



OSPEDALE FATEBENEFRATELLI
ISOLA TIBERINA - ROMA



Patologia nodulare tiroidea

dott. Renato Pastore

UOC Endocrinologia

Quanta confusione sui noduli tiroidei



Cosa vediamo oggi?

- FNA senza rispettare criteri US
- Minimizzare e trascurare altri noduli
- Esagerazione per la terapia con LT4

**AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS (AACE),
ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI (AME),
AND EUROPEAN THYROID ASSOCIATION (ETA)**

MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES

**Hossein Gharib ¹, Enrico Papini ², Ralf Paschke ³, Daniel S. Duick ^o, Roberto Valcavi*, Laszlo Hegedus[‡],
Paolo Vitti§, and the AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules**

1 *Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota;
Endocrinology and Metabolism Unit*

2 *Regina Apostolorum Hospital, Albano, Rome, Italy;*

3 *Medizinische Klinik, Universität Leipzig, Leipzig, Germany; Endocrinology Association
^o Phoenix, Arizona; Endocrine Unit*

***** *Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy; Department of Endocrinology and Metabolism*

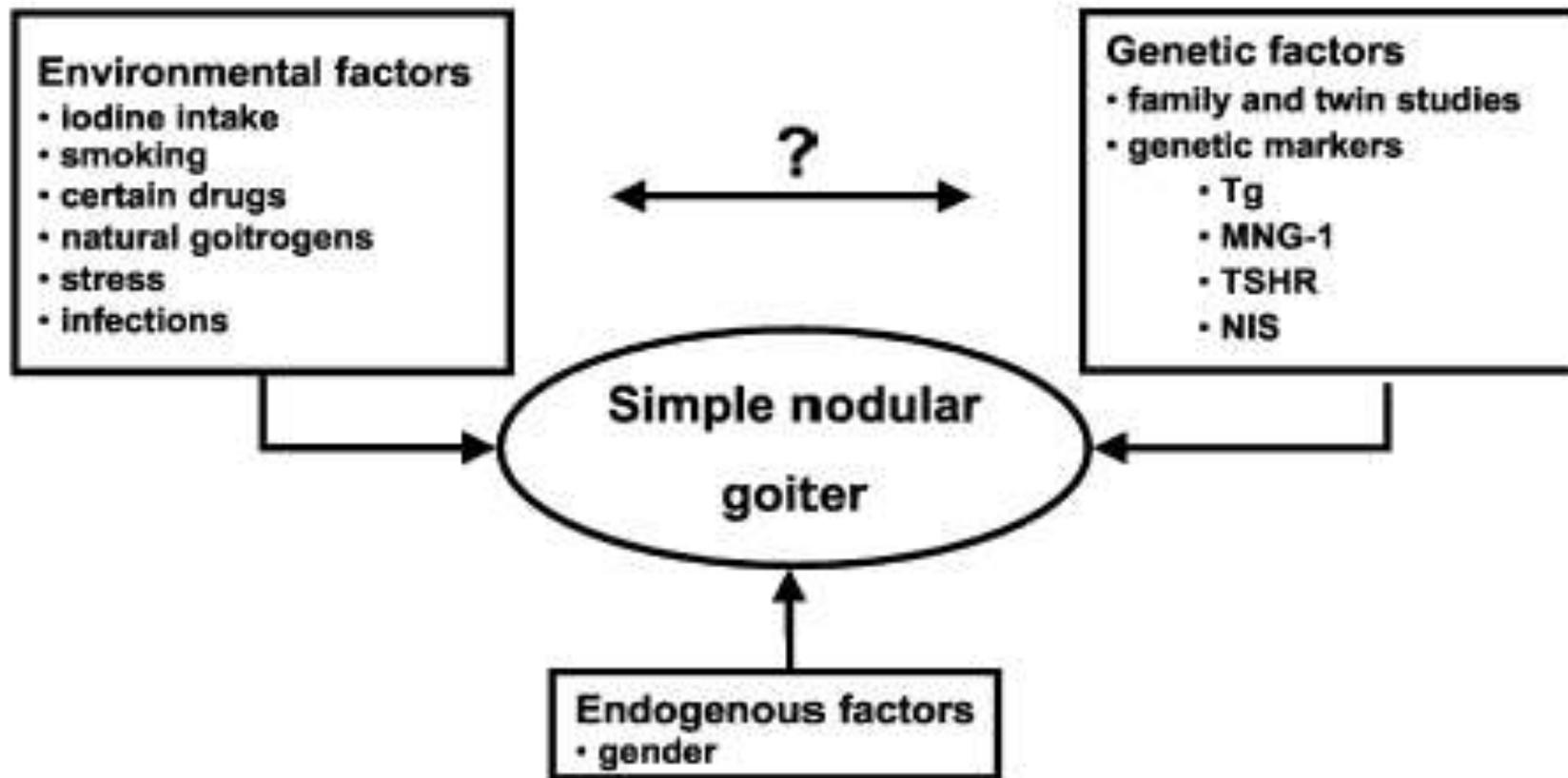
‡ *Odense University Hospital, Odense, Denmark;*

