC, AGES, AMES, MACIS, MSKCC, NTCTCS), basati su fattori prognostici indipendenti identificati, mediante analisi multivariata, in studi retrospettivi. Benchè ciascuno di questi schemi consenta l'accurata identificazione della maggioranza (70-85%) dei pazienti a basso rischio di mortalità, essi non si sono dimostrati superiori al sistema TNM nell'individuare la classe di rischio in cui inserire i singoli pazienti. Pertanto, tutti i pazienti con tumori della tiroide devono essere stadiati sul piano clinico e anatomico-patologico con il sistema TNM (tabella 3).

Tx	Tumore primitivo non valutabile
T0	Mancata evidenza di tumore primitivo
T1	Tumore con diametro massimo ≤ 2 cm, limitato alla tiroide
T2	Tumore con diametro massimo > 2 cm, ma < 4 cm, limitato alla tiroide
T3	Tumore con diametro massimo > 4 cm, limitato alla tiroide
	Tumore di qualsiasi diametro con minima estensione extratiroidea (tessuti molli peritiroidei o muscolo sternocleidomastoideo)
T4a	Tumore di qualsiasi diametro con estensione oltre la capsula tiroidea ed invasione di tessuti molli sottocutanei, laringe, trachea, esofago o nervo laringeo ricorrente
T4b	Tumore che invade la fascia prevertebrale o ingloba l'arteria carotide o i vasi mediastinici

Tabella 3: Stadiazione TNM

Sulla base del sistema TNM è possibile definire 4 stadi con crescente

aumento del rischio di morte legato al tumore. In uno studio su 700 pazienti la stima della mortalità legata specificamente al tumore tiroideo dopo 11 anni è stata dell'1,7% di coloro che erano stati classificati in stadio I di malattia, del 15,8% in

Stadio	età < 45 anni			età ≥ 45 anni		
	T	N	M	T	N	M
I	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M0	T1	N0	M0
II	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	T2	N0	M0
III				T3	N0	M0
				T1 – T3	N1a	M0
IVA				T4a	N0	M0
				T4a	N1a	M0
				T1 – T4a	N1b	M0
IVB				T4b	Qualsiasi N	M0
IVC				Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Tabella 4: Stadiazione prognostica

stadio II, del 30% in stadio III e del 60,9% in stadio IV³⁵ (tabella 4).

Il carcinoma indifferenziato o anaplastico, viceversa, sin dal suo esordio si presenta sempre come una forma altamente aggressiva con una prognosi infausta. La sopravvivenza a 5 anni dalla sua diagnosi è inferiore al 10%.

I carcinomi anaplastici della tiroide sono neoplasie indifferenziate dell'epitelio follicolare tiroideo. In netto contrasto con le forme differenziate, i carcinomi anaplastici sono molto aggressivi, con una mortalità prossima al 100%. Si accresce rapidamente, con invasione delle strutture iuxtatiroidiche quali l'esofago e la trachea, comportando disfagia e dispnea. Può presentare quadri istologici diversi e variegati, nei quali o non è più riconoscibile una componente epiteliomorfa o sono presenti aree di differenziazione epiteliale talvolta con componente squamoide. Questo istotipo ha un'evoluzione rapida con prognosi

infausta e coinvolgimento massivo delle strutture adiacenti, e con metastasi linfonodali ed ematogene. Infatti, al momento della diagnosi la neoplasia ha già oltrepassato la capsula tiroidea e invaso i tessuti circostanti.

1.5 Gestione clinica dei noduli tiroidei

1.5.1 Sorveglianza o l-tiroxina?

Secondo le linee-guida AACE/AME/ETA 2010⁷ ed ATA¹⁰, i noduli tiroidei benigni possono essere controllati con la semplice sorveglianza clinica, attraverso l'ecografia e gli esami laboratoristici di funzionalità tiroidea.

La terapia soppressiva con L-tiroxina sembra determinare una riduzione superiore al 50% del volume nodulare solo in una piccola percentuale di pazienti, in particolare in quelli che presentano noduli recenti, dotati di abbondante colloide e di piccole dimensioni. A favore della terapia soppressiva a lungo termine con L-T4 c'è però la prevenzione dell'accrescimento del nodulo e della ghiandola tiroidea stessa, ma tale crescita si ripresenta al cessare della terapia, determinando la necessità di una terapia a lungo termine. Il razionale della terapia soppressiva si basa sull'evidenza che il TSH, fattore di crescita per il tessuto tiroideo, è inibito dall'assunzione degli ormoni tiroidei, bloccando con tale meccanismo la crescita e la stimolazione diretta e indiretta dei tireociti.

D'altronde, la crescita dei tireociti è promossa anche da altri fattori, quali l'IGF³⁶, l'insulina e l'EGF³⁷ e, inoltre, non sono stati ancora definiti in modo chiaro i valori della soppressione di TSH da somministrare per ottenere i benefici prefissati. La terapia soppressiva con L-Tiroxina corrisponde alla dose di L-T4 sufficiente a sopprimere la secrezione ipofisaria di TSH fino a concentrazioni inferiori al limite di riferimento. Esistono delle linee-guida internazionali per l'applicazione del protocollo terapeutico di soppressione del TSH a lungo

termine³⁸ nate dall'evidenza che tale terapia si associa ad un decremento della densità minerale ossea nelle donne in fase post-menopausale (senza però l'aumento di fratture ossee) e un incremento, negli anziani, di 3 volte il rischio di fibrillazione atriale³⁹.

