



# **Tavola Rotonda Tumori della Tiroide**

## **Noduli della Tiroide**

### **Approccio Clinico**

Mohamad Maghnie

Department of Pediatrics, IRCCS Giannina Gaslini, University of Genova

[mohamadmaghnie@ospedale-gaslini.ge.it](mailto:mohamadmaghnie@ospedale-gaslini.ge.it)

## Noduli Tiroidei

- Nel caso specifico della tiroide, il nodulo può essere rilevato:
- *Clinicamente*, quando viene evidenziato con l'esame obiettivo, ossia con l'ispezione e la palpazione
- *Ecograficamente*, quando viene dimostrato con l'accertamento ultrasonografico

## Noduli Tiroidei

- 0.2-1.8% tra 11 e 18 anni (4-5% in età adulta)
- Quasi sempre asintomatici
- Spesso notati accidentalmente durante visita medica
- Possono essere singoli o multipli (rari in età pediatrica), funzionanti o non funzionanti
- Noduli tiroidei presenti nel 50.5% delle autopsie
- Scoperta incidentale sempre più frequente, con range fra 21% e 67% con l'ecografia
- Causa di grande ansietà per le famiglie
- Causa di morte solo 0.23% di tutti i tumori

## **Noduli Tiroidei**

- Il 90-95% dei noduli tiroidei sono benigni
- Restante 5% il nodulo singolo o prevalente in un gozzo multinodulare è costituito da un tumore maligno
- Eziopatogenesi multifattoriale (genetica, ormonale, immunologica, ambientale)

# Noduli Tiroidei Carcinoma

## Frequenza

1-3% di tutte le neoplasie e, in condizioni di normalità ambientale, ha una incidenza variabile tra 0,2-5 casi/milione/anno (contro 40 casi/milione/anno degli adulti)

1-30% tiroidi normali esaminate all'autopsia contengono aree microscopiche di carcinoma papillare

3-4.8% dei ca tiroidei in bambini e adolescenti (specie post-irradiazione del collo)

## Età / sesso

Picco 7-11 anni / sesso femminile (F/M 3:1). Fino a 12 anni c'è però una maggiore incidenza di malignità del nodulo isolato nei maschi (38%), rispetto alle femmine (13%)

## Istologia

Prevalenza dei carcinomi papillari (>90%) e tra essi, quelli in forma multicentrica (>60%), specie se post-radiazioni; il carcinoma midollare, più raro (5-10%), si può presentare in forma sporadica (80%) o familiare, nell'ambito della MEN-2 (20%).

# **Noduli Tiroidei**

## **Valutazione diagnostica del nodulo tiroideo**

- Anamnesi e Esame obiettivo
- Esami di laboratorio
- Ecografia tiroidea
- Scintigrafia tiroidea
- Esame citologico (FNA)

# **Noduli Tiroidei**

## **Linee Guida 1.**

### **Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer**

#### **The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce\***

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 Sherman, and R. Michael Tuttle

THYROID, Volume 16, Number 2, 2006

© American Thyroid Association

# **Noduli Tiroidei**

## **Linee Guida 2.**

American Association of Clinical Endocrinologists & Associazione Medici  
Endocrinologi

### **AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules**

**Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of  
thyroid nodules**

ENDOCRINE PRACTICE Vol 12 No. 1 January/February 2006 ; 63-102



# **Noduli Tiroidei**

## **Linee Guida 3.**

**European Thyroid Association (ETA) & European Thyroid  
Association- Cancer Research Network**

**European consensus for the management of patients with  
differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium**

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga  
W & the European Thyroid Cancer Taskforce

**EJE 2006, 154, 787-803**

# **Noduli Tiroidei**

## **Linee Guida 4.**

### **Management of Thyroid Nodules Detected at US Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement**

M.C. Frates, C.B. Benson, J. W. Charboneau, E.S. Cibas, O.H. Clark,  
B.G. Coleman, J.J. Cronan, P.M. Doubilet, D.B. Evans, J.R. Goellner,  
I.D. Hay, MD, B.S. Hertzberg, C.M. Intenzo, R.B. Jeffrey, J.E. Langer,  
P.R. Larsen, S.J. Mandel, W.D. Middleton, C.C. Reading, S.I. Sherman,  
F.N. Tessler.

