

Un caso di carcinoma papillare della tiroide

di C. Ravandoni, A. Campanini, C. Benedetti, M. Dolciotti, A. Petrucci, A. Pizzo, F. Bono

■ In questa rubrica la Scuola di Ecografia Generalista presenta casi la cui sintomatologia è di frequente riscontro negli studi dei medici di

medicina generale, ma dove l'utilizzo della ecografia permette o di concludere l'iter diagnostico o di indirizzarlo fortemente.

Contestualmente si fornisce al lettore un inquadramento della patologia in questione orientato in senso Ecografico.



Figura 1



Figura 2



Figura 3

Donna di anni 57, nubile, condizioni di salute che potremmo definire ottimali.

Stile di vita sano, pratica attività sportiva amatoriale costante (sci, passeggiate in montagna, palestra), vita sociale attiva, impegno proficuo in attività culturali e nel volontariato. Non fuma, non fa uso di alcool, alimentazione corretta.

Esegue annualmente esami ematochimici che risultano costantemente nella norma, compresi gli esami di funzionalità tiroidea. Chiede di eseguire un esame ecografico addome superiore per approfondimenti diagnostici in epigastralgie, dispepsia e difficoltà digestive, accompagnate da fastidioso meteorismo intestinale. L'esame ecografico evidenzia un quadro di normalità per tutti gli organi esaminati. Vengono prescritti i normali controlli degli esami ematochimici, compresi gli esami di funzionalità tiroidea, e la cura per la dispepsia e le epigastralgie. Torna al controllo con gli esami ematochimici che risultano perfettamente normali, riferisce miglioramento della sintomatologia dispeptica e chiede di eseguire un'ecografia tiroidea per screening di eventuale patologia tiroidea.

La richiesta di questo esame ecografico viene motivata da episodi di faringodinia che saltuariamente la infastidiscono.

L'esame obiettivo del collo negativo.

All'esame ecografico la tiroide appare di volume normale, simmetrica, a margini regolari (Fig. 1). Il lobo destro ha un'ecostruttura omogenea, senza immagini riferibili a lesioni di tipo nodulare. Il lobo sinistro ha un'ecostruttura omogenea ma si evidenzia, nella porzione anteriore della ghiandola, una piccola immagine quadrangolare del diametro di 0,5 cm, a margini non ben definiti ed irregolari, ipoecogena, con all'interno alcune piccole immagini lineari iperecogene (Fig. 2).

All'esame ecocolor Doppler è presente un debole segnale vascolare perinodulare, non completo (Fig. 3). Analogo quadro all'esame power Doppler.

Non vi è evidenza di linfonodi peritiroidei e laterocervicali ingrossati. La lesione è piccola ed assolutamente asintomatica.

L'ipoecogenicità, i margini non ben definiti e soprattutto l'aspetto ecografico che gli autori anglosassoni definiscono del tipo "more tall than wide" (tendenza all'espansione in profondità, da anteriore a posteriore, perpendicolarmente alle linee di espansione gravitarie) segno di sospetto per possibile lesione di tipo maligno, fa propendere per l'esecuzione di un agoaspirato.

Viene eseguito un ago aspirato sul nodulo descritto e la diagnosi citologica sul materiale prelevato è stata di Carcinoma Papillare.

La paziente è stata affidata al chirurgo per le cure del caso.

La patologia nodulare della tiroide

Definizione di nodulo tiroideo

La American Thyroid Association Guidelines Taskforce¹ proponeva nel 2006 questa definizione di nodulo tiroideo: "Un nodulo tiroideo è una lesione che si distingue all'interno della ghiandola tiroidea e che può essere riconoscibile, palpatoriamente o ultrasonograficamente, dal circostante parenchima tiroideo".

La prevalenza dei noduli tiroidei

Il problema che si pone al mmg ecografista affrontando la patologia nodulare tiroidea non è affatto semplice, ma non è semplice neppure per gli specialisti, siano essi endocrinologi o radiologi. Infatti la patologia nodulare nella popolazione adulta è riscontrabile, in forma singola o multipla, in 8-10 individui su 100. In realtà va subito detto che nel 90% dei casi si tratta comunque di patologia benigna.

L'introduzione della ultrasonografia e l'impiego di sonde lineari a frequenza sempre più elevata (> dei 10-12 MHz) ha condotto alla identificazione di noduli non palpabili in una percentuale di soggetti che varia, a seconda degli autori dal 40 al 60%²⁻³.

Ruolo della ecografia

A fronte di questa prevalenza quindi qual è il ruolo della ecografia nello studio, nella diagnosi, nel follow up delle patologie nodulari della tiroide? Fondamentalmente è quello di identificare e caratterizzare quei noduli che abbiano una elevata probabilità di essere clinicamente rilevanti per malignità. Il problema è ulteriormente complicato dal fatto che anche nelle patologie "diffuse" della tiroide, come la malattia di Flaiani Basedow Graves o la tiroidite di Hashimoto, che pure presentano un imaging ecografico ben diverso da quello ottenibile da un tessuto tiroideo normale, può risultare difficile porre la diagnosi differenziale tra un interessamento asimmetrico della ghiandola da uno di questi processi diffusi da un nodulo "diverso" della tiroide.

