

LE MACRO-CALCIFICAZIONI AUMENTANO IL RISCHIO DI MALIGNITÀ NEI NODULI TIROIDEI?

Coordinatori
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Nel corso degli ultimi anni, numerose società scientifiche internazionali hanno pubblicato specifiche linee guida per la classificazione del rischio ecografico dei noduli tiroidei, con lo scopo di:

- classificare i noduli a rischio maggiore o minore di malignità;
- selezionare quelli da sottoporre ad ago-aspirato;
- interpretare in modo più preciso e completo i risultati dell'esame citologico;
- guidare il clinico verso la migliore decisione terapeutica ritagliata sul singolo paziente.

La tabella riporta i criteri per la classificazione del rischio ecografico dei noduli tiroidei adottati dall'*American Thyroid Association* (ATA) nel 2015 (1).

Classificazione del rischio ecografico di malignità secondo ATA (1)			
Classe ecografica	Definizione del rischio	Caratteristiche sonografiche	Indicazione ad ago-aspirato
ATA 1	Benigno	Noduli cistici	No
ATA 2	Rischio molto basso (< 1%)	Noduli spongiformi o misti, senza nessuna caratteristica delle classi successive	Sì nei noduli ≥ 20 mm
ATA 3	Rischio basso (< 3%)	Noduli solidi isoecogeni o iperecogeni o misti (con aree solide eccentriche), senza caratteristiche di alto rischio	Sì nei noduli ≥ 15 mm
ATA 4	Rischio intermedio (10-20%)	Noduli solidi ipoecogeni, a margini lisci, senza caratteristiche di alto rischio	Sì nei noduli ≥ 10 mm
ATA 5	Rischio elevato (>70-90%)	Noduli solidi ipoecogeni o componente solida ipoecogena di nodulo misto, con almeno una delle seguenti caratteristiche ecografiche di alto rischio: <ul style="list-style-type: none"> • margini irregolari • micro-calcificazioni • forma più alta che larga • calcificazioni del bordo con piccola estrusione della componente solida del nodulo • estensione extra-tiroidea • adenopatia patologica 	Sì nei noduli ≥ 10 mm

Tuttavia, tali classificazioni non tengono conto di tutte le componenti morfologiche riscontrabili durante un'ecografia tiroidea, come ad esempio i noduli non-ipoecogeni con calcificazioni o quelli solidi ad ecogenicità eterogenea.

Le **macro-calcificazioni** possono essere definite (2) come *spot* iperecogeni > 1 mm con cono d'ombra posteriore. Se ne distinguono 3 tipologie:

- centrali intra-nodulari;
- isolate, che occupano un nodulo interamente calcifico;
- curvilinee ("rim") o a guscio ("eggshell") alla periferia del nodulo.

Un recente studio americano (3) ha valutato **retrospettivamente** le immagini delle ecografie tiroidee e i risultati degli esami citologici di **686 pazienti** sottoposti a FNA (728 biopsie) tra gennaio 2014 e dicembre 2015, cioè prima della pubblicazione delle linee guida ATA (1). Ogni nodulo sottoposto a biopsia è stato riclassificato secondo le 5 classi di rischio ATA 2015 oppure come "non classificabile" (NC).