**Radiology 2005; 237: 794–800**

# **Noduli Tiroidei**

## **(Linee Guida 5.)**

**Consensus Italiana sulla gestione clinica del paziente con nodulo tiroideo**

**Commissione:**

P. Vitti, T. Rago, R. Elisei, E. Papini, F. Orlandi, Belfiore, F. Pacini.

**Consensus:**

A. Pinchera, E. Martino, P. Miccoli, G. Di Coscio, F. Monzani, A. Pontecorvi, C. Regalbuto.

*Settembre 2006*

## **Linee Guida: Grado di raccomandazione**

*Grado Alto:* Evidenza omogenea basata su risultati di studi randomizzati controllati o meta-analisi di qualità con sufficiente valore statistico. Consenso unanime del pannello di esperti.

*Grado Medio:* Evidenza di almeno uno studio clinico ben definito o meta-analisi, ma non conclusivo. Consenso della maggioranza del pannello di esperti.

*Grado Basso:* Evidenza basata su esperienze cliniche o studi descrittivi. Parere non unanime del pannello di esperti.

# Noduli Tiroidei

## Anamnesi

- Esposizione a radiazioni ionizzanti (capo-collo)
- Zona di provenienza
- Età/ sesso
- Anamnesi familiare di carcinoma tiroideo, feocromocitoma, iperparatiroidismo
- Presenza di crescita rapida/ stabilità del nodulo non associata a dolore
- Presenza di disfagia, raucedine
- Tiroidite autoimmune, ipertiroidismo

# Noduli Tiroidei

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE NODULO SOLITARIO

- Tiroidite autoimmune
- Anomalie di sviluppo (emiagenesia)
- Tiroidite acuta suppurativa
- Cisti semplice
- Linfoma e teratoma
- Neoplasie

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE GOZZO MULTINODULARE

- Gozzo colloido-cistico
- Tiroidite autoimmune
- Tiroidite acuta suppurativa
- Malattia di Graves
- Assunzione di gozzigeni
- Disormonogenesi
- Gozzo endemico
- Neoplasie

# Noduli Tiroidei



## Esame Obiettivo

- Ispezione visiva e palpazione
- Dimensioni
- Consistenza: parenchimatosa, molle, aumentata
- Simmetria
- Posizione, mobilità/rapporti con strutture circostanti
- Presenza di linfonodi latero-cervicali
- Paralisi corde vocali
- Pressione arteriosa, neurinomi mucosi, habitus marfanoide
- Segni di ipo o iperfunzione

# Noduli Tiroidei

## MEN 2a

- Ca midollare tiroide
- Feocromocitoma
- Iperparatiroidismo

## MEN 2b

- Ca midollare tiroide
- Feocromocitoma
- Ganglioneurinomi
- Neurinomi mucosi
- Habitus marfanoide



## **Noduli Tiroidei Accertamenti**

- TSH, FT4, FT3
- Anticorpi antitiroide (valore complementare)
- Calcitonina [Il dosaggio basale; dopo pentagastrina (>100pg/ml) per Ca midollare e MEN 2, 1/200-300 noduli]
- Ecografia tiroidea (estesa ai linfonodi laterocervicali)
- Scintigrafia tiroidea
- Agoaspirato con esame citologico
- **Tireoglobulina (follow-up post-tiroidectomia).** Il dosaggio della Tireoglobulina non è raccomandato nella valutazione iniziale del nodulo tiroideo.
- Calcemia, PTH
- Analisi genetica

## **Fattori di Benignità di un Nodulo in Età Pediatrica**

- Storia familiare di tiroidite autoimmune o di patologia tiroidea autoimmune
- Storia familiare di nodulo tiroideo benigno o di gozzo
- Sintomatologia di ipotiroidismo o di ipertiroidismo
- Dolore spontaneo o alla palpazione
- Nodulo soffice, liscio, mobile
- Gozzo multinodulare senza un nodulo predominante

## Fattori di Rischio Neoplasia Tiroidea di un Nodulo In Età Pediatrica

### Grado di Rischio

- Pregressa radioterapia cervicale (da tonsilliti, acne, angiomi, ipertrofia timica) +++
  - Recente crescita nodulare
  - Sesso maschile +
  - Nodulo solitario +
  - Nodulo dominante in gozzo multinodulare
  - Crescita rapida, soprattutto se sotto terapia soppressiva
  - Familiarità per carcinoma midollare ++
  - Familiarità per carcinoma papillifero +++
  - Obiettività clinica: consistenza dura, superficie irregolare, fisso alla deglutizione, non dolorabile, sintomi meccanici (disfagia, disfonia, dispnea) +
  - Presenza di linfadenopatia caratteristica ++
- ++

