

Decisioni e percorsi in Medicina Generale: la valutazione dei noduli tiroidei

Fabio Fichera, Italo Paolini, Angela Serruto

SIMG Area Ecografia

Introduzione

Il sistema sanitario nazionale, di cui i medici di Medicina Generale (MMG) costituiscono un elemento fondamentale, si trova a dover affrontare situazioni di grande complessità e aumento delle necessità assistenziali per il coesistere di diversi fenomeni, non di breve periodo.

L'incremento della durata di vita, delle patologie croniche, del ricorso alla cosiddetta "medicina difensiva", l'offerta di prestazioni che induce la domanda stessa, coesistono con dinamiche di segno opposto legate alla necessaria razionalizzazione e al buon utilizzo delle risorse economiche a disposizione del sistema assistenziale. Accanto a questo la necessità di semplificare i percorsi diagnostici terapeutici evitando esami non indicati.

In questo contesto appaiono particolarmente utili la conoscenza e la corretta applicazione di un sistema di classificazione che guidi un iter diagnostico appropriato per la patologia nodulare tiroidea poiché il tumore tiroideo è spesso sovra-diagnosticato^{1,2}.

Ridurre l'eccesso di agoaspirati e tiroidecomie significa ridurre i costi sanitari e le implicazioni fisiche e psicologiche correlate agli interventi chirurgici e alle terapie radio-metaboliche per situazioni gestibili, in molti casi con *follow-up* conservativo.

Epidemiologia

I noduli tiroidei costituiscono un problema comune nella pratica clinica. L'importanza di una corretta gestione della problematica riguarda la necessità di escludere la presenza di carcinomi tiroidei, condizione che si presenta nel 5-15% dei casi totali in relazione a sesso, età, familiarità e storia di esposizione a radiazioni ionizzanti.

La prevalenza stimata dei noduli tiroidei palpabili³ è di circa l'1% negli uomini e arriva fino al 5% nelle donne; i noduli sono circa 4 volte più comuni nelle donne rispetto agli uomini, tuttavia il tasso di cancro è due volte più alto negli uomini rispetto alle donne (8 contro 4%)⁴.

In Italia nel 2016 sono stati diagnosticati circa 15.300 nuovi casi di carcinoma tiroideo (il 4% di tutti i nuovi casi di neoplasie maligne)⁵. Nella popolazione adulta, la valutazione mediante palpazione può mostrare una prevalenza dal 5 al 7% dei noduli tiroidei, l'ecografia invece può rilevare noduli dal 20 al 76% in questa stessa popolazione, con frequenze più elevate nelle donne e negli anziani⁶⁻⁸.

Imaging ecografico

L'ecografia consente di valutare le caratteristiche morfologiche dei noduli tiroidei e

dei linfonodi del collo per poter selezionare quelli considerati a rischio e dunque meritevoli di approfondimento diagnostico con esame citologico da agoaspirato. Il limite principale della metodica ecografica nello studio dei noduli è la bassa specificità e, per sopperire a questo, le principali società scientifiche internazionali (americane, europee e coreane) hanno elaborato dei sistemi di classificazione per la stratificazione del rischio di malignità.

I sistemi di classificazione dividono i noduli in 3-5 categorie di rischio in base alle dimensioni e alle caratteristiche ecografiche con specifiche indicazioni all'esecuzione dell'esame citologico⁹⁻¹³.

Nel 2019 è stata pubblicata una valutazione comparata delle prestazioni dei cinque sistemi di classificazione ecografica dei noduli tiroidei maggiormente diffusi su scala internazionale:

- *American Thyroid Association (ATA)*;
- *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*;
- *American College of Radiology (ACR-TIRADS)*;
- *European Thyroid Association (EU-TIRADS)*;
- *Korean Society of Thyroid Radiology (K-TIRADS)*.

Lo studio evidenzia per tutti e cinque i siste-

Conflitto di interessi

Fabio Fichera e Italo Paolini dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Fichera F, Paolini I, Serruto A. Decisioni e percorsi in Medicina Generale: la valutazione dei noduli tiroidei. Rivista SIMG 2020;27(4):31-34.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

mi di classificazione una performance diagnostica complessivamente buona, con una riduzione in maniera affidabile ed efficace del numero di biopsie non necessarie di una percentuale variabile dal 17 al 53%¹⁴.

In questo articolo prenderemo in considerazione, per la buona applicabilità pratica e per l'appartenenza geografica, la classificazione EU-TIRADS elaborata dall'*European Thyroid Association* nel 2017. Questa prevede cinque categorie di rischio:

1. **EU TIRADS 1:** l'ecografia non rileva alcun nodulo.
2. **EU TIRADS 2:** il rischio di malignità è molto vicino allo zero e rientrano in questa categoria le cisti (Fig. 1) e i noduli spongiformi (Fig. 2). Non è indicato l'agoaspirato, se non per finalità terapeutiche in caso di sintomi compressivi.
3. **EU TIRADS 3:** si tratta di noduli a basso rischio di malignità (2-4%). Isoecogeni (Fig. 3) o iperecogeni (Fig. 4), con forma ovalare, margini definiti, privi di caratteristiche di rischio. In questa classe si consiglia l'esecuzione dell'agoaspirato se le dimensioni superano i 2 cm.

