



Associazione Medici
Endocrinologi



American Association of
Clinical Endocrinologists

Linee Guida Cliniche per la Diagnosi ed il Trattamento della Patologia Nodulare della Tiroide

2006

**Linee Guida Cliniche per la Diagnosi ed il Trattamento
della Patologia Nodulare della Tiroide**

**Gruppo di Lavoro AACE/AME
per la Patologia Nodulare Tiroidea**

Hossein Gharib, Enrico Papini & Roberto Valcavi

H. Jack Baskin, Rinaldo Guglielmi, Anna Crescenzi,
Carlos Hamilton, Massimo E. Dottorini, Martha Zeiger,
Daniel Duick, Michele Zini

©2005 Mayo Foundation for Medical Education and Research

Le informazioni contenute nel presente volume sono protette dalla legge sul copyright e possono essere distribuite esclusivamente da AME. È vietata qualsiasi riproduzione con qualsiasi mezzo senza autorizzazione scritta di AME (ame@nordestcongressi.it).



Associazione Medici
Endocrinologi



American Association of Clinical
Endocrinologists

Linee Guida Cliniche per la Diagnosi ed il Trattamento della Patologia Nodulare della Tiroide

2006

AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules

Co-Chairpersons

Hossein Gharib, MD, MACP, MACE

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of
Medicine

Past President, American Association of Clinical
Endocrinologists
Rochester, Minnesota

Enrico Papini, MD

Head, Department of Endocrinology & Metabolism
Ospedale Regina Apostolorum, Albano, Roma
Clinical Professor of Endocrinology
University "La Sapienza"
Rome, Italy

Roberto Valcavi, MD

Director, Endocrine Unit & Thyroid Disease Center
Arcispedale Santa Maria Nuova
Reggio Emilia, Italy

Committee Members

H. Jack Baskin, MD, MACE

Director, Florida Thyroid and Endocrine Clinic
Orlando, Florida

Anna Crescenzi, MD

Head, Department of Pathology
Ospedale Regina Apostolorum
Albano, Rome, Italy

Massimo E. Dottorini, MD

Head, Department of Nuclear Medicine
Ospedale di Cesena
Cesena, Italy

Daniel S. Duick, MD, FACP, FACE

Endocrinology Associates, PA
Phoenix, Arizona

Rinaldo Guglielmi, MD

Department of Endocrine, Metabolic and
Digestive Diseases
Regina Apostolorum Hospital
Albano, Rome, Italy

Carlos Robert Hamilton, Jr., MD, FACP, FACE

Executive Vice-President, University of Texas
Health Science Center-Houston
Professor of Medicine, University of Texas-Houston
Medical School
Houston, Texas

Martha A. Zeiger, MD, FACS

Associate Professor of Surgery, Division of
Endocrinology and Oncologic Surgery
Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland

Michele Zini, MD

Unità Operativa di Endocrinologia
Arcispedale Santa Maria Nuova
Reggio Emilia, Italy

Reviewers

Elise M. Brett, MD, FACE; Pauline M. Camacho, MD, MSc, FACE; Samuel Dagogo-Jack, MD, FACE; Vivian Andrew Fonseca, MD, FACE; Robert F. Gagel, MD, MACE; J. Michael Gonzalez-Campoy, MD, PhD, FACE; Yehuda Handelsman, MD, FACP, FACE; R. Mack Harrel, MD, FACP, FACE; Romesh K. Khardori, MD, FACE; Mark J. Laufgraben, MD, FACE; Philip Levy, MD, FACE; Virginia A. LiVolsi, MD; Jeffrey I. Mechanick, MD, FACP, FACN, FACE; A. Ola Odugbesan, MD, MRCP, FACE; Fernando Ovalle, MD, FACE; Steven M. Petak, MD, JD, FACE; S. Sethu K. Reddy, MD, MBA, FACE; Herbert I. Rettinger, MD, FACE; Victor Lawrence Roberts, MD, MBA, FACP, FACE, CDE; F. John Service, MD, PhD, FACP, FRCPC, FACE; Talla P. Shankar, MD, FACE; Joseph J. Torre, MD, FACP, FACE; Dace L. Trence, MD, FACE; Roy E. Weiss, PhD, MD; and Milton K. Wong, MD, FACE

Contenuti delle Linee Guida

PRESENTAZIONE DELLE LINEE GUIDA AACE/AME	pag. 7
1. INTRODUZIONE	pag. 9
1.1. Sviluppo delle Linee Guida: Metodologia della Ricerca Bibliografica	pag. 9
1.2. Livelli di Evidenza e Gradi di Raccomandazione	pag. 9
1.3. Patologia Nodulare Tiroidea: Le Dimensioni del Problema	pag. 10
2. DIAGNOSI	pag. 11
2.1. Storia ed Esame Clinico	pag. 11
2.1.1. <i>Valutazione Clinica</i>	pag. 11
2.1.2. <i>Sintomi e segni che richiedono un approfondimento diagnostico per rischio di malignità</i>	pag. 11
2.2. Ecografia ed altre Tecniche di Diagnostica per Immagini	pag. 12
2.2.1. <i>Quando eseguire lo studio Ecografico</i>	pag. 12
2.2.2. <i>L'Ecografia nell'Inquadramento Diagnostico Iniziale della Patologia Nodulare Tiroidea</i>	pag. 13
2.2.3. <i>Criteri Ecografici per l'esecuzione dell'Agoaspirato Ecoguidato nei Noduli Tiroidei Non Palpabili</i>	pag. 13
2.2.4. <i>Criteri Ecografici per l'esecuzione dell'Agoaspirato Ecoguidato nei Noduli Tiroidei Palpabili</i>	pag. 13
2.2.5. <i>Altre Tecniche di Diagnostica per Immagini</i>	pag. 14
2.3. L'Agoaspirato Tiroideo con Ago Sottile (FNA)	pag. 14
2.3.1. <i>Procedura</i>	pag. 14
2.3.2. <i>Diagnosi Citologica</i>	pag. 15
2.3.3. <i>Risultati della FNA</i>	pag. 15
2.3.4. <i>Effetti Collaterali e Conclusioni</i>	pag. 16
2.4. Scintigrafia Tiroidea	pag. 17
2.4.1. <i>Accuratezza Diagnostica</i>	pag. 17
2.4.2. <i>Indicazioni alla Scintigrafia Tiroidea</i>	pag. 17
2.5. Inquadramento di Laboratorio	pag. 18
2.5.1. <i>Valutazione della funzione tiroidea</i>	pag. 18
2.5.2. <i>Determinazione del TSH</i>	pag. 18
2.5.3. <i>Ormoni Tiroidei Liberi</i>	pag. 18
2.5.4. <i>Quadro autoanticorpale</i>	pag. 18
2.5.5. <i>Determinazione della Tireoglobulina</i>	pag. 18
2.5.6. <i>Determinazione della Calcitonina</i>	pag. 18
3. GESTIONE CLINICA E TERAPIA	pag. 21
3.1. Noduli Tiroidei con Citologia Positiva alla FNA	pag. 21
3.2. Noduli Tiroidei con Citologia Negativa alla FNA	pag. 21
3.2.1. <i>Terapia soppressiva con Levotiroxina</i>	pag. 21

3.2.2. <i>Terapia Chirurgica</i>	pag. 22
3.2.3. <i>Alcoolizzazione Percutanea Ecoguidata</i>	pag. 23
3.2.4. <i>Terapia con Radioiodio dei Noduli Iperfunzionanti</i>	pag. 24
3.3. Noduli Tiroidei con Citologia Indeterminata o Sospetta alla FNA	pag. 25
3.4 Noduli Tiroidei con Citologia Nondiagnostica alla FNA	pag. 25
3.5 Ripetizione della FNA	pag. 26
4. ULTERIORI ARGOMENTI E PROSPETTIVE FUTURE	pag. 27
4.1. Noduli Tiroidei e Gravidanza	pag. 27
4.2. Terapia con Radioiodio del Gozzo Nodulare Non Tossico	pag. 27
4.3. Ablazione con Ipertermia Laser	pag. 28
4.4. Markers Molecolari	pag. 28
4.5. Mezzi di Contrasto Ecografici	pag. 28
5. FLOW CHART DIAGNOSTICO-TERAPUTICHE	pag. 29
5.1. Noduli Tiroidei Palpabili	pag. 29
5.2. Noduli Tiroidei Non Palpabili (Incidentalomi)	pag. 30
6. BIBLIOGRAFIA	pag. 31
7. APPENDICE PRATICA	pag. 37
7.1. Requisiti Minimi della Strumentazione Ecografica per l'Esame della Tiroide	pag. 37
7.2. Raccomandazioni per la Stesura del Referto Ecografico	pag. 37
7.3. Procedura per Agoaspirazione Ecoguidata e l'Allestimento dei Preparati Citologici	pag. 38
7.4. Indicazioni per la Refertazione Citologica	pag. 39
7.5. Procedura per l'Alcoolizzazione (PEI) delle Lesioni Cistiche Tiroidee	pag. 39
8. RACCOMANDAZIONI CHIAVE PER LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO	pag. 41
Diagnosi	pag. 41
Raccomandazione 1. Anamnesi ed Esame Obiettivo	pag. 41
Raccomandazione 2. Ecografia e Tecniche di Imaging nella Patologia Nodulare Tiroidea	pag. 41
Raccomandazione 3. Risultati e Limiti della FNA	pag. 42
Raccomandazione 4. Scintigrafia con radioisotopi	pag. 42
Raccomandazione 5. Valutazione di Laboratorio dei Noduli Tiroidei	pag. 42
Gestione clinica e terapeutica	pag. 42
Raccomandazione 6. Gestione dei Noduli Tiroidei risultati Positivi alla FNA	pag. 42
Raccomandazione 7. Gestione dei Noduli Tiroidei risultati Negativi alla FNA:	pag. 42

<i>7.1. Terapia Soppressiva con Levotiroxina (LT4)</i>	pag. 42
<i>7.2. Trattamento Chirurgico dei Noduli Tiroidei</i>	pag. 43
<i>7.3. Alcoolizzazione Percutanea Ecoguidata (PEI)</i>	pag. 43
<i>7.4. Terapia con Iodio Radioattivo nei Pazienti con Noduli Tiroidei Iperfunzionanti</i>	pag. 44
Raccomandazione 8. Gestione Clinica dei Noduli con Citologia Indeterminata o Sospetta	pag. 44
Raccomandazione 9. Gestione Clinica dei Noduli con Citologia Non Diagnostica	pag. 44
Raccomandazione 10. Ripetizione della FNA	pag. 44
Raccomandazione 11. Gestione della Patologia Nodulare in Gravidanza	pag. 44
Raccomandazione 12. Trattamento con Radioiodio del Gozzo Nodulare Normofunzionante	pag. 45
Raccomandazione 13. Trattamento dei Noduli Tiroidei con Ipertermia Laser (PLA)	pag. 45
Raccomandazione 14. Marcatori Istochimici	pag. 45
Raccomandazione 15. Mezzi di Contrasto per Ecografia	pag. 45

Abbreviazioni

AFTN: nodulo tiroideo in autonomia funzionale
CT: tomografia assiale computerizzata (TAC)
FNA: agoaspirato tiroideo
LTA: termoablazione laser
MEN2: neoplasia endocrina multipla tipo II
MeSH: Medical Subject Headings: Elenco della parole chiave di Medline
MNG: gozzo multinodulare
MRI: risonanza magnetica nucleare
MTC: carcinoma midollare tiroideo
PEI: alcoolizzazione percutanea ecoguidata
PTC: carcinoma papillare tiroideo
rhTSH: TSH umano ricombinante
T3: triiodotironina
T4: tiroxina, levotiroxina
TcTUs: captazione tiroidea del tecnezio dopo soppressione
TPOAb: autoanticorpi anti-perossidasi tiroidea
TSH: ormone tireostimolante
US: ecografia
US-FNA: agoaspirato ecoguidato

Presentazione delle Linee Guida AAACE/AME

La patologia nodulare tiroidea è molto frequente ed è spesso benigna. I dati più recenti suggeriscono che negli Stati Uniti la prevalenza della patologia nodulare di rilievo palpatorio sia compresa fra il 3 e il 7% della popolazione, mentre all'esame ecografico (US) o al riscontro autoptico essa può raggiungere il 50%. Negli ultimi anni, tuttavia, l'introduzione delle metodiche di dosaggio ultrasensibile dell'ormone tireo-stimolante (TSH), l'ampia diffusione della biopsia per aspirazione con ago sottile (FNA) e la disponibilità della ecografia (US) ad alta risoluzione hanno fornito importanti strumenti per la corretta gestione clinica di una patologia a così elevata diffusione.

Queste Linee Guida sono state messe a punto con uno sforzo collaborativo della American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) e della Associazione Medici Endocrinologi (AME).

Per il rating delle evidenze disponibili è stato utilizzato il protocollo AAACE per la stesura delle Clinical Practice Guidelines, collegando strettamente il documento alla forza delle evidenze (3.2.pp).

Le considerazioni fondamentali da noi seguite sono sintetizzabili in breve come segue. La maggior parte dei pazienti con noduli tiroidei è asintomatica e solo occasionali pazienti si lamentano di disfagia, disфония, compressione o dolore locali, o di sintomi generali di iper o ipotiroidismo. L'assenza di sintomi non esclude una lesione maligna ed è pertanto fondamentale indagare in ogni nodulo la presenza di fattori di rischio di malignità.

L'ecografia tiroidea non dovrebbe essere utilizzata come metodica di screening. Tuttavia, tutti i pazienti con il riscontro palpatorio di patologia nodulare dovrebbero essere sottoposti ad esame US della tiroide.

La FNA della tiroide è una metodica diagnostica efficace ed innocua ma per assicurarne la piena affidabilità i preparati citologici devono essere interpretati da citopatologi con esperienza specifica.

L'agoaspirato sotto guida ecografica (US-FNA) è raccomandato nella gestione dei noduli di dimensioni pari o maggiori di 10 mm, mentre in noduli di dimensioni inferiori la FNA dovrebbe essere eseguita solo in presenza di caratteri clinici o US di sospetto.

I pazienti con reperto citologico di benignità devono essere seguiti nel tempo, mentre per quelli con reperto citologico di sospetto o di malignità è necessario il trattamento chirurgico.

La determinazione del TSH è il più importante test iniziale di laboratorio per la valutazione della funzione tiroidea. Il dosaggio del TSH dovrebbe essere seguito dalla determinazione della tiroxina libera (FT4) [e della triiodotironina (FT3)], se il livello del TSH è basso, e da quello degli anticorpi anti-tireoperossidasi (TPOAb) [e della FT4], se il TSH è elevato. Il dosaggio della Calcitonina non dovrebbe essere impiegato come routine clinica.

La scintigrafia tiroidea è utile nei casi con TSH indosabile o parzialmente soppresso.

Le lesioni cistiche della tiroide, benigne all'esame citologico, hanno l'indicazione al trattamento di alcoolizzazione ecoguidata (PEI), mentre la terapia dei gozzi voluminosi e sintomatici deve essere affidata alla chirurgia o al radioiodio.

Vengono, infine, forniti suggerimenti per la gestione della patologia nodulare in gravidanza [e alcune indicazioni su aspetti diagnostici o terapeutici molto recenti, il cui ruolo clinico non è ancora stabilito con certezza].