# Caratteristiche Ecografiche Suggestive di Tumori Benigni o **Maligni**

## Benigni

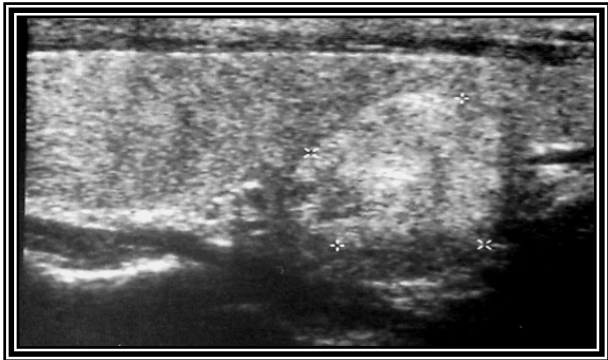
- Normale ecogenicità o iperecogenicità
- Calcificazioni periferiche e/o grossolane
- Margini regolari e vallo ipoecogeno (alone)
- Crescita non invasiva
- Non interessamento dei linfonodi regionali
- Basso flusso intranodulare

## Maligni

- Ipoecogenicità
- Microcalcificazioni, calcificazioni punteggiate
- Margini irregolari e assenza di alone
- Crescita invasiva
- Interessamento dei linfonodi regionali
- Alto flusso intranodulare

# Noduli Tiroidei

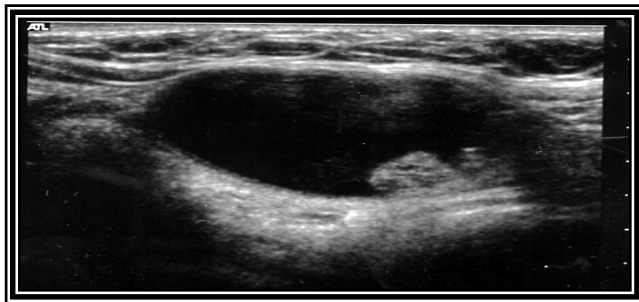
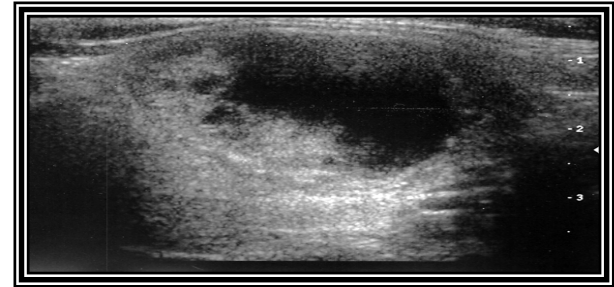
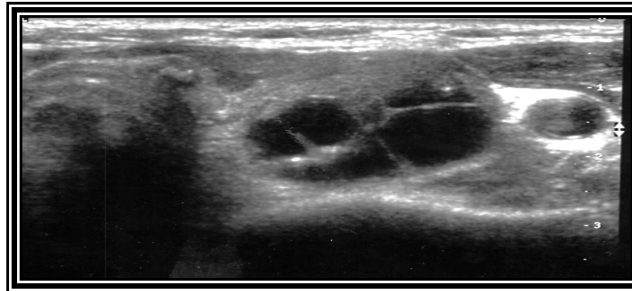
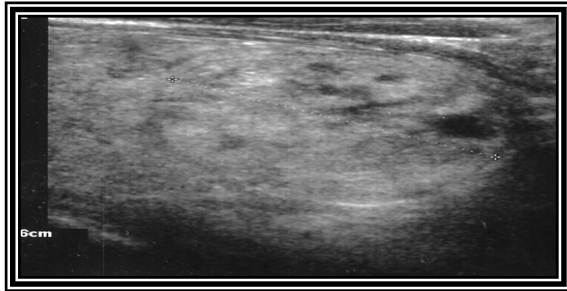
I caratteri sospetti di malignità: Ecogenicità



- I noduli iperplastici tendono ad essere iperecogeni o isoecogeni
- Gli adenomi follicolari sono isoecogeni, mentre i non follicolari sono ipoecogeni
- L'86.7% dei carcinomi papillari sono ipoecogeni
- Il carcinoma follicolare è più frequentemente isoecogeno
- Il carcinoma midollare è solitamente ipoecogeno
- Il carcinoma anaplastico (molto raro) ha struttura complessa
- Il linfoma è solitamente ipoecogeno