§ *Department of Endocrinology University of Pisa, Pisa, Italy.*

(J Endocrinol Invest executive summary 2010, 33: 287)

(testo completo sul supplemento n 5)

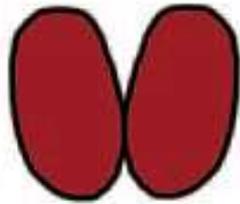
Etiology of simple nodular goiter



LASZLO HEGEDUS,
[*Endocrine Reviews* 24(1):102–132; 2003]

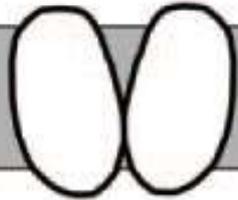
Valutazione clinica e diagnosi

- *La tiroide capta lo ioduro circolante tramite un processo attivo che richiede energia. Questo processo di captazione è realizzato dalla proteina NIS (Sodium Iodide Symporter), che utilizza l'energia elettrochimica del sodio intracellulare.*
- *La proteina NIS scambia ioni sodio intracellulari con ioni ioduro circolanti in proporzione 2:1*

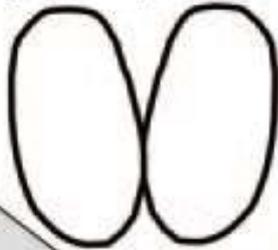


hypertrophy

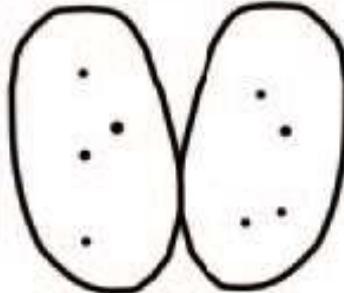
adaptation by more efficient iodine clearance, trapping, metabolism and increased gene expression



hyperplasia

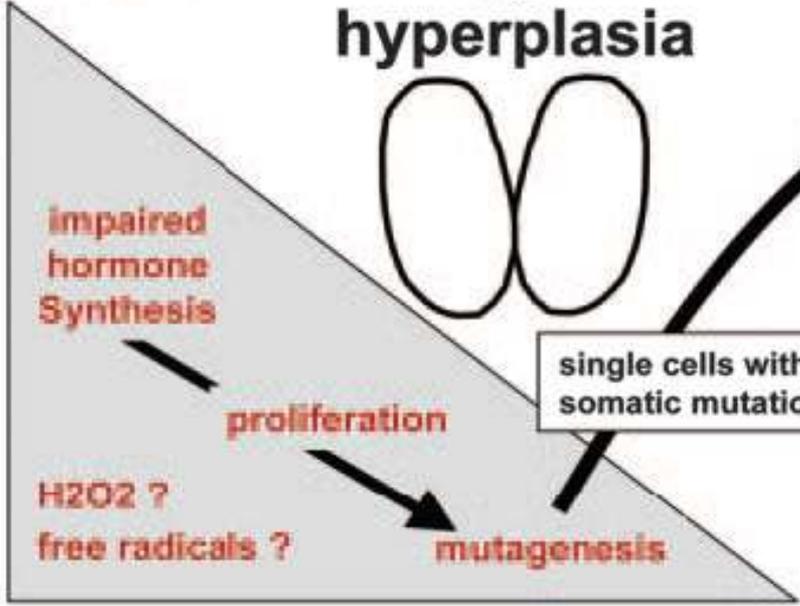
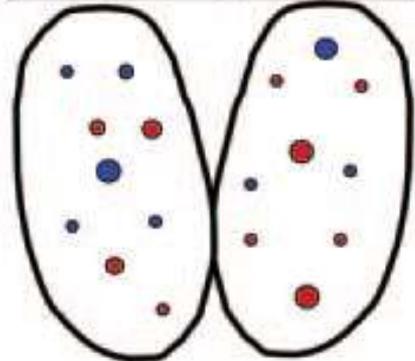


goiter with cell clones containing a somatic mutation



single cells with somatic mutations

expansion of cell clones with advantageous mutations leading to hot (or cold) nodules