Pertanto, la terapia con L-T4 a scopo soppressivo è consigliata in pazienti giovani, che vivono in aree a carenza iodica, con noduli di piccole dimensioni e senza evidenza di autonomia funzionale. Andrebbe, invece, evitata in donne in età post-menopausale, nei soggetti di sesso maschile oltre i 60 anni, e nei pazienti con osteoporosi o con storia di patologie cardiovascolari (Grado di evidenza B, tabella 5).

<p>7.6.2.2. Levothyroxine Therapy for Benign Nodules</p> <ul style="list-style-type: none">• Routine levothyroxine therapy is not recommended (Grade B; BEL 1)• Levothyroxine therapy or iodine supplementation may be considered in young patients with small nodular goiter and no evidence of functional autonomy (Grade B; BEL 1)• Levothyroxine therapy is not recommended for preventing recurrence after lobectomy if TSH remains normal (Grade B; BEL 1)

Tabella 5 – Linee-guida AACE/AME/ETA sull'utilizzo di L-tiroxina

1.6 Cenni alle altre procedure terapeutiche

1.6.1 Terapia con radioiodio (RAI)

La terapia con radioiodio è comunemente usata in caso di ipertiroidismo manifesto o subclinico, correlato a Morbo di Graves-Basedow, o in presenza di

noduli tiroidei funzionalmente autonomi, sfruttando l'ipercaptazione dello iodio da parte dei tireociti con aumentata funzionalità. Questa tecnica terapeutica si è dimostrata efficace nel ridurre le dimensioni della ghiandola e per questo è anche utilizzata nel trattamento di noduli tiroidei non autonomi. Le attività usualmente utilizzate (5-30 mCi, 185-1.110 MBq). La maggior parte dei noduli tiroidei singoli e tossici può essere trattata con successo con una singola dose di radioiodio⁷.

1.6.2 Iniezione percutanea di etanolo (PEI)

Il trattamento con PEI si effettua mediante iniezioni di etanolo al 95%, che produce una riduzione del volume nodulare dovuta a necrosi coagulativa e trombosi dei piccoli vasi intranodulari. Tale metodica deve essere praticata da personale esperto, spesso con multiple sessioni, e non raramente determina effetti collaterali (i più frequenti sono dolore localizzato, dovuto alla fuoriuscita di etanolo dalla sede di iniezione; più raramente, tireotossicosi transitoria e lesione del nervo ricorrente). Inoltre, non raramente si verificano recidive di noduli cistici, che devono essere sottoposti ad ablazione chirurgica⁷.

1.6.3 Ablazione eco-guidata percutanea mediante laser (PLA)

Tale procedura terapeutica è utilizzata da anni come terapia palliativa nei tumori in stadio avanzato ove non sia possibile eseguire interventi chirurgici radicali. A partire dal 2000, è stata proposta una sua utilizzazione anche nel trattamento dei noduli tiroidei (funzionanti o meno) che provochino compressione ai tessuti adiacenti o problemi estetici. Anche se il PLA è un trattamento rapido, della durata di circa 30 minuti, attualmente i limiti maggiori sono la mancanza di studi prospettici a lungo termine e l'impossibilità a definire con precisione i confini del danno tissutale laser-indotto. La zona osservata ecograficamente, infatti, correla

scarsamente con l'area di necrosi effettiva. Una stima accurata della riduzione volumetrica del nodulo può essere effettuata già alcune ore dopo la procedura, con decremento pari al 50-70% del volume nodulare dopo 1-3 sessioni di PLA⁷.

1.6.4 Chirurgia e ablazione post-chirurgica del residuo tiroideo con iodio radioattivo

I noduli tiroidei benigni trattati con asportazione chirurgica sono una percentuale minima rispetto alla totalità. Le indicazioni riguardano principalmente:

- le dimensioni del nodulo stesso (> 4 cm);
- gozzo immerso nel giugulo o nel mediastino;
- noduli con rapida crescita volumetrica;
- sintomi o segni di compressione causati dall'effetto massa (disfagia, dispnea, compressione tracheale etc.).

Invece, una chirurgia con asportazione completa e radicale del carcinoma maligno diagnosticato è uno dei fattori prognostici più importanti nel ridurre non solo il rischio di recidiva e di progressione, ma anche quello di mortalità legata alla malattia stessa⁴⁰. È ormai un concetto condiviso che, in caso di presenza di metastasi linfonodali accertate, l'intervento chirurgico debba essere esteso alle sedi coinvolte. In molti centri, la tiroidectomia totale è seguita dall'ablazione del tessuto tiroideo residuo mediante ¹³¹I-ioduro, che emette essenzialmente radiazioni β (90%) ma anche radiazioni γ (10%). L'ablazione post-chirurgica si basa sulla capacità dei tireociti di captare e organificare lo iodio radioattivo per la sintesi degli ormoni. Il trattamento ablativo del residuo tiroideo con radioiodio viene generalmente effettuato utilizzando attività fisse o stabilite in maniera empirica, mentre in caso di terapia delle recidive loco-regionali o a distanza, la scelta dell'attività da somministrare avviene tra attività fisse e attività