# Noduli Tiroidei

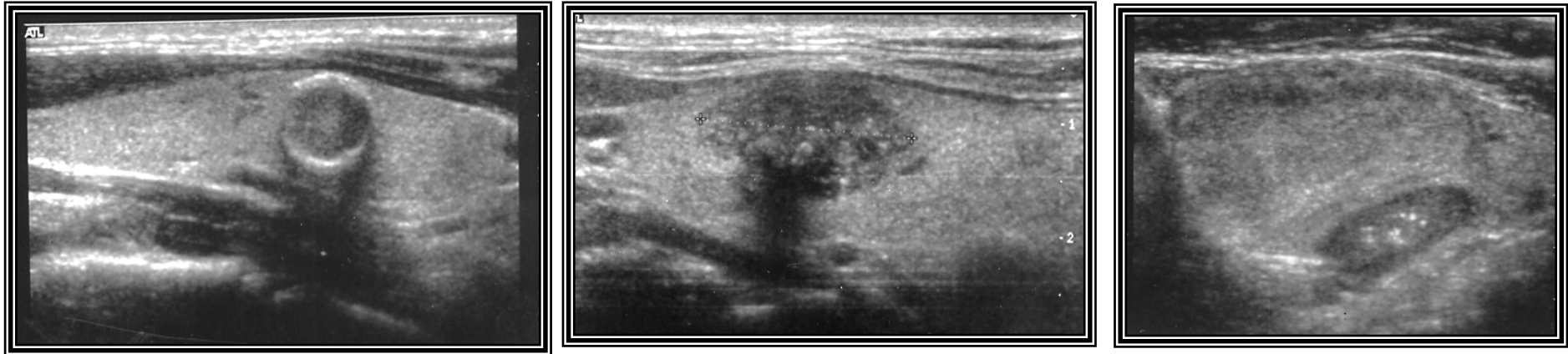
I caratteri sospetti di malignità: Architettura interna



- Le aree liquide nei noduli iperplastici sono da ascrivere a zone di involuzione colloide
- La degenerazione cistica è presente anche nel 28.3% dei carcinomi papillari
- Le lesioni cistiche pure sono eccezionali; molte lesioni cistiche nella tiroide sono adenomi o noduli iperplastici che sono andati incontro a necrosi o involuzione emorragica

# Noduli Tiroidei

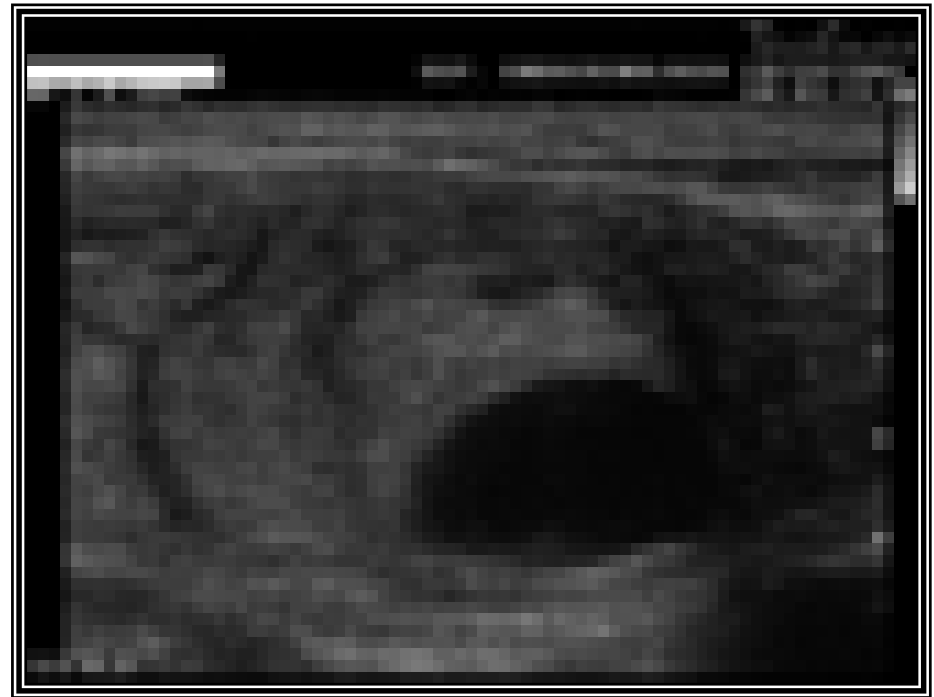
I caratteri sospetti di malignità: Calcificazioni



