

LA CLASSIFICAZIONE ECOGRAFICA DEI NODULI NELLA REAL LIFE: STUDIO PROSPETTICO SU OLTRE 900 PAZIENTI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La patologia nodulare tiroidea (PNT) interessa il 35-50% della popolazione generale adulta. Non sorprende, pertanto, che una percentuale rilevante delle visite ambulatoriali e delle consulenze endocrinologiche venga oggi richiesta per tale condizione, spesso a seguito del suo riscontro del tutto incidentale in corso di altre indagini strumentali. Per quanto semplice e poco costosa, la diagnostica ecografica e citologica della PNT è venuta assumendo negli ultimi due decenni dimensioni epidemiologiche tali da suscitare dubbi e preoccupazioni circa la sua sostenibilità, in un'epoca di progressiva riduzione delle risorse economiche disponibili per le organizzazioni sanitarie. A testimonianza di ciò, proprio l'*overdiagnosis* dei micro-carcinomi tiroidei è stata scelta come uno dei temi simbolo della campagna "*Too much medicine*" promossa dal *British Medical Journal* e di altre iniziative improntate ai concetti di appropriatezza clinica e del "*choosing wisely*".

Tabella 1

Classificazione ecografica dei noduli tiroidei e indicazioni all'FNA secondo le linee guida AACE/ACE/AME 2016, ATA 2015 e BTA 2014 (in parentesi il rischio di malignità di ciascuna classe)

AACE/ ACE/AME	ATA	BTA
Basso rischio (1%) Noduli cistici, o prevalentemente cistici senza caratteristiche sospette; spongiformi isoecogeni	Benigni (< 1%) Noduli cistici Bassissimo Rischio (< 3%) Noduli spongiformi o parzialmente cistici, senza nessuna caratteristica delle successive categorie Rischio Basso (5-10%) Noduli solidi isoecogeni o iperecogeni o noduli parzialmente cistici con aree solide eccentriche, senza micro-calcificazioni, margini irregolari, estensione extra-tiroidea o forma <i>taller than wide</i>	Benigni (U2) Noduli alonati, isoecogeni, lievemente iperecogeni, con modificazioni cistiche, spongiformi, calcificazioni periferiche a guscio d'uovo, con vascolarizzazione periferica
Rischio intermedio (5-15%) Noduli lievemente ipoecogeni o isoecogeni, con profilo ovoidale, margini definiti Possono presentare macro-calcificazioni, vascolarizzazione intra-nodulare, <i>spot</i> iperecogeni indeterminati	Rischio intermedio (10-20%) Noduli solidi ipoecogeni, con margini sfumati, senza micro-calcificazioni, estensione extra-tiroidea o forma <i>taller than wide</i>	Indeterminati (U3) Noduli solidi, omogenei, marcatamente iperecogeni, alonati (lesioni follicolari) Noduli ipoecogeni, con <i>spot</i> ecogeni indeterminati, modificazioni cistiche indeterminate, vascolarizzazione centrale e periferica
Rischio elevato (50-90%) Con almeno una delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • Ipoecogeno • margini irregolari • micro-calcificazioni • profilo <i>taller than wide</i> • estensione extra-tiroidea • linfonodi patologici 	Rischio elevato (70-90%) Noduli solidi, ipoecogeni o parzialmente cistici, con almeno una delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • margini irregolari • micro-calcificazioni • forma <i>taller than wide</i> • estensione extra-tiroidea 	Sospetti (U4) Noduli solidi, ipoecogeni o marcatamente ipoecogeni, con calcificazioni periferiche incomplete, ipoecogeni o margini poli-lobulati Maligni (U5) Noduli solidi, ipoecogeni, margini poli-lobulati o irregolari, micro-calcificazioni (carcinoma papillare?) Noduli solidi, ipoecogeni, margini poli-lobulati o irregolari, micro-calcificazioni, vascolarizzazione intra-nodulare, forma <i>taller than wide</i> , linfadenopatie loco-regionali



Sulla scorta di tali evidenze e di questo scenario culturale, negli ultimi anni sono stati pubblicati documenti di consenso e linee guida (LG) da parte di numerose società scientifiche di matrice endocrinologica e radiologica, volti a definire *standard* di riferimento per il corretto inquadramento diagnostico della PNT. Tali documenti si basano principalmente sull'introduzione di sistemi di classificazione ecografica dei noduli tiroidei, in grado di caratterizzarne con sufficiente accuratezza il rischio di malignità e quindi orientare, secondo una modalità non arbitraria, l'indicazione all'esame citologico e l'intensità della sorveglianza clinica ed ecografica necessaria nel corso degli anni. In particolare, nella revisione delle LG sul nodulo tiroideo, pubblicate nel 2016 da *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*, *American College of Endocrinologist (ACE)* e AME, viene proposta una classificazione di rischio dei noduli in tre categorie, riprodotta sinteticamente nella tabella 1 insieme a quelle proposte nel 2014 dalla *British Thyroid Association (BTA)* e nel 2015 dall'*American Thyroid Association (ATA)*.