individualizzate su base dosimetrica. Le attività fisse utilizzate nel trattamento ablativo variano generalmente tra 1.1 GBq (30 mCi) e 5.5 GBq (150 mCi): la scelta tiene conto non solo delle abitudini dei singoli Centri, ma anche delle caratteristiche cliniche e prognostiche della malattia, delle dimensioni del residuo e del grado di carenza iodica presente nel Paese in cui si opera. La somministrazione della terapia con ¹³¹I-ioduro dopo tiroidectomia totale permette infatti di distruggere (ablare) il tessuto tiroideo residuo; questo aumenta la specificità e la sensibilità delle indagini diagnostiche e del successivo follow-up mediante scintigrafia corporea totale con ¹³¹I-ioduro (¹³¹I-WBS) e test della Tg dopo somministrazione di rhTSH (Thyrogen). Infatti, elevati livelli ematici di TSH (>30-50 µUI/mL) rappresentano un requisito indispensabile all'esecuzione della scintigrafia con radioiodio. Questi vengono classicamente ottenuti attraverso l'induzione di uno stato di ipotiroidismo iatrogeno (interruzione della terapia sostitutiva con ormoni tiroidei o non adozione della stessa dopo intervento di tiroidectomia) oppure, più recentemente, attraverso la somministrazione di TSH esogeno, 0,9 mg di TSH ricombinante umano (rhTSH) (Thyrogen®) per via intramuscolare per due giorni consecutivi.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Scopo della presente tesi è stato quello di valutare retrospettivamente l'incidenza di malignità nella patologia nodulare tiroidea a citologia indeterminata, in una serie di pazienti giunti alla osservazione presso il Centro Regionale di Medicina Nucleare dell'Università di Pisa.

Successivamente, è stato valutato nella stessa casistica il ruolo della medicina nucleare nella gestione clinica del paziente con patologia maligna della tiroide.

3. MATERIALI E METODI

Nel nostro studio abbiamo analizzato retrospettivamente 3927 procedure di FNA effettuate presso il Centro Regionale di Medicina Nucleare dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa in un periodo compreso fra Gennaio 2007 e Dicembre 2012.

L'esame citologico, ottenuto mediante agoaspirato ecoguidato, è stato effettuato in accordo con le linee guida internazionali e i reperti citologici riscontrati sono stati analizzati secondo la nuova classificazione proposta dal SIAPEC-IAP Italian Consensus Working Group.

Sono stati individuati 309 noduli con citologia indeterminata (TIR 3), in 289 pazienti, di cui 223 femmine e 66 maschi con età media di 52 ± 15 anni (range 13-89 anni), con diametro medio di $1,9 \pm 1$ cm (range 0,5-6,8 cm). Tutti i pazienti sono stati sottoposti al dosaggio degli esami di funzionalità tiroidea che ha escluso la presenza di uno stato di ipertiroidismo franco o subclinico (con conseguente esclusione nella nostra casistica di pazienti con adenoma tossico o in fase pretossica).

Fra i 289 pazienti con citologia indeterminata, 125 pazienti (132 noduli) sono stati sottoposti a tiroidectomia totale o subtotale, mentre 164 pazienti (177 noduli) sono stati seguiti con un follow-up clinico-strumentale medio di 18 ± 6 mesi, fino a Dicembre 2012.

A partire dal 2011, su 84 pazienti a citologica indeterminata è stata, inoltre, effettuata l'analisi molecolare per la ricerca della mutazione BRAF (marker molecolare prognostico per il PTC) su preparati citologici ottenuti da agoaspirato tiroideo.

I referti istologici dei pazienti trattati con terapia chirurgica sono stati analizzati e confrontati con i reperti citologici ed abbiamo così calcolato l'incidenza di neoplasia maligna su tutti i noduli citologicamente risultati indeterminati, sospetti o indicativi di neoplasia maligna. Nei pazienti che presentavano plurinodularità tiroidee, uni- o poli-lobari, è stata inoltre analizzata la corrispondenza fra la nodulazione sottoposta ad esame citologico e il riscontro istologico di malignità. È stata pertanto analizzata anche la frequenza dei cosiddetti "incidentalomi", ovvero quelle neoplasie riscontrate nel referto istologico ma che non corrispondevano alla nodulazione sottoposta ad FNA, e considerate pertanto neoplasie "incidentali".

Un gruppo di 125 pazienti, dopo essere stati trattati chirurgicamente, sono stati sottoposti a follow-up clinico-strumentale presso il Centro Regionale di Medicina Nucleare dell'Università di Pisa.

Dei pazienti in cui è stata riscontrata una neoplasia maligna tiroidea differenziata, 50 sono stati sottoposti a terapia medico-nucleare con ¹³¹I-ioduro per l'ablazione del tessuto tiroideo residuo e successivo follow-up, in accordo con le linee guida della AIMN-SIE relative alla gestione del carcinoma differenziato della tiroide (determinazione periodica di TSH, FT4, FT3, AbTg, Tg, ecografia del collo, ¹³¹I-WBS e test Tg dopo stimolo con Thyrogen).