- **Macrocalcificazioni:** zone iperecogene grossolane seguite da cono d'ombra
- **Microcalcificazioni:** foci ecogeni puntiformi solo raramente associati a cono d'ombra
- Frequenti nei carcinomi papillari (corpi psammomatosi) e nei carcinomi midollari (sostanza amiloide)
- In una serie di 462 soggetti sono state trovate calcificazioni nel 59% dei carcinomi.
- Dopo esclusione di quelli con gozzo multinodulare, **i soggetti con nodulo solitario + calcificazioni avevano un carcinoma nel 75.7% dei casi.**

## Noduli Tiroidei

I caratteri sospetti di malignità: Margini

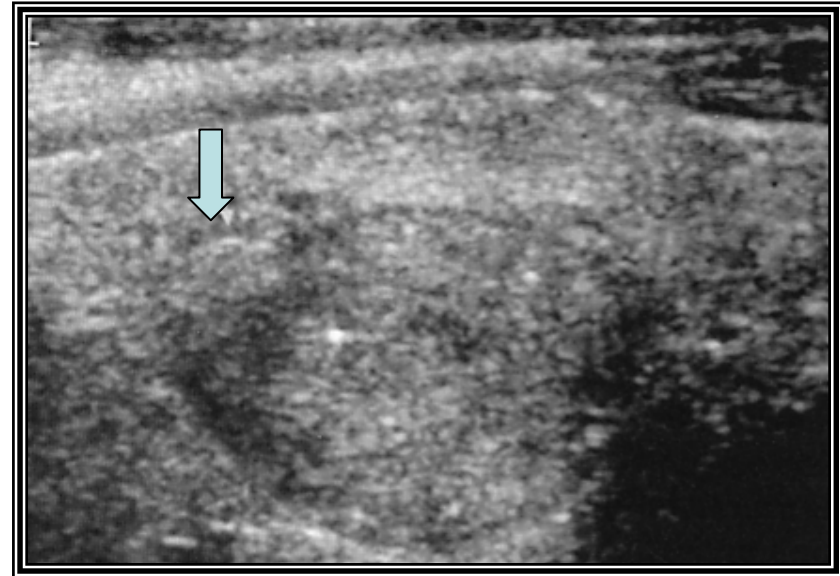


- I margini scarsamente definiti si trovano nel 60-79% dei casi di carcinoma papillare.
- Tuttavia carcinomi ben demarcati sono molto più frequenti di quanto si credesse in passato



# Noduli Tiroidei

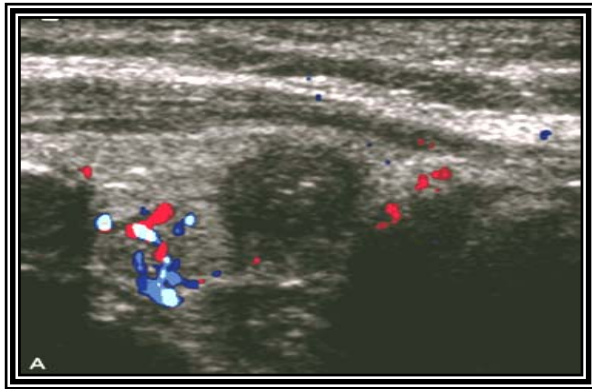
I caratteri sospetti di malignità: Alone



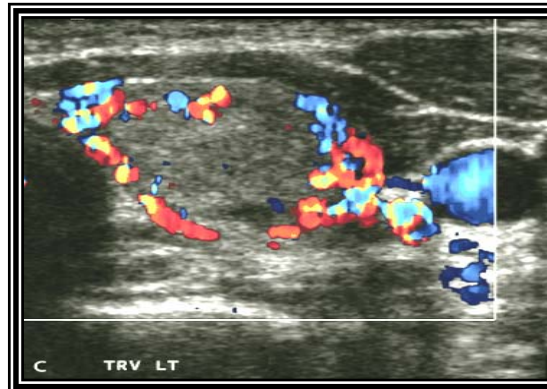
- L'alone ipoecogeno continuo è quasi unanimemente considerato un segno di benignità
- Un nodulo con alone incompleto può corrispondere ad una neoplasia, per cui la completezza di esso dovrebbe essere cercata sistematicamente
- L'alone ipoecogeno è relativamente raro nel carcinoma papillare