Definizione di nodulo tiroideo

- Alterazione della ghiandola tiroidea caratterizzata da un eccessivo accrescimento e trasformazione strutturale e funzionale di una o più aree, nell'ambito di un tessuto tiroideo normale
- In assenza di disfunzione tiroidea, ATD e neoplasie, tale ingrandimento viene descritto come “Gozzo nodulare semplice o multiplo”

Nodulo tiroideo

- Scopo del problema
- Valutazione clinica e diagnosi (anamnesi, sintomi e segni)
- Ecografia e diagnostica di immagini
- FNAB
- Funzionalità tiroidea
- Supporto della medicina nucleare
- Management e terapia

PATOLOGIA NODULARE TIROIDEA

- **Patologia frequente, con netta prevalenza femminile:**
 - **dal 3 al 7 % della popolazione adulta ha un nodulo tiroideo palpabile** [Hegedus Engl J Med 2004]
 - **il 5% delle donne dopo i 45 anni ha un nodulo tiroideo palpabile**
- **20-48% noduli addizionali in pazienti con un singolo nodulo alla palpazione**
- **50% di noduli al rilievo autoptico**
- **20-76% rilievo ecografico** [Ross DS 2008 in UptoDate]

La frequenza nella popolazione generale è più alta nelle aree a carenza iodica,

- **ma solo una piccola percentuale di questi noduli palpabili è maligna (intorno al 5%)**

EPIDEMIOLOGIA

The prevalence of nodular goiter increased with age from 2.7 and 2.0 percent in women and men aged 26 to 30 years, to 8.7 and 6.7 percent in women and men aged 36 to 40 years, to 14.1 and 12.4 percent in women and men aged 45 to 50 years, and to 18.0 and 14.5 percent in women and men over age 55 years

[Reiners C et al. *Thyroid*. 2004;14(11):926]

Valutazione del problema clinico

- **Spesso assenza di sintomi**
- **Storia clinica dettagliata ed esame fisico**
- **La patologia nodulare è molto diffusa (>50% al rilievo ecografico)**
- **I tumori sono presenti in circa il 4-6.5% di tutti i noduli**
- **La sfida diagnostica è trovare il raro nodulo maligno fra il grande numero di tutti i noduli**
- **I noduli non palpabili hanno lo stesso rischio di malignità dei noduli palpabili** [Steele SR et al Arch Surg 2005; Nam Goong IS Clin Endocrinol 2004]
- **I noduli tiroidei sono spesso scoperti in modo incidentale (doppler vasi epiaortici o attraverso altre metodiche radiologiche)** [Gough et al World J Surg 2008]

Causes of thyroid nodules

Benign	Malignant
Multinodular (sporadic) goiter ("colloid adenoma")	Papillary carcinoma
Hashimoto's (chronic lymphocytic) thyroiditis	Follicular carcinoma
Cysts: colloid, simple, or hemorrhagic	Minimally or widely invasive
Follicular adenomas	Oxyphilic (Hurthle-cell) type
Macrofollicular adenomas	Medullary carcinoma
Microfollicular or cellular adenomas	Anaplastic carcinoma
Hurthle-cell (oxyphil-cell) adenomas	Primary thyroid lymphoma
Macro- or microfollicular patterns	Metastatic carcinoma (Breast, renal cell, others)

IDENTIFICARE I PAZIENTI A RISCHIO

La frequenza dei noduli maligni aumenta:

- ***negli uomini*** [Gharib and Papini. Endocrinol Metab Clin North Am 2008]
- ***nelle età estreme < 20 anni e > 65 anni***
- ***noduli a rapida crescita (> 4 cm) e recenti gravidanze*** [Corrias et al. JCEM 2001]
- ***sintomi di invasione locale (disfagia, disfonia, dolore collo)***
- ***storia di Radioterapia al collo e alla testa (per acne, ipertrofia del timo e delle tonsille)***
- ***esposizione a radiazioni (zone oggetto di pregressi incidenti nucleari)***
- ***storia familiare di carcinoma tiroideo o poliposi familiare***
- ***sindrome di Gardner o di Cowden***
- ***Carcinoma midollare tiroideo (MTC) o MEN tipo 2***

[Punales MK et al, Thyroid 2008; Rosenbaum MA et al, Expert Rev Anticancer Ther 2009]