4. RISULTATI

Nella nostra casistica costituita da 3927 procedure FNA, appartenenti a 2350 pazienti, come riassunto nella tabella 6, sono stati individuati 865 noduli TIR 1 (22%), 2596 TIR 2 (66%), 309 TIR 3 (8%), 98 TIR 4 (2,5%) e 59 TIR 5 (1,5%).

TIR	2007 (250 pts)	2008 (343 pts)	2009 (304pts)	2010 (356 pts)	2011 (562 pts)	2012 (449 pts)	TOT
TIR 1	83	154	133	131	175	189	865
TIR 2	247	360	479	446	523	541	2596
TIR 3	30	48	66	44	53	68	309
TIR 4	9	11	20	21	12	25	98
TIR 5	6	11	13	8	14	7	59
TOT	375	584	711	650	777	830	3927

Tabella 6: numero di agoaspirati divisi per anno e classe citologica

In percentuale (tabella 7)

TIR 1	865	22,0%
TIR 2	2596	66,0%
TIR 3	309	8,0%
TIR 4	98	2,5%
TIR 5	59	1,5%

Tabella 7: agoaspirati per ogni classe citologica

4.1 Dimensioni

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative relativamente alle dimensioni (diametro massimo indicato nel referto istologico) dei noduli tiroidei appartenenti ai gruppi TIR 3, TIR 4 e TIR 5 ($1,9 \pm 1$ cm) .

4.2 Analisi molecolare (B-RAF)

A partire dal 2011, 84 pazienti si sono sottoposti all'analisi molecolare per la ricerca della mutazione BRAF (V600E), e l'indagine eseguita su materiale citologico ottenuto da agoaspirato tiroideo è risultata positiva su 2 di questi pazienti (2,3%); 82 casi invece sono risultati negativi per la mutazione BRAF, cioè la struttura dell'esone 15 non presentava alterazioni (wild type).

Esaminando più in dettaglio la correlazione tra la stadiazione TNM e i risultati del BRAF, si è visto che solo in un caso la mutazione BRAF positiva era tendenzialmente più aggressiva e ad alto rischio (high risk) per l'invasione extracapsulare, cioè solo un paziente dei 2 casi con mutazione BRAF, è risultato pT3, quindi con invasione extracapsulare ed interessamento dei tessuti molli peritiroidei.

4.3 Trattamento chirurgico e follow-up

Tra i pazienti con citologia indeterminata, 125 pazienti (circa il 43%) sono stati sottoposti ad intervento di tiroidectomia totale o sub-totale, mentre 164 (circa il 57%) sono stati seguiti con follow-up clinico strumentale fino a Dicembre 2012 (figura 1).

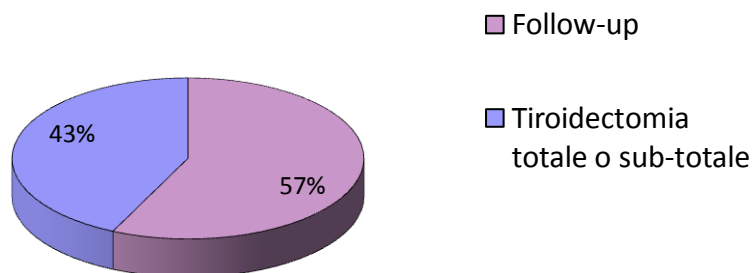


Figura 1: percentuale di pazienti a citologia indeterminata sottoposti a terapia chirurgica o a follow-up

I fattori che hanno indotto a una scelta chirurgica sono stati: l'età del paziente (inferiore ai 70 anni), i caratteri ecografici,, l'aumento di volume del nodulo, la coesistenza di patologia nodulare, familiarità per tumore tiroideo o altra neoplasia, il diametro del nodulo (superiore a 1 cm) e, infine, lo stato emotivo del paziente.

Nei 125 pazienti sottoposti a terapia chirurgica, abbiamo riscontrato una frequenza di malignità del 40% (corrispondente a 51 pazienti), mentre il 60% del nostro campione (74 pazienti) era affetta da patologia benigna (figura 2).

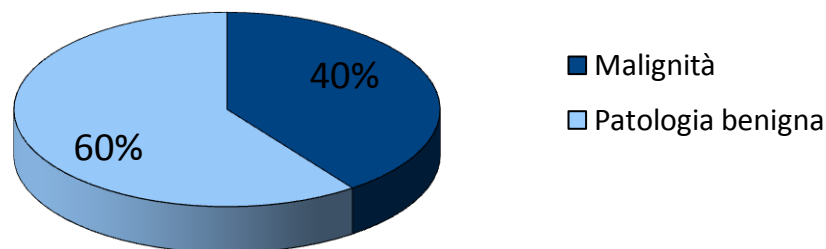


Figura 2: diagnosi istologica post-operatoria

Dei 51 pazienti con diagnosi istologica di malignità, 38 erano di sesso femminile (circa il 75%), mentre solo 13 erano maschi (15%), confermando la netta prevalenza del sesso femminile nella patologia nodulare tiroidea, sia benigna che maligna. L'età media dei pazienti con esame istologico maligno era di 47 ± 17 anni, range 13-82, mentre quella del gruppo in follow-up era di 51 ± 14 , range 13-84.

