

LINEE GUIDA AACE-ACE-AME PER DIAGNOSI E GESTIONE CLINICA DEI NODULI TIROIDEI. AGGIORNAMENTO 2016

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

4. AGOASPIRATO TIROIDEO

4.1. Considerazioni generali

- Per la gestione dei noduli tiroidei, integrare l'informazione clinica, quella ecografica e, quando appropriata, quella citologica (grado A, BEL 2).
- Eseguire sempre la FNA sotto guida ecografica, perché la diagnosi citologica è più attendibile e i risultati non diagnostici sono meno frequenti rispetto alla FNA eseguita con la palpazione (grado A, BEL 2).

4.1.1. Richiesta per il patologo

- ✓ Includere tutte le informazioni cliniche ed ecografiche rilevanti (grado C, BEL 4) e aggiungere la classificazione ecografica del rischio di malignità usando le seguenti 3 categorie: rischio alto, intermedio o basso (grado B, BEL 3).
- ✓ Definire chiaramente sede e tecnica del prelievo, numero di vetrini e/o degli altri campioni biologici inviati (grado B, BEL 3).

4.1.2. Referto citologico

Includere nel referto una breve descrizione dei reperti citologici e, quando possibile, una diagnosi citologica conclusiva (grado A, BEL 2), aggiungendo la classificazione del rischio di malignità basata sul sistema SIAPEC 2014 (grado A, BEL 2).

4.2. Diagnosi citologica

- I risultati della FNA devono in primo luogo essere definiti come diagnostici (soddisfacenti) o non diagnostici (insoddisfacenti) (grado B, BEL 3).
- Come regola generale, il campione è definito diagnostico se sono presenti almeno 6 gruppi di cellule epiteliali tiroidee, costituiti da almeno 10 cellule ben conservate per gruppo (grado B, BEL 3).
- I campioni citologici caratterizzati da marcata atipia sono definiti come sospetti anche in assenza del numero di cellule follicolari usualmente richiesto per l'adeguatezza (grado B, BEL 3).
- Si raccomanda di utilizzare per il referto citologico le 5 classi diagnostiche SIAPEC 2014, suddivise in 2 sottoclassi (TIR 3A e TIR 3B) per la citologia indeterminata (tabella 3) (grado A, BEL 2).

Tabella 3
Consensus Italiana per la Citologia Tiroidea (SIAPEC 2014)

TIR 1	Non diagnostico (inadeguato o insufficiente)
TIR 1c	Cistico non diagnostico
TIR 2	Benigno
TIR 3A	Lesione indeterminata a basso rischio (atipia o lesione follicolare di significato indeterminato)
TIR 3B	Lesione indeterminata ad alto rischio (neoplasia follicolare o lesione sospetta per neoplasia follicolare)
TIR 4	Sospetto per malignità
TIR 5	Maligno



4.3. Limiti della FNA

- I risultati citologici falsamente negativi sono solitamente dovuti a inappropriata selezione del nodulo o a campionamento impreciso della lesione.
- I risultati falsi positivi sono spesso dovuti a campioni con reperti sospetti ma insufficienti per una diagnosi (grado C, BEL 4).
- In caso di reperto citologico indeterminato, richiedere un secondo parere a un patologo esperto in citologia tiroidea, perché questi casi possono essere riclassificati come chiaramente benigni o maligni presso centri ad alto volume (grado C, BEL 3).
- Per ridurre il rischio di falsi negativi, si raccomanda (grado B, BEL 3):
 - l'uso costante della FNA sotto guida/assistenza ecografica;
 - in caso di noduli multipli, scegliere i noduli da campionare in base ai caratteri ecografici;
 - in caso di lesioni cistiche, campionare le aree solide o vascolarizzate e sottoporre a esame citologico anche la componente fluida;
 - ri-esaminare i vetrini con un citopatologo esperto;
 - seguire nel tempo i noduli citologicamente benigni e ripetere la FNA in caso di reperti clinici o ecografici sospetti;
 - nelle lesioni di grandi dimensioni, campionare le aree periferiche, evitando le zone fluide o necrotiche.

4.3.1. Dosaggio dei livelli di Tg, calcitonina o PTH nel liquido di lavaggio della FNA di lesioni tiroidee o linfonodali:

- ✓ è raccomandato quando clinicamente opportuno (conferma di sospetto clinico o ecografico) (grado A, BEL 2);
- ✓ ogni centro deve stabilire i propri limiti di riferimento per tali determinazioni (grado B, BEL 3).

4.4. Core Needle Biopsy (CNB)

- Nei noduli tiroidei solidi con citologia ripetutamente inadeguata (TIR 1), prendere in considerazione l'esecuzione di CNB sotto guida ecografica (grado C, BEL 3).
- Nei noduli con citologia indeterminata non si raccomanda né a favore né contro l'uso della CNB, per la limitata evidenza scientifica e la mancanza di sistemi di refertazione ufficiali (grado D, BEL 4).

4.5. Immunocitochimica

È suggerito l'impiego dell'immunocitochimica per le lesioni tiroidee di cui si sospetta l'origine non follicolare, quali paratiroidi, carcinoma midollare, linfoma o metastasi da altri organi (grado B, BEL 3).