Queste Linee Guida sono state formulate per aiutare nella loro pratica clinica gli endocrinologi, gli endocrinocirurghi, i pediatri e gli internisti che si trovino a gestire pazienti con patologia nodulare della tiroide. Al testo è stato dato pertanto un indirizzo molto pratico e schematico, offrendo a chi lo consulta raccomandazioni attentamente ponderate sul piano clinico e basate sulla migliore evidenza scientifica disponibile.

Roma, Settembre 2006

Hossein Gharib
Enrico Papini
Roberto Valcavi

1. Introduzione

1.1 Sviluppo della Linea Guida: Metodologia della ricerca bibliografica

Per la ricerca delle evidenze primarie è stato seguito il metodo dei “quesiti clinici”. Ogni argomento affrontato dalle presenti linee-guida è stato riproposto sotto forma di quesito clinico. Non tutti gli studi disponibili sono in grado di fornire risposte affidabili e valide ai vari quesiti clinici, che possono trovare risposte appropriate solo da specifici tipi di studio e non da altri. La ricerca bibliografica condotta per questa linea-guida ha avuto cura, pertanto, di selezionare solo gli studi clinici metodologicamente appropriati per fornire risposte affidabili ai quesiti clinici in essa contenuti.

Il primo passo è stata la selezione dei lavori scientifici “pertinenti”. Per questo è stato utilizzato il filtro metodologico del vocabolario MeSH della banca-dati Medline. Sono stati selezionati gli appropriati termini MeSH, utilizzando il criterio della massima sensibilità. I termini MeSH con le opportune combinazioni hanno consentito di identificare i lavori scientifici effettivamente pertinenti al tema specificato.

Il secondo passo è stata la selezione dei lavori scientifici “rilevanti”. Partendo dai lavori pertinenti, è stato applicato il filtro metodologico indicato da PubMed (1) che fa riferimento ai quattro quesiti clinici di base (terapia, diagnosi, prognosi, eziologia). È stato in questo modo possibile reperire in modo semiautomatico i lavori migliori sull’argomento in oggetto.

La ricerca bibliografica è stata completata seguendo le citazioni riportate negli articoli reperiti e utilizzando la funzione “Related articles” di Medline.

Le meta-analisi sono state ricercate nella Cochrane Library e in Medline. Nella Cochrane Library la ricerca è stata effettuata con termini liberi, mentre in Medline sono stati utilizzati tre metodi per il reperimento delle meta-analisi:

- selezione di “Meta-analysis” dal menu “Limits – Type of Article” riportato sulla pagina iniziale di Pubmed
- funzione “Find Systematic Reviews” della pagina “Clinical Queries” di Medline
- stringa complessa di Hunt (2) per la ricerca delle revisioni sistematiche:
AND (meta-analysis [pt] OR meta-anal* [tw] OR metaa-

nal* [tw] OR (quantitativ* review* [tw] OR quantitative* overview* [tw]) OR (systematic* review* [tw] OR systematic* overview* [tw]) OR (methodologic* review* [tw] OR methodologic* overview* [tw]) OR (review [pt] AND medline [tw])).

Le linee-guida sono state ricercate in Medline ed in numerose altre banche-dati.

Per la ricerca in Medline sono stati seguiti due metodi:

- selezione di “Practice Guideline” dal menu “Limits – Type of Article” riportato sulla pagina iniziale di Pubmed.
- la stringa complessa messa a punto dal GIMBE-Gruppo Italiano Medicina Basata sulle Evidenze per la ricerca delle linee-guida:
“guideline” [pt] OR “practice guideline” [pt] OR “health planning guidelines” [mh] OR “consensus development conference” [pt] OR “consensus development conference, nih” [pt] OR “consensus development conferences” [mh] OR “consensus development conferences, nih” [mh] OR “guidelines” [mh] OR “practice guidelines” [mh] OR (consensus [ti] AND statement [ti]).

Altre linee-guida sono state ricercate nei seguenti database: National Guideline Clearinghouse (USA); Agency for Healthcare Research and Quality (USA); Canadian Medical Association–Clinical Practice Guidelines; Canadian Task Force on Preventive Health Care; National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute (USA); National Health Service Research and Development Health Technology Assessment Programme (UK); National Institute of Clinical Excellence (UK); New Zealand Guidelines Group; PRODIGY Guidance–National Health Service (UK); SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

1.2. Livelli di Evidenza e Gradi di Raccomandazione

Le evidenze reperite sono state graduate secondo il Protocollo AACE per la produzione di linee-guida (3). Allo stesso standard si è fatto riferimento per assegnare alle raccomandazioni una forza proporzionale alle evidenze che le supportano (Tabella 1).

Tabella 1. Scala dei Livelli di Evidenza per la Letteratura Medica

Livello di evidenza	Grado di raccomandazione	Descrizione delle Evidenze
1		Studio randomizzato di appropriata potenza statistica Studio multicentrico Meta-analisi con analisi qualitativa degli studi inclusi Evidenza "tutto o nulla"
2		Studio randomizzato e controllato con campione di numerosità limitata Studio prospettico di corte Meta-analisi di studi di corte
3		Studi clinici con difetti metodologici Studi osservazionali Serie di casi o caso singolo Evidenze conflittuali
4		Consensus tra esperti Opinione dell'esperto Conclusioni basate su presupposti teorici Opinioni non dimostrate
	A	Evidenza omogenea derivante da più studi randomizzati e controllati con sufficiente potenza statistica Evidenza omogenea derivante da più studi di coorte con sufficiente potenza statistica Almeno uno studio di livello 1 che dimostri benefici > rischi
	B	Evidenza derivante da almeno uno studio clinico di ampie dimensioni, da uno studio di coorte o caso-controllo o da una meta-analisi
	C	Evidenza basata sulla esperienza clinica, su studi descrittivi, o su opinione/consensus di esperti Nessuna dimostrazione di rischi o benefici
	D	Evidenza derivata da studi non classificati

From: The American Association of Clinical Endocrinologists Ad Hoc Task Force for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines (3). Used with permission.

1.3. Patologia Nodulare Tiroidea: Le Dimensioni del Problema

I noduli tiroidei rappresentano un reperto clinico estremamente comune, con una prevalenza alla palpazione stimata fra il 3% e il 7% (4). In un ampio studio di popolazione (Framingham, Massachusetts), noduli tiroidei clinicamente apprezzabili erano rilevabili nel 6.4% delle donne e nell'1.5% degli uomini (5). Nelle ultime due decadi, la diffusione della ecografia (US) per lo studio di varie condizioni morbose cervicali, sia tiroidee che extratiroidee, ha condotto ad un drammatico incremento nella diagnosi di noduli tiroidei clinicamente inapparenti ("incidentali"), con una prevalenza stimabile fra il 20% e il 76% della popolazione generale. Inoltre, il 20%-48% dei pazienti con rilievo di nodulo singolo alla palpazione evidenziano ulteriori noduli quando siano indagati con l'US (6,7). Ci troviamo a fronteggiare, di conseguenza, una "epidemia" di noduli tiroidei, con una prevalenza che può giungere al 50% dei soggetti senza anamnesi nota di patologia tiroidea, simile a quella osservata nei reperti autoptici (8, 10).

I noduli tiroidei sono più frequenti negli anziani, nelle donne, nelle aree di carenza iodica e nei soggetti

esposti a radiazioni ionizzanti. L'incidenza annuale negli Stati Uniti è stimata intorno allo 0.1%, il che suggerisce che 300.000 nuovi noduli verranno diagnosticati nel corso del 2006 (10).

In Italia, [pur non essendo disponibili dati epidemiologici completi, è possibile ipotizzare una incidenza superiore agli Stati Uniti,] poiché il nostro paese è caratterizzato da aree a deficit iodico da lieve a moderato, verranno diagnosticati quest'anno molte migliaia di nuovi noduli. Le implicazioni cliniche e i costi sanitari sono estremamente rilevanti.

L'importanza clinica dei noduli tiroidei è essenzialmente legata (con l'eccezione della minoranza di casi che causano ipertiroidismo o fenomeni compressivi locali) alla necessità di escludere una lesione maligna, evento che interessa circa il 5% dei noduli tiroidei, indipendentemente dalle loro dimensioni (10,11).

A causa della elevata prevalenza della patologia nodulare tiroidea non è clinicamente necessario né economicamente opportuno sottoporre tutti, o la maggioranza, dei noduli ad un inquadramento clinico e strumentale completo. È quindi essenziale mettere a fuoco una strategia per la diagnosi e il trattamento dei noduli tiroidei che sia efficace sia sul piano della affidabilità clinica che su quello dei costi sociali.

2. Diagnosi

2.1 Storia Clinica ed Esame Clinico

2.1.1 Valutazione Clinica

Numerose condizioni cliniche, sia benigne che maligne, possono essere alla base della patologia nodulare della tiroide (Tabella 2) (4,9). L'importanza clinica dei noduli di nuova diagnosi è, come detto, legata principalmente alla esclusione di malignità (4,6,11) e, pertanto, la valutazione clinica deve essere indirizzata in primo luogo al rilievo di sintomi o reperti obiettivi suggestivi di neoplasia. La maggior parte dei pazienti con noduli della tiroide presenta sintomi scarsi o assenti, e spesso non vi è un chiaro rapporto fra i sintomi riferiti e le dimensioni o i caratteri istologici delle lesioni nodulari. Infatti, i noduli tendono ad accrescersi insidiosamente nel corso di anni e sono spesso scoperti incidentalmente nel corso di una visita medica, in seguito alla autopalpazione del collo o grazie a tecniche di immagine eseguite per motivi del tutto indipendenti.

Tabella 2. Cause più frequenti dei Noduli Tiroidei

Benigni	Gozzo Multinodulare Tiroidite di Hashimoto Tiroiditi Cisti semplici o emorragiche Adenomi Folliculari Tiroidite Subacuta
Maligni	Carcinoma Papillifero Carcinoma Folliculare Carcinoma a cellule di Hürthle Carcinoma Midollare Carcinoma Anaplastico Linfoma Primitivo Tiroideo Neoplasie Metastatiche

In tutti i pazienti con patologia nodulare dovrebbe essere indagata l'anamnesi familiare per malattie benigne o maligne della tiroide: il carcinoma midollare familiare della tiroide (MTC), le neoplasie endocrine multiple tipo 2 (MEN2), il carcinoma papillare familiare della tiroide, la polyposis coli familiare, la malattia di Cowden e la sindrome di Gardner sono disordini rari ma dovrebbero essere sempre esclusi (12).

Devono essere indagate precedenti malattie o trattamenti della regione cervicale (in particolare l'irradiazione della regione testa – collo in età pediatrica), gravidanze recenti e la rapidità di comparsa ed accrescimento della tumefazione tiroidea. Un accrescimento relativamente lento ma progressivo è sospetto per malignità e dovrebbe essere seguito in tempi brevi da un approfondimento strumentale.

L'età infantile e l'adolescenza devono sempre predisporre alla cautela: il tasso di malignità dei noduli tiroidei nei giovani è più elevato rispetto agli adulti. Inoltre, il rischio di carcinoma tiroideo è più elevato negli anziani e nel sesso maschile. Tutti questi pazienti meritano, di conseguenza, una attenzione particolare (4,9).

Sintomi come la sensazione di soffocamento, la costrizione e dolorabilità cervicale, la disfagia e la raucedine sono spesso correlati dai pazienti a patologie tiroidee, ma nella maggioranza dei casi questi sintomi sono causati da ansia, cervico-mialgie o reflusso gastro-esofageo. In tutti i pazienti sintomatici, pertanto, la valutazione clinica deve iniziare con una storia ed un esame obiettivo completi così da tranquillizzare la maggior parte di essi ed avviarli alle indagini cliniche e di laboratorio più appropriate.

Il dolore ad insorgenza improvvisa è in genere dovuto ad una emorragia nel contesto di una lesione cistica. Tuttavia, nei pazienti in cui il dolore si associa ad un incremento progressivo della tumefazione cervicale, il carcinoma anaplastico ed il linfoma della tiroide devono sempre essere considerati nella diagnosi differenziale.

L'insorgenza insidiosa ma progressiva di sintomi cervicali è causata dalla compressione delle strutture vitali del collo o dello stretto toracico superiore (trachea ed esofago) e si verifica, in genere, solo quando i noduli sono inseriti nel contesto di gozzi voluminosi. Reali sintomi compressivi sono relativamente rari e sono di consueto osservati solo in soggetti di età matura o avanzata, con gozzo nodulare (MNG) di lunga durata. La crescita del MNG nel mediastino superiore può ostruire parzialmente lo stretto toracico superiore provocando un ostacolo al ritorno venoso. In questi casi, allorchè il paziente eleva gli arti superiori al di sopra della testa, l'ulteriore restrizione dell'outlet toracico è seguita nel corso di alcuni minuti dalla distensione delle vene giugulari esterne e dalla comparsa di pletora facciale (segno di Pemberton) (4).

Quando osservati in assenza di gozzi voluminosi, i sintomi di compressione tracheale (tosse secca e disfonìa) sono fortemente indicativi di una neoplasia invasiva ed i noduli tiroidei che si associno a documentata paresi di una corda vocale devono essere sottoposti ad exeresi chirurgica anche in presenza di citologia non suggestiva di malignità (13). È necessario, d'altro canto, ricordare che i carcinomi differenziati della tiroide raramente causano ostruzione delle vie aeree, paralisi ricorrentiali o impegno esofageo e che, pertanto, l'assenza di sintomi locali non esclude una condizione di malignità a carattere scarsamente invasivo (14).

Le tireopatie nodulari possono associarsi ad ipertiroidismo sia subclinico che clinicamente conclamato. L'ipertiroidismo orienta in genere verso una condizione benigna. Infatti, i noduli iperfunzionanti sono solo eccezionalmente maligni e non richiedono di conseguenza una valutazione citologica. Tuttavia, è necessario ricordare che i gozzi tossici multinodulari possono ospitare sia aree iperfunzionanti (in genere benigne) sia lesioni "fredde" (potenzialmente maligne) e che i noduli tiroidei coesistenti con la malattia di Graves sono stati dimostrati maligni in circa il 3% dei pazienti (15).

Un nodulo di consistenza aumentata o francamente dura, solitario o dominante, che presenti caratteri chiaramente diversi dalla ghiandola circostante suggerisce una lesione a rischio di malignità e necessita di una rapida valutazione citologica.

È necessario ricordare che il rischio di malignità non è significativamente più elevato nei noduli solitari rispetto a quelli compresi in gozzi multinodulari e che, per converso, i carcinomi differenziati di piccole dimensioni sono usualmente privi di caratteri di allarme rilevabili con l'esame clinico (16-18).

Nonostante il basso valore predittivo della palpazione e gli alti livelli di disaccordo nelle valutazioni intra ed inter-osservatore (18,19), una attenta ispezione e palpazione della tiroide, estesa ai compartimenti anteriore e laterali del collo, deve essere sempre condotta in occasione dell'inquadramento clinico iniziale.

2.1.2 Sintomi e Segni che Richiedono Approfondimento per Rischio di Malignità

- precedente irradiazione della regione testa - collo
- storia familiare di MTC o MEN2
- età <20 anni o >70 anni
- sesso maschile
- accrescimento progressivo del nodulo
- consistenza aumentata o dura, margini della lesione mal definibili alla palpazione
- adenopatia cervicale
- nodulo non mobile con la deglutizione
- disfonia, disfagia e tosse

2.2 Ecografia ed Altre Tecniche di Diagnostica per Immagini

2.2.1 Quando eseguire lo Studio Ecografico

L'ecografia ad alta risoluzione è lo strumento più sensibile e accurato per evidenziare lesioni della tiroide, misurarne le dimensioni, definirne la struttura e valutare le condizioni compressive della ghiandola.