4. **EU TIRADS 4:** definiti come noduli a rischio intermedio di malignità (6-17%). Le caratteristiche morfologiche che li definiscono sono la lieve ipoecogenicità (Fig. 5), la forma ovalare e i margini regolari. È indicato l'esame con agoaspirato quando le dimensioni superano i 15 mm.
5. **EU TIRADS 5:** noduli a rischio di malignità alto (26-87%), definibili in questa classe per la presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche ecografiche:
 - ipoecogenicità marcata (Fig. 6);
 - forma più alta che larga (*taller than wide*) (Fig. 7);
 - margini irregolari (Fig. 8);
 - presenti microcalcificazioni (Fig. 9), mentre le macrocalcificazioni, con cono d'ombra posteriore, non sono elementi di rischio aumentato.

FIGURA 1.
EU TIRADS 2: formazione cistica.



FIGURA 2.
EU TIRADS 2: nodulo spongiforme, di forma ovale, a margini lisci, senza altre caratteristiche di alto rischio.

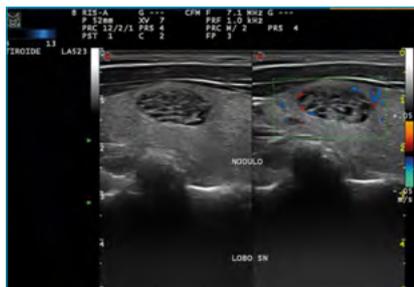


FIGURA 3.
EU TIRADS 3: nodulo isoecogeno, a basso rischio, di forma ovale, a margini lisci, senza altre caratteristiche di alto rischio.

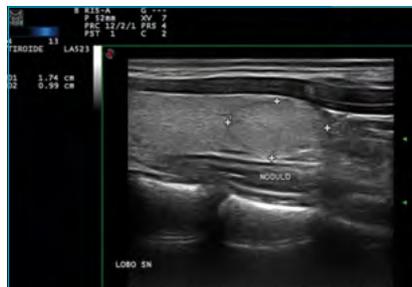


FIGURA 4.
EU TIRADS 3: nodulo iperecogeno, a basso rischio, di forma ovale, a margini lisci, senza altre caratteristiche ad alto rischio.

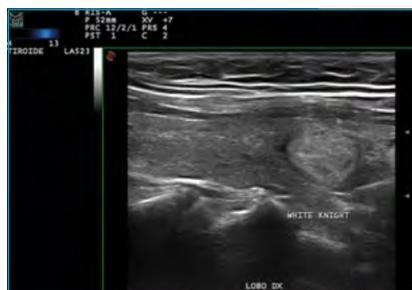


FIGURA 5.
EU TIRADS 4: nodulo lievemente ipoecogeno, a rischio intermedio, di forma ovale, a margini lisci, senza altre caratteristiche di alto rischio.



FIGURA 6.
EU TIRADS 5: nodulo marcatamente ipoecogeno, ad alto rischio, di forma ovale, a margini lisci.



FIGURA 7.
EU TIRADS 5: nodulo con aspetto "taller than wide" (più alto che largo), ad alto rischio, a margini lisci e marcatamente ipoecogeno.



FIGURA 8.
EU TIRADS 5: nodulo ad alto rischio, ipoecogeno, che presenta margini irregolari, lobulati.



FIGURA 9.
EU TIRADS 5: nodulo con microcalcificazioni, ad alto rischio, ipoecogeno.



I noduli di questa classe hanno indicazione a esame agoaspirato se le dimensioni superano 1 cm.

Per noduli subcentimetrici è indicata la sorveglianza attiva.

In caso di primo esame citologico con esito di benignità è consigliabile ripetere l'agoaspirato entro 3 mesi per escludere eventuali falsi negativi.

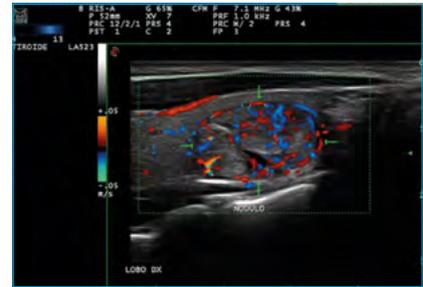
In caso di aumento dimensionale o comparsa di linfonodi con carattere di sospetto durante la sorveglianza attiva, invece, è consigliabile eseguire l'agoaspirato.

La Figura 10 può costituire elemento sintetico di riepilogo della classificazione.

Altre caratteristiche ecografiche accessorie possono essere utilizzate per perfezionare la valutazione della stratificazione del rischio; tra queste accenneremo allo studio dei linfonodi cervicali, alla valutazione della vascolarizzazione e al monitoraggio dell'incremento dimensionale dei noduli.