Hegedus, NEJM 2004

Importante ricordare quanto siano fondamentali

Esame obiettivo e Storia familiare



Segni e sintomi

- **Sensazione di soffocamento, tensione cervicale e relativo dolore, disfagia, raucedine e disfonia difficilmente sono riferibili a patologie tiroidee comunemente identificabili**
- **sintomi da compressione di strutture vitali del collo o del tratto toracico superiore sono più tipiche dei gozzi**
- **Lenta e progressiva crescita nodulare (settimane o mesi) potrebbe essere sospetto per processo neoplastico**
- **L'improvviso dolore acuto è in genere dovuto ad emorragia in un nodulo cistico**
- **Il progressivo ingrandimento del nodulo, associato a dolore possono far sospettare addirittura un carcinoma anaplastico o un linfoma primitivo** [Christensen SB et al. Acta Chir Scand 1984]
- **Un nodulo duro ed immobile, solitario e/o dominante incrementa il rischio di malignità** [Christensen SB et al. Acta Chir Scand 1984]
- **Piccoli tumori sono spesso privi di caratteristiche di allarme alla valutazione obiettiva** [Papini et al. Clin Endocrinol Metab et al, 2002]
- **Nonostante la bassa predittività all'E.O. per la ricerca di neoplasia, un'attenta ed accurata ispezione e palpazione della ghiandola tiroidea, del compartimento anteriore e laterale del collo va sempre eseguita** [Tan GH et al, Arch Intern Med 1995; Jarlov AE et al. Thyroid 1998]

MA SAPPIAMO ANCHE CHE

- ↓ o soppresso TSH sono associati ad una ridotta probabilità di malignità
- Noduli autonomi iperfunzionanti non necessitano di FNAB perché l'incidenza maligna è ↓ [Ashcraft MW et al. Head Neck Surg 1981]
- MNG iperfunzionante potrebbe mostrare sia aree calde che fredde (potenzialmente maligne) [Belfiore A t al. Am J Med 1992]
- Noduli in soggetti affetti da m. di Basedow o tiroidite di Hashimoto vanno trattati come negli altri pz [Yano Y et al. Eur J Endocrinol 2007]
- Il potenziale rischio di cancro è presente sia nel nodulo singolo che nel MNG

Nodulo tiroideo

- Scopo del problema
- Valutazione clinica e diagnosi (anamnesi, sintomi e segni)
- **Ecografia e diagnostica di immagini**
- **FNAB**
- Funzionalità tiroidea
- Supporto della medicina nucleare
- Management e terapia

Applicazioni cliniche dell'ecografia tiroidea

- Studio della tiroide
- Follow up dei ca tiroidei (recidiva locale e linfadenopatie)
- Agoaspirato tiroideo, paratiroideo e linfonodale ecoguidato
- Alcolizzazione ecoguidata dei noduli tiroidei
- L'elastosonografia o elastografia è una nuova tecnica ecografica in grado di fornire informazioni sulla durezza di un tessuto o di un nodulo. Per tale ragione l'elastosonografia è attualmente considerata una sorta di *“palpazione elettronica”*.

Valutazione ecografica del nodulo tiroideo

- **Dimensioni e numero**
- **Ecogenicità omogeneità**
- **Presenza di componente cistica**
- **Margini (alone e regolarità)**
- **Presenza e caratteri delle calcificazioni**
- **Vascolarizzazione (Color-power doppler)**

US Features Associated with Thyroid Cancer

Hypoechogenicity

Microcalcification

Irregular margins and/or no halo

Solid

Intranodule vascularity

More tall than wide

Change in size

A class-based approach to US Assessment of Thyroid Nodules (American Society of Radiologists, 2005)

US Class	Criteria	Operator View
U2	≤ 2 US signs of malignancy ≥ 5 US signs of benignity	Clearly benignity nodule
U3	3/4 US signs of benignity/ malignancy	Uncertain nodule
U4	≤ 2 US signs of benignity ≥ 5 US signs of malignancy	Suspicious nodule

