

L'ASPIRATO TIROIDEO CON AGO SOTTILE PER ESAME CITOLOGICO

Indicazioni

L'esame citologico mediante agoaspirazione (Fine Needle Aspiration = FNA) rappresenta attualmente il gold standard nella gestione diagnostica del nodulo tiroideo. Tuttavia, l'elevata prevalenza della patologia nodulare nella popolazione e la frequenza con cui i noduli tiroidei vengono diagnosticati incidentalmente richiedono precisi criteri per la selezione delle lesioni da sottoporre all'indagine.

La FNA deve essere eseguita, di regola sotto guida ecografica:

- su tutte le lesioni palpabili e sui noduli ad accrescimento progressivo;
- sulle lesioni piccole (con diametro < 10 mm) che presentino uno o più caratteri ecografici di sospetto. Le lesioni di piccole dimensioni prive di caratteri di sospetto possono essere avviate al controllo clinico ed ecografico a 12 mesi;
- in tutti i soggetti ad alto rischio: familiarità per MEN o carcinoma midollare familiare, carcinoma papillare familiare, precedente irradiazione tiroidea, anamnesi personale di neoplasia della tiroide, età infantile.

In linea generale la FNA non è necessaria nei casi di gozzo con noduli isoecogeni confluenti e interessanti diffusamente il parenchima tiroideo, che possono essere avviati al follow-up clinico ed ecografico.

Valore predittivo di malignità ed allestimento del materiale

Il valore predittivo della FNA è elevato: i falsi negativi ed i falsi positivi non superano l'1-3% ed il 4-7%, rispettivamente.

La sensibilità media è pari all'83% (65-98%), la specificità media al 92% (72-100%) e l'accuratezza diagnostica al 95%.

Le ampie oscillazioni riportate sono funzione della qualità dell'intero processo dell'indagine, i cui aspetti fondamentali sono rappresentati dalla esecuzione del prelievo sotto guida ecografica, dalla esperienza dell'operatore, dalla accuratezza nell'allestimento degli strisci su vetrino, dalla tecnica di fissazione e colorazione, dalla completezza delle informazioni di accompagnamento e dalla specifica competenza del citopatologo.

L'adozione della tecnica di allestimento dovrebbe essere basata sulla esperienza dello staff tecnico, sulle attrezzature di laboratorio disponibili e sulla personale preferenza del citopatologo.

Lo striscio diretto su vetrino rappresenta tuttora la tecnica più diffusa, perché rapida, poco costosa e ampiamente codificata. In alternativa il prelievo può essere inserito in un contenitore con soluzione a base di metanolo e quindi centrifugato, emolizzato e trasferito su strato sottile da parte di un sistema automatizzato. La liquid-based cytology riduce gli errori legati all'allestimento dei vetrini ma è più costosa, non consente di valutare

appieno l'architettura cellulare e le caratteristiche della colloide. Infine, i campioni citologici possono essere immersi in fissativo e processati mediante inclusione in paraffina. Poiché i dettagli citomorfologici appaiono differenti rispetto a quelli tradizionalmente codificati per gli strisci su vetrino, la tecnica del cell-block non sostituisce ma piuttosto è complementare agli strisci citologici offrendo una risorsa per possibili indagini immunocitochimiche o molecolari.

Refertazione e Classi diagnostiche

Lo scopo principale della FNA è distinguere i pazienti che devono essere sottoposti a trattamento chirurgico per il loro alto rischio di malignità da quelli che possono essere seguiti nel tempo perché a rischio molto basso. Pertanto, il referto citologico dovrebbe essere descrittivo ma anche concludersi con l'attribuzione del paziente ad una categoria diagnostica ben definita ed identificabile con un codice numerico. Tali categorie devono raggruppare lesioni omogenee riguardo al rischio di malignità e correlarsi a specifiche opzioni terapeutiche.

I criteri morfologici della citologia tiroidea per aspirazione sono da tempo ben definiti ma le principali linee guida sulla patologia nodulare ed il carcinoma tiroideo hanno proposto nel tempo vari schemi di refertazione della FNA, basati su un numero di categorie diagnostiche variabile (in genere da 4 a 6) e con diverse raccomandazioni operative.