# Noduli Tiroidei

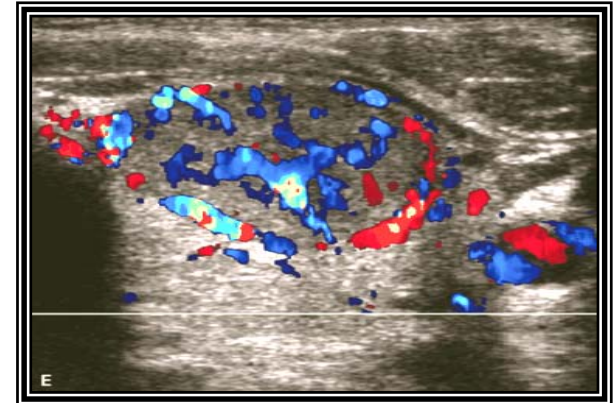
I caratteri sospetti di malignità: Pattern vascolare



Tipo 1



Tipo 2



Tipo 3

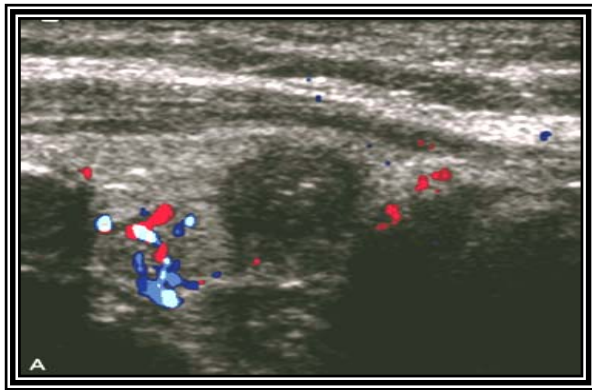
Tipo di vascolarizzazione

- 0: Assenza di segnale colore apprezzabile;
- 1: Presenza di segnale colore periferico;
- 2: Presenza di segnale colore marginalmente e all'interno;
- 3: Segnale colore presente e diffuso in tutta la ghiandola.

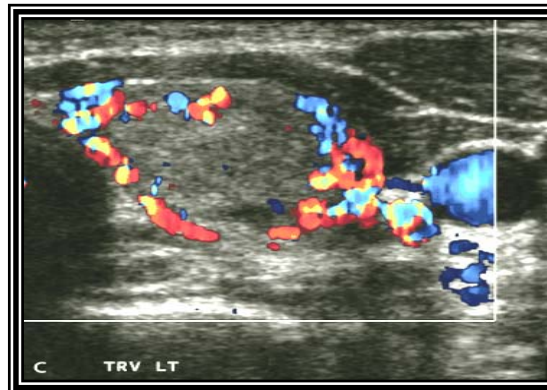
I noduli di tipo 3 hanno un'elevata probabilità di essere maligni

# Noduli Tiroidei

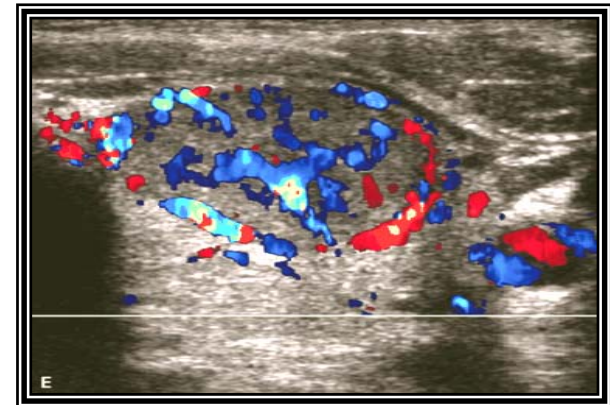
I caratteri sospetti di malignità: Pattern vascolare



Tipo 1



Tipo 2



Tipo 3

- Tuttavia le sole caratteristiche color-Doppler non possono essere usate per escludere la malignità, dato che il 14% dei noduli non ipervascolari sono maligni ed alcuni adenomi presentano ipervascularizzazione centrale.
- Nel gozzo multi-nodulare la dimostrazione di un nodulo con pattern di tipo 3 guida la scelta della lesione da esaminare con agoaspirato.
- La presenza di vascolarizzazione nella componente solida di un nodulo misto induce a guida l'agoaspirato.
- I noduli caldi sono sempre ipervascolari.