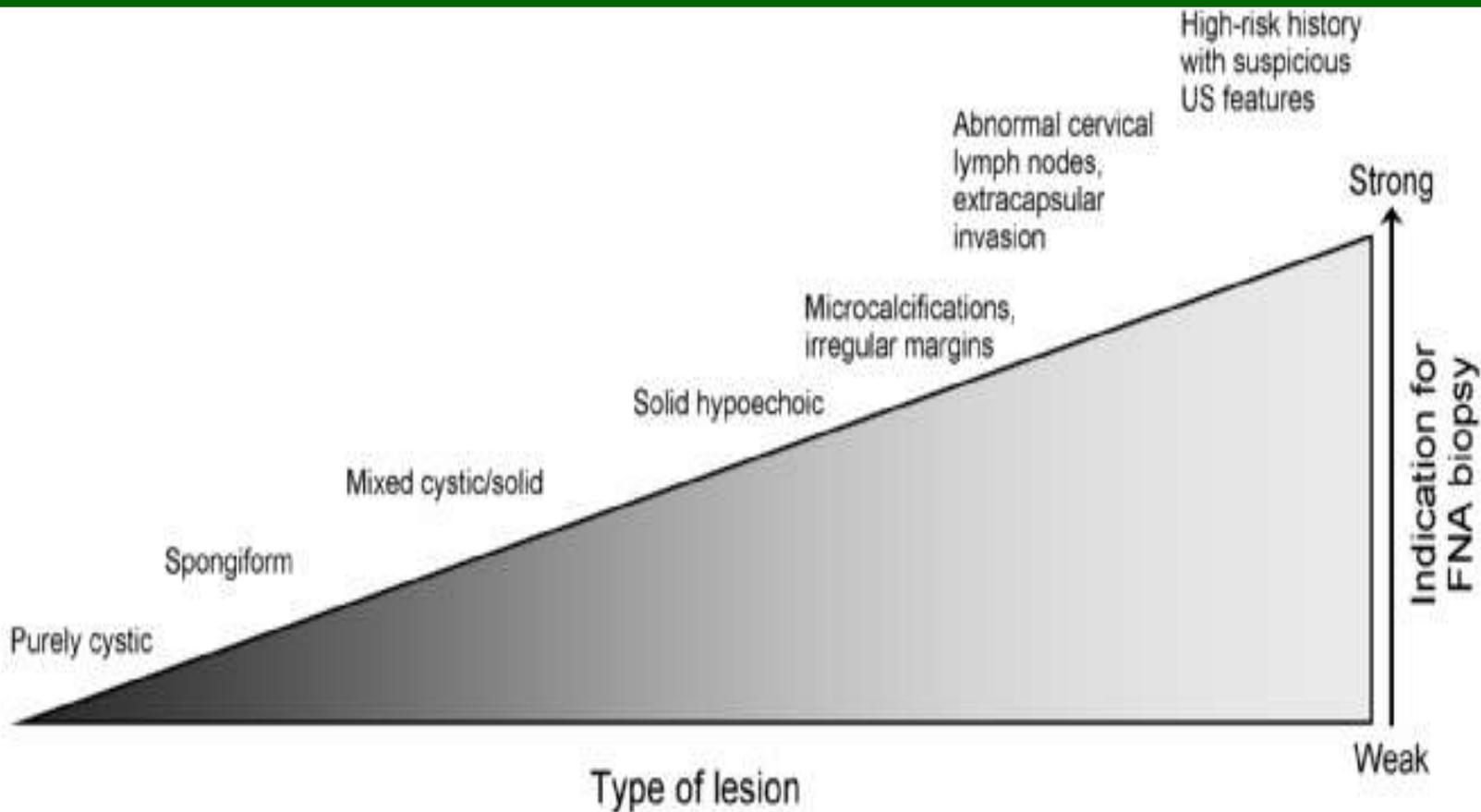
Nodulo tiroideo

- Scopo del problema
- Valutazione clinica e diagnosi (anamnesi, sintomi e segni)
- Ecografia e diagnostica di immagini
- **FNAB**
- Funzionalità tiroidea
- Supporto della medicina nucleare
- Management e terapia

Quando eseguire la FNA?

La FNA deve essere eseguita:

- **Su tutte le lesioni palpabili e sui noduli ad accrescimento progressivo**
- **Sulle piccole lesioni (con DM < 10mm) che presentino 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 tiroidea, età infantile**
- **La FNA non è necessaria nei casi di gozzo con noduli isoecogeni confluenti ed interessanti diffusamente il parenchima tiroideo, che possono essere avviati al follow-up**



CLASSIFICAZIONE CITOLOGICA

British Thyroid Association Guidelines for Thyroid Cancer Management 2007

SIE-SIAPEC Classificazione per la diagnosi citologica del nodulo tiroideo

I diversi quadri citologici che si possono ottenere dall'agoaspirazione di un nodulo tiroideo sono classificati come segue:

- **TIR 1. *Materiale insufficiente per diagnosi*** (in tal caso, l'agoaspirato deve essere ripetuto)
- **TIR 2. *Benigno*** (ivi inclusi *tiroidite, nodulo colloide, nodulo iperplastico*)
- **TIR 3. *Indeterminato*** (*neoformazione follicolare*)
- **TIR 4. *Sospetto per malignità***
- **TIR 5. *Maligno*** (*carcinoma papillare, carcinoma midollare, carcinoma anaplastico, linfoma, metastasi da altri organi*).