Anche se l'ecografia è in grado di evidenziare lesioni sfuggite alla palpazione, all'esame scintigrafico ed alle altre tecniche di immagine (20), essa non deve sostituire l'esame obiettivo iniziale né rappresentare un esame di screening da eseguire su ghiandole normali all'esame clinico. Infatti, in considerazione della elevata prevalenza di noduli tiroidei di piccole dimensioni, inapparenti sul piano clinico, e della modesta aggressività della maggior parte dei carcinomi tiroidei, l'US non deve essere eseguita sulla popolazione generale a meno che non sia presente uno specifico rischio di malignità (sezione 2.1.2).

L'esame US deve essere eseguito anche in presenza di esame obiettivo inespressivo in tutti i pazienti con storia familiare di carcinoma tiroideo, MEN2, o irradiazione cervicale in età infantile (20). Il reperto di adenopatia sospetta per malignità nei compartimenti anteriori o laterali del collo impone la valutazione ecografica sia dei linfonodi cervicali che della tiroide per il rischio di metastasi linfonodali a partenza da microcarcinomi papilliferi clinicamente silenti

Tutti i pazienti con noduli tiroidei palpabili o con gozzo multinodulare devono eseguire un esame US allo scopo di:

- confermare la diagnosi palpatoria nei casi difficili (come in caso di Tiroidite di Hashimoto)
- individuare i caratteri ecografici sospetti per malignità e selezionare le lesioni da sottoporre ad agoaspirato con ago sottile (FNA) (vedi Tabella 6)
- scegliere il calibro e la lunghezza dell'ago più appropriati per la FNA
- ottenere una misurazione obiettiva e riproducibile del volume e delle caratteristiche delle lesioni tiroidee che verranno avviate al follow-up clinico o alla terapia medica.

Nei pazienti con sintomi specifici (dolore cervicale, disfagia, tosse persistente, modificazioni del tono della voce), la US tiroidea dovrebbe essere eseguita dopo un accurato esame obiettivo e l'esecuzione delle indagini strumentali ritenute appropriate.

I criteri di refertazione dovrebbero essere standardizzati, indicando posizione, forma, dimensioni, margini, pattern ecogeno e, se possibile, caratteristiche dei segnali vascolari della lesione (vedi Appendice 7.2). Per i noduli a rischio di neoplasia, così individuati, dovreb-

be sempre essere suggerita al paziente l'esecuzione della FNA.

2.2.2 La Ecografia nell'Inquadramento Diagnostico Iniziale della Patologia Nodulare Tiroidea

L'ampio ricorso alla US ad alta risoluzione ha condotto alla scoperta di un numero insospettabilmente alto di noduli tiroidei di incerto significato clinico (6,14).

Lesioni tiroidee non evidenti sul piano clinico (il 14%-24% delle quali ha un diametro >10 mm) sono individuate dagli US in circa la metà (27%-72%) della popolazione femminile (6,21). Molti di questi noduli sono destinati ad essere ulteriormente valutati per mezzo della US-FNA.

La prevalenza di malignità osservata negli studi finalizzati alla definizione citologica delle lesioni tiroidee non palpabili oscilla fra il 5.4 e il 7.7% ed appare sostanzialmente analoga a quella riportata nelle lesioni tiroidee palpabili (5.0%-6.5%) (16,22-24). I criteri clinici di malignità mancano nella maggior parte delle lesioni tiroidee non palpabili (14). Pertanto, per evitare un inappropriato uso della FNA ecoguidata su una considerevole parte della popolazione, è necessario determinare, sulla base delle caratteristiche ecografiche, quali lesioni tiroidee siano a significativo rischio di malignità.

2.2.3 Criteri Ecografici per l'esecuzione dell'Agoaspirato Ecoguidato nei Noduli Tiroidei Non Palpabili

Noduli singoli o multipli. Il rischio di neoplasia non è significativamente più elevato nei noduli singoli rispetto ai gozzi multinodulari (16), in modo analogo a quanto osservato nelle lesioni tiroidee palpabili (17,18).

Dimensioni. I carcinomi non sono significativamente più rari nei noduli tiroidei di diametro inferiore a 10 mm e quindi non appare giustificato stabilire cut-off dimensionali pari a 10 o a 15 mm (14). Poiché numerose osservazioni (16, 25, 26) hanno dimostrato la possibilità di un comportamento aggressivo da parte di alcuni microcarcinomi, la possibilità di diagnosi e trattamento precoce delle neoplasie di piccole dimensioni appare rilevante sul piano clinico.

Caratteri US e Color-Doppler. L'ecografia ad alta risoluzione è la tecnica di immagine più accurata nel predire la malignità delle lesioni tiroidee non palpabili. La specificità per la diagnosi di malignità è pari all'85.8% - 95.0% per il reperto di microcalcificazioni (spot intranodulari iperecogeni, puntiformi, privi o associati a minimo cono d'ombra posteriore), all'83.0% - 85.0% per la presenza di margini irregolari o microlobulati e

all'80.8% per il reperto di spot vascolari intranodulari a disposizione caotica (16,21). Sfortunatamente, il valore predittivo negativo di carcinoma di questi aspetti ecografici è attenuato dalla loro bassa sensibilità (pari, rispettivamente, al 29.0%-59.2%, al 55.1%-77.5%, e al 74.2%) e quindi nessun aspetto ecografico è patognomonico di malignità se considerato isolatamente. Tuttavia, l'associazione dell'aspetto ipoecogeno della lesione (definito come una ecogenicità ridotta rispetto al parenchima tiroideo circostante e simile a quella dei muscoli anteriori del collo) con un secondo carattere US di sospetta malignità individua un sottogruppo di noduli tiroidei ad alto rischio di neoplasia (16). La configurazione rotondeggiante o un aspetto "more tall (in scansione anteroposteriore) than wide (in trasversale)" e il reperto di "marcata ipoecogenicità" di una lesione solida (ipoecogena anche se posta a confronto con i muscoli del collo) rappresentano ulteriori indizi US di malignità (27).

Come detto, la coesistenza di almeno due criteri US di sospetto identifica in modo affidabile la maggior parte delle lesioni neoplastiche della tiroide (87%-93% dei casi), rendendo possibile restringere il numero di FNA sotto guida ecografica a circa un terzo dei noduli non palpabili (16,27).

2.2.4. Criteri Ecografici per l'esecuzione dell'Agoaspirato Ecoguidato nei Noduli Tiroidei Palpabili

Noduli Singoli o Multipli. Il rischio di neoplasia non è significativamente maggiore nei noduli singoli rispetto ai gozzi multinodulari (17). Inoltre, il 50% delle ghiandole con il rilievo di nodulo singolo alla palpazione mostrano noduli coesistenti all'esame US (18). Nelle tiroidi multinodulari il campionamento citologico dovrebbe essere diretto alle lesioni con caratteri US di sospetto piuttosto che ai noduli più voluminosi (28).

Reperti US e Color- Doppler. Le caratteristiche ecografiche suggestive di malignità sono le stesse delle lesioni non palpabili. All'esame color Doppler viene spesso evidenziata una vascolarizzazione caotica (dovuta agli shunt arterovenosi e alla tortuosità del decorso dei vasi), mentre il reperto di lesioni avascolari è più raro rispetto ai microcarcinomi (talora caratterizzati da una importante componente sclerotica) (29). Inoltre, le lesioni neoplastiche di ampie dimensioni sono spesso caratterizzate da fenomeni degenerativi e da aree fluide, reperti di rilievo assai raro nei microcarcinomi.

Crescita Extracapsulare. L'estensione di lesioni ipoecogene a margini irregolari o indistinti al di là della capsula tiroidea, l'invasione dei muscoli pretiroidei, la crescita extracapsulare posteriore e l'infiltrazione del nervo laringeo ricorrente rappresentano reperti minac-

ciosi e impongono una immediata definizione citologica con US-FNA (28).

Lesioni Cistiche o Complesse. La maggior parte dei noduli tiroidei con dominante componente fluida sono benigni. Tuttavia, la US-FNA deve essere ugualmente eseguita su queste lesioni perchè alcuni carcinomi papillari della tiroide possono essere cistici (28).

Adenopatia Cervicale Sospetta. Il reperto di linfonodi ingranditi con aspetto rotondeggiante, scomparsa dell'ilo, modificazioni cistiche, microcalcificazioni o ipervascolarizzazione di tipo caotico è altamente sospetta per malignità. Questi linfonodi e le lesioni tiroidee eventualmente coesistenti devono essere sottoposti a US-FNA, indipendentemente dalle loro dimensioni (28).

2.2.5 Altre Tecniche di Diagnostica per Immagini

La Risonanza Magnetica (MRI) e la Tomografia Computerizzata (CT) non devono essere impiegate nella routine clinica visto il loro scarso valore predittivo di malignità nella patologia nodulare tiroidea. MRI e CT possono tuttavia essere utili se, ai fini di una corretta gestione terapeutica, è necessario definire le dimensioni, i rapporti e l'estensione retrosternale di un gozzo nodulare voluminoso.

È necessario ricordare che i mezzi di contrasto per CT generalmente contengono iodio e causano pertanto una significativa interferenza nella captazione tiroidea del radioiodio.

[L'esame radiologico del collo con stratigrafia non ha attualmente indicazione nell'inquadramento di routine della patologia nodulare tiroidea].

2.3 Agospirato Tiroideo con Ago Sottile (FNA)

La FNA della tiroide è una procedura diagnostica innocua ed efficace che costituisce parte essenziale dell'inquadramento clinico della patologia nodulare tiroidea (10,30,31). L'endocrinologo deve avere un ruolo centrale nel fornire l'indicazione e/o nell'eseguire personalmente la FNA della tiroide. Attualmente quasi il 100% degli endocrinologi utilizza la FNA per la diagnosi dei noduli tiroidei. Se, infatti, è assiomatico che i noduli tiroidei sono frequenti, che la maggior parte delle ghiandole contiene più di un nodulo e che l'assoluta maggioranza dei noduli sono benigni, la FNA rappresenta la procedura di scelta nello stabilirne la natura non neoplastica (Fig. 1 e 2).

2.3.1 Procedura

La modalità di esecuzione ed i risultati dell'agoaspirato tiroideo con ago sottile sono ampiamente de-

scritti in letteratura (30-33). Prima della esecuzione della FNA, la ghiandola dovrebbe essere palpata ed il nodulo, o i noduli, da sottoporre a biopsia dovrebbero essere identificati accuratamente. Dopo aver illustrato la procedura al paziente, tutti i suoi quesiti dovrebbero ricevere una adeguata risposta e rassicurazione.

Il paziente viene posto in posizione supina, con il collo in iperestensione sul lettino grazie ad un cuscino collocato al di sotto delle spalle. L'ambiente deve essere illuminato in modo appropriato. Mentre la cute viene detersa con alcool o altro antisettico, al paziente viene chiesto di non deglutire o parlare durante l'esecuzione della biopsia. Non è necessaria alcuna anestesia locale. Un assistente o una infermiera devono essere presenti per svolgere un ruolo di supporto alla procedura, preparare ed etichettare i vetrini ed applicare una leggera pressione sul collo nel punto di ingresso dell'ago.

Di consueto viene impiegato un ago con calibro 27 o 25 gauge, lungo 3 cm e collegato ad una siringa sterile di plastica che può essere inserita in un supporto [dotato di impugnatura per facilitare la manovra di aspirazione] (come la Cameco Syringe Pistol, Precision Dynamics Corporation; Burbank, California).

L'ago viene inserito gentilmente ma senza esitazioni nella ghiandola e, dopo che la punta è stata collocata all'interno della lesione, l'ago viene mosso rapidamente avanti e indietro all'interno di essa mentre viene applicata una suzione all'interno della siringa. Questi movimenti consentono di distaccare il materiale cellulare, di aspirarlo all'interno dell'ago e, dopo alcuni secondi, nel cono della siringa. A questo punto, la suzione viene cessata, l'ago viene represso e il materiale prelevato viene allestito.

A questo scopo, dopo che l'ago è stato rimosso dalla siringa, il pistone viene represso aspirando aria all'interno di essa. Reinserto l'ago, una goccia del materiale presente nel suo cono viene deposta su vari vetrini. Gli strisci devono essere preparati comprimendo delicatamente il materiale fra due vetrini e strisciando quindi in modo uniforme, in analogia con l'allestimento degli strisci per esame ematologico. I vetrini sono lasciati asciugare all'aria per la colorazione May-Grunwald oppure sono fissati, mediante immersione immediata in alcool etilico al 95%, per la colorazione di Papanicolaou. In genere vengono eseguiti da 2 a 4 agoaspirati su punti diversi di ciascun nodulo e ciascuna agoaspirazione consente di allestire da 2 a 4 vetrini, ottenendo in totale 8 - 12 preparati da esaminare.

La biopsia può essere eseguita anche senza praticare aspirazione. Con questa tecnica il cono dell'ago da 25 gauge viene impugnato come una penna, l'ago viene inserito gentilmente nel nodulo e represso subito dopo che il materiale è fluito all'interno del cono. Il materiale cellulare viene quindi espulso ed i vetrini vengono allestiti secondo le modalità prima descritte.

Subito dopo l'estrazione dell'ago deve essere applicata una delicata pressione sul sito di penetrazione nel collo per prevenire la formazione di ematomi. In assenza di complicanze, il paziente può essere congelato dopo alcuni minuti di osservazione.

2.3.2 Diagnosi Citologica

I risultati della FNA sono classificati come diagnostici (prelievo "adeguato") o non diagnostici (prelievo "inadeguato"), come illustrato nella Tabella 3. I campioni sono definiti adeguati se contengono almeno 6 gruppi di cellule epiteliali ben conservate, ognuno composto da almeno 10 cellule. Gli strisci sono non diagnostici se contengono un numero di cellule troppo scarso in conseguenza di prelievi contaminati dal sangue, di una scadente tecnica di allestimento dei vetrini o della aspirazione di materiale con prevalente componente fluida (noduli cistici) (10, 32).

Tabella 3. FNA: Diagnosi Citologica

Diagnostica ("soddisfacente")	Benigna ("negativa") Maligna ("positiva") Sospetta o Indeterminata
Nondiagnostica ("inadeguata")	Cellule Schiumose Liquido Cistico Sangue

*FNA: aspirazione con ago sottile

La diagnosi citologica di benignità (citologia "negativa" per malignità) è la più frequente, rappresentando circa il 70% dei risultati (32). La diagnosi di benignità comprende i noduli colloidali, [l'iperplasia adenomatosa macrofollicolare], la tiroidite linfocitaria, la tiroidite granulomatosa e le cisti benigne della tiroide. La diagnosi più comune è quella di "nodulo colloide", e può avere come corrispettivo tessuto tiroideo normale, un nodulo benigno, un gozzo multinodulare o un adenoma macrofollicolare.

La diagnosi di neoplasia maligna (citologia "positiva" per malignità) viene posta dal citopatologo con piena affidabilità (33). Le lesioni maligne di più frequente riscontro sono i carcinomi papillari (PTC) ed i citoaspirati provenienti da queste lesioni sono caratterizzati da una ricca cellularità, rappresentata da cellule tumorali disposte in lembi o in micropapille con caratteristiche anomalie nucleari ("pseudoinclusi" e "incisure" del nucleo).