Considerando il nuovo e recente Consensus Italiano per la classificazione citologica dei noduli tiroidei, possiamo ulteriormente suddividere la categoria a citologia indeterminata (composta da noduli ad architettura microfollicolare, noduli a cellule ossifile e preparati citologici con scarso materiale non diagnostico che devono essere sottoposti a ulteriori accertamenti per sospetto di malignità) in TIR 3 con assenza di atipie cellulari (TIR 3a) e in TIR 3 con evidenza di atipie cellulari (TIR 3b). Nella nostra casistica i TIR 3 microfollicolari con assenza di atipie sottoposti a tiroidectomia erano 89, di cui 32 maligni all'istologia (36%). I TIR 3 microfollicolari con atipie andati incontro a trattamento chirurgico sono stati 18, di cui 12 risultati maligni all'esame istologico (circa il 67%). Globalmente, la malignità dei noduli ad architettura microfollicolare, sia in presenza, sia in assenza di atipie cellulari, si attesta intorno a un valore medio del 40%.

Inoltre, tra 125 pazienti a citologia indeterminata sottoposti a terapia chirurgica, in 13 casi (10%) abbiamo riscontrato la coesistenza di un focolaio neoplastico "incidentale", in tutti i casi di dimensioni inferiori al centimetro (diametro massimo 0,6 cm).

4.4 Varianti istologiche

Fra i pazienti con esame istologico positivo per carcinoma della tiroide, abbiamo riscontrato 40 carcinomi papillari (78%), 10 carcinomi follicolari (20%) e 1 solo caso di carcinoma midollare (2%). Tra i carcinomi papillari l'esame istologico ha evidenziato 19 casi con variante follicolare (47,5%), 16 casi con variante classica (40%), 3 casi con variante a cellule alte (7,5%), 1 caso con variante follicolare solida (2,5%) e 1 con variante trabecolare (2,5%). Dall'esame istologico dei 10 casi di carcinoma follicolare, abbiamo riscontrato 5 pazienti con la variante classica (50%), 4 carcinomi con variante a cellule ossifile (40%) e 1 caso con variante oncocitica (10%).

4.5 Stadiazione

Per quanto riguarda la stadiazione TNM, nella nostra casistica i pT1 sono risultati 35 (70%), di cui 20 pT1a e 15 pT1b. Otto carcinomi pT1a erano multifocali (di cui 5 bilaterali), mentre nei pT1b la multifocalità è stata riscontrata in 5 casi (di cui 2 carcinomi bilaterali). Abbiamo riscontrato 8 pT2 (15%), di cui 2 multifocali (e 1 di essi bilaterale), mentre i pT3 sono stati 8 (15%), di cui 2 multifocali (entrambi bilaterali).

Dei 51 pazienti, in 2 è stato effettuato lo svuotamento del compartimento centrale e solo 1 di essi presentava alla diagnosi un interessamento linfonodale metastatico (N1a). In particolare, l'unico caso N1 era un uomo di 38 anni, con diagnosi istologica di carcinoma papillare variante follicolare di 2,4 cm. Nessun paziente aveva interessamento del compartimento laterale linfonodale. Nessun

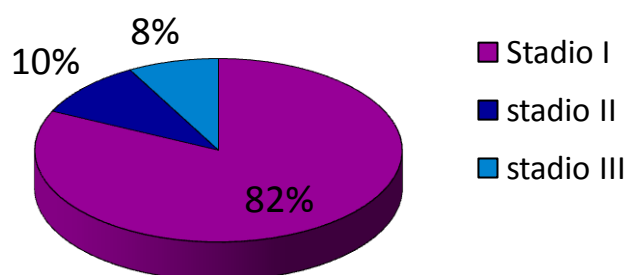
paziente presentava metastasi a distanza (tabella 8).

TNM	pT1a (20pts)	pT1b (15pts)	pT2 (8pts)	pT3 (8 pts)	pT4 (0 pts)
Nx	20	15	8	6	0
N0	0	0	0	1	0
N1a	0	0	0	1	0
N1b	0	0	0	0	0
M0	0	0	0	0	0
M1	0	0	0	0	0

Tabella 8: TNM nei pazienti oggetto di studio

In definitiva, 42 pazienti (82%) sono stati identificati allo stadio I, 4 pazienti (8%) allo stadio II, e 5 pazienti allo stadio III (10%). Nella nostra casistica non abbiamo riscontrato pazienti appartenenti allo stadio IV (figura 3).

Figura 3: percentuale dei pazienti appartenenti ai vari stadi TNM



4.6 Trattamento radio-metabolico post-chirurgico

Tutti i pazienti con carcinoma tiroideo, tranne 1 di sesso femminile affetto da carcinoma midollare, sono stati sottoposti alla terapia radiometabolica con ^{131}I -ioduro. In tutti i 50 pazienti con carcinoma differenziato della tiroide è stato effettuato un singolo trattamento radiometabolico.

