

## NODULI TIROIDEI VOLUMINOSI A CITOLOGIA BENIGNA: RISCHIO DI MALIGNITÀ O FALSA NEGATIVITÀ

### PREMESSA

Non è chiaro se noduli tiroidei di dimensioni  $\geq 4$  cm e con citologia benigna abbiano un rischio di malignità superiore ai noduli di più piccole dimensioni. Molti noduli voluminosi vengono asportati solo sulla base del rischio di falsa negatività citologica.

Scopo di questa **meta-analisi** (1) è valutare gli studi che hanno preso in considerazione il rischio di malignità e/o di falsa negatività citologica dei noduli tiroidei in relazione alla loro dimensione, al fine di definire la percentuale di falsi negativi citologici e formulare raccomandazioni sulla gestione dei noduli tiroidei voluminosi a citologia negativa.

Sono stati inclusi **35 lavori** e i dati clinici sono stati analizzati in base alle dimensioni dei noduli per valutare:

- la percentuale di malignità, confermata istologicamente;
- la percentuale di falsa negatività citologica.

### RISULTATI

#### Rischio di malignità

Considerando il **cut-off** di **3 cm**, i noduli  $\geq 3$  cm ( $n = 7619$ ) avevano un rischio di malignità significativamente inferiore ai noduli  $< 3$  cm ( $n = 4393$ ): 13.1% vs 19.6%, OR 0.72 (IC95% 0.64–0.81).

Ponendo il **cut-off** a **4 cm**, la percentuale di malignità dei noduli tiroidei  $< 4$  cm ( $n = 16778$ ) era 19.9%, molto vicina al 20.9% dei noduli  $\geq 4$  cm ( $n = 4660$ ). Tuttavia, considerando solo gli studi per i quali era possibile condurre una meta-analisi formale, i noduli  $\geq 4$  cm avevano un rischio di malignità significativamente inferiore ai noduli  $< 4$  cm: OR 0.85 (IC95% 0.77–0.95).

In un solo studio (271 noduli) il **cut-off** è stato posto a **5 cm**, confermando che i noduli  $\geq 5$  cm avevano un rischio di malignità significativamente inferiore ai noduli di diametro  $< 5$  cm: OR 0.47 (IC95% 0.25–0.91).

#### Falsi negativi citologici

Considerando il **cut-off** di **3 cm**, i noduli  $\geq 3$  cm ( $n = 1435$ ) non avevano un rischio di falsa negatività citologica significativamente maggiore dei noduli  $< 3$  cm ( $n = 246$ ): 7.2% vs 5.7%, OR 1.47 (IC95% 0.80–2.69).

Considerando il **cut-off** di **4 cm**, i noduli  $\geq 4$  cm ( $n = 2232$ ) avevano un rischio di falsa negatività citologica leggermente maggiore, sebbene non significativo, dei noduli  $< 4$  cm ( $n = 3655$ ): 6.7% vs 4.5%, OR 1.38 (IC95% 1.06–1.80).

#### Istologia dei falsi negativi citologici

Tra i noduli di diametro  $\geq 3$  cm con falso negativo citologico, il tipo istologico era:

- variante follicolare del carcinoma papillare ( $n = 32$ );
- carcinoma follicolare ( $n = 24$ , compreso 1 caso di carcinoma a cellule di Hürthle);
- carcinoma papillare ( $n = 10$ , incluso 1 ossifilo, 1 a cellule alte, e 1 misto);
- carcinoma indifferenziato o anaplastico ( $n = 2$ );
- carcinoma scarsamente differenziato ( $n = 1$ ).

Tra i noduli di diametro  $\geq 4$  cm con falso negativo citologico, il tipo istologico era:

- carcinoma papillare ( $n = 38$ );
- variante follicolare del carcinoma papillare ( $n = 28$ , compresi 2 casi a incerto potenziale maligno);
- carcinoma follicolare ( $n = 24$ , compresi 3 casi di carcinoma a cellule di Hürthle);
- micro-carcinoma papillare ( $n = 3$ );
- carcinoma midollare ( $n = 1$ );
- linfoma ( $n = 1$ );
- non specificato ( $n = 2$ ).



## CONCLUSIONI

Solo 7 dei 31 articoli che riportavano raccomandazioni pratiche suggerivano l'asportazione dei noduli voluminosi a citologia negativa, mentre gli altri 24 raccomandavano un atteggiamento conservativo.

Alla luce di questa meta-analisi, **l'asportazione chirurgica dei noduli voluminosi a citologia negativa non è raccomandata in assenza di altre indicazioni cliniche.** Questa raccomandazione deriva dalle seguenti considerazioni:

- la falsa negatività citologica nei noduli voluminosi è bassa, ampiamente variabile, e nella maggior parte degli studi non diversa da quelli dei noduli più piccoli;
- la falsa negatività citologica è fortemente dipendente dal Centro ove si opera e dalla pratica corrente;
- la percentuale di falsa negatività citologica potrebbe ridursi per effetto dell'introduzione della nuova entità istologica del NIFTP (*Non invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*).

## COMMENTO

Questa meta-analisi affronta un problema presente e rilevante nella pratica clinica tiroidologica: come gestire il nodulo tiroideo voluminoso citologicamente benigno.