Il carcinoma midollare è caratterizzato da ipercellularità, con cellule tumorali prive di coesione e con nuclei ipercromatici posti all'estremità di un corpo cellulare allungato. Amiloide può essere rinvenuta nel 50-

60% dei casi, sotto forma di materiale di fondo amorfo e ben colorabile con il rosso Congo. La colorazione immunoistochimica per la Calcitonina è in grado di confermare i casi dubbi.

Lesioni maligne di riscontro meno frequente sono il carcinoma anaplastico e le metastasi tiroidee da neoplasie primitive di altri organi [(carcinoma renale a cellule chiare, melanoma, carcinoma mammario)] (33).

La diagnosi citologica di lesione "indeterminata" o "sospetta" comprende tutti i preparati in cui non può essere raggiunta una diagnosi citologica definitiva (33-35). Questa categoria comprende le neoplasie follicolari, le neoplasie a cellule di Hürthle, i carcinomi papilliferi (prevalentemente la variante follicolare) e, talora, i linfomi. Inducono alla diagnosi di neoplasia follicolare i citoaspirati ipercellulari, con aggregazione dei tireociti in strutture microfollicolari e con scarsa o assente colloide.

Le neoplasie a cellule di Hürthle, a differenza di quanto osservato nella tiroidite di Hashimoto, sono caratterizzate da citoaspirati composti quasi esclusivamente da cellule oncocitarie ("di Hürthle"), con colloide scarsa o assente e pressochè completa mancanza di popolazione cellulare linfatica.

I citoaspirati nondiagnostici (o inadeguati) sono caratterizzati da una cellularità epiteliale molto scarsa e rappresentano usualmente dal 10% al 20% delle FNA tiroidee (30, 36). I criteri per definire nondiagnostico un preparato sono fissati in modo arbitrario e possono variare nei diversi laboratori di Citopatologia.

Spesso gli strisci classificati come inadeguati derivano da lesioni cistiche e sono ricchi di materiale fluido e di cellule schiumose o degenerate. Altre possibili cause di inadeguatezza degli strisci sono rappresentate da mal posizionamento dell'ago, da eccessiva presenza di sangue, da inadeguata fissazione dei preparati colorati con Papanicolau e, in genere, dalla mancanza di adeguata esperienza nell'esecuzione della FNA.

La biopsia tiroidea con ago di grosso calibro ("large-needle thyroid biopsy") non fornisce una accuratezza diagnostica maggiore della FNA, è più indaginata e si associa a dolore locale e rischio di sanguinamento. Attualmente l'impiego della large-needle biopsy non è raccomandato nella routine diagnostica dei noduli tiroidei.

2.3.3 Risultati della FNA

Come già osservato, circa il 70% delle FNA sono classificate come benigne, il 5% come maligne, il 10%

come sospette o indeterminate, ed il 10 - 20% come non diagnostiche (30, 33, 37-39).

La risposta del citoaspirato è determinante nel decidere se le lesioni tiroidee debbano essere trattate chirurgicamente. La selezione sulla base della FNA dei pazienti da sottoporre ad intervento ha incrementato la probabilità della diagnosi post-operatoria di carcinoma dal 15% al 50% (37, 40). In mani esperte, la sensibilità e la specificità della FNA sono eccellenti (Tabella 4).

La maggiore preoccupazione per il Clinico è rappresentata dalla possibilità di risultati falsamente negativi della FNA, che possono indurre ad una mancata o ritardata diagnosi di malignità (37, 38, 41). La percentuale di falsi-negativi citologici oscilla fra l'1%

e l'11%, con una media nelle varie casistiche pari a circa il 5%. La Tabella 5 illustra alcuni accorgimenti per minimizzare il rischio di risultati falsamente negativi.

Costituisce un problema anche il rischio di false positività, definite come lesioni tiroidee diagnosticate positive alla FNA ma risultate negative per malignità all'esame istologico definitivo. La percentuale di queste ultime è compresa fra l'1% e il 7% (Tabella 4) (37, 38).

2.3.4 Effetti collaterali e Conclusioni

L'esecuzione della FNA è causa di lieve dolore cervicale, a risoluzione spontanea, e può occasionalmente essere complicata da un modesto ematoma in-

Tabella 4. Valore Predittivo della FNA Tiroidea: Risultati dalla Letteratura

	Media %	Range %	Definizione
Sensibilità	83	65-98	Probabilità che un paziente con neoplasia risulti positivo
Specificità	92	72-100	Probabilità che un paziente senza neoplasia risulti negativo
Valore Predittivo Positivo	75	50-96	Frazione dei pazienti risultati positivi che si confermano avere una neoplasia
Prevalenza di Falsi Negativi	5	1 - 11	Pazienti con FNA negativa ed esame istologico positivo per carcinoma
Prevalenza di Falsi Positivi	5	0 - 7	Pazienti con FNA positiva ed istologia negativa per carcinoma

*FNA: aspirato con ago sottile

Dati da: Gharib (10), Castro & Gharib (30), Gharib & Goellner (33) e Jeffrey & Miller (39).

Tabella 5. Modalità per Minimizzare il Rischio di Falsi Negativi

Controllare nel tempo i noduli con reperto citologico di benignità
Eeguire i prelievi in sedi multiple dei noduli
Eeguire i prelievi su più noduli nei MNG
Sottoporre ad esame citologico il liquido drenato dalle cisti
Esaminare i preparati con un citopatologo dotato di esperienza specifica

MNG: gozzo multinodulare

traghiandolare. Eccezionalmente rare sono le complicanze maggiori o la diffusione della neoplasia lungo il tragitto dell'ago (32, 33). In conclusione, la FNA è una procedura rapida, con elevata accuratezza diagnostica (pari al 95% circa), innocua e caratterizzata da un favorevole rapporto costo-efficacia.

2.4 Scintigrafia Tiroidea

2.4.1 Accuratezza Diagnostica

La scintigrafia è l'unica tecnica diagnostica che consente di determinare la topografia funzionale della tiroide e di evidenziare le aree di tessuto ghiandolare dotate di autonomia funzionale. Sulla base dell'entità della captazione del radiofarmaco, i noduli possono essere classificati come ipercaptanti ("caldi") o ipocaptanti ("freddi").

I noduli caldi sono maligni solo in casi eccezionali, mentre le lesioni fredde presentano un rischio di malignità che oscilla fra il 5% e l'8%. Poiché l'assoluta maggioranza (77%-94%) delle lesioni tiroidee sono fredde mentre soltanto una minoranza di esse sono maligne, il valore predittivo di malignità del solo rilievo scintigrafico di una lesione con ridotta captazione è basso. La accuratezza diagnostica si riduce ulteriormente nelle lesioni tiroidee di piccole dimensioni (diametro < 1 cm) che possono non essere identificate all'esame scintigrafico (42, 43).

Il ruolo della scintigrafia nell'inquadramento diagnostico dei noduli tiroidei è limitato, soprattutto nei paesi ad elevato apporto iodico alimentare, perchè la determinazione del TSH sierico, unita al dato strutturale dell'ecografia tiroidea, consente di diagnosticare correttamente la presenza di noduli funzionalmente autonomi nella maggior parte dei casi (42, 43), mentre la FNA permette una accurata diagnosi di malignità dei noduli non iperfunzionanti (40). Inoltre, poiché il potere di risoluzione degli US è molto maggiore di quello della scintigrafia tiroidea, lo studio medico-nucleare ha solo un ruolo secondario nella localizzazione delle lesioni all'interno dei gozzi multinodulari e nessuna utilità nella misurazione delle dimensioni delle lesioni.

Sulla base di queste considerazioni, la scintigrafia non deve rappresentare il primo passo nell'iter diagnostico dei noduli tiroidei. Tuttavia, nelle regioni con severo deficit iodico, la scintigrafia tiroidea è tuttora uno strumento utile nell'inquadramento dei noduli tiroidei (44) perché fornisce una importante informazione sulla caratterizzazione funzionale delle lesioni. In queste regioni, infatti, il TSH può rimanere non soppresso anche in presenza di lesioni funzionalmente autonome a causa della ridotta sintesi ormonale da parte della

ghiandola depleta di iodio (45). Inoltre, nelle fasi iniziali di crescita delle lesioni funzionalmente autonome, il volume di tessuto iperfunzionante può essere insufficiente a determinare la soppressione del TSH (46, 47). In questi casi, l'identificazione scintigrafica precoce dei noduli funzionalmente autonomi (prima della soppressione completa del TSH) può essere utile per pianificare correttamente la gestione diagnostica e terapeutica successiva.

La Scintigrafia quantitativa con pertecnetato (effettuata calcolando la captazione tiroidea del tecnezio in corso di soppressione [TcTUs]) è utilizzata principalmente in Germania (48). La TcTUs è una tecnica sensibile e specifica per la diagnosi e la quantificazione dell'autonomia tiroidea e rappresenta un affidabile fattore prognostico di ipertiroidismo nelle condizioni di autonomia eutiroidea. In alcune serie si suggerisce che i pazienti con autonomia funzionale e TcTUs pari o superiore al 3% debbano essere trattati anche se il TSH è ancora ai limiti della norma, per l'elevato rischio di ipertiroidismo, mentre quelli con TcTUs fra il 2% e il 3% possono essere considerati per il trattamento in caso di patologie concomitanti, per il rischio elevato che insorga ipertiroidismo conclamato. Al contrario, nei pazienti con TcTUs inferiore al 2%, non dovrebbe esservi indicazione al trattamento con radioiodio (48).

La scintigrafia tiroidea può essere eseguita con $^{99m}\text{TcO}_4^-$ o con ^{123}I .

$^{99m}\text{TcO}_4$

- Vantaggi: meno costoso, facilmente disponibile, consente un esame rapido;
- Svantaggi: il Tc è captato ma non organificato, esponendo al rischio di immagini falsamente positive; l'attività riscontrata nell'esofago e nelle strutture vascolari può essere fuorviante; la qualità dell'immagine è modesta in presenza di bassa captazione.

^{123}I

- Vantaggi: migliore visualizzazione del tessuto tiroideo in sede retrosternale; immagini di migliore qualità in presenza di bassa captazione tiroidea.
- Svantaggi: costo elevato; minore disponibilità; maggiore disturbo per il paziente (tempo di rilevazione più protratto, immagini in genere ottenute a 24 ore).

2.4.2 Indicazioni alla Scintigrafia Tiroidea

- Nodulo singolo o MNG associati al rilievo di TSH soppresso. In caso di nodulo caldo, la FNA della lesione non è necessaria.

- Voluminoso MNG, soprattutto se con sospetta estensione retrosternale.
- Ricerca di tessuto tiroideo in sede ectopica (come in caso di struma ovarii o di tiroide sublinguale).
- In corso di ipertiroidismo subclinico, per identificare le lesioni iperfunzionanti.
- In lesioni con reperto citologico di neoplasia follicolare, al fine di identificare le lesioni iperfunzionanti, a carattere generalmente benigno. Si ricordi, comunque, che la maggioranza delle lesioni follicolari risulta fredda all'esame scintigrafico della tiroide.
- TSH nei limiti della norma: non vi è necessità di ulteriori test.
- TSH elevato: dosare FT4 e TPOAb, per definire l'entità e la natura della condizione di ipotiroidismo.
- TSH basso: dosare FT4 e FT3, per definire l'entità dell'ipertiroidismo. [Considerare l'opportunità di determinare l'assetto autoanticorpale sierico per la definizione eziologica della condizione di ipertiroidismo].

2.5 Inquadramento di Laboratorio

2.5.1 Valutazione della Funzione Tiroidea

La determinazione del TSH sierico è l'indagine di laboratorio più utile nella valutazione iniziale dei noduli tiroidei. Infatti, grazie alla elevata sensibilità della determinazione, è possibile evidenziare alterazioni estremamente sottili della funzione tiroidea (48, 49). Se i livelli di TSH risultano al di fuori dei limiti della norma, il passo diagnostico successivo deve essere costituito dalla misurazione degli ormoni tiroidei liberi e degli anticorpi anti-tireoperossidasi (TPOAb), per confermare e meglio definire l'entità e il tipo di alterazione della funzione tiroidea.

2.5.2 Determinazione del TSH

I test di prima e seconda generazione per il TSH erano dotati di sensibilità inadeguata ad evidenziare le lievi alterazioni della funzione tiroidea (50). Al contrario, i test in chemiluminescenza di terza generazione presentano una sensibilità molto alta (pari a 0.01 mU/L) ed il loro impiego nella pratica clinica consente una diagnosi estremamente affidabile di ipertiroidismo subclinico (51, 52).

2.5.3 Ormoni Tiroidei Liberi

Se il TSH è compreso nei limiti della norma, la misurazione degli ormoni tiroidei liberi non aggiunge ulteriori significative informazioni. Al contrario, se i livelli di TSH sono bassi, la determinazione di FT4 e FT3 è necessaria per confermare e quantizzare la condizione di ipertiroidismo e per escludere i rari casi di ipotiroidismo centrale, caratterizzato da bassi livelli sia di TSH che di FT4.

Per limitare l'uso inappropriato dei test di laboratorio, nella maggior parte dei casi i noduli tiroidei dovrebbero essere indagati sul piano funzionale utilizzando la seguente strategia (52, 53):

2.5.4 Quadro Autoanticorpale

I TPOAb dovrebbero essere determinati in tutti i pazienti con livelli elevati di TSH (54). L'associazione di positività anticorpale con il reperto di una tiroide diffusamente irregolare e/o ingrandita e di consistenza aumentata è fortemente indiziaria per una tiroidite autoimmune o di Hashimoto (54, 55). Occasionalmente, la tiroidite di Hashimoto può simulare alla palpazione il reperto di un nodulo tiroideo.

L'utilità degli anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb) è controversa. La determinazione dei TgAb dovrebbe essere riservata ai casi con reperti clinici ed ecografici suggestivi di tiroidite cronica linfocitaria che presentino livelli normali di TPOAb (54).

2.5.5 Determinazione della Tireoglobulina

I livelli di tireoglobulina sierica (Tg) si correlano con l'apporto iodico e con le dimensioni della tiroide piuttosto che con i caratteri morfologici delle lesioni tiroidee. Questa determinazione non aggiunge quindi informazioni significative agli altri test di laboratorio e non è raccomandata a fini dell'inquadramento diagnostico di routine dei noduli tiroidei (56). [Il dosaggio della Tg dovrebbe quindi essere riservato ai soli pazienti in follow-up per tumore differenziato della tiroide].

2.5.6 Determinazione della Calcitonina

La calcitonina è un importante marcatore sierico del carcinoma midollare della tiroide (MTC) ed i suoi livelli si correlano significativamente con l'entità del tessuto neoplastico (57). La determinazione di routine della calcitonina è stata raccomandata nell'inquadramento dei pazienti con noduli tiroidei (58), ma il suo impiego di routine è ancora controverso (59-61). Il MTC è presente in meno dello 0.5% dei pazienti con patologia nodulare tiroidea, ed in studi su larga scala la prevalenza del MTC oscilla fra lo 0.4% e l'1.4% dei pazienti (54, 62, 63). Inoltre, il rischio di false positività non è trascurabile: livelli elevati di calcitonina possono essere presenti in corso di insufficienza renale o di patologie gastroenteriche trattate con inibitori di pompa protonica (64, 65).