Il range di attività somministrata era compreso tra 30 e 130 mCi. Infatti, 23 pazienti sono stati trattati con una attività di 100 mCi, 18 hanno assunto 80 mCi, 3 casi hanno ricevuto un'attività di 30 mCi, 4 pazienti sono stati trattati con 50 mCi e 2 con 130 mCi (il paziente con interessamento metastatico e una paziente con carcinoma papillare differenziato del lobo destro della tiroide, variante follicolare di 4,5 cm di diametro). Nessuno dei pazienti è stato pluritrattato.

4.7 Efficacia del trattamento

In tutti i 50 pazienti trattati con ^{131}I -ioduro è stata raggiunta un'ablazione del residuo tiroideo con un singolo trattamento e con un'attività variabile da 30 a 130 mCi, come dimostrato a distanza di 8-10 mesi mediante ^{131}I -WBS, test Tg dopo stimolo con rTSH, ed ecografia del collo.

4.8 Follow-up

Ventisei pazienti con istologia maligna, trattati chirurgicamente e sottoposti a terapia radiometabolica, hanno seguito il follow-up presso il Centro Regionale di Medicina Nucleare dell'Ospedale di Pisa, condotto fino a dicembre 2012. Tutti hanno mostrato remissione sia clinica che biochimica di malattia, pertanto con tassi di recidiva e di mortalità uguali a zero nella nostra casistica.

5. DISCUSSIONE

La patologia nodulare tiroidea è molto frequente nella popolazione generale con una prevalenza di noduli palpabili che si attesta intorno al 4%⁶. L'utilizzo ormai routinario dell'ecografia con sonde ad alta frequenza consente di evidenziare noduli anche di 3 mm soltanto di diametro massimo, facendo aumentare significativamente tale percentuale, con un valore superiore al 50% di presenza di noduli tiroidei non palpabili in soggetti asintomatici (stima confermata da rilievi autoptici)⁷. La diagnostica quanto più accurata della natura dei noduli risulta un elemento indispensabile per la corretta impostazione della strategia terapeutica. Pertanto, di fondamentale importanza nella patologia nodulare tiroidea riveste la distinzione fra noduli benigni e noduli maligni resa possibile dalla citologia agoaspirativa mediante ago sottile.

Purtroppo, come per altri settori della diagnostica, anche per la FNA esistono importanti limitazioni, in particolare legate alla presenza di una non trascurabile percentuale di risultati citologici indeterminati, nei quali è impossibile porre una diagnosi certa di malignità.

Se prendiamo in considerazione la dimensione del nodulo, non esistono in letteratura evidenze del fatto che il diametro influisca sulla classe citologica o che sia un fattore predittivo di maggiore potenzialità maligna; questa osservazione è stata confermata anche nel nostro studio in cui non si sono riscontrate significative differenze di dimensioni dei noduli appartenenti alle varie classi FNA. Secondo un recente studio di Kamran et al.⁴¹, condotto su 7348 procedure FNA in un periodo compreso tra il 1995 e il 2009 è, invece, la crescita volumetrica nodulare un fattore predittivo di malignità. Stessa conclusione cui giunse uno studio retrospettivo del 1992 di Kuma et al.⁴².

Per quanto concerne la mutazione oncogenica BRAF, è, secondo numerosi studi (tra cui la meta-analisi condotta nel 2005 da Xing e colleghi⁴³), l'evento genetico prevalente nel carcinoma papillare, presente mediamente nel 44% dei casi, con una variabilità dal 28% all'83% nei diversi studi. Questo studio

multicentrico ha messo in evidenza che la mutazione potrebbe rappresentare un nuovo fattore prognostico indipendente, in grado di identificare i carcinomi papillari a maggior rischio di recidiva e perdita della capacità di concentrare lo ¹³¹I-ioduro. In particolare, tale studio metteva in evidenza che il 23% dei carcinomi papillari BRAF positivi perdevano la capacità di concentrare lo iodio nella successiva recidiva. In questo stesso studio la ricerca di mutazioni BRAF ha incrementato la sensibilità della sola citologia dall'84% all'88%. Lo studio condotto da Xing, confermato più recentemente da Lupi et al.⁴⁴, ha evidenziato come la presenza di mutazione si associ a più frequente invasione extratiroidea, a metastasi linfonodali e ad uno stadio più avanzato di malattia.

Inoltre, per quanto concerne la correlazione tra BRAF e citologia indeterminata, secondo lo studio di Marchetti et al.³⁰, l'analisi molecolare produce un aumento del 20% nella sensibilità della sola citologia, riducendo il numero di agoaspirati indeterminati. Nella nostra casistica abbiamo riscontrato due soli casi di pazienti BRAF positivi e solo uno con uno stadio più avanzato di malattia (pT3).