Un recente **studio prospettico** italiano del gruppo di Albano Laziale su **987 noduli** sottoposti a ecografia tiroidea e successivo ago-aspirato (FNA) ha confrontato la classificazione AACE/ACE/AME del 2016 con le classificazioni BTA del 2014 e ATA del 2015 per la stratificazione del rischio di malignità. Obiettivi principali degli autori erano valutare la prevalenza di noduli maligni nelle diverse classi di classificazione ecografica e definire la loro sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica nell'identificare una patologia neoplastica tiroidea.

In questo studio, tutti i noduli con quadro citologico dubbio, sospetto o certo per malignità (*Bethesda* IV-V-VI) sono stati sottoposti a verifica istologica, mentre i noduli con citologia benigna sono stati sottoposti a un secondo

I	Non diagnostico Cistico
II	Benigno
III	Atipie di significato indeterminato (AUS = <i>atypia of undetermined significance</i>) Lesione follicolare (FLUS = <i>follicular lesion of undetermined significance</i>)
IV	Neoplasia follicolare Sospetto per neoplasia follicolare
V	Sospetto di malignità
VI	Maligno

FNA di conferma. Infine, i noduli con citologia indeterminata (*Bethesda* III) sono stati sottoposti a intervento oppure a sorveglianza ecografica sulla base di criteri clinici, ecografici e immuno-citochimici (tabella 2).

Punto di forza del lavoro è il suo ineccepibile **disegno metodologico**. In particolare, deve essere sottolineato che si tratta del primo studio prospettico che **ha validato la classificazione ecografica AACE/ACE/AME** per la stratificazione del rischio di malignità (tabella 3). Nel documento originale, infatti, le stime di rischio di malignità (tabella 1) non discendevano da evidenze sperimentali controllate, ma da metanalisi della letteratura integrate dal giudizio di un gruppo di esperti.

BTA			ATA			AACE/ACE/AME		
Classe rischio US	Maligni (%)	Rischio atteso (%)	Classe rischio US	Maligni (%)	Rischio atteso (%)	Classe rischio US	Maligni (%)	Rischio atteso (%)
Benigni (U2)	2.8	NR	Benigni	0.0	< 1	Basso	1.1	1.0
			Bassissimo	2.2	< 3			
			Basso	3.0	5-10			
Indeterminati (U3)	10	NR	Intermedio	5.8	10-20	Indeterminato	4.4	5-15
Sospetti (U4)	51.3	NR	Elevato	55.0	70-90	Elevato	54.4	50-90
Maligni (U5)	80.9	NR						

Lo studio evidenzia **per le tre classificazioni una performance diagnostica sovrapponibile, associata a una riproducibilità buona e comparabile** (tabella 4); la classificazione AACE-ACE-AME offre però al clinico il vantaggio di una maggiore semplicità.

Tra i risultati con rilevante impatto sulla pratica clinica, vi è la valutazione della quota di FNA potenzialmente risparmiati sulla base della classificazione ecografica. In particolare, sono stati messi a confronto la quota di casi maligni riscontrata nei noduli sottoposti a FNA nel rispetto delle raccomandazioni delle diverse LG e in quelli che, al contrario, non rispettavano i criteri indicati (tabella 5). Tra i noduli a rischio ATA basso e intermedio, se fossero stati sottoposti a verifica citologica solo

quelli di diametro, rispettivamente, > 10 e 15 mm (come da indicazione della LG), sarebbe stata risparmiata una quota di FNA pari a circa il 30%, a fronte della mancata diagnosi di neoplasia in 4 casi, corrispondenti al 2.6% dei 156 noduli maligni presenti nell'intera popolazione dello studio. Analogamente, nella classe di noduli a rischio intermedio secondo AACE/ACE/AME, il pieno rispetto delle LG relativamente alle indicazioni all'FNA avrebbe determinato una maggiore riduzione del numero di FNA (-47.1%), al costo però di un più alto numero di mancate diagnosi di malignità (11 su 156, pari al 7.0% del totale dei noduli maligni). Gli autori evidenziano che, nei noduli a rischio intermedio secondo la classificazione AACE/ACE/AME, l'adozione di un *cut-off* dimensionale meno restrittivo (15 mm invece di 20 mm), determinerebbe una più bassa percentuale di casi maligni non diagnosticati, comparabile a quella ottenuta utilizzando la classificazione ATA.

