

## IL DOSAGGIO DELLA CALCITONINA NELL' AGOASPIRATO TIROIDEO MIGLIORA LA SENSIBILITÀ DIAGNOSTICA

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

La calcitonina (CT) sierica è il marcatore principale nella diagnosi del carcinoma midollare della tiroide (CMT); nonostante presenti una buona sensibilità, il suo valore predittivo positivo appare basso, perchè **valori alterati di CT sierica si possono riscontrare in molte condizioni patologiche e non** (es. fumo di sigaretta, malattie renali, ipergastrinemia, tumori neuroendocrini, iperparatiroidismo, assunzione di farmaci quali inibitori di pompa protonica, ecc) **o in presenza di anticorpi eterofili** che interferiscono col dosaggio (1-3). Soggetti con malattie tiroidee non a partenza da cellule C possono presentare valori aumentati di tale marcatore rispetto a soggetti privi di patologie tiroidee (4). Per queste ragioni le principali linee guida ne sconsigliano il dosaggio di *routine* (ATA) o lo consigliano solo in alcune condizioni particolari (AACE/AME/ETA), quali storia familiare di CMT, pazienti con citologia sospetta per CMT o pazienti che devono eseguire un intervento di tiroidectomia totale per gozzo (2,5).

**Nella diagnostica del CMT l'esame citologico da agoaspirato (FNA) presenta una bassa sensibilità** (in letteratura 45-63%), che può essere migliorata associando un esame immuno-citochimico (ICC) per CT o Cromogranina A (6,7). Nella pratica clinica si può inoltre utilizzare, ai fini di aumentare il potere diagnostico dell'esame citologico, il dosaggio della CT su lavaggio dell'ago utilizzato per eseguire FNA (CT-FNA), metodica che tuttavia ad oggi non appare standardizzata.

Per questi motivi, in uno studio recentemente pubblicato su *Clinical Endocrinology*, Trimboli et al. hanno analizzato retrospettivamente i dati di una serie di pazienti affetti da CMT, per paragonare l'accuratezza della CT-FNA rispetto all'esame citologico nel diagnosticare il CMT e per definire un valore di CT-FNA da utilizzare come *cut-off* nella pratica clinica (8).

Gli autori hanno selezionato 36 pazienti affetti da CMT (22 donne e 14 uomini di 30-79 anni), diagnosticati e trattati presso tre centri italiani (Roma, Bologna e Torino) e uno svizzero (Bellinzona). Tutti erano stati sottoposti a dosaggio della CT sierica e a FNA con esame citologico delle lesioni nodulari tiroidee o dei linfonodi; in 33 di queste lesioni erano stati eseguiti sia l'esame citologico che il dosaggio della CT su eluato. Tutti erano stati successivamente sottoposti a intervento chirurgico (tiroidectomia totale associata a linfoadenectomia del compartimento centrale con o senza dissezione delle catene latero-cervicali) sia per risultati citologici diagnostici o sospetti per CMT, sia, in caso di citologia benigna o inadeguata, a causa degli elevati valori di CT sierica e/o di CT-FNA.

Gli autori hanno posto a confronto con questi pazienti una serie di 52 soggetti con diagnosi istologica alla tiroidectomia totale di patologia di origine non midollare; tali soggetti avevano tutti in precedenza eseguito esame citologico con CT-FNA a causa di un riscontro di alterati valori di CT sierica, non confermati ad un secondo prelievo.

I sieri di due pazienti, uno affetto da CMT ed uno "sano" sono stati inoltre analizzati in parallelo in tutti i centri coinvolti nello studio per valutare la variabilità dei *kit* di dosaggio, e sono stati quindi calcolati dei coefficienti di variabilità (CV) per i valori di CT sia sierica che da FNA (risultati  $\leq 15.6\%$  per entrambi i parametri).

Considerando i risultati del solo esame citologico, 20 di 34 noduli esaminati sono risultati diagnostici o sospetti per CMT; **la sensibilità della citologia arriva quindi a un valore del 58.8%** che scende al 56.8% se, fra le lesioni esaminate, si considerano anche i linfonodi. **Integrando invece la citologia con ICC per CT la sensibilità della metodica raggiunge l'89.2%** (tabella).