- Lo **studio dei linfonodi cervicali** dovrebbe essere eseguito su tutti i pazienti con noduli tiroidei secondo linee guida ETA. Criteri associati a una maggiore probabilità di metastasi linfonodali sono: la sede (livelli III, IV e VI), la forma rotondeggiante, l'assenza dell'ilo, la vascolarizzazione periferica e le microcalcificazioni¹⁵. In caso di caratteristiche che depongono per malignità andrebbe eseguito un agoaspirato del linfonodo e dei noduli tiroidei più sospetti.
- Sebbene il color doppler sia ampiamente utilizzato nella pratica ecografica, i criteri doppler sono a oggi controversi¹⁶. La **vascolarizzazione** intra-nodulare presenta bassa sensibilità e specificità per malignità e secondo le Linee Guida Europee non è inclusa nel punteggio TIRADS. Dunque anche se i noduli maligni possono presentare una vascolariz-

FIGURA 11.
Nodulo con vascolarizzazione intranodulare (tipo III), isoecogeno, di forma ovoidale.



zazione intra-nodulare (tipo III) (Fig. 11), essa deve essere considerata solo come un rischio potenziale aggiuntivo. Viceversa l'assenza di vascolarizzazione intranodulare non deve essere elemento di rassicurazione.

- L'**incremento dimensionale del nodulo tiroideo** non può discriminare accuratamente tra lesioni benigne e maligne¹⁷. Il monitoraggio ecografico routinario dell'aumento dimensionale dei noduli al fine di prevederne la malignità non è giustificato.

Conclusioni

Per poter applicare una corretta stratificazione del rischio di malignità e ottenere criteri validi di selezione per l'esecuzione dell'agoaspirato, i MMG devono richiedere referti strutturati in cui siano chiaramente espresse le caratteristiche ecografiche dei noduli esaminati e in cui sia utilizzata una terminologia standardizzata in accordo con le linee guida internazionali.

Bibliografia

- 1 Dal Maso L, Panato C, Franceschi S, et al. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998-2012. Eur J Cancer 2018;94:6-15. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.083>
- 2 Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. N Engl J Med 2016;375:614-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1604412>
- 3 Zamora EA, Khare S, Cassaro S. Thyroid nodule. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2019 Dec 2.

FIGURA 10.
Sintesi della classificazione EU-TIRADS per rischio di malignità e indicazione ad agoaspirato.

EU-TIRADS 1	Noduli assenti. Nella tiroide non sono presenti di noduli tiroidei.
EU-TIRADS 2	Rischio di malignità: vicino allo 0%. In questa categoria rientrano le cisti ed i noduli spongiformi. L'agoaspirato non è indicato (tranne che per finalità terapeutiche in caso di sintomatologia compressiva).
EU-TIRADS 3	Rischio di malignità: 2-4%. Noduli di forma ovoidale, isoecogeni o iperecogeni, margini lisci, privi di caratteristiche di rischio. l'agoaspirato è consigliato solo per noduli maggiori di 20 mm
EU-TIRADS 4	Rischio di malignità: 6-17%. Noduli di <i>forma ovoidale, lievemente ipoecogeni, margini lisci, privi di caratteristiche di rischio.</i> I noduli con rischio intermedio si differenziano con quelli a basso rischio solo per l'ipoecogenicità. macrocalcificazioni, orletto ispessito, vascolarizzazione prevalentemente intralesionale ne aumentano il rischio di malignità. L'agoaspirato è consigliato per noduli maggiori di 15 mm
EU-TIRADS 5	Rischio di malignità: 26-87%. Noduli con almeno una delle seguenti caratteristiche ecografiche di elevato rischio: <i>marcata ipoecogenicità, forma non ovoidale, margini irregolari, microcalcificazioni.</i> L'agoaspirato è consigliato per noduli maggiori di 10 mm. In caso di primo citologico con esito di benignità è consigliabile ripetere l'agoaspirato entro 3 mesi per escludere eventuali falsi negativi. In caso di noduli <i>subcentimetrici</i> , è consigliata la sorveglianza attiva. In caso di crescita dimensionale o comparsa di linfonodi sospetti durante la sorveglianza attiva, invece, è consigliabile eseguire l'agoaspirato.

- 4 Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93:363-9.
- 5 http://www.registritumori.it/PDF/Survival_of_cancer_patients_in_Italy_2017
- 6 Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:229-38, vii.
- 7 Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA* 2015;313:926-35.
- 8 Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am* 2012;96:329-49.
- 9 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016, 26:1-133.
- 10 Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update. *Endocr Pract* 2016;22:622-39.
- 11 Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2016;17:370-95.
- 12 Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14:587-95.
- 13 Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EUTIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6:225-37.
- 14 Grani G, Lamartina L, Ascoli V, et al. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: toward the "right" TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:95-102.
- 15 Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2:147-59.
- 16 Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, et al. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology* 2010;255:260-9.
- 17 Singh Ospina N, Maraka S, Espinosa DeYcaza A, et al. Diagnostic accuracy of thyroid nodule growth to predict malignancy in thyroid nodules with benign cytology: systematic review and metaanalysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:122-31.