Nella maggior parte dei lavori presenti in letteratura (Rago et al.⁴⁵, Mihai et al.⁴⁶), la prevalenza dei carcinomi tiroidei insorti su noduli a citologia indeterminata si attesta tra il 24-30%. In particolare, la recente valutazione retrospettiva di Rago e colleghi su 1520 pazienti con TIR 3 ha mostrato una prevalenza di malignità del 24,4%. Nella nostra casistica la frequenza di malignità insorta su noduli TIR 3 è lievemente più alta, del 40%. Il lieve incremento del valore percentuale di malignità della nostra casistica potrebbe essere giustificato dal fatto che una buona parte dei nostri pazienti è andata incontro a follow-up, procrastinando l'intervento chirurgico qualora comparissero ulteriori indici di malignità, come ad esempio un incremento dimensionale. Esiste comunque uno studio recente del 2012 condotto alla Mayo Clinic⁴⁷, basato sull'analisi retrospettiva di 1945 FNA, che ha mostrato all'istologia una prevalenza di malignità del 39,4%, più vicino alla nostra casistica.

Inoltre, nella nostra casistica abbiamo rilevato che le varianti istologiche provenienti da pazienti con citologia indeterminata senza atipie (TIR 3a), sono a

basso rischio di malignità (low risk), in una percentuale di pazienti superiore rispetto alle varianti istologiche corrispondenti a citologia indeterminata con atipie, TIR 3b, osservazione che conferma precedenti dati della letteratura⁴⁸.

Lo studio di Rago et al.⁴⁴ ha inoltre messo in evidenza la buona prognosi di questi pazienti a citologia indeterminata e istologia maligna, evidenza che emerge anche dal nostro studio.

In letteratura l'incidenza dei carcinomi incidentali si attesta intorno al 13%.⁴⁹ Nella nostra casistica l'incidenza degli incidentalomi su pazienti TIR 3 sottoposti a tiroidectomia è risultata del 10%. Non sembra esserci evidenza in letteratura di studi che analizzino la frequenza del carcinoma occulto coesistente in un gruppo selezionato di pazienti con citologia indeterminata.

Per quanto riguarda la terapia ablativa post-chirurgica con ¹³¹I-ioduro, esistono numerosi studi retrospettivi in letteratura che sostengono l'utilità clinica dello iodio radioattivo come terapia adiuvante. Tra questi lo studio di Mazzaferri e colleghi⁵⁰ mostra una significativa riduzione dei tassi di recidiva di malattia dopo terapia ablativa, e di mortalità causa-specifica. A lungo si è dibattuto sull'attività di radioiodio da utilizzare e un recente studio prospettico randomizzato di Schlumberger⁵¹ ha evidenziato la stessa efficacia ablativa utilizzando sia una bassa, che un'alta attività di ¹³¹I (30 mCi e 100 mCi). Anche se vi è una tendenza a tassi maggiori di ablazione con attività maggiori di radioiodio, vi sono dati che suggeriscono che attività di 30 mCi sono efficaci nell'ablazione del residuo con preparazione con rhTSH. Nel nostro studio i 50 pazienti sottoposti a trattamento radiometabolico post-chirurgico hanno presentato tutti una remissione sia clinico-strumentale, sia biochimica della malattia, confermando i dati presenti in letteratura.

Lo studio di Rago et al.⁴⁵, già citato, ha dimostrato che i pazienti con citologia indeterminata e istologia maligna presentano dopo la tiroidectomia e la terapia ablativa con radioiodio un outcome favorevole, evidenza dimostrata anche dal nostro studio. In particolare, dei 371 pazienti sottoposti a tiroidectomia e ablazione del residuo con ¹³¹I-ioduro 342 (92%) erano liberi da malattia già dopo

un singolo trattamento, mentre per 29 pazienti (8%) è stato necessario un ulteriore trattamento a causa di malattia persistente.

Nel nostro studio abbiamo dimostrato l'efficacia in termini di ablazione del residuo e di remissione clinica di malattia con un solo trattamento nella totalità dei pazienti. I nostri dati concordano con la prognosi favorevole nei pazienti affetti da carcinoma tiroideo evidenziata dalla letteratura, come sottolineato anche dalla meta-analisi di Roti et al.⁵² condotta su circa diecimila pazienti, che riporta una prevalenza di recidiva loco-regionale variabile dallo 0.3% al 37% (con una media del 2.4%).

6. CONCLUSIONI

In conclusione, i risultati ottenuti dalla presente tesi suggeriscono che l'incidenza di malignità insorta su noduli a citologia indeterminata è del 40%, valore leggermente superiore a quello riportato in letteratura; tale fattore sembra essere legato ad un atteggiamento più attendistico e quindi ad un follow-up più prolungato, facendo optare per la scelta chirurgica qualora comparisse un ulteriore indice prognostico di malignità, quale l'aumento volumetrico (evidenza confermata dalla letteratura).