La determinazione della calcitonina è obbligatoria in tutti i casi con storia familiare di MTC o MEN2, ma il dosaggio di routine della calcitonina in tutti i pazienti con noduli tiroidei non altrimenti selezionati appare discutibile sul piano costo-efficacia. Un valore di calcitonina sierica compreso fra 10 e 100 pg/mL è anomalo (valori basali normali <10 pg/mL) e dovrebbe dar luogo ad ulteriori indagini. Valori superiori a 100 pg/mL sono fortemente indiziari di MTC.

La determinazione della calcitonina dopo stimolo con pentagastrina consente di eseguire lo screening dei familiari di pazienti con MTC (tale test non può essere effettuato negli Stati Uniti, e lo stimolo viene effettuato mediante infusione di calcio). Attualmente, lo screening per MTC dei familiari deve essere effettuato con il test genetico su campione di sangue, conducendo la ricerca delle mutazioni germinali del protooncogene RET su tutti i membri a rischio delle famiglie con MTC (66, 67).

3. Gestione clinica e terapia

La gestione clinica dei noduli tiroidei deve essere guidata dai risultati degli US e della FNA (Fig. 1 e 2).

3.1 Noduli Tiroidei con Citologia Positiva alla FNA

Se l'esame citologico condotto su un nodulo tiroideo risulta "positivo" (e cioè probante per neoplasia maligna) la lesione deve essere rimossa chirurgicamente (59, 68). In caso di metastasi tiroidea da neoplasia di un altro organo, in primo luogo deve essere individuata la sede della neoplasia primitiva e solo successivamente devono essere valutate l'importanza clinica, la priorità e la fattibilità dell'intervento chirurgico sulla tiroide.

L'estensione della tiroidectomia rimane oggetto di controversia. Se l'esame citologico preoperatorio suggerisce un PTC l'approccio chirurgico di scelta è la tiroidectomia totale o quasi-totale (59, 68-71). La tiroidectomia dovrebbe essere effettuata, ove possibile, da un operatore dotato di esperienza nella chirurgia della tiroide. In questo caso [e con la sola eccezione dei carcinomi differenziati a basso rischio] i linfonodi del compartimento centrale del collo (livello 6) dovrebbero essere rimossi (68, 71). I linfonodi laterocervicali (livelli 2, 3, e 4) dovrebbero essere valutati prima dell'intervento sia clinicamente che con una accurata indagine US. Le adenopatie identificate come sospette (sia alla valutazione preoperatoria sia nel corso dell'intervento chirurgico) dovrebbero essere asportate chirurgicamente previa valutazione con esame istologico estemporaneo. La conferma istologica di metastasi linfonodali da PTC in sede laterocervicale deve essere seguita dalla dissezione selettiva (modificata) omolaterale del collo (59, 68-71).

I pazienti con diagnosi citologica di PTC ottenuta da un nodulo singolo alla US, di diametro pari o inferiore ad 1 cm e non associato a evidenza di impegno linfonodale possono essere trattati con la sola lobectomia ed istmectomia (59, 69-71). È quindi indispensabile che tutti i pazienti eseguano una attenta valutazione ecografica preoperatoria del collo ai fini di una corretta pianificazione dell'intervento.

I carcinomi follicolari ad ampia invasività, i carcinomi a cellule di Hurthle, i carcinomi scarsamente diffe-

renziati, i carcinomi midollari, e le neoplasie in stadio avanzato dovrebbero essere affrontati più aggressivamente. Le decisioni terapeutiche devono essere formulate sulla base di una valutazione completa da parte di un team multidisciplinare (69).

3.2 Noduli Tiroidei con Citologia Negativa alla FNA

3.2.1 Terapia soppressiva con Levotiroxina

Efficacia. La soppressione del TSH sierico con levotiroxina (LT4) è un trattamento controverso, finalizzato a ridurre il volume dei noduli tiroidei palpabili ed a prevenire la comparsa di nuovi noduli o la crescita di lesioni coesistenti di piccole dimensioni (60, 61, 72).

Vari studi hanno dimostrato che la riduzione del volume dei noduli è più frequente nei pazienti sottoposti a una protratta terapia soppressiva rispetto ai soggetti non trattati (73-76). Tuttavia, un decremento clinicamente significativo (maggiore del 50%) del volume del nodulo è indotto dalla LT4 solo in una minoranza (circa il 20%) dei pazienti con noduli palpabili (77, 78). Infatti, la crescita della maggior parte dei noduli tiroidei sembra dipendere solo marginalmente dal TSH e parte dei benefici clinici riferiti è probabilmente riconducibile alla riduzione volumetrica del parenchima tiroideo circostante, ancora TSH-dipendente. La riduzione volumetrica sembra comunque più efficace nei noduli di piccole dimensioni, di recente diagnosi, con quadro colloide alla FNA e nelle regioni borderline per deficit iodico (79).

L'accrescimento progressivo dei noduli e la comparsa di nuove lesioni possono essere parzialmente prevenuti dalla terapia soppressiva con LT4. Uno studio prospettico randomizzato della durata di 5 anni ed alcune meta-analisi suggeriscono che la crescita dei noduli, la comparsa di nuove lesioni e l'accrescimento della ghiandola nel suo insieme possano essere parzialmente prevenuti nei pazienti trattati con LT4 rispetto ai non trattati (80, 81).

Effetti Collaterali. La terapia con LT4 non deve essere mirata a raggiungere una soppressione completa del TSH. Infatti un ipertiroidismo subclinico protratto si associa nelle donne in post-menopausa ad una

riduzione significativa della densità ossea, anche se non vi sono evidenze conclusive di aumentato rischio di fratture (72, 82, 83). Inoltre, nei soggetti anziani con TSH sierico soppresso è stato riportato un incremento di tre volte dell'incidenza di fibrillazione atriale ed una accresciuta mortalità per cause cardiovascolari (72, 84, 85).

Candidati al trattamento con LT4. Il trattamento di routine con LT4 della patologia nodulare tiroidea non è raccomandato (72). La terapia con LT4 può essere considerata nei pazienti in aree con deficit iodico, nei soggetti giovani con noduli piccoli e reperto citologico di nodulo colloide e nei gozzi nodulari senza evidenza di autonomia funzionale.

L'impiego della LT4 deve essere evitato nei noduli tiroidei e nei gozzi voluminosi di vecchia data, con livelli di TSH inferiori a 1 mIU/mL, nelle donne in postmenopausa e negli uomini di età superiore a 60 anni. La LT4 è proscritta in presenza di osteoporosi, malattie cardiovascolari o patologie sistemiche.

Sia il medico che il paziente dovrebbero essere consapevoli che:

- La terapia con LT4 induce una riduzione di volume clinicamente significativa solo in una minoranza dei casi, secondo parametri al momento non ben prevedibili.
- La soppressione a lungo termine del TSH può prevenire l'incremento dei noduli e del volume tiroideo, ma al termine del trattamento l'accrescimento riprende. Il trattamento dovrebbe quindi essere molto protratto.
- La terapia con LT4 non deve mai essere totalmente soppressiva a causa degli eventi avversi indotti dall'ipertiroidismo subclinico protratto.
- Se il nodulo non si modifica o si accresce in corso di terapia con LT4 è opportuna una nuova verifica con FNA.
- La terapia soppressiva con LT4 è inutile nella prevenzione della recidiva del gozzo dopo intervento di lobectomia.

3.2.2 Terapia Chirurgica

Indicazioni Chirurgiche. L'opzione chirurgica dovrebbe essere presa in esame nei seguenti casi:

- *Sintomi.* Il paziente può riferire costrizione cervicale, disfagia, sensazione di soffocamento, difficoltà nel respiro (soprattutto in posizione supina), dispnea da sforzo, raucedine, o dolore locale. Questi sintomi sono provocati dalla patologia nodulare quando la lesione è voluminosa o quando ha estensione retrosternale. È importante verificare che i sintomi siano realmente riconducibili al nodulo tiroideo e non ad altre condizioni morbose coesistenti (ma-

lattie cardio-polmonari, disordini esofagei, neoplasie del distretto testa-collo).

- *Presenza di Ipertiroidismo.* Un voluminoso nodulo o un gozzo multinodulare iperfunzionante possono essere trattati sia chirurgicamente che con radioiodio. Nel caso della scelta chirurgica, per un nodulo tossico è adeguata la semplice lobectomia, mentre i pazienti con gozzo plurinodulare iperfunzionante devono essere trattati con una tiroidectomia "quasi totale".
- *Accrescimento del nodulo.* Il progressivo incremento di volume deve far considerare l'opportunità di una resezione chirurgica anche nei noduli con citologia benigna. Il rischio di malignità in questa circostanza è comunque piuttosto basso.
- *FNA con citologia sospetta o positiva per malignità.* I pazienti con noduli tiroidei sospetti possono essere trattati con lobectomia ed istmectomia o con tiroidectomia totale (vedi sezione 3.1). Le principali variabili da prendere in considerazione ai fini della scelta sono la multinodularità della tiroide, la storia familiare positiva per malignità o la pregressa irradiazione cervicale, la condizione funzionale della ghiandola, l'esperienza del chirurgo e la preferenza del paziente.

L'esame istologico estemporaneo, eseguito in corso di intervento chirurgico per guidare la scelta decisionale, spesso non riesce a fornire informazioni aggiuntive circa la malignità della lesione (86).

L'impiego di marcatori molecolari applicati all'esame citologico potrebbe rappresentare in un prossimo futuro una utile risorsa ai fini della diagnosi differenziale (vedi sezione 4.4) (87).

La maggior parte dei pazienti con diagnosi citologica di carcinoma tiroideo differenziato devono essere trattati con tiroidectomia totale, o quasi totale, seguita da ablazione con I¹³¹.

Nei pazienti con MTC l'intervento deve comprendere in tutti i casi la dissezione del compartimento centrale del collo e, nei casi selezionati sulla base dei dati clinici ed ecografici, la dissezione modificata ipsi- o bilaterale del collo (88).

Gestione Preoperatoria. In aggiunta alla valutazione anestesiológica di routine, i soggetti con diagnosi preoperatoria di carcinoma tiroideo devono eseguire uno studio ecografico del collo, una valutazione laringoscopica delle corde vocali ed una radiografia del torace (per escludere l'infrequente possibilità di metastasi polmonari radiologicamente evidenziabili).

Approccio Chirurgico. L'intervento di lobectomia prevede l'asportazione dell'intero lobo tiroideo. Al fine

di rendere tecnicamente più semplici eventuali successivi interventi sulla tiroide è necessario allargare l'excisi alla rimozione dell'istmo, prevenendo la necessità di una successiva dissezione lungo il margine tracheale anteriore.

La tiroidectomia totale differisce dalla tiroidectomia "quasi totale" perché in quest'ultima viene risparmiata una sottile banda di tessuto tiroideo lungo il muscolo crico-faringeo, sede di inserzione del nervo laringeo ricorrente. Durante l'atto chirurgico l'operatore dovrà porre comunque una attenzione meticolosa nell'identificare e risparmiare le ghiandole paratiroidee e nell'evitare danni al nervo laringeo ricorrente.

Il gozzo multinodulare con estensione retrosternale è nella maggior parte dei casi resecabile mediante un approccio cervicale. Solo in casi molto rari per eseguire l'intervento di tiroidectomia è necessaria la sternotomia mediana.

La tiroidectomia totale è generalmente eseguita in anestesia generale, anche se alcuni chirurghi operano casi selezionati in anestesia locale (89).

È stata recentemente introdotta nella pratica clinica la tecnica chirurgica video-assistita (MIVAT), che consente un miglior risultato cosmetico, non richiede drenaggi e riduce l'ampiezza della cicatrice cervicale (90).

Complicanze postoperatorie. Se l'atto chirurgico è eseguito da un chirurgo con adeguata esperienza nella procedura è molto raro che si verifichino sanguinamento o infezione della ferita.

L'ipoparatiroidismo definitivo e il danno ricorrente permanente complicano meno dell'1% degli interventi,

3.2.3 Alcoolizzazione percutanea Ecoguidata

L'iniezione percutanea di etanolo (PEI) è una procedura mini-invasiva US-guidata per il trattamento non chirurgico dei noduli tiroidei (91,92).

a. Efficacia

Cisti Tiroidee. La PEI è efficace nel trattamento delle lesioni complesse con prevalente componente fluida. Il solo drenaggio delle cisti può essere curativo in alcuni casi, ma le recidive sono frequenti e la chirurgia è spesso il punto di arrivo delle lesioni recidivanti ad accrescimento progressivo. Trial prospettici randomizzati hanno dimostrato che la PEI è superiore alla sola aspirazione nell'indurre una significativa riduzione del volume delle cisti (93-95). In particolare, una riduzione maggiore del 50% è riportata in quasi il 90% dei casi trattati con tale metodica (95-100).

La recidiva delle lesioni cistiche è molto bassa dopo

il trattamento. In uno studio a 6 mesi la riesplorazione delle lesioni è stata descritta solo nel 5% dei casi, e in un trial prospettico della durata di 12 mesi soltanto 1 su 38 lesioni a carattere prevalentemente cistico trattate con PEI è recidivata (95).

In altre casistiche la riduzione del volume è stata seguita dalla scomparsa dei sintomi compressivi locali e dal miglioramento cosmetico nel 74.8% e, rispettivamente, nell'80.0% dei pazienti trattati con PEI. Tali risultati venivano ottenuti solo nel 24.4% e nel 37.4% dei pazienti trattati con il solo drenaggio (94-97, 99, 100).

Si ricorda, tuttavia, che nelle cisti multiloculari e voluminose possono essere necessari trattamenti ripetuti (95).

Noduli Tiroidei Funzionalmente Autonomi (AFTN). La risposta terapeutica a breve termine negli AFTN trattati con PEI è riportata pari al 64-95% (101-104), ma 5 anni dopo la PEI i livelli di TSH sono risultati dosabili soltanto nel 35.3% dei casi trattati (95).

Ripetuti trattamenti con PEI inducono una riduzione del volume a breve termine oscillante fra il 60% e il 75%, ma la porzione di tessuto vitale che persiste dopo il trattamento spiega l'elevata frequenza delle recidive a lungo termine (95). La PEI non è, quindi, indicata nel trattamento degli AFTN o dei gozzi nodulari iperfunzionanti sia per l'elevato rischio di recidiva sia per la disponibilità di metodiche terapeutiche alternative estremamente efficaci.

Noduli Solidi Ipocaptanti. Nei noduli tiroidei solitari, citologicamente benigni ma freddi all'esame scintigrafico, è stata riportata una riduzione significativa del volume dopo PEI (105, 106). La procedura è apparsa più efficace della LT4 nell'indurre la riduzione del volume nodulare ed il miglioramento dei sintomi locali (107). Tuttavia, sul piano clinico, la risposta è meno rilevante di quanto osservato nelle pseudocisti e gli effetti indesiderati sono molto più frequenti (95).

b. Indicazioni

La PEI dovrebbe costituire la prima linea di trattamento delle lesioni cistiche recidivanti, posto che l'esame citologico abbia escluso il rischio di malignità (13, 21, 23). La PEI può essere utilizzata negli AFTN solo in presenza di una importante componente fluida, per ottenere una riduzione volumetrica preliminare al trattamento con I¹³¹ (108). Nelle lesioni autonome di piccole dimensioni, associate ad incompleta soppressione del parenchima tiroideo circostante, la PEI può essere considerata nei soggetti giovani per la mancanza di cicatrici residue, l'assenza di esposizione a radiazioni e il mancato rischio di ipotiroidismo tardivo.