Nodulo tiroideo

- Scopo del problema
- Valutazione clinica e diagnosi (anamnesi, sintomi e segni)
- Ecografia e diagnostica di immagini
- **FNAB**
- **Funzionalità e markers tiroidei**
- Supporto della medicina nucleare
- Management e terapia

ANALISI DI LABORATORIO

• 1° STEP

TSH [Spencer CA et al., Clin Chem 1996]

- se TSH è normale non è necessario effettuare dosaggio delle frazioni libere
- se TSH ↓ (Ft3 ed FT4 ok) = ipertiroidismo subclinico
- se TSH normale o ↓ (Ft4 ↓) = ipotiroidismo centrale
- se TSH ↑↓ FT3 ed FT4 per stabilire ipo/ipertiroidismo

2° STEP

FT3, FT4, TPOAb, TRAb [Baloch Z et al., Thyroid 2003]

TPOAb (tipici della Tiroidite di Hashimoto), ma solo in presenza di TSH↑.

Occasionalmente un gozzo nodulare può essere presente nella tiroidite di Hashimoto [Hegedus et al., Endocr Rev. 2003]

TgAb solo nei casi di TPOAb negativi e con Eco positiva per tiroidite

TRAb solo in ipertiroidismo (17% dei pz in aree iododeficienti con scintigrafia positiva per MNG tossico)

[Pedersen et al., Clin Endocrinol 2001]

- **Non è raccomandato il dosaggio di Tg nella patologia nodulare** [Date et al. World J Surg, 1996]
- **CT è d'obbligo in pz con storia positiva per sospetto clinico o diagnosi di MTC familiare o MEN 2** [Brandi ML et al, Clin Endocrinol Metab 2001]
- **CT è raccomandata per FNA sospetto per MTC ed in pz con gozzi nodulari candidati al trattamento chirurgico per evitare un inadeguata exeresi** [Elisei R et al, JCEM 2004]
- **Il suo dosaggio in pz con patologia nodulare è dibattuto** [Cheung et al, JCEM 2008]
- **Prevalenza del MTC variabile fra 0.4 -1.4%**
- **↑ CT in tumori endocrini pancreatici e polmonari, IRC, ATD, ipergastrinemia (terapia pompa protonica), consumo di alcol, fumo, sepsi, Ab eterofilici anticalcitonina** [d'Herbomez et al, Eur J endocrinol 2007]
- **Test alla pentagastrina in USA e con calcio ↑ l'accuratezza diagnostica** [Doyle P., JCEM, 2009]
- **Screening a livello familiare per mutazione germinale del protooncogene RET** [de Groot JW et al., Endocr Rev, 2006] **Nel MTC sporadico il 5% è positivo per MEN 2.**

Nodulo tiroideo

- Scopo del problema
- Valutazione clinica e diagnosi (anamnesi, sintomi e segni)
- Ecografia e diagnostica di immagini
- **FNAB**
- Funzionalità e markers tiroidei
- **Supporto della medicina nucleare**
- Management e terapia

INDICAZIONI PER SCINTIGRAFIA

- **Noduli singoli e TSH↓. FNA non è necessario**
- **Negli MNG, senza TSH necessariamente↓, per identificare quelle aree fredde, che assieme alle indicazioni US, possono portare al FNA**
- **Per gli MNG immersi e retrosternali**
- **Nella diagnosi di ectopia tiroidea**
- **Nell'ipertiroidismo subclinico per identificare aree di parenchima nascosto iperfunzionante**
- **Per determinare elegibilità alla terapia radiometabolica**
- **Per distinguere fra ridotto ed elevato uptake nella tireotossicosi**

Nodulo tiroideo

- Scopo del problema
- Valutazione clinica e diagnosi (anamnesi, sintomi e segni)
- Ecografia e diagnostica di immagini
- **FNAB**
- Funzionalità e markers tiroidei
- Supporto della medicina nucleare
- **Management e terapia**