Tecnicamente, questi dati dimostrano che **la falsa negatività citologica non è più probabile nel nodulo voluminoso rispetto al nodulo di più ridotte dimensioni e che la percentuale di malignità nei noduli grandi non è maggiore di quella dei noduli minori.** Ne deriva la raccomandazione che, di per sé, **la dimensione cospicua non è motivo per candidare il paziente all'intervento chirurgico.**

Per quanto la lobectomia tiroidea e anche, in minor misura, la tiroidectomia totale siano interventi associati con basso **rischio di complicanze**, questo rischio, anche in mani esperte, non è nullo. Ogni volta che si candida un paziente all'intervento chirurgico il rischio (e deve essere noto il rischio di complicanze dichiarato dal Centro di chirurgia tiroidea, soprattutto per quanto riguarda emorragie post-operatorie, lesioni ricorrentiali transitorie e permanenti, ipoparatiroidismo transitorio e permanente) deve essere valutato a fronte dell'indicazione chirurgica posta e della sua motivazione. Per la patologia benigna, questa valutazione è ancora più importante che per la patologia sospetta o maligna. La comunicazione con il paziente è importante, perché l'insorgere di un eventuale contenzioso è molto più facile se la comunicazione è avvenuta in modo frettoloso, incompleto, burocratico. Più la situazione offre possibili alternative (nel caso del nodulo voluminoso le alternative sono sostanzialmente operare o non operare e quale estensione dare all'atto chirurgico), più l'aspetto della relazione deve essere curato, con la disposizione a tenere in considerazione anche le aspettative, i timori, le preferenze e le richieste del paziente. E ciò deve essere fatto senza scaricare sul paziente stesso la responsabilità ultima della decisione che si assume. **È raccomandabile la valutazione collegiale alla presenza di paziente, chirurgo, endocrinologo.**

Detto questo, certamente esistono situazioni nelle quali l'elemento "dimensione del nodulo" gioca un ruolo dominante nella decisione di eseguire o meno l'intervento chirurgico. Ma esistono numerosi altri **fattori** dei quali l'endocrinologo tiene conto e **che insieme concorrono alla decisione finale:**

- **età del paziente:** è chiaro che, a parità di dimensione del nodulo, la propensione all'intervento chirurgico è maggiore nei pazienti più giovani. In questi è maggiore il tempo di progressione dimensionale del nodulo, il rischio anestesiochirurgico è inferiore, e gioca un ruolo maggiore la considerazione del pur sempre possibile falso negativo citologico (che anche in questa meta-analisi risulta non certo trascurabile) e del micro-carcinoma occulto;
- **preferenze del paziente,** comprese le preoccupazioni estetiche;
- **aspetto ecografico del nodulo,** compresa l'eventuale presenza di linfonodi loco-regionali. L'ecografia tiroidea clinica ha un potere predittivo positivo e negativo non altissimo, ma comunque sufficiente per essere utilizzato come elemento decisionale aggiuntivo. Ogni Centro dovrebbe conoscere la propria *performance* di capacità di stratificazione ecografica dei noduli tiroidei su una scala di rischio per malignità;

- **performance della correlazione citologia-istologia** del proprio Centro. In particolare, qualunque sia la classificazione citologica adottata – *Consensus* italiana, classificazione della *British Thyroid Association*, *Bethesda system* – dovrebbe essere nota la ripartizione dei campioni citologici tra le varie classi, e confrontata con la letteratura. Inoltre, per ogni classe citologica dovrebbe essere valutata la percentuale di malignità effettiva rispetto a quella attesa;
- **stato funzionale tiroideo** ed eventuale presenza di noduli autonomi. Se il nodulo voluminoso è funzionalmente autonomo, la possibilità di portare il paziente a guarigione aumenta la propensione all'intervento chirurgico;
- **sintomatologia loco-regionale**: è esperienza comune di quanto spesso sia ingannevole, fuorviante e confusiva la sintomatologia loco-regionale, variamente descritta come senso di oppressione/compressione al giugulo, corpo estraneo, fastidio posizionale, disfagia, tosse, dispnea, ecc. Di fatto, è difficile stabilire e dimostrare una correlazione diretta tra nodulo e sintomi. Nel caso sussistano dubbi di stenosi tracheale o estensione sotto-giugulare/mediastinica, sarà indicata la esecuzione di TAC collo/mediastino;
- **possibilità di assicurare un adeguato follow-up periodico**: per quanto poco dimostrabile, considerazioni pratiche indicano che se un Centro è in grado di seguire adeguatamente il paziente con valutazioni ecografiche, cliniche e citologiche periodiche, anche un eventuale ritardo diagnostico può essere più adeguatamente gestito senza conseguenze per la salute del paziente.

I noduli che tendono a crescere, prima che diventino troppo voluminosi, possono essere trattati con procedure mini-invasive quali radio-frequenza e laser, anche se iperfunzionanti. Di conseguenza il *follow-up* in centri qualificati dovrebbe prevedere anche questa tipologia di opzione terapeutica.

Infine, va ricordato che il rischio di falsa negatività citologica non è esclusivo dei noduli voluminosi: i carcinomi follicolari e, in minor misura, le varianti follicolari dei carcinomi papillari, possono avere citologia negativa o indeterminata anche se di dimensioni ridotte. Nella gestione di queste situazioni aiutano le considerazioni cliniche sovra-riportate.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Cipriani NA, et al. Large cytologically benign thyroid nodules do not have high rates of malignancy or false-negative rates and clinical observation should be considered: a meta-analysis. Thyroid [DOI: 10.1089/thy.2018.0221](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0221).