La PEI non è indicata nei noduli tiroidei freddi perché richiede in genere trattamenti ripetuti, provoca

spesso effetti collaterali (soprattutto dolore cervicale), può essere complicata da disфония secondaria a danno ricorrentiale ed è gravata dal rischio (seppure basso) di trascurare una lesione di tipo neoplastico.

3.2.4 Terapia con Radioiodio dei Noduli Iperfunzionanti

Il radioiodio è indicato nel trattamento dell'ipertiroidismo sostenuto da adenomi iperfunzionanti o da gozzi tossici nodulari. Scopo del trattamento è l'ablazione delle aree funzionalmente autonome e il ripristino dell'eutiroidismo (109, 110). I noduli autonomi sono di regola più resistenti alla terapia radiante dei gozzi tossici diffusi ed è pertanto necessario somministrare una attività più elevata per ottenere un trattamento soddisfacente (111).

a. Efficacia ed effetti collaterali

La terapia con radioiodio è efficace nell'85% - 100% dei pazienti con noduli iperfunzionanti o MNG tossici (111). Il volume tiroideo può ridursi in modo sostanziale (35% a 3 mesi e 45% a 24 mesi) dopo il trattamento con dosi ablative (112). La terapia è efficace ed è innocua. Infatti, benchè sia noto che alte dosi di radioiodio possono associarsi alla comparsa di carcinoma tiroideo, di tumori a carico di altri organi o di leucemie, ampie indagini epidemiologiche hanno posto in evidenza l'assenza di effetti significativi sul piano clinico del trattamento con basse dosi (113, 114).

Dopo il trattamento ablativo delle aree iperfunzionanti, l'80% - 90% dei pazienti torna ad essere eutiroidico grazie alla ripresa funzionale del tessuto tiroideo residuo. Tuttavia, può comparire ipotiroidismo tardivo se la massa di tessuto normale è ridotta o se la sua funzionalità è inadeguata per una coesistente tiroidite autoimmune o per danno conseguente alla irradiazione proveniente dal tessuto autonomo vicino (115). Il trattamento con radioiodio dei gozzi nodulari iperfunzionanti può essere seguito in meno dell'1% dei pazienti dalla comparsa di ipertiroidismo autoimmune, dovuto alla induzione di autoanticorpi diretti contro il recettore del TSH (116).

L'assunzione di farmaci ad alto contenuto di iodio dovrebbe essere evitata prima della somministrazione della dose terapeutica per non ridurre la captazione tiroidea dello ^{131}I . I farmaci tireostatici dovrebbero essere sospesi, se possibile, 3 settimane prima del trattamento, per evitare la captazione del radioiodio da parte del tessuto tiroideo normale, e dovrebbero essere ripresi soltanto 3 - 5 giorni dopo il trattamento, per non ridurre l'efficacia della terapia.

La somministrazione del radioiodio può essere pre-

fissata (300-1,800 MBq) senza calcoli dosimetrici nè aggiustamenti condotti sulla base di fattori clinici e morfofunzionali (dimensioni dello struma, entità della captazione). Questo tipo di approccio semplificato riduce i costi e consente di ottenere comunque risultati apprezzabili.

In alternativa, può essere effettuato un calcolo individuale della concentrazione di radioiodio desiderata (2.96-7.4 MBq/g) o della dose di radiazioni assorbita a livello del bersaglio (il tessuto tiroideo autonomo) (111). Per la stima della dose assorbita può essere utilizzata la formula di Marinelli:

$$A_0 = \frac{5,829 D_T m}{U_{\max} n T_{1/2\text{eff}}}$$

dove: A_0 = attività di ^{131}I somministrata (MBq)

D_T = dose assorbita (cGy)

m = massa di tessuto autonomo (g)

U_{\max} = captazione tiroidea massima (%)

$T_{1/2\text{eff}}$ = emivita effettiva nel tessuto bersaglio dello ^{131}I (h)

La captazione tiroidea massima e l'emivita effettiva sono misurate dopo la somministrazione di una attività tracciante di ^{131}I , mentre il volume bersaglio può essere stimato per mezzo degli US o della scintigrafia tiroidea. In caso di foci multipli di autonomia l'intera ghiandola tiroidea può essere assunta come volume bersaglio e la dose assorbita desiderata viene ridotta a 150 - 200 Gy.

Gli approcci individualizzati consentono di ridurre il numero dei trattamenti inefficaci e di evitare la somministrazione di radioiodio in eccesso, ma questo tipo di trattamento è più complesso e costoso. Inoltre, nessuno dei due tipi di metodologia si è dimostrato definitivamente superiore all'altro. La terapia con radioiodio viene in genere definita efficace quando il valore del TSH giunge a superare il livello di 0.5 mU/L. Anche la TcTUs può essere utilizzata per valutare il successo del trattamento con ^{131}I . Se la tireotossicosi non appare definitivamente curata la terapia con radioiodio può essere ripetuta dopo 3 - 6 mesi.

b. Indicazioni

In assenza del sospetto di malignità, la terapia con radioiodio è indicata nei gozzi di dimensioni moderate (con volume <100 mL), nei pazienti già sottoposti a trattamento chirurgico ed in quelli ad alto rischio operatorio. La terapia con radioiodio, tuttavia, non costituisce il trattamento di scelta se sono presenti sintomi compressivi locali, nei noduli iperfunzionanti di cospicue dimensioni (che richiedono elevate attività di ^{131}I e possono essere resistenti alla terapia radiometabolica) e nei casi in cui sia richiesto un miglioramento molto rapido della tireotossicosi (109, 110).

Le uniche controindicazioni assolute al trattamen-

to con radioiodio sono costituite dalla gestazione (che dovrebbe essere esclusa preventivamente con un test di gravidanza) e dall'allattamento (117).

3.3 Noduli Tiroidei con Citologia Indeterminata o Sospetta alla FNA

La definizione "FNA indeterminata" è dovuta alla presenza nel preparato ottenuto dal nodulo in esame di caratteri citologici che non consentono di distinguere in modo netto la natura benigna o maligna della lesione.

Attualmente non sono disponibili criteri morfologici di certezza che aiutino nella scelta della condotta terapeutica ed il preparato viene refertato come "indeterminato" o "sospetto per malignità". Il 20% circa di queste lesioni si rivela di natura maligna all'esame istologico definitivo sul pezzo operatorio (30, 35, 118).

La ripetizione della FNA non è raccomandata, perché può creare confusione e non fornisce in realtà informazioni ulteriori utili alla gestione clinica. Alcuni studi hanno suggerito che criteri clinici come le dimensioni del nodulo (maggiore di 4 cm), la sua fissità e l'età del paziente si associno ad un aumentato rischio di malignità (119). Tali osservazioni non hanno tuttavia trovato conferma (118).

I reperti classificati con questa diagnosi citologica comprendono le "neoplasie follicolari" e i tumori a cellule di Hürthle ("citologia indeterminata") oltre ai preparati citologici caratterizzati da atipie dei tireociti che suggeriscono, ma non provano, una diagnosi di malignità ("citologia sospetta per malignità") (34).

In una ampia casistica della Mayo Clinic, il 15% delle lesioni follicolari, il 14% dei tumori a cellule di Hürthle, e il 65% delle lesioni con atipie citologiche suggestive di neoplasia ("sospette") si sono confermate maligne all'esame istologico definitivo (30). L'indicazione, attualmente ampiamente condivisa, è che tutte le lesioni

con citologia indeterminata o sospetta debbano essere trattate chirurgicamente.

3.4 Noduli Tiroidei con Citologia Non Diagnostica alla FNA

Per minimizzare la possibilità di una citologia non diagnostica, vi è l'indicazione alla esecuzione della FNA sotto guida US nei noduli con dimensioni pari o inferiori a 1 cm, di qualunque dimensione se mal apprezzabili alla palpazione, con una prevalente componente fluida o con una precedente FNA senza guida US risultata non diagnostica (Tabella 6) (14, 19).

Preparati citologici inadeguati per la diagnosi derivano frequentemente da noduli cistici, che forniscono alla FNA elementi cellulari in misura ridotta o assente (120-122). La ripetizione della FNA fornisce un preparato soddisfacente nel 50% dei casi riaspirati (33). Nonostante l'impiego di una buona tecnica di esecuzione e la ripetizione della biopsia sotto guida ecografica (123,124) circa il 5% dei noduli rimane comunque non diagnosticabile all'esame citologico. Per questi noduli dovrebbe essere considerata l'opportunità di escissione chirurgica.

Alcune recenti casistiche dimostrano che l'impiego della guida ecografica riduce i risultati non diagnostici della FNA. Due studi Europei hanno evidenziato come la percentuale di preparati non diagnostici sia scesa dall'8.7% e dal 16% al 3.5% e al 7%, rispettivamente, mediante l'uso della US-FNA (123, 124).

Inoltre la probabilità di carcinoma all'esame istologico definitivo si era innalzata del 20% nei pazienti operati in ambedue le casistiche. Dati simili sono stati riportati in altre serie di pazienti ed è evidente che l'uso della guida ecografica migliora il potere

Tabella 6. Indicazioni alla US-FNA

FNA guidata dalla palpazione risultata nondiagnostica
Nodulo non palpabile
Nodulo <1 cm
Adenopatia cervicale
Terapie ablative

*FNA: aspirato con ago sottile; US: ecografia.

predittivo della citologia per aspirazione. Le indicazioni sono elencate nella Tabella 6.

3.5 Ripetizione della FNA

Le indicazioni alla ripetizione della biopsia con ago sottile sono elencate nella Tabella 7. Non è al momento chiaro se la ripetizione di routine della FNA sia opportuna. La ripetizione dell'agoaspirato è rassicurante

soprattutto per i clinici con scarsa esperienza nella procedura e può contribuire a ridurre il numero dei falsi-negativi.

La FNA deve essere comunque ripetuta se un nodulo tiroideo si accresce o non si riduce con la terapia soppressiva con T4, se una pseudocisti si riespande e, in ogni caso, nelle lesioni con dimensioni maggiori di 4 – 5 cm (Tabella 7).

Tabella 7. Indicazioni alla Ripetizione della FNA

Follow-up di nodulo benigno
Nodulo in accrescimento
Cisti recidivante
Nodulo >4 cm
FNA iniziale nondiagnostica
Mancata riduzione del nodulo dopo terapia con LT4

*FNA: aspirato con ago sottile; LT4, tiroxina.

4. Ulteriori argomenti e prospettive future

4.1 Nodulo Tiroideo e Gravidanza

La evenienza più frequente è l'inizio di una gravidanza in una paziente con preesistente patologia nodulare, ma non di rado noduli possono essere diagnosticati per la prima volta durante una gravidanza.

Fatta eccezione per l'impiego di farmaci e sostanze radioattive, la gestione del nodulo tiroideo in gravidanza è analoga a quella al di fuori gravidanza. In particolare, anche il nodulo tiroideo diagnosticato in gravidanza richiede una definizione con esame citologico, a prescindere dall'epoca della gestazione.

a. Effetti della gravidanza sul nodulo tiroideo. In una recente casistica (125), noduli tiroidei sono stati diagnosticati in 34 su 221 gravide, seguite poi per 3 mesi dopo il parto. Il volume medio dei noduli è cresciuto da 60 mm³ all'inizio della gravidanza a 65 mm³ al terzo trimestre e a 103 mm³ 6 settimane dopo il parto. Il volume permaneva elevato (73 mm³) 3 mesi dopo il parto. Noduli di nuovo riscontro sono stati rilevati nell'11.3% delle donne in gravidanza, con un aumento della incidenza di patologia nodulare tiroidea dal 15.3% al 24.4%. Nessuno dei noduli riscontrati con ecografia era palpabile. Questi dati indicano che la gravidanza si associa all'aumento delle dimensioni dei noduli già esistenti ed alla comparsa di nuove lesioni, come conseguenza forse del bilancio iodico negativo che frequentemente si verifica durante la gestazione (126).

b. Terapia soppressiva con tiroxina. Sebbene la gravidanza sia un fattore di rischio per la progressione della patologia nodulare tiroidea, non è disponibile alcuna evidenza riguardo la efficacia della LT4 nel ridurre le dimensioni o nell'arrestare la crescita dei noduli. Pertanto, la terapia con tiroxina non è consigliabile in gravidanza.

c. Noduli tiroidei maligni. Il carcinoma tiroideo è diagnosticato di rado durante il periodo della gravidanza. Se un nodulo viene identificato come maligno durante il primo o il secondo trimestre, la paziente può essere operata durante il secondo trimestre, quando il rischio anestesilogico è ridotto. Se la diagnosi citologica avviene nel terzo trimestre, l'intervento può essere differito al periodo immediatamente successivo al parto.

d. Noduli tiroidei citologicamente sospetti. Un esame citologico sospetto ["proliferazione follicolare"] può rappresentare un problema in gravidanza, perché la gestazione può causare un fisiologico aumento dell'epitelio follicolare e condurre ad una erronea diagnosi di neoformazione follicolare. La frequenza di malignità in questi noduli è simile a quella delle donne non gravide (attorno al 14%). È pertanto ragionevole posporre l'intervento chirurgico al periodo successivo al parto.

4.2 Terapia con Radioiodio del Gozzo Nodulare Non Tossico

Mentre il trattamento con radioiodio del gozzo tossico nodulare costituisce una modalità terapeutica diffusa e ben consolidata, l'impiego dello ¹³¹I nel MNG non tossico è stato oggetto di studio prevalentemente nelle aree ad apporto iodico ridotto (127-131). In queste casistiche, i pazienti con MNG mostravano livelli di captazione del radioiodio a 24 ore più elevati degli analoghi casi negli Stati Uniti. Nelle aree ad alto apporto iodico, infatti, i pazienti con MNG presentano in genere una captazione di ¹³¹I bassa anche in presenza di livelli bassi o soppressi di TSH sierico.

Nei casi di MNG con bassa captazione, la somministrazione di piccole dosi (0.1 mg) di TSH umano ricombinante (rhTSH) determina nel corso di 72 ore, il tempo necessario ad attivare il symporter sodio-iodio, un incremento della captazione pari a circa 4 volte (132, 134). La tiroide è così esposta ad una dose di radiazioni sufficiente a ridurre le dimensioni e a migliorare i sintomi compressivi locali nel corso di circa due mesi. Il gozzo presenta una riduzione media pari al 40% circa dopo un anno e al 60% dopo 2 anni, in analogia con quanto osservato nei casi ad alta captazione. Nei pazienti con TSH inizialmente soppresso si osserva il ritorno alla norma o alla dosabilità del TSH nel corso di 3-6 mesi.

I livelli sierici di FT4 e di FT3 si accrescono di circa il 50% rispetto ai valori di base nelle 72 ore successive alla iniezione di rhTSH. La somministrazione di beta-bloccanti o calcio-antagonisti è utile per prevenire gli effetti indesiderati dovuti all'innalzamento degli ormoni tiroidei.