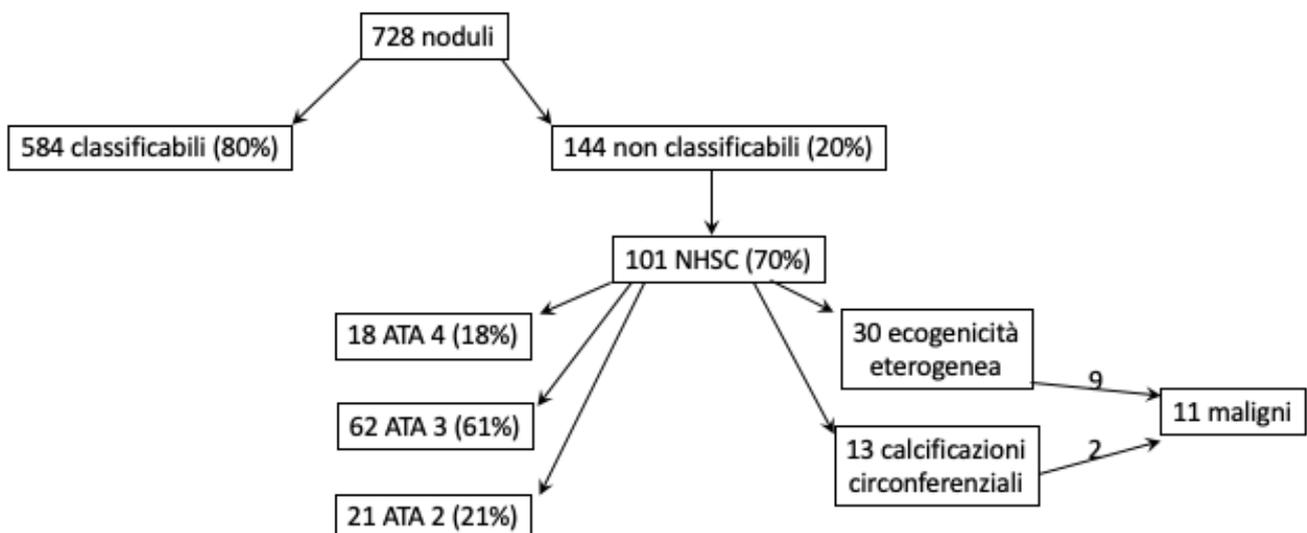


End-point dello studio: impatto sul rischio di malignità secondo la classificazione ATA 2015:

- delle calcificazioni a rischio non elevato (NHSC) nei noduli tiroidei non-ipoecogeni;
- del *pattern* di ecogenicità eterogenea nei noduli tiroidei solidi senza calcificazioni.

Definizioni di NHSC: macro-calcificazioni (con cono d'ombra posteriore) o *spot* iperecogeni puntati (PEF) senza cono d'ombra posteriore (questi ultimi possibili espressione sia di micro-calcificazioni sia di colloide densa). In presenza di NHSC, i noduli venivano assegnati a una classe di rischio ATA esclusivamente sulla base della scala dei grigi.

Applicando la classificazione ATA 2015, il 20% dei noduli sottoposti a FNA risultava NC; di questi, il 70% aveva NHSC, nel 91% dei casi rappresentate da macro-calcificazioni (grandi centrali o lineari distrofiche). La distribuzione delle diagnosi citologiche in questo gruppo era simile a quella dei noduli classificabili ATA e, pertanto, **la presenza di macro-calcificazioni non influiva sul rischio di malignità**. I noduli non-ipoecogeni con PEF avevano, invece, un rischio di malignità aumentato (anche se non significativamente) rispetto ai noduli classificati sulla sola base della scala dei grigi (19% vs 10%). Il 30% dei noduli inizialmente inquadrati come NC, restavano NC e includevano noduli con ecogenicità eterogenea e noduli con calcificazione circonferenziale completa (*rim*): risultava maligno il 15% dei noduli calcificici e il 30% dei noduli a ecogenicità eterogenea.



Commento

I risultati di questo studio sollevano la classificazione ATA dalla responsabilità di non aver incluso le macro-calcificazioni nella stratificazione del rischio ecografico di malignità dei noduli tiroidei. Gli autori, infatti, concludono che **la presenza di macro-calcificazioni, qualunque sia l'ecogenicità del nodulo che le ospita, non conferisce un maggior rischio di malignità, mentre i noduli non-ipoecogeni contenenti PEF e i noduli senza calcificazioni ad ecogenicità eterogenea hanno un rischio intermedio di malignità** (vs rischio alto dei noduli ipoecogeni). Tuttavia, una parte non trascurabile di noduli tiroidei rimane esclusa dalla possibilità di essere inquadrata in almeno una delle 5 classi di rischio ATA.

Le classificazioni dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME) e dell'European Thyroid Association (EU-TIRADS), tra le più usate nel nostro Paese, non hanno questa limitazione. La classificazione AME inquadra, infatti, nella classe di rischio intermedio (classe 2) gli "spot iperecogeni di incerto significato", mentre EU-TIRADS include nella classe di rischio intermedio (classe 4) i noduli a ecogenicità eterogenea con presenza di componente ipoecogena.

Chi esegue quotidianamente ecografie della tiroide sa bene quanto sia spesso difficile interpretare il significato di certi *spot* iperecogeni intra-lesionali. I "PEF" senza un chiaro cono d'ombra posteriore possono essere l'espressione sia di micro-calcificazioni vere e proprie (fattore di rischio di malignità molto specifico), sia di calcificazioni distrofiche o di colloide densa, che sono invece peculiari dei noduli tiroidei benigni. Includere nella descrizione ecografica le une al posto delle altre significa inquadrare un nodulo in classi di rischio diverse, con le ovvie conseguenze sulle indicazioni all'esecuzione dell'agoaspirato: nel dubbio, le classi di rischio intermedio AME ed EU-TIRADS sono un porto sicuro.

Bibliografia

1. Haugen BR, 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. Russ G, et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* [2017, 6: 225-37](#).
3. Kobaly K, et al. Macrocalcifications do not alter malignancy risk within the American Thyroid Association sonographic pattern system when present in non-high suspicion thyroid nodules. *Thyroid* [2021, 31: 1542-8](#).