## **Noduli Tiroidei**

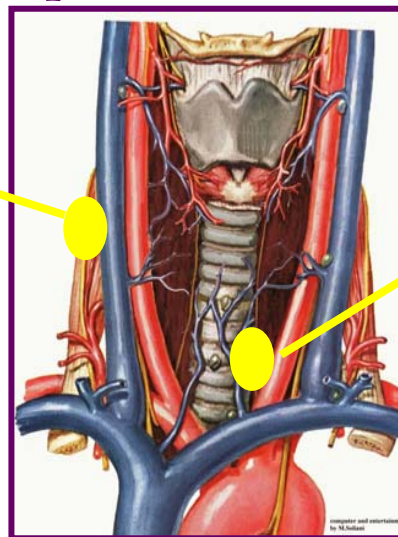
Indici ecografici predittivi di malignità nel nodulo tiroideo non palpabile

	<b>Sensitivity</b> %	<b>Specificity</b> %	<b>PPV</b> %
<b>Microcalcifications</b>	29.0	95.0	33.0
<b>Blurred margins</b>	74.2	80.8	24.0
Hypoechogenicity	87.1	43.4	11.4
<b>Intranodular vascularization</b>	74.2	80.8	24.0
Solitary nodule	32.7	92.5	66.7
Diameter > 10 mm	61.3	32.0	7.0



## LATERALE Compartimenti cervicali

Livelli II-III-IV-V

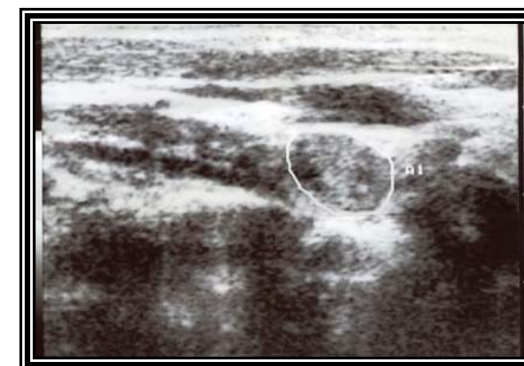
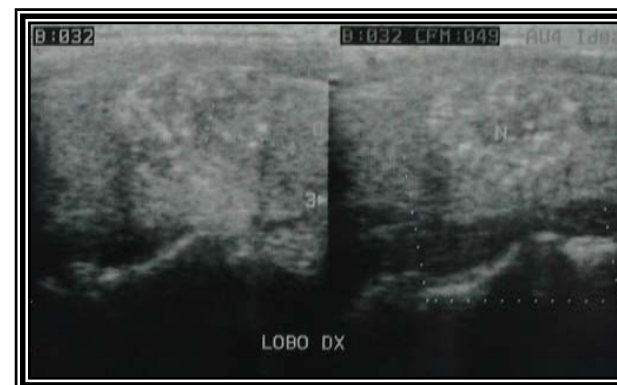


CENTRALE

Livelli VI-VII

### Caratteristiche ecografiche

- **Dimensioni:** asse minore  $\geq 5-8$  mm
- **Forma:** rotondeggiante con rapporto asse minore/asse maggiore  $\geq 0.5$
- **Ecogenicità:**
  - Ipoecogeni ( $>$  rispetto muscolo)
  - Iperecogeni/parenchimatosi (PTC)
  - cistico
- **Ilo iperecogeno:** assente
- **Calcificazioni:** micro o puntate
- **Pattern vascolare:** periferico/diffuso intralesionale





## Cervical Lymph nodes: US Findings Predictive of malignancy n=95 “suspicious neck nodes”

	Specificity %	Sensitivity %
Size (short axis $\geq$ 8 mm)	87	42
Shape (S:L $\geq$ 0.5)	77	81
Punctate calcifications	91	37
Hilus absence	35	88
Pattern	87	38
Vascular pattern	91	65

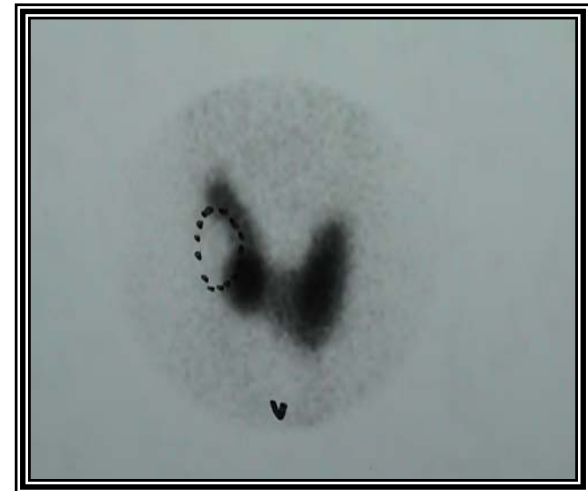
# Scintigrafia Tiroidea



- Caratterizzazione funzionale del nodulo:
  - nodulo caldo
  - nodulo freddo
  - nodulo tiepido
- Identificazione dei noduli in sede extratiroidea ( mediastinica)
- Follow-up nel paziente operato (identificazione di metastasi)