Tabella 4 Performance diagnostica dei tre sistemi di classificazione I dati si riferiscono alle classi ecografiche ad alto rischio rispetto a rischio intermedio e basso La riproducibilità è misurata mediante coefficiente K di correlazione			
	BTA	ATA	AACE/ACE/AME
Sensibilità	74%	81%	82%
Specificità	92%	87%	87%
Accuratezza	89%	86%	86%
Riproducibilità inter-osservatore	78.9	76.9	82.0

Tabella 5 Evidenza di malignità in rapporto a classe di rischio ecografico e indicazioni a FNA secondo le LG delle diverse società scientifiche						
	Classe rischio US	FNA indicato da LG	Casi maligni	FNA non indicato da LG	Casi maligni	Cut-off FNA
AACE/ACE/AME	Basso	103	2 (1.1%)	77	0 (0.0%)	≥ 20 mm
	Intermedio	302	14 (2.4%)	270	11 (2.0%)	≥ 20 mm
	Elevato *	235	129 (54.8%)	-	-	≥ 6 mm
ATA	Benigni	0	0 (0%)	43	0 (0.0%)	NS
	Bassissimo	70	3 (2.2%)	67	0 (0.0%)	≥ 20 mm
	Basso	187	6 (2.3%)	76	2 (0.8%)	≥ 15 mm
	Intermedio	271	16 (5.1%)	42	2 (0.7%)	≥ 10 mm
	Elevato	129	68 (29.4%)	102	59 (25.5%)	≥ 10 mm
BTA	Benigni (U2)	-	-	542	15 (2.8%)	NS
	Indeterminati/ Sospetti/ Maligni (U3-4-5)	445	141 (31.7%)	-	-	NS

Le percentuali riportate sono calcolate sul totale dei noduli sottoposti a FNA per ciascuna classe
 *FNA raccomandato nel caso di lesioni a rischio elevato di malignità ≥ 10 mm, da considerare nel caso di lesioni 6-9 mm
 NS = non specificato

In sintesi, ecco quanto ci dicono i dati dello studio.

- a. Le **classificazioni ecografiche** proposte per la stratificazione del rischio di malignità dei noduli tiroidei costituiscono uno strumento **affidabile**. L'**accuratezza diagnostica delle tre classificazioni** prese in esame appare del tutto **comparabile**.
- b. Il **rispetto delle raccomandazioni** delle LG AACE/ACE/AME e ATA **circa le indicazioni all'FNA tiroideo nelle classi ecografiche di rischio più basse** (= *benign/very low risk* ATA e *low-risk* AACE/ACE/AME) comporta un **rischio virtualmente pari allo zero di mancata diagnosi di malignità**. Infatti, i casi maligni, rari ma non completamente assenti in questo gruppo (1.1-1.6%), sono comunque compresi tra le lesioni da candidare a FNA sulla base di caratteristiche dimensionali e/o cliniche.
- c. I noduli appartenenti alle **classi di rischio intermedio** presentano un **rischio di malignità** complessivamente pari al **4-5%**, e tale percentuale **non risulta correlata alle dimensioni**. Pertanto, in questa classe tanto più restrittivo è il *cut-off* dimensionale adottato per porre indicazione a FNA, tanto maggiore sarà la quota di noduli maligni non diagnosticata. In linea con tale considerazione, va ricordato che il *cut-off* dimensionale di 20 mm proposto da alcune LG non si basa su un presunto maggiore rischio di malignità dei noduli più grandi, quanto piuttosto discende dalla maggiore aggressività clinica delle neoplasie di maggiori dimensioni.
- d. Nella classe di noduli a **rischio ecografico elevato**, l'adozione del **cut-off dimensionale di 10 mm**, proposto da ATA e AACE/ACE/AME per l'indicazione a FNA, **comporta inevitabilmente la perdita di una quota significativa di diagnosi di malignità**. È possibile che molte di queste lesioni corrispondano a microcarcinomi papillari privi di reale pericolosità clinica; tuttavia, le implicazioni cliniche di tale dato a oggi restano non completamente definite.

Bibliografia

1. 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](#).
2. Kim BW, Yousman W, Wong WX, et al. Less is more: comparing the 2015 and 2009 American Thyroid Association guidelines for thyroid nodules and cancer. *Thyroid* [2016, 26: 759-64](#).
3. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2014, 81 suppl 1: 1-122](#).
4. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al; AACE/ACE/AME task force on thyroid nodules. 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](#).
5. Persichetti A, Di Stasio E, Guglielmi G, et al. Predictive value of malignancy of thyroid nodule ultrasound classification systems: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 1359-68](#).