La dose terapeutica di ^{131}I (30 mCi) viene somministrata per bocca 72 ore dopo l'iniezione di rhTSH. Non sono segnalate sequele immediate della somministrazione di radioiodio ma, anche se raramente, alcuni mesi dopo la terapia può comparire ipertiroidismo autoimmune. È sempre necessario escludere in via preliminare, mediante US-FNA, la possibile presenza di lesioni neoplastiche

Attualmente non è previsto ufficialmente l'impiego del rhTSH per il trattamento con radioiodio dei MNG, anche se sono in corso trial clinici per autorizzare l'impiego da parte delle Autorità Sanitarie. Tuttavia, nei pazienti anziani o con comorbidità che precludono l'anestesia o l'atto chirurgico, la terapia con ^{131}I dopo stimolo con rhTSH si è dimostrata uno strumento efficace nella gestione dei MNG (131).

4.3 Ablazione con Ipertermia Laser

L'ablazione con ipertermia laser (PLA) è una procedura mini-invasiva proposta come alternativa alla chirurgia per la ablazione di lesioni tiroidee benigne che siano causa di sintomi compressivi locali o di danno estetico (135, 136). Sotto guida ecografica, un ago con calibro 21-gauge viene inserito nella lesione tiroidea ed una fibra ottica con diametro di 300- μm è avanzata all'interno del suo lume. Sotto monitoraggio ecografico, la punta dell'ago e della fibra vengono visualizzate come spot iperecogeni e durante la fase di irradiazione laser l'area sottoposta a trattamento mostra una zona iperecogena ad accrescimento progressivo. L'area di iperecogenicità non corrisponde alla reale estensione della necrosi termica e la valutazione US e color Doppler forniscono una definizione dei margini della lesione soltanto alcune ore dopo il termine della procedura (136).

La PLA induce un dolore cervicale urente ma moderato che si riduce rapidamente dopo la sospensione dell'erogazione di energia. Nel ridotto numero di pazienti trattati finora, non sono stati riportati casi di disфонia permanente, ustione cutanea o danno alle strutture vitali del collo (137, 138).

Il trattamento è rapido (circa 30 minuti) e ambulatoriale (il paziente può tornare al proprio domicilio dopo una breve osservazione). Se il dolore cervicale persiste, può essere controllato da un trattamento per due giorni con FANS o corticosteroidi per via orale. Da 1 a 3 sessioni di PLA o un singolo trattamento con fibre multiple sono riportati in grado di indurre una riduzione di circa il 50% in noduli tiroidei voluminosi unita al miglioramento dei sintomi locali (137, 138).

La PLA deve essere tuttora considerata una tecnica sperimentale ed il suo impiego, a causa del ri-

schio di complicanze maggiori, deve essere ristretto a centri specializzati con elevata esperienza nella procedura.

4.4 Marcatori Immunocitochimici

Diversi laboratori sono impegnati nello sviluppo di markers molecolari [prevalentemente test immunocitochimici, per la loro più facile applicabilità,] nell'intento di meglio differenziare le lesioni che vengono morfologicamente raggruppate nel gruppo delle FNA indeterminate o sospette. Ad esempio, l'espressione di proteine come HBME-1 (human bone marrow endothelial cell), [un antigene della superficie mesoteliale,] è identificata da un anticorpo monoclonale nel carcinoma papillare. (118, 139). Inoltre, galectina-3 (appartenente ad una classe di lectine calcio-indipendenti che agisce come soppressore della morte cellulare) è correlata al fenotipo maligno dei tumori ad origine follicolare (118, 140). Altri markers comprendenti proteine coinvolte nel ciclo cellulare, citocheratine di diverse peso e oncoproteine sono stati utilizzati con risultati variabili (141). La maggior parte degli studi ha dimostrato che i diversi marcatori al momento disponibili non riescono ad associare una elevata sensibilità ad una alta specificità nella diagnosi di carcinoma tiroideo.

[Tecniche ancillari più sofisticate come citogenetica, PCR e FISH sono state applicate per la ricerca di alterazioni a livello genico nel carcinoma papillifero (RET, NTRK1 e BRAF) e nel carcinoma follicolare (PAX 8-PPAR γ 1). L'impiego di queste tecniche, tuttavia, non è al momento estendibile alla routine diagnostica].

Attualmente, pertanto, non sono disponibili nella pratica clinica marcatori tumorali specifici che consentano di distinguere in modo semplice, affidabile e riproducibile le neoplasie benigne da quelle maligne della tiroide.

4.5 Mezzi di Contrasto Ecografici

I mezzi di contrasto ecografici di prima e seconda generazione forniscono soltanto dati ancillari nella diagnosi di carcinoma tiroideo. L'andamento delle curve tempo-intensità delle microbolle iniettate offre un contributo aggiuntivo modesto rispetto alle informazioni ottenute con le scansioni color Doppler o power Doppler (142).

Una nuova generazione di microbolle, specificamente messa a punto ed unita a nuovi modelli di attrezzatura ecografica dotati di specifici software, è necessaria per migliorare il valore predittivo della ecografia tiroidea nello studio dei tessuti superficiali.

5. Flow Chart diagnostico-terapeutiche

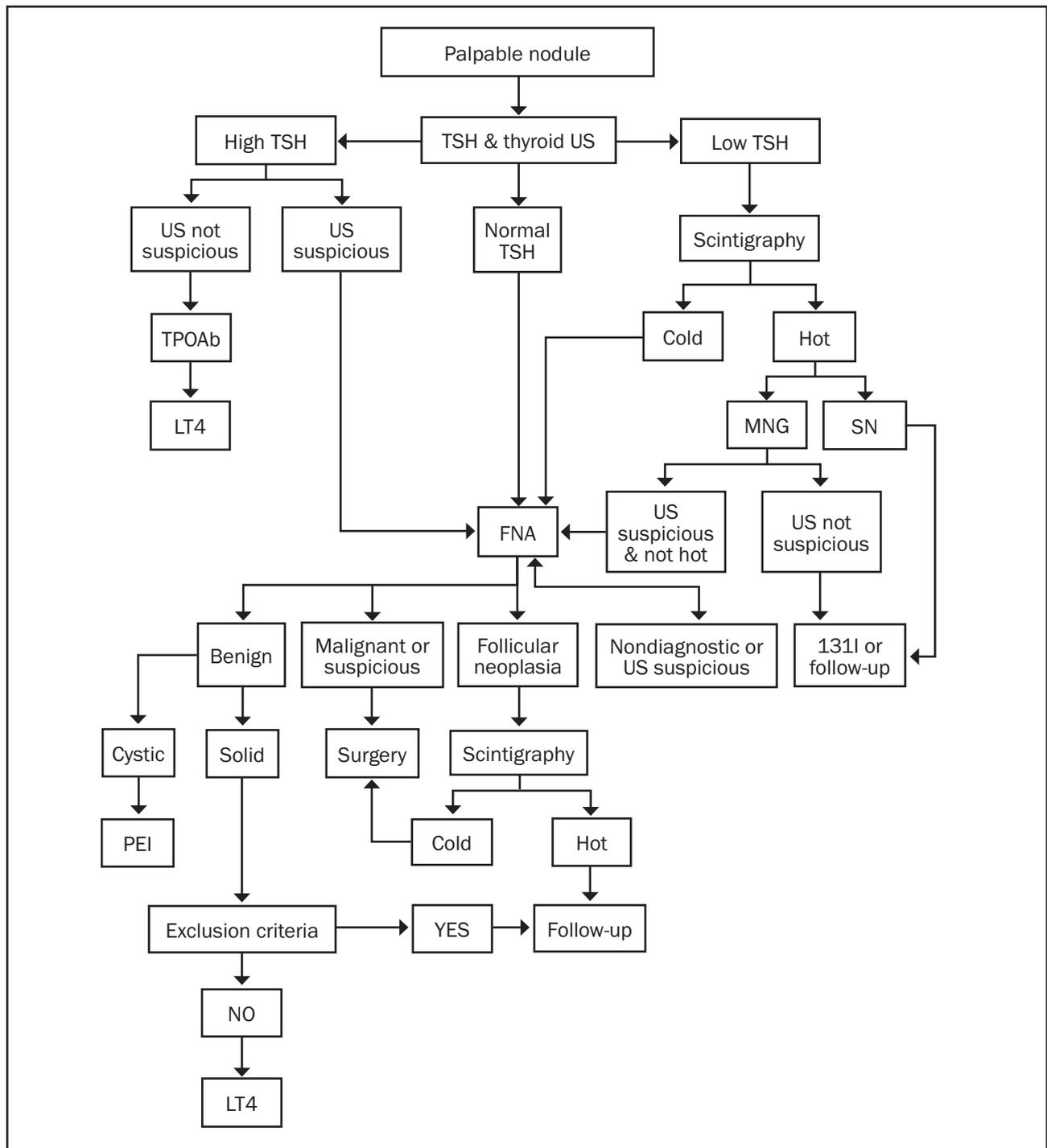


Fig. 1. Flow-chart per la diagnosi e la gestione clinica dei noduli tiroidei palpabili. FNA: aspirato con ago sottile; MNG: gozzo multinodulare; PEI: alcoolizzazione ecoguidata; SN: nodulo solitario; LT4, levotiroxina; TPOAb: anticorpi anti-tireoperossidasi; TSH: ormone tireostimolante; US: ecografia.

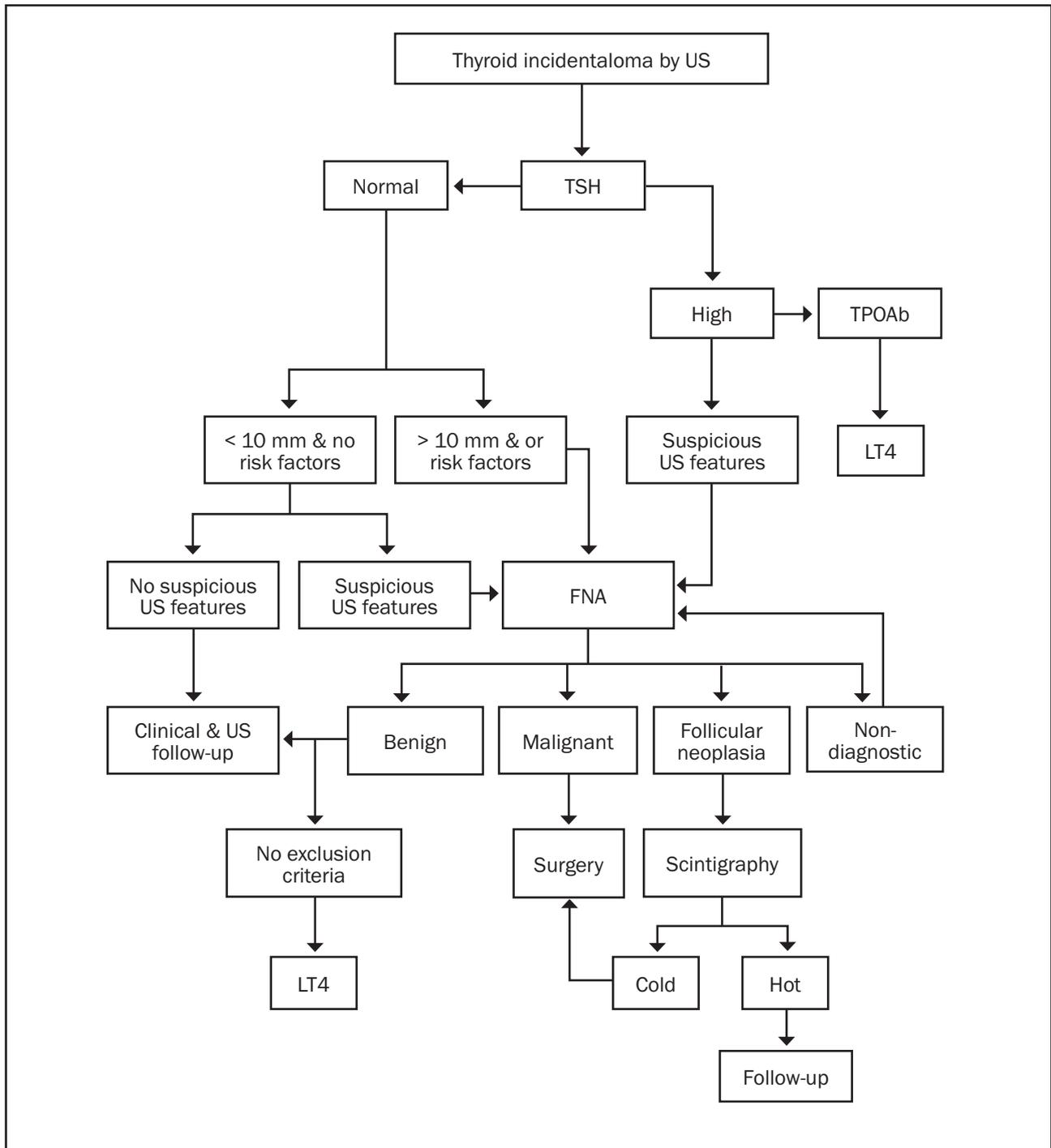


Fig. 2. Flow-chart per la diagnosi e la gestione clinica degli incidentalomi tiroidei di riscontro ecografico. FNA: aspirato con ago sottile; LT4, levotiroxina; TPOAb, anticorpi anti-tireoperossidasi; TSH: ormone tireostimolante; US: ecografia.