$I^{131,123}$ ;  $99mTc$  (routine)

Indicazione: TSH soppresso ; diagnosi citologica di lesione follicolare; gozzo multinodulare



# Dato Scintigrafico

- I noduli caldi sono il 3-20% e sono più frequenti nelle zone iodo-carenti
- I noduli freddi sono oltre l'80% (ecograficamente: solidi, cistici, misti)
- I noduli freddi (avendo perso la capacità di captare iodio o tecnezio) sono da considerarsi più sospetti di malignità.
- Ma in realtà, risultano maligni:
  - Il 16% dei noduli freddi (“cold”).
  - Il 9% dei noduli captanti (“warm”).
  - Il 4% dei noduli ipercaptanti (“hot”)



## Valore Diagnostico dell'Agoaspirato nel Bambino

- Sensibilità FNA 95 %
- Specificità FNA 86,3%
- Accuratezza diagnostica FNAB 90,4 %

- Benigno
- Maligno
- Dubbio
- Non diagnostico



...FNAB is a safe technique even in childhood and adolescence, offering the best sensitivity, specificity, and accuracy in detecting malignancy.

Corrias A. *et al.*, JCE&M 86: 4644-8, 2001

# Categorie diagnostiche (FNA)

- Tir 1 Non diagnostico - (inadeguato o non rappresentativo) (< 15%)
- Tir 2 Negativo per cellule maligne (60 -75%)
- Tir 3 Inconclusivo/Indeterminato - Tutte le lesioni follicolari \*(20%)
- Tir 4 Sospetto di malignità – carcinomi papillari (5%)
- Tir 5 Positivo per cellule maligne (5-15%)

*British Thyroid Association, 2002*

\*L'esame istologico 80% lesioni benigne, 20% maligne

Alcuni marcatori immunocitochimici possono aumentare l'accuratezza diagnostica, GAL-3, CK-19, HBME-1

Escludere nodulo funzionante alla scintigrafia

## Quali Noduli Sottoporre ad FNA?

**A) I noduli >1 cm** (in presenza di 2 o più noduli superiori a 1 cm, tutti quelli con caratteri ecografici sospetti + linfonodo)

**B) I noduli < 1 cm con:**

- criteri ecografici di sospetto
- fattori di rischio per carcinoma (familiarità, irradiazione capo-collo, calcitonina elevata...)
- noduli che aumentano di volume durante monitoraggi

# Risposta alla terapia soppressiva nei noduli singoli

(studi randomizzati – controllati)

Autore	N° soggetti	Età (anni)	Gr.L-T4 Rid.vol≥50%	Gr. controllo Rid.vol≥50%
Gharib, 1987,USA	53	42±15	4/28	5/25
Reverter, 1992,Spagna	40	40±8	4/20	3/20
Papini, 1993,Italia	101	43±9	10/51	3/50
LaRosa, 1995,Italia	45	36±12	<b>9/23*</b>	<b>0/22</b>
Zelmanovitz, 1998,Brasile	45	45±10	6/21	2/24
Larijani, 1999,Iran	62	34±9	6/32	4/30
Wemeau, 2002,Francia	123	40±9	<b>17/64*</b>	<b>10/59</b>

# Summary

- Raccogliere dati anamnestici ed obiettivi necessari alla valutazione del rischio di malignità
- Dosare sempre il TSH
- Il dosaggio della Tg nella valutazione iniziale di un nodulo non è raccomandato
- Il dosaggio della calcitonina è invece raccomandato e se la determinazione basale non risulta elevata non è opportuno ripeterne il dosaggio nel tempo
- L'ecografia tiroidea deve essere sempre eseguita in presenza di 1 o più noduli ma non è consigliata come esame di *screening* sulla popolazione generale
- L'ecografia dovrà invece essere effettuata nei pazienti a rischio e deve essere estesa allo studio delle stazioni linfonodali del collo
- Eseguire la scintigrafia nel caso di valori di TSH inferiori alla norma, di diagnosi citologica di lesione follicolare e di gozzo multinodulare
- La FNA eco-guidata del nodulo e del linfonodo è la procedura di scelta nella definizione diagnostica. All'esame citologico deve essere associata la determinazione della Tg/CT su liquido di lavaggio dell'agoaspirato
- Le indicazioni ad una terapia farmacologica con L-tiroxina dei noduli tiroidei in età pediatrica appaiono controverse.

# Noduli tiroidei: flow-chart diagnostico-differenziale