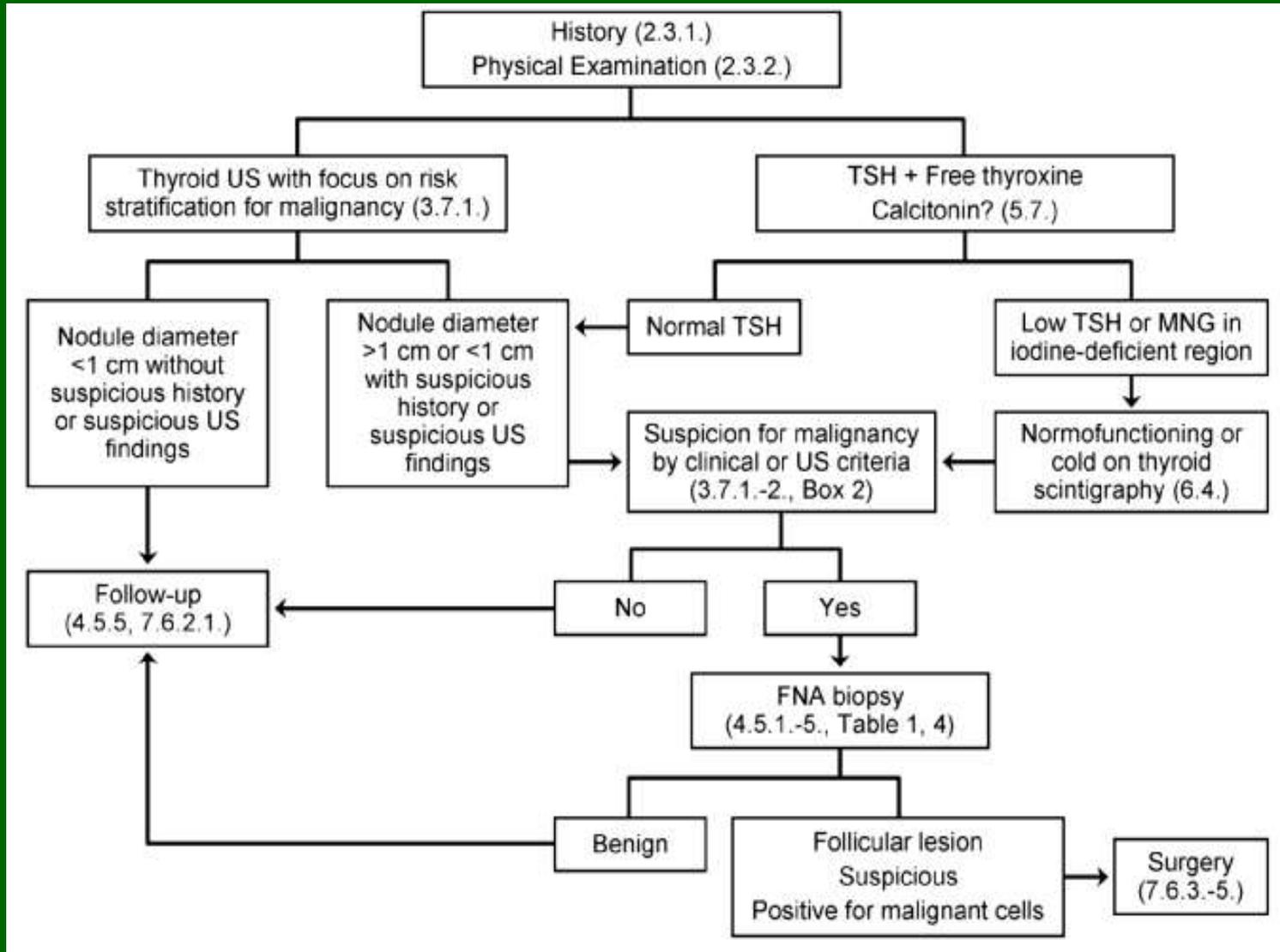
Management e terapia

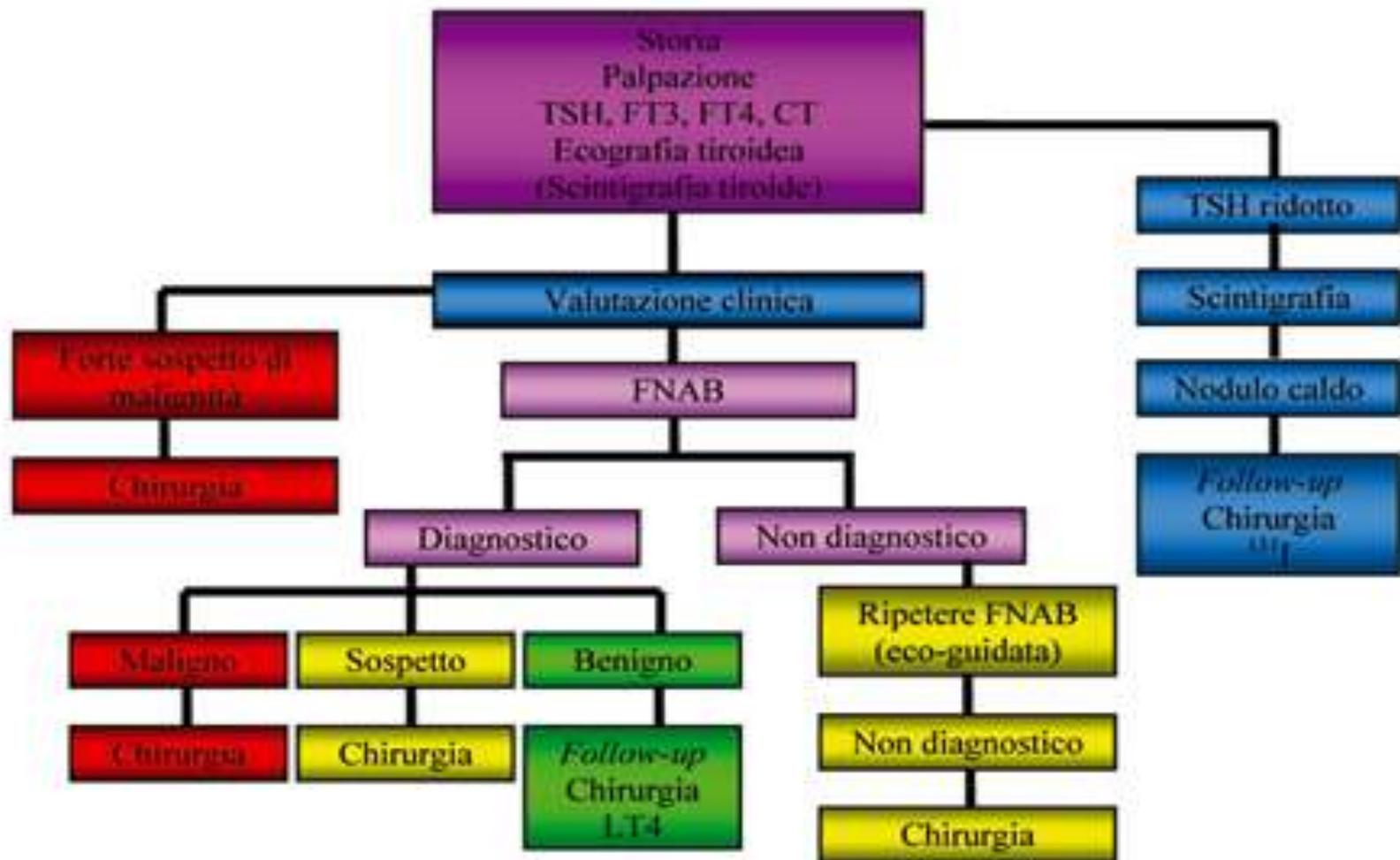
- FNA non diagnostici variano fra il 5-30%. In questi è riportata una malignità del 2-12%. Importante il follow-up ecografico. CNB può offrire informazioni aggiuntive [Kini et al. 2008]
- FNA classe 2 possono essere seguiti nel tempo ecograficamente. Si può ripetere eco e dosaggio TSH entro 6-18 mesi in pz con diagnosi citologica benigna
- Può essere indicato ripetere UGFNA in caso di modificazione clinico-ecografico dei caratteri nodulari o se ↑ del 50% volume nodulare.
- LT4 è da prendere in considerazione in pz giovani con piccoli noduli ed assenza di autonomia funzionale.
- LT4 non è raccomandata per prevenire recidive dopo lobectomia se il TSH è nella norma.

- **Indicazione chirurgica e' prevista per sintomi compressivi associati a noduli o gozzi immersi, precedente irradiazione, progressiva ↑ nodulare, caratteri US sospetti**
- **Nella patologia nodulare benigna è preferibile lobectomia ed istmectomia.**
- **Per il MNG è prevista la tiroidectomia totale**
- **PEI (alcolizzazione) è effettiva nel trattamento delle cisti fluide benigne**