Il valore medio di CT sierica è risultato di 230 pg/mL (*range* 23-6525 pg/mL) nel gruppo di pazienti affetti da CMT e di 11.1 pg/mL (*range* <2-34 pg/mL) nel gruppo di controllo. **Il valore medio di FNA-CT nelle lesioni midollari è risultato di 2000 pg/mL (*range* 58-10000 pg/mL), significativamente maggiore ( $P < 0.0001$ ) rispetto al valore medio delle lesioni di controllo (2.7 pg/mL, *range* < 2-13). In tutti i casi di CMT i valori di FNA-CT erano almeno il doppio dei valori sierici di CT.**



Sara Morgante ([morgante.sn@gmail.com](mailto:morgante.sn@gmail.com))  
Cattedra e UOC Endocrinologia, Dipartimento Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza  
Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea

A cura di:  
Renato Cozzi

<b>Risultati di citologia (con o senza esame immunocitochimico), CT sierica e CT-FNA            nella diagnosi di CMT (espressi come % e intervallo di confidenza al 95%)</b>					
	Sensibilità	Specificità	Valore Predittivo Positivo	Valore Predittivo Negativo	Accuratezza
<b>Citologia</b>	58.8 (40.7-75.3)	100 (93.1-100)	100 (40.7-75.3)	78.8 (67-87.9)	83.7
<b>Citologia + Immunocitochimica</b>	89.2 (74.6-96.9)	100 (93.1-100)	100 (89.3-100)	92.9 (82.7-98)	95.1
<b>CT sierica</b> (valore soglia 34 pg/mL)	97.2 (85.4-99.5)	100 (93.1-100)	100 (89.9-100)	98.1 (89.8-99.7)	98.9
<b>FNA-CT</b> (valore soglia 39.6 pg/mL)	100 (89.6-100)	100 (93.1-100)	100 (89.6-100)	100 (93.1-100)	100

Analizzando i valori di CT sierica, tutti e 36 i pazienti "malati" presentavano valori > 20 pg/mL, 33 di essi valori > 50 pg/mL (sensibilità 92%) e 28 di essi valori > 100 pg/mL (sensibilità 78%), *cut-off* suggerito dalle linee guida ATA e AACE/AME/ETA per indirizzare il paziente all'intervento chirurgico (2,5). Sulla base di questi risultati, gli autori suggeriscono che **il valore di CT sierica più accurato per diagnosticare CMT sia 34 pg/mL** (tabella).

Gli Autori provvedono poi a calcolare un ***cut-off* per la CT-FNA, che risulta di 39.6 pg/mL**, partendo dal *cut-off* sierico da loro proposto (34 pg/mL) a cui viene aggiunto il 15.6%, e cioè il maggiore valore di CV da loro riscontrato. **Utilizzando questo valore, il dosaggio della CT-FNA raggiunge, nella casistica di pazienti analizzata, il 100% di accuratezza** (tabella). Gli Autori suggeriscono l'opportunità per ogni centro di individuare un proprio *cut-off* specifico.

Non sono state riscontrate differenze nei valori di CT, sia sierica sia da FNA, fra casi di CMT sporadici e familiari, e nemmeno correlazione di questi valori con le dimensioni e lo stadio delle neoplasie.

Da questi risultati **la FNA-CT presenta una maggiore sensibilità nel diagnosticare lesioni midollari rispetto all'esame citologico**. I dati disponibili in letteratura riguardo all'accuratezza del solo esame citologico sono pochi, ma concordanti sui bassi valori di sensibilità (6,7,9). **Nella casistica di pazienti analizzata in questo studio retrospettivo, il 43% dei soggetti affetti da CMT presentava una citologia "negativa"** (benigna, indeterminata o inadeguata). Lo studio dimostra come, mentre valori di CT sierica definiti dalle linee guida (> 100 pg/mL) non erano presenti in tutti i "malati", il dosaggio della CT su eluato da FNA sia riuscito a diagnosticare tutte le lesioni midollari; inoltre, nei pazienti con CT sierica < 100 pg/mL ma affetti da CMT, il solo esame citologico era stato in grado di porre diagnosi solo nel 50% dei casi. **Gli autori concludono che all'esame citologico con ICC vada associata la CT-FNA in tutti quei pazienti che eseguono un FNA e presentino alterati valori di CT sierica.**

In conclusione, lo studio mette in evidenza i risultati di una metodica combinata, citologia tiroidea e CT-FNA, facilmente praticabile in tutti i centri in cui venga già eseguito l'agoaspirato tiroideo, che consente, con elevata sensibilità e specificità, di diagnosticare una patologia rara, ma potenzialmente molto aggressiva, senza ricorrere a metodiche più costose e complesse.

#### Bibliografia

1. Dorizzi R. Calcitonina. [Endowiki](#).
2. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al, AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *J Endocr Invest* [2010, 33: 287-291](#).
3. Giovanella L, Suriano S. Spurious hypercalcitoninemia and heterophilic antibodies in patients with thyroid nodules. *Head Neck* [2010, 33: 95-7](#).

4. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocr Metab* [2004, 85: 919-22](#).
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2009, 19: 1167-214](#).
6. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocr Metab* [2004, 89: 163-8](#).
7. Bugalho MJM, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* [2005, 91: 56-60](#).
8. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol* [2014, 80: 135-40](#).
9. Papaparaskeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol* [2000, 22: 351-8](#).