Sulla base di una Consensus svoltasi a Pisa nel 2007, viene al momento raccomandato ai citopatologi e agli endocrinologi italiani l'impiego della Classificazione della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica (SIAPEC).

Quest'ultima, in sostanziale accordo con le Linee Guida della British Thyroid Association 2007 e quelle AACE/AME/ETA in corso di pubblicazione, prevede le seguenti cinque categorie:

SIE-SIAPEC Classificazione per la diagnosi citologica del nodulo tiroideo	
Categoria Diagnostica	Azioni consigliate
Tir 1. Non diagnostico	Ripetere la manovra, a meno che la lesione non sia rappresentata da una cisti pura. Ove possibile, attendere almeno un mese.
Tir 2. Benigno	Follow-up clinico-ecografico. Ripetere la FNA in caso di lesioni sospette all'ecografia, in accrescimento dimensionale o a giudizio del clinico e del citopatologo.
Tir 3. Lesione follicolare	Exeresi chirurgica nella maggioranza dei casi. Considerare il follow-up solo nelle lesioni di piccole dimensioni prive di caratteri di sospetto ad una valutazione multidisciplinare. Esame estemporaneo non raccomandato.
Tir 4. Sospetto	Exeresi chirurgica. Ripetere la FNA solo se necessario ulteriore materiale per tecniche ancillari. Esame estemporaneo raccomandato.
Tir 5. Maligno	Chirurgia nel carcinoma differenziato. Ulteriori accertamenti in caso di linfoma, lesioni metastatiche o carcinoma anaplastico.

Gestione clinica

L'acquisizione di una modalità standard di refertazione dell'esame citologico tiroideo consente maggiore sistematicità e riproducibilità nella diagnosi e l'adozione di provvedimenti terapeutici o di follow-up specifici per ciascuna categoria diagnostica.

- Gli strisci **non diagnostici** (TIR 1) rappresentano nelle varie casistiche circa il 10-20% degli agoaspirati: sono caratterizzati dalla scarsità di tireociti, provocata da errori di prelievo (inesperienza dell'operatore, contaminazione ematica, campionamento inadeguato) o di processazione del campione (striscio mal eseguito, ritardata o inadeguata fissazione, difetti di colorazione). Viene considerato adeguato un campione correttamente strisciato, fissato e colorato che contenga almeno sei gruppi costituiti da 10 cellule epiteliali ben conservate. Sono spesso inadeguati i campioni derivanti da noduli cistici, che contengono liquido e cellule schiumose in degenerazione. In caso di prelievo inadeguato è opportuno ripetere la FNA sotto guida ecografica, prelevando il materiale dalle aree solide delle lesioni complesse e dalla parete delle lesioni cistiche e – nel caso di lesioni ipervascolari, ove è alto il rischio di contaminazione ematica – utilizzando aghi di calibro ridotto (es. 27 G) e minimizzando la suzione ed il traumatismo della manovra.
- La diagnosi citologica di **benignità** (TIR 2) rappresenta il 60-75% dei risultati: corrisponde, sul piano istologico, a noduli colloidali o iperplastici, tiroidite linfocitaria, tiroidite granulomatosa e cisti benigne.
È consigliato il follow-up clinico-ecografico. Ripetere la FNA solo in caso lesioni con caratteri di sospetto alla ecografia, in caso di accrescimento del nodulo o qualora si voglia minimizzare il rischio di falsi negativi.
- La diagnosi di **lesione follicolare** (TIR 3) corrisponde al 15-20% delle FNA: gli strisci sono caratterizzati da colloide poco rappresentata o assente, cellule tiroidee spesso riunite in microfollicoli, talora cellule di Hürthle. Questa categoria comprende noduli iperplastici benigni, adenomi follicolari, carcinomi papillari varietà follicolare e carcinomi follicolari. In considerazione della non trascurabile probabilità di neoplasia (15-25%) è indicato l'intervento chirurgico. In una minoranza dei casi i pazienti senza caratteri clinici ed ecografici di sospetto possono essere strettamente seguiti nel tempo. L'esame istologico estemporaneo non è raccomandato.
- La diagnosi di **sospetto** (TIR 4) comprende lesioni con caratteri citologici che suggeriscono ma non mostrano in modo decisivo caratteri di malignità. Comprende inoltre campioni con caratteri fortemente indiziari di malignità ma con cellularità insufficiente. L'indicazione è chirurgica, preceduta dalla ripetizione della FNA solo se occorre ulteriore materiale per una più adeguata definizione diagnostica (quale l'immunocitochimica o la citometria a flusso). L'esame estemporaneo intraoperatorio è raccomandato.
- La diagnosi di **malignità** (TIR 5) rappresenta circa il 5% degli agoaspirati: comprende carcinoma papillare, carcinoma midollare, carcinoma anaplastico, linfomi e metastasi. È raccomandata l'exeresi chirurgica per i carcinomi differenziati, pianificata sulla base dei dati clinici e strumentali. Il carcinoma anaplastico, il linfoma e le lesioni metastatiche necessitano di un ulteriore inquadramento prima della eventuale opzione chirurgica.