6. Bibliografia

1. Haynes RB, Wilczynski N, McKibbin KA, Walker CJ, Sinclair JC. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. *J Am Med Inform Assoc.* 1994;1:447-58.
2. Hunt DL, McKibbin KA. Locating and appraising systematic reviews. *Ann Intern Med.* 1997;126:532-8.
3. American Association of Clinical Endocrinologists Ad Hoc Task Force for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists protocol for standardized production of clinical practice guidelines. *Endocr Pract.* 2004;10:353-61. (level of evidence 3—guidelines).
4. Hegedus L. Clinical practice: the thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351:1764-71 (review: level of evidence 4).
5. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med.* 1968;69:537-40. (level of evidence 3).
6. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997;126:226-31. (level of evidence 2).
7. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994;154:1838-40 (level of evidence 2).
8. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955;15:1270-80. (level of evidence 3).
9. Ross DM. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. I. In: Rose BD, ed. *UpToDate.* Wellesley (MA): UpToDate; 2005 (level of evidence 4).
10. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:44-9 (level of evidence 4).
11. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;121:197-202. (level of evidence 3).
12. Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a metareview of case series. *Thyroid.* 1997;7:107-13. (level of evidence 2).
13. Hamburger JI, Husain M. Contribution of intraoperative pathology evaluation to surgical management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19:509-22. (level of evidence 4).
14. Papini E. The dilemma of nonpalpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:3-4. (editorial: level of evidence 4).
15. Kim WB, Han SM, Kim TY, Nam-Goong IS, Gong G, Lee HK, et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:719-25. (level of evidence 3).
16. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1941-6. (level of evidence 3).
17. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, 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. (level of evidence 3).
18. Tan G, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule: comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1995;155:2418-23. (level of evidence 3).
19. Jarlov AE, Nygaard B, Hegedus L, Hartling SG, Hansen JM. Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter. *Thyroid.* 1998;8:393-8. (level of evidence 3).
20. Baskin HJ. Ultrasound of thyroid nodules. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy.* Boston: Kluwer Academic Publishers; 2000. p. 71-86. (review: level of evidence 4).
21. Mandel SJ. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. *Endocr Pract.* 2004;10:246-52. (review: level of evidence 4).
22. Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, Hoang C, Guillausseau-Scholer C, Chanson P, et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytological and histologic findings. *Am J Med.* 1994;97:152-7. Erratum in: *Am J Med.* 1994;97:311. (level of evidence 3).
23. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of

- nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid*. 1998;8:989-95. (level of evidence 3).
24. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouzic D, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:24-8. (level of evidence 3).
 25. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer*. 1998;83:553-9. (level of evidence 3).
 26. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery*. 1992;112:1139-46. (level of evidence 3).
 27. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:687-91. (level of evidence 2).
 28. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol*. 2001 Dec;11:2411-24. Epub 2001 Oct 25. (review: level of evidence 4).
 29. Pacella CM, Guglielmi R, Fabbrini R, Bianchini A, Rinaldi R, Panunzi C, et al. Papillary carcinoma in small hypoechoic thyroid nodules: predictive value of echo color Doppler evaluation. Preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res*. 1998;17:127-8. (level of evidence 3).
 30. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract*. 2003;9:128-36. (level of evidence 4B)
 31. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24:663-710. (level of evidence 4C)
 32. Goellner JR, Gharib H, Grant CS, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid, 1980 to 1986. *Acta Cytol*. 1987;31:587-90. (level of evidence 3).
 33. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 1995;1:410-7. (level of evidence 4C).
 34. Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, Van Heerden JA. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: the problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med*. 1984;101:25-8. (level of evidence 3).
 35. Cersosimo E, Gharib H, Suman VJ, Goellner JR. "Suspicious" thyroid cytologic findings: outcome in patients without immediate surgical treatment. *Mayo Clin Proc*. 1993;68:343-8. (level of evidence 3).
 36. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid*. 2001;11:1147-51. (level of evidence 3).
 37. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med*. 1993;118:282-9. (level of evidence 4B).
 38. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Endocrinologist*. 1991;1:194-202. (level of evidence 4C).
 39. Jeffrey PB, Miller TR. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. *Pathology (Phila)*. 1996;4:319-35. (level of evidence 4B).
 40. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ III, Goellner JR, Zinsmeister AR. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med*. 1982;73:381-4 (level of evidence 3).
 41. Hamburger JI, Hamburger SW. Fine needle biopsy of thyroid nodules: avoiding the pitfalls. *NY State J Med*. 1986;86: 241-9. (level of evidence 4C).
 42. McHenry CR, Slusarczyk SJ, Askari AT, Lange RL, Smith CM, Nekl K, et al. Refined use of scintigraphy in the evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery*. 1998;124:656-61. (level of evidence 3).
 43. Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:291-313. (review: level of evidence 4).
 44. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Hegedus L. Danish endocrinologists' examination and treatment of non-toxic multinodular goiter: a questionnaire study [Danish]. *Ugeskr Laeger*. 2001;163:1265-9. (level of evidence 3).
 45. Hillenhirrichs H, Emrich D. Euthyroid goiter with and without functional autonomy in the euthyroid phase: a comparison [German]. *Nuklearmedizin*. 1998;37:95-100. (level of evidence 3).
 46. Becker D, Bair HJ, Becker W, Gunter E, Lohner W, Lerch S, et al. Thyroid autonomy with color-coded image-directed Doppler sonography: internal hypervascularization for the recognition of autonomous adenomas. *J Clin Ultrasound*. 1997;25:63-9. (level of evidence 3).
 47. Tollin SR, Fallon EF, Mikhail M, Goldstein H, Yung E. The utility of thyroid nuclear imaging and other studies in the detection and treatment of underlying thyroid abnormalities in patients with endogenous subclinical thyrotoxicosis. *Clin Nucl Med*. 2000;25:341-7. (level of evidence 3).
 48. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Aug;29 Suppl 2: S425-38. Epub 2002 May 15. (level of evidence 3).
 49. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:453-60. (level of evidence 3).

50. Nicoloff JT, Spencer CA. Clinical review 12: the use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:553-8. (review: level of evidence 4).
51. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem.* 1996;42:140-5. (review: level of evidence 4).
52. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al, Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:3-126. (level of evidence-guideline).
53. Ross DS. Laboratory assessment of thyroid dysfunction. In: Rose BD, ed. *UpToDate.* Waltham (MA): UpToDate; 2005. (review: level of evidence 4).
54. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24:102-32. (review: level of evidence 4).
55. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:561-6. (level of evidence 3).
56. Date J, Feldt-Rasmussen U, Blichert-Toft M, Hegedus L, Gravensen HP. Long-term observation of serum thyroglobulin after resection of nontoxic goiter and relation to ultrasonographically demonstrated relapse. *World J Surg.* 1996;20:351-6. (level of evidence 3).
57. Cohen R, Campos JM, Salaun C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al, Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:919-22. (level of evidence 3).
58. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:826-9. (level of evidence 3).
59. Thyroid Carcinoma Task Force, American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract.* 2001;7:202-20. (level of evidence-guideline).
60. Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedus L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule: results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:357-63. (level of evidence 3).
61. Bennedbaek FN, Hegedus L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2493-8. (level of evidence 3).
62. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, et al, The French Medullary Study Group. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:338-41. (level of evidence 3).
63. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:163-8. (level of evidence 3).
64. Kotzmann H, Schmidt A, Scheuba C, Kaserer K, Watschinger B, Soregi G, et al. Basal calcitonin levels and the response to pentagastrin stimulation in patients after kidney transplantation or on chronic hemodialysis as indicators of medullary carcinoma. *Thyroid.* 1999;9:943-7. (level of evidence 3).
65. Erdogan MF, Gullu S, Baskal N, Uysal AR, Kamel N, Erdogan G. Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis follow-up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:897-9. (level of evidence 3).
66. Marsh DJ, Mulligan LM, Eng C. RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. *Horm Res.* 1997;47:168-78. (review: level of evidence 4).
67. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5658-71 (level of evidence-guideline).
68. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. London: Royal College of Physicians of London and the British Thyroid Association; 2002. [cited 2005 Aug 2.] Available from: <http://www.british-thyroid-association.org/complete%20guidelines.pdf>. (level of evidence-guideline).
69. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 1. 2004. (level of evidence-guideline).
70. Mazzaferri E. Thyroid cancer: impact of therapeutic modalities on prognosis. In: Fagin JA, ed. *Thyroid cancer.* Boston (MA): Kluwer Academic Publishers; 1998. p. 255-84. (review: level of evidence 4).
71. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1998;338:297-306. (review: level of evidence 4).
72. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:386-94.
73. Papini E, Bacci V, Panunzi C, Pacella CM, Fabbri R,

- Bizzarri G, et al. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38:507-13. (level of evidence 2).
74. Wemeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4928-34. (level of evidence 1).
75. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4154-9. (level of evidence 1).
76. Zelmanowitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3881-5. (level of evidence 1).
77. Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med*. 1987;317:70-5. (level of evidence 1).
78. Cheung PS, Lee JM, Boey JH. Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study. *World J Surg*. 1989;13:818-21. (level of evidence 2).
79. La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L, Cercabene G, Santonocito MG, Vigneri R, et al. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4385-7. (level of evidence 2).
80. Csako G, Byrd D, Wesley RA, Sarlis NJ, Skarulis MC, Nieman LK, et al. Assessing the effects of thyroid suppression on benign solitary thyroid nodules: a model for using quantitative research synthesis. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:9-26. (level of evidence 2).
81. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, et al. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:780-83. (level of evidence 1).
82. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 1994;130:350-6. (level of evidence 1).
83. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4278-89. (level of evidence 1).
84. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331:1249-52. (level of evidence 2).
85. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001;358:861-5. (level of evidence 2).
86. Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, Sohn TA, Cameron JL. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Ann Surg*. 2001;233:716-22. (level of evidence 3).
87. Segev DL, Umbricht C, Zeiger MA. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Surg Oncol*. 2003;12:69-90. (review: level of evidence 4).
88. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg*. 1999;229:880-7. (level of evidence 3).
89. Lo Gerfo P. Local/regional anesthesia for thyroidectomy: evaluation as an outpatient procedure. *Surgery*. 1998;124:975-8. (level of evidence 3).
90. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Minuto M, Barel lini L. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: five years of experience. *J Am Coll Surg*. 2004;199:243-8. (level of evidence 3).
91. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Bergonzi M, Garavaglia G, Raineri P, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results: work in progress. *Radiology*. 1990;175:827-9. (level of evidence 3).
92. Papini E, Pacella CM, Verde G. Percutaneous ethanol injection (PEI): what is its role in the treatment of benign thyroid nodules? *Thyroid*. 1995;5:147-50. (level of evidence 4).
93. Papini E, Pacella CM. Percutaneous ethanol injection of benign thyroid nodules and cysts using ultrasound. In: Baskin HJ, ed. *Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2000. p. 169-213. (review: level of evidence 4).
94. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract*. 2004;10:269-75. (level of evidence 1).
95. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, Bizzarri G, Rinaldi R, Graciano FM, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid*. 2004;14:125-31. (level of evidence 3).
96. Verde G, Papini E, Pacella CM, Gallotti C, Delpiano S, Strada S, et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid

- nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:719-24. (level of evidence 1).
97. Kim JH, Lee HK, Lee JH, Ahn IM, Choi CG. Efficacy of sonographically guided percutaneous ethanol injection for treatment of thyroid cysts versus solid thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180:1723-6. (level of evidence 3).
 98. Zingrillo M, Torlontano M, Chiarella R, Ghiggi MR, Nirchio V, Bisceglia M, et al. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study. *Thyroid*. 1999;9:763-7. (level of evidence 3).
 99. Bennedbaek FN, Hegedus L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5773-7. (level of evidence 1).
 100. Monzani F, Lippi F, Goletti O, Del Guerra P, Caraccio N, Lippolis PV, et al. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:800-2. (level of evidence 3).
 101. Monzani F, Goletti O, Caraccio N, Del Guerra P, Ferdeghini M, Pucci E, et al. Percutaneous ethanol injection treatment of autonomous thyroid adenoma: hormonal and clinical evaluation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36:491-7. (level of evidence 3).
 102. Papini E, Panunzi C, Pacella CM, Bizzarri G, Fabbrini R, Petrucci L, et al. Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:411-6. (level of evidence 3).
 103. Lippi F, Manetti L, Rago T. Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection for treatment of autonomous thyroid nodules: results of a multicentric study [abstract]. *J Endocrinol Invest*. 1994;17 Suppl 2 to no. 3:71. (level of evidence 3).
 104. Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C, Reschini E, Macchi RM, Bonifacino A. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: 4-year experience. *Radiology*. 1994;190:529-33. (level of evidence 3).
 105. Goletti O, Monzani F, Lenziardi M, Lippolis PV, De Negri F, Caraccio N, et al. Cold thyroid nodules: a new application of percutaneous ethanol injection treatment. *J Clin Ultrasound*. 1994;22:175-8. (level of evidence 3).
 106. Zingrillo M, Collura D, Ghiggi MR, Nirchio V, Trischitta V. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3905-7. (level of evidence 2).
 107. Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:830-5. (level of evidence 1).
 108. Zingrillo M, Modoni S, Conte M, Frusciante V, Trischitta V. Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules. *J Nucl Med*. 2003;44:207-10. (level of evidence 1).
 109. Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SE, Silberstein EB, Royal HD, et al, Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131) iodine. *J Nucl Med*. 2002;43:856-61. (level of evidence–guideline).
 110. Dietlein M, Dressler J, Grunwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, et al. Guideline for radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 3) [German]. *Nuklearmedizin*. 2004;43:217-20. (level of evidence–guideline).
 111. Moser E. Radioiodine treatment of Plummer's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106 Suppl 4:S63-5. (review: level of evidence 4).
 112. Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:197-202. (level of evidence 3).
 113. Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83:1072-7. (level of evidence 3).
 114. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, et al, Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *JAMA*. 1998;280:347-55. (level of evidence 3).
 115. Mariotti S, Martino E, Francesconi M, Ceccarelli C, Grasso L, Lippi F, et al. Serum thyroid autoantibodies as a risk factor for development of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for single thyroid 'hot' nodule. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;113:500-7. (level of evidence 3).
 116. Wallaschofski H, Muller D, Georgi P, Paschke R. Induction of TSH-receptor antibodies in patients with toxic multinodular goiter by radioiodine treatment. *Horm Metab Res*. 2002;34:36-9. (level of evidence 3).
 117. Lazarus JH. Guidelines for the use of radioiodine in the management of hyperthyroidism: a summary. Prepared by the Radioiodine Audit Subcommittee of the Royal College of Physicians Committee on Diabetes and Endocrinology, and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond*. 1995;29:464-9. (level of evidence–guideline).
 118. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med*. 2005;142:926-31. (level of evidence 4).
 119. Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, et al. Factors that predict

- malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm." *Mayo Clin Proc.* 1997;72:913-6. (level of evidence 3).
120. McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg.* 1993;59:415-9. (level of evidence 3).
 121. Schmidt T, Riggs MW, Speights VO Jr. Significance of nondiagnostic fine-needle aspiration of the thyroid. *South Med J.* 1997;90:1183-6. (level of evidence 3).
 122. MacDonald L, Yazdi HM. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma. *Acta Cytol.* 1996;40:423-8. (level of evidence 3).
 123. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid.* 1998;8:15-21. (level of evidence 3).
 124. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid.* 1998;8:283-9. (level of evidence 3).
 125. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1010-4. (level of evidence 2).
 126. Rosen IB, Korman M, Walfish PG. Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40:81-9. (level of evidence 4).
 127. Hegedus L, Hansen BM, Kundsén N, Hansen JM. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *BMJ.* 1988;297:661-2. (level of evidence 3).
 128. Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Soejensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ.* 1993;307:828-32. (level of evidence 3).
 129. Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, Barentsz JO, Kloppenborg PW. Large compressive goiters treated with radioiodine. *Ann Intern Med.* 1994;121:757-62. (level of evidence 3).
 130. deKlerk JM, van Iselt JW, van Dijk A, Hackman ME, Pameijer FA, Koppeschaar HP, et al. Iodine-131 therapy in sporadic nontoxic goiter. *J Nucl Med.* 1997;38:372-6. (level of evidence 3).
 131. Silva MN, Rubio IG, Knobel M, et al. Treatment of multinodular goiters in elderly patients with therapeutic doses of radioiodine preceded by stimulation with human recombinant TSH. *Endocr J.* 2000;47 Suppl Aug:144.
 132. Duick DS, Baskin HJ. Utility of recombinant human thyrotropin for augmentation of radioiodine uptake and treatment of nontoxic and toxic multinodular goiters. *Endocr Pract.* 2003;9:204-9. (level of evidence 3).
 133. Duick DS, Baskin HJ. Significance of radioiodine uptake at 72 hours versus 24 hours after pretreatment with recombinant human thyrotropin for enhancement of radioiodine therapy in patients with symptomatic nontoxic or toxic multinodular goiter. *Endocr Pract.* 2004;10:253-60. (level of evidence 3).
 134. Albino CC, Mesa CO Jr, Olandoski M, Ueda CE, Woellner LC, Goedert CA, et al. Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90:2775-80. Epub 2005 Feb 15. (level of evidence 3).
 135. Pacella CM, Rossi Z, Bizzarri G, et al. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of liver tissue in a rabbit model. *Eur Radiol.* 1993;3:26-32. (level of evidence 3).
 136. Pacella CM, Bizzarri G, Guglielmi