Le linee guida

Allo stato attuale delle conoscenze, i principali documenti scientifici, cui ci si dovrebbe attenere, nella diagnostica US dei noduli tiroidei, sono tre linee guida pubblicate rispettivamente dalla Society of Radiologists in Ultrasound nel 2005 (Consensus Conference Statement)⁴, dalla già citata American Thyroid Association nel 2006¹, dalla American Association of

Clinical Endocrinologists e Associazione Medici Endocrinologi⁵.

Nodulo evidente all'esame obiettivo

Per l'ecografia generalista è importante considerare che dalle raccomandazioni delle linee guida discende che il primo esame da effettuarsi in paziente con nodulo visibile o palpabile è proprio l'esame ultrasonografico che, integrato naturalmente dalla valutazione del TSH nel siero, ha i seguenti obiettivi:

- conferma US della presenza del nodulo in corrispondenza della anomalia apprezzabile all'esame obiettivo (ispezione - palpazione);
- individuazione di ulteriori noduli non apprezzati alla palpazione e per i quali la FNA potrebbe essere indicata;
- identificazione delle caratteristiche ultrasonografiche del/dei nodulo/i.

Quest'ultimo punto è cruciale, infatti vi sono alcuni aspetti ultrasonografici che si sono dimostrati essere associati ad una più alta probabilità di malignità.

Aspetti ultrasonografici associati ad una elevata probabilità di malignità

- Presenza di microcalcificazioni (valutabile in B-mode)
- Assenza di alone periferico (valutabile in B-mode)
- Presenza di margini irregolari (valutabile in B-mode)
- Ipoecogenicità (valutabile in B-mode)
- Aumento del flusso intranodulare (valutabile al Color e/o Power Doppler).

Questi aspetti sono di aiuto nel prendere la decisione di inviare o meno il paziente ad una FNA (Fine Needle Aspiration) soprattutto quando le dimensioni del

nodulo sono al di sotto del cut off di 1 cm di diametro massimo.

Se la tiroide risulta normale all'esame obiettivo?

Le linee guida sono concordi nell'affermare che l'esame con US non deve essere eseguito di routine in pazienti che presentano una tiroide normale e soprattutto che l'esame US non deve sostituirsi dell'esame obiettivo.

Esistono tuttavia alcune eccezioni a queste raccomandazioni e si riferiscono a quei pazienti che vanno incasellati nei gruppi con alta prevalenza del cancro tiroideo ovvero che presentano:

- anamnesi personale positiva per precedenti trattamenti radianti al collo o alla testa;
- anamnesi familiare positiva per cancro tiroideo, inclusa la forma papillare;
- soggetti che all'epoca di "Chernobyl" avevano meno di 16 anni.

Si debbono programmare infatti esami US da effettuarsi in pazienti con anamnesi familiare positiva per cancro tiroideo, incluso k papillare, dal momento che vi sono prove che il cancro papillare può essere familiare in oltre il 10% dei casi⁶ 7, che il 10% dei familiari di pazienti con tumore non midollare sviluppa una neoplasia tiroidea, che nel 50% di casi è multifocale⁸. Il discorso per i familiari di pazienti con k midollare (isolato o parte di MEN tipe II syndrom) è un po' più complesso in quanto andrebbero sottoposti US solo se positivi per mutazione del proto-oncogene RET (eco tiroidea e dei linfonodi del collo) sempre secondo le ricordate Linee Guida.

Test sierologici

Dal momento che la tireoglobulina nel siero può essere aumentata nella maggior parte

Tabella 1

Segni ecografici predittivi di malignità nel nodulo tiroideo non palpabile

Segni ultrasonografici	Sensibilità %	Specificità %	PPV %
Microcalcificazioni	29.0	95.0	33.0
Margini "sporchi"- definizione	74.2	80.8	24.0
Ipoecogenicità	87.1	43.3	11.4
Vascolarizzazione intranodale	74.2	80.8	24.0
Nodulo solitario	32.7	92.5	66.7
Diametro > 1 cm	61.3	32.0	7.0

(modificata da Papini et al., JCEM, 87:1941, 2002).

Uno supporto ulteriore è offerto dalla tabella 2 che è tratta e modificata da un agile testo comparso alla fine del 2008¹³ e che vede tra gli Autori il Dott. Valcavi, Direttore dell'UOC di Endocrinologia dell'Ospedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia, che collabora attivamente con la Scuola Nazionale di Ecografia Generalista FIMMG - Metis da anni.

delle patologie tiroidee, questo test si è dimostrato essere non sensibile e non specifico per il cancro della tiroidee quindi la sua determinazione nel siero dei pazienti non è raccomandata nella valutazione iniziale dei noduli tiroidei.