4.6. Test molecolari

4.6.1. Le indagini molecolari devono essere utilizzate per integrare, e non per sostituire, la valutazione citologica (grado A, BEL 2) e quando si suppone che il loro risultato possa influenzare in modo determinante la gestione clinica (grado A, BEL 2).

Come regola generale, le indagini molecolari non sono raccomandate nella pratica clinica nei noduli con chiare caratteristiche citologiche di benignità o malignità (grado A, BEL 2).

4.6.2. Nei noduli citologicamente indeterminati (TIR 3), il valore predittivo positivo e negativo dei test molecolari è influenzato da vari fattori: esperienza del citopatologo, caratteristiche del paziente e prevalenza di lesioni maligne nella popolazione testata (grado B, BEL 3).

Considerare la ricerca di mutazioni di BRAF, RET/PTC e, possibilmente, PAX8/PPAR γ e RAS, se i relativi test sono disponibili (grado B, BEL 2).

A causa dell'evidenza scientifica insufficiente e del limitato *follow-up*, non si raccomanda né a favore né contro l'uso nella pratica clinica dei *gene expression classifiers* (GEC) (grado B, BEL 2).

4.6.3. Attualmente, ad eccezione di mutazioni come la BRAFV600E, che ha valore predittivo positivo prossimo al 100% per il carcinoma papillifero della tiroide, l'evidenza scientifica è insufficiente per raccomandare a favore o contro l'uso dei test molecolari per determinare l'estensione dell'atto chirurgico (grado A, BEL 2).

4.6.4. Si raccomanda uno stretto *follow-up* dei noduli classificati come benigni dai GEC, perché la prevalenza di falsi negativi nei noduli indeterminati è riportata pari al 5-6% e perché il *follow-up* dei noduli negativi alla ricerca di mutazioni è ancora insufficiente (grado B, BEL 3).

5. VALUTAZIONE DI LABORATORIO

5.1. Ormoni tiroidei

- Misurare sempre il TSH sierico (grado A, BEL 1). Se il TSH è inferiore ai limiti della norma, determinare anche FT4 e FT3. In caso di TSH più elevato della norma, misurare FT4 e anticorpi anti-tireoperossidasi (TPOAb) (grado A, BEL 2).
- Dosare gli anticorpi anti-Tg nei pazienti con reperti ecografici o clinici suggestivi di tiroidite cronica linfocitaria e TPOAb nei limiti (grado B, BEL 3).
- Il dosaggio della Tg sierica non è raccomandato nella diagnostica dei noduli tiroidei (grado A, BEL 2). Può essere preso in considerazione nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia per carcinoma differenziato (grado D, BEL 4).
- Dosare gli anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb) solo nei pazienti con TSH soppresso, nel sospetto di un coesistente morbo di Basedow (grado B, BEL 3).

5.2. Calcitonina

- Non si raccomanda a favore né contro la determinazione della calcitonina sierica nell'inquadramento di *routine* dei noduli tiroidei (grado D, BEL 3).
- La calcitonina deve essere dosata nei noduli con reperti ecografici sospetti o con referto citologico indeterminato (grado B, BEL 3) e nei pazienti con storia familiare o sospetto clinico di carcinoma midollare o MEN-2 (grado A, BEL 2).
- Se i livelli di calcitonina basale sono superiori alla norma, ripetere il test in assenza dei possibili fattori interferenti (grado A, BEL 2). Se i valori di calcitonina si confermano elevati ma < 100 pg/mL, eseguire un test di stimolo con calcio (grado C, BEL 3).
- Il test di stimolo con pentagastrina non è raccomandato a causa della scarsa disponibilità del farmaco (grado C, BEL 3).

5.3. Altre determinazioni di laboratorio

Misurare calcemia e PTH quando una lesione cervicale di riscontro ecografico suggerisce un adenoma paratiroideo (grado B, BEL 3).

6. MEDICINA NUCLEARE

6.1. Quando eseguire la scintigrafia

- La scintigrafia tiroidea deve essere eseguita nei noduli tiroidei e nei gozzi multinodulari quando il TSH è al di sotto del limite inferiore della norma o quando si sospetta la presenza di tessuto tiroideo ectopico o di gozzo retro-sternale (grado A, BEL 2).
- In aree iodo-carenti la scintigrafia può essere eseguita per escludere l'autonomia funzionale del gozzo nodulare anche quando il TSH è ai limiti inferiori della norma (per esempio 0.5-1.0 mIU/L) (grado B, BEL 3).
- Eseguire la scintigrafia, indipendentemente dai livelli di TSH, quando si valuta l'opportunità della terapia con radioiodio (grado B, BEL 2).

6.2. Come eseguire la scintigrafia tiroidea

- Può essere preso in considerazione, in rapporto alle circostanze cliniche, l'uso di ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (sodio pertecnetato) o tecnezio sestaMIBI (grado C, BEL 3).
- La iodocaptazione tiroidea con sodio ioduro ^{131}I non è raccomandata per uso diagnostico di *routine*, eccetto che nel sospetto di tireotossicosi a bassa captazione (grado B, BEL 3).

BIBLIOGRAFIA

- Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P, on behalf of the AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract* [2016, 22 \(suppl 1\): 2-60](#). (AACE/ACE/AME Task Force: Baloch Z, Crescenzi A, Frasoldati A, Gartner R, Guglielmi R, Mechanick JI, Reiners C, Szabolcs I, Zeiger MA, Zini M)