

DIAGNOSTICA CMT: TESTA A TESTA TRA CITOLOGIA E CALCITONINA SU ELUATO

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) è una rara neoplasia tiroidea originata dalle cellule para-follicolari o cellule C, che si manifesta in forma familiare in un caso su cinque. Il *timing* della diagnosi ha un importante impatto sull'*outcome* del paziente: il **ritardo diagnostico e terapeutico è correlato a una prognosi peggiore** (1). Anche se la valutazione citologica dopo **ago-aspirato** (FNA-citologia) è riconosciuta come lo strumento più affidabile per la diagnostica dei noduli tiroidei, non è possibile estendere d'ufficio tale affermazione nella diagnostica del CMT.

L'utilizzo routinario della misurazione ematica della **calcitonina** (CT), marcatore sierologico del CMT, è controverso, poiché molteplici condizioni possono influenzarla (2). La misurazione della CT nel liquido di lavaggio del FNA (**FNA-CT**) è invece ampiamente diffusa ed è raccomandata dalle linee guida (LG) dell'*American Thyroid Association* (ATA) del 2015 (2). Su questo argomento sono stati pubblicati diversi articoli, ma non esiste uno studio basato sull'evidenza che confronti sistematicamente la sensibilità diagnostica per CMT della FNA-citologia e della FNA-CT.

La metanalisi (3)

Le banche dati utilizzate sono state PubMed/MEDLINE e Scopus. Gli studi ideali da includere erano quelli in cui veniva eseguita la diagnosi citologica e la FNA-CT sulla stessa serie di noduli in esame o linfonodi del collo, per permettere un vero e proprio confronto testa a testa tra le due metodologie diagnostiche.

Dopo lo "*screening*" delle banche dati *online*, i principali criteri di esclusione erano:

- articoli che non rientravano nel campo di interesse dello studio;
- revisioni, editoriali, lettere, commenti;
- articoli che non fornivano chiare caratteristiche dello studio;
- studi che includevano meno di 10 casi di CMT.

Due ricercatori hanno esaminato in modo indipendente quanto raccolto e dopo aver applicato i criteri di esclusione, **nella metanalisi sono stati inclusi 6 articoli**, con **278 pazienti**, con un totale di **399 lesioni** sottoposte sia a FNA-citologia che a FNA-CT. Il numero totale delle lesioni con diagnosi definitiva di CMT era 173.

La sensibilità dell'analisi citologica registrata nei sei studi variava dal 20% all'86%. La sensibilità aggregata della procedura, ottenuta dalla meta-analisi, era del 54% (IC 95% 35-73%) con significativa eterogeneità dei risultati.

La **sensibilità della FNA-CT** era superiore al 95% in tutti gli studi tranne uno (che riportava sensibilità dell'88%).

La sensibilità aggregata della FNA-CT era del **98%** (IC 95% 96-100%), in assenza di eterogeneità. Poiché i due IC al 95% della FNA-citologia e della FNA-CT non erano sovrapponibili, la sensibilità della FNA-CT può essere valutata come **significativamente superiore a quella osservata per la FNA-citologia**.

Conclusioni

La diagnosi di CMT può essere una vera e propria sfida. Come riportato in una meta-analisi pubblicata nel 2015 (4), solo il 56% delle lesioni con diagnosi definitiva di CMT può essere correttamente rilevato mediante diagnosi citologica. La presente meta-analisi ha rilevato che la FNA-citologia ha una sensibilità del 54%, confermando pertanto i risultati degli studi precedenti.

Negli ultimi anni, l'utilizzo della FNA-CT in pazienti con sospetto di CMT (cioè, con livelli sierici elevati di CT) ha guadagnato slancio ed è stata inserita nelle LG ATA del 2015 con raccomandazione di grado B (2).

I **principali vantaggi** di questa tecnica sono:

- applicabilità in una qualsiasi struttura che abbia un'unità di chimica clinica (anche se i test convenzionali per la CT non sono stati sviluppati per questo uso);
- sovrapponibilità dei risultati con le diverse metodiche di dosaggio della CT.

La principale potenziale **limitazione** della FNA-CT è la mancanza al momento di chiari *cut-off* da utilizzare nella pratica clinica.



Va sottolineato che è necessario un valore elevato di CT sierica per selezionare l'utilizzo della FNA-CT, consentendoci di poter interpretare al meglio il risultato, vista l'assenza di chiari *cut-off* standardizzati (5). La presente meta-analisi dimostra che la sensibilità della FNA-CT è significativamente superiore a quella di FNA-citologia. Con gli attuali nuovi dati basati sull'evidenza, pertanto, l'uso della FNA-CT dovrebbe passare a raccomandazione di grado A (evidenza forte) nelle future LG e l'utilizzo della FNA-CT dovrebbe essere incluso nelle prossime LG revisionate per la citologia tiroidea (Bethesda, ecc).

Bibliografia

1. Trimboli P, Giovanella L, Crescenzi A, et al. Medullary thyroid cancer diagnosis: an appraisal. *Head Neck* [2014, 36: 1216–23](#).
2. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* [2015, 25: 567–610](#).
3. Trimboli P, Giannelli J, Marques B, et al. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* [2022, 75: 33-9](#).
4. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2015, 82: 280–5](#).
5. Trimboli P, Guidobaldi L, Crescenzi A, et al. The essential use of FNA-calcitonin for detecting medullary thyroid cancer. *Endocrine* [2014, 47: 342–4](#).