Più articolato (ed indaginoso) risulta il discorso sulla misurazione della calcitonina, la cui utilità è stata valutata in studi prospettici non randomizzati^{9, 10, 11}. Questi dati suggeriscono che l'impiego routinario della determinazione dei livelli di calcitonina, come uno screening, può rivelare una iperplasia delle cellule C ed un cancro midollare ad uno stadio precoce. Rimangono tuttavia non risolti aspetti relativi alla sensibilità, specificità e performance stessa del test e che vi sia una reale "cost-effectiveness". I diversi pannel di esperti che si sono cimentati nella stesura delle linee guida non possono portare raccomandazioni né a favore né contro l'impiego del dosaggio della calcitonina, come già sottolineato da altri autori nel 2005¹².

Parametri ecografici

In presenza di nodulo tiroideo si debbono valutare e descrivere i seguenti parametri ecografici:

- dimensioni, numero, sede;
- ecogenicità ed omogeneità (iso, ipo, iper, anecogeno);
- ecostruttura (nodulo solido, misto, con componente cistica);
- margini (regolarità, alone);
- calcificazioni (presenza/assenza, tipo e caratteri);
- mappatura con color doppler (tipo di vascularizzazione).

Per tentare una prima diagnosi differenziale tra lesione "probabilmente benigna" e "probabilmente maligna" in quei noduli < a 1 cm, ci basiamo sul valore predittivo (positivo e negativo) e sulla

Tabella 2

Recente valutazione di sensibilità e specificità dei segni ecografici predittivi di malignità (nodulo non palpabile)

Segni ultrasonografici	Mediana % Sensibilità	Range %	Mediana Specificità %	Range %
Microcalcificazioni	50	26 – 73	85	69 – 96
Margini irregolari	55	17 – 77	76	63 – 85
Assenza di alone	66	46 – 91	54	30 – 72
Ipoecogenicità	80	49 – 90	53	36 – 66
Aumentata Vascolarizzazione Intranodale	67	37 – 74	81	49 – 89

(modificata da *Thyroid Ultrasound and Ultrasound Guided FNA – Second Edition 2008 – pag 78*)
 Agli elementi sopra considerati va aggiunto un ulteriore parametro che è definito col termine "more tall than wide" e che (mutuato dagli aspetti di ecopatologia mammaria) vuol descrivere un nodulo che ha diametri di crescita più in senso anteroposteriore che trasversale nelle scansioni ecografiche, in trasversale appunto, della tiroide. Questo segno di sospetta malignità è proprio quello messo in evidenza dal case report ecografico sopra descritto.

Tabella 3

Valutazione ecografica del nodulo tiroideo

	Maligno Mal definiti	Benigno Ben definiti
Margini	Irregolare	Regolare
Forma	Si	No
Microcalcificazioni	Si	No
Ecogenicità	Ipoecogeno	Iso/iperecogeno
Ecostruttura	Solido	Misto/cistico
Pattern colore	III	II
More tall than wide	Si	No
Linfonodi patologici	Si	No

Eseguendo pertanto la valutazione ecografica del nodulo tiroideo in base agli elementi di sospetto, possiamo orientare la diagnosi, o il "giudizio ecografico", secondo il seguente schema riassuntivo.

Diagnosi orientata

verso la benignità se sono presenti: < 2 segni di sospetto > 5 segni di benignità
 verso la malignità se sono presenti: < 2 segni di benignità > 5 segni di sospetto.
 Il "giudizio ecografico" rimane incerto se sono presenti 3-4 segni di sospetto.

sensibilità e specificità dei parametri sintetizzati nella tabella 1.

Una scala di lettura pratica per esprimere un giudizio ecografico

Per concludere quindi si illustra una scala di lettura (tabella 3) sintetica e

sinottica proposta da Valcavi con relativo grading di calcolo delle probabilità di trovarci di fronte ad una lesione benigna o maligna in base all'associarsi dei singoli parametri ecografici.

1 The American Thyroid Association Guidelines Taskforce, Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* Volume 16, Number 2, 2006 Members: David S. Cooper, (Chair), Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen, Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, Susan J. Mandel, Ernest L. Mazzaferri, Bryan McIver, Steven I. Sherman, and R. Michael Tuttle.
 2 Mazzaferri EL, Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 328(8): 553 – 559.
 3 Robuschi G., comunicazione personale
 4 Management of Thyroid Nodules Detected at US, Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*; December 2005, Volume 237 – Number 3: 794 – 800.
 5 Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. *Endocrine practice*. Vol 12, 1, January/February 2006
 6 Hemminki K. et Al., Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 90(10): 5747-53; 2005
 7 Malchoff CD et Al., The genetics and hereditary nonmedullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 87(6): 2455 – 59; 2002
 8 Uchino S. et Al, Detection of asymptomatic differentiated thyroid carcinoma by neck ul-

trasonographic screening for familial non medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 28(11): 1099 – 1102; 2004
 9 Elisei R, Botticci V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F, 2004, 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 Endocrinol Metab* 89:163–168.
 10 25. Hahn JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH, 2001, Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 11:73–80.
 11 Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B, 1997, Interest of routine measurement of serum calcitonin: Study in a large series of thyroidectomized patients. *The French Medullary Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 82:338–341.
 12 Gagel RF, Hoff AO, Cote GJ, 2005, Medullary thyroid carcinoma. In: Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 967–988.
 13 *Thyroid Ultrasound and Ultrasound Guided FNA, Second Edition, pag 78 (modificata), 2008*