- **L'ablazione laser guidata è indicata per i noduli solidi, che presentano sintomi compressivi o evidenze di tipo estetico e che presentano scarsa compliance per la chirurgia o che sono ad alto rischio.**

Infanzia e gravidanza

- **Pochi studi sono stati effettuati ed evidenziano in letteratura la prevalenza del 1.8% di noduli tiroidei in bambini prepuberali.** [Niedziela M. et al Endocr Relat Cancer 2006]
- **La percentuale di PTC è maggiore rispetto agli adulti (media del 26%)** [Raab SS et al Pediatrics 1995]
- **La valutazione clinica della patologia nodulare è simile a quella per gli adulti**
- **Considerata la prevalenza del PTC è necessario la chirurgia per ogni tipologia nodulare** [Niedziela M. et J Pediatr Endocrinol Metab 2002]
- **La patologia nodulare in gravidanza va gestita allo stesso modo delle pz non gravide.**
- **In presenza di US sospetti è indicata FNA**
- **Non è raccomandato utilizzo di LT4.**
- **Se si evidenzia una FNA riconducibile a Thy3 (lesione follicolare), l'aspetto chirurgico va posticipato al dopo parto.**
- **Se PTC è diagnosticato nel 1 o 2 ° trimestre, la pratica chirurgia può essere sostenuta al 2 ° trimestre quando i rischi dell'anestesia sono minimi** [Moosa. et al. JCEM 1997]







Grazie per l'attenzione