Si conferma, inoltre, il ruolo decisivo della medicina nucleare nel ridurre il rischio di recidiva e/o persistenza di malattia, e la mortalità causa-specifica. In particolare, sembra possibile proporre il trattamento ablativo con 30 mCi di ¹³¹I-ioduro alla maggior parte dei pazienti, che sono comunque a basso rischio, ottenendo un outcome sovrapponibile a quello ottenuto con alte dosi di radioiodio, e con notevoli vantaggi in termini di qualità di vita.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Sadler Thomas W. Embriologia Medica di Langman 4.a ed. Milano: Elsevier Health Sciences Italy; 2006.
2. Anastasi G. Trattato di anatomia umana. 4.a ed. Milano: Edi. Ermes; 2007.
3. Hall JE. Guyton e Hall, Fisiologia Medica. 11.a ed. Milano: Elsevier Health Sciences Italy; 2012.
4. Mosby, Elsevier. Marieb, E. & Hoehn, K, Human Anatomy & Physiology. 8.a ed. Goodman & Gilman Edition; 2010.
5. Longo DLK, Hauser SL, Jameson LJ, Loscalzo J. Harrison - Principi di medicina interna. 18.a. ed. Ambrosiana; 2011.
6. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *New Engl J Med* 2004; 351: 1764-1771.
7. Gharib H et al. AACE, AME, ETA guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010; 16 (Suppl 1);
8. Filetti S et al. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 384-94.
9. Kim DL, et al. High prevalence of carcinoma in ultrasonography-guided fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Endocr J* 2008; 55:135-142 .
10. Cooper D et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-1214;
11. Frates MC et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3411-7.
12. Papini E et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocr Metab* 2002; 25: 39-43.
13. Rago T, Vitti P. Potential value of elastosonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 455-64.
14. Rago T et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin endocrinol Metab* 2010; 95: 5274-80.
15. Mansi L, et al. Nuclear medicine in diagnosis, staging and follow-up of thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48: 82-95.
16. Lumachi F, et al. Usefulness of ^{99m}Tc-pertechnetate scintigraphy and fine-needle aspiration cytology in patients with solitary thyroid nodules and thyroid cancer. *Anticancer Res.* 2004; 24: 2531-4.
17. Shankar LS, et al. Comparison of ¹²³I scintigraphy at 5 and 24 hours in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2002, 43: 72-8.
18. Al-Nahhas A. Differentiated thyroid carcinoma: the imaging role of ¹⁸F-FDG PET and non-iodine radiopharmaceuticals. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 891-895.
19. Schöder H, Yeung HWD. Positron emission imaging of head and neck cancer,

- including thyroid carcinoma. *Sem Nucl Med* 2004; 34: 180-197.
20. Treglia G, et al. Focal thyroid incidental uptake detected by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Meta-analysis on prevalence and malignancy risk. *Nuklearmedizin* 2013; 52: 130-136.
 21. Grünwald F, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1547-1552.
 22. Frasoldati A, et al. Diagnosis of neck recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 90-96.
 23. Jeong H, et al. Integrated ¹⁸F-FDG-PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clinical Endocrinology* 2006; 65: 402-407;
 24. Volterrani D, Erba PA, Mariani G. *Fondamenti di medicina nucleare-tecniche e applicazioni*. Springer 2010.
 25. Nardi F, et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest*. 2014 May 1 [Epub ahead of print] PMID: 24789536.
 26. Yassa L, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007; 111: 508-516.
 27. Alexander EK. Approach to the patient with a cytologically indeterminate thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4175-82.
 28. Coehen Y, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 625-627.
 29. Davies H et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949- 954.
 30. Marchetti I, et al. A morpho-molecular diagnosis of papillary thyroid carcinoma: BRAF V600E detection as an important tool in preoperative evaluation of fine-needle aspirates. *Thyroid* 2009;19:837-42.
 31. AIRTUM Working Group. Tumore della tiroide. In "I Tumori in Italia - Rapporto 2006: Incidenza, mortalità e stime". *Epidemiol Prev* 2006; 30 (suppl 2): 80-81.
 32. Luc GT Morris et al. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis. *Am J Surg*. 2010 ; 200: 454-461.
 33. Robbins e Cotran. *Le basi patologiche delle malattie. Patologia generale* 8.a ed: Elsevier, 2010.
 34. UICC 2010, *Classification of malignant tumors* 7a. ed. Editors: L.H. Sobin, Ch. Wittekind 2010.
 35. Loh KC, et al. Pathological tumor-node metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3553-3562.
 36. Biondi B, et al. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005; 1: 32-40.
 37. Kimura T et al. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. *Endocr Rev* 2001; 22: 631-56.

38. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 386-394.
39. Sawin CT et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-52.
40. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428.
41. Karam SC, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:564-70.
42. Kuma K et al. Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg* 1992; 16: 583-7; discussion 587-8.
43. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 245-62;
44. Lupi C, et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathologic outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4085-4090.
45. Rago T et al. The large majority of 1520 patients with indeterminate thyroid nodule at cytology have a favorable outcome and a clinical risk score has a high negative predictive value for a more cumbersome cancer disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr 7 [Epub ahead of Print].
46. Mihai R1, et al. One in four patients with follicular thyroid cytology (THY3) has a thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; 19:33-7.
47. Seningen JL, et al. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: an institutional experience of 1,945 cases. *Diagn Cytopathol* 2012; 40 (Suppl 1): E27-32.
48. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306.
49. Amir A, et al. Value of thyroid incidentalomas on positron emission tomographic scans among thyroidectomy patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 40: 391-5.
50. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447.
51. Schlumberger M, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1663-73.
52. Roti E, et al. Thyroid papillary microcarcinoma. A descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 659-673.