Lo studio citologico può essere integrato dall'impiego di **marcatori immunocitochimici e/o genetico-molecolari**. Calcitonina, cromogranina A e CEA sono impiegati nel sospetto di carcinoma midollare, mentre il PTH può identificare una lesione di pertinenza paratiroidea. PTH e calcitonina possono anche essere misurati nel liquido di lavaggio dell'ago con buona attendibilità, seppur in assenza di studi controllati. Nel caso di lesioni neoplastiche di non agevole attribuzione diagnostica sono utilizzati marcatori specifici di tessuto epiteliale (es. citocheratina) o linfocitario. In circostanze di difficile diagnosi morfologica il marcatore è rappresentato da indici di de-differenziazione neoplastica o proliferazione cellulare (perossidasi tiroidea, galectina 3, riarrangiamenti del gene RET, mutazioni B-RAF). L'impiego di queste tecniche ha un valido ruolo orientativo ma, in virtù della limitata riproducibilità dei risultati, non è attualmente raccomandato nella routine diagnostica.

La **core needle biopsy** (CNB) è una biopsia tissutale ottenuta mediante ago tranciante, in genere dotato di meccanismo retrattile a molla (Tru-cut, 18-21 G). Tale metodica, effettuata solo sotto guida ecografica, non è raccomandata per la routine diagnostica ed è riservata allo studio di masse tiroidee o cervicali di probabile significato neoplastico in cui il citoaspirato sia risultato non conclusivo (come nella diagnosi differenziale tra carcinoma anaplastico, metastasi tiroidea da neoplasia occulta, linfoma o sarcoma). Non ha indicazione nella definizione diagnostica delle neoformazioni follicolari tiroidee (TIR 3).

Bibliografia essenziale

1. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997, 26: 777-800.
2. Hegedus I. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-71.
3. Nguyen G, Lee MW, Ginsberg J, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview. *Cytojournal* 2005, 2: 12.
4. Wang HH. Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal. *Diagn Cytopathol* 2006, 34: 67-76.
5. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The National Cancer Institute thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008, 5: 6-23.
6. British Thyroid Association & Royal College of Physicians. Guidelines for management of thyroid cancer. 2007 <http://www.btf-thyroid.org/>
7. Duick DS, Mandel SJ. Ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules. In "Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy. Baskin HJ, Duyick DS, Levine RA eds. New York, Springer Science 2008": 97-110.
8. Rago T, Di Coscio G, Basolo F, et al. Combined clinical, ultrasound and cytological features help to predict thyroid malignancy in follicular and Hürthle cell thyroid lesion: results from a series of 505 consecutive patients. *Clin Endocrinol* 2007, 66: 13-20.
9. Wiseman SM, Baliski C, Irvine R, et al. Hemithyroidectomy: the optimal initial surgical approach for individuals undergoing surgery for a cytological diagnosis of follicular neoplasm. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 425-32.
10. Jin L, Sebo TJ, Nakamura N, et al. BRAF mutation analysis in fine needle aspiration (FNA) cytology of the thyroid. *Diagn Mol Pathol* 2006, 15: 136-43.
11. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, et al. Italian Thyroid Cancer Study Group (ITCSG). Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol* 2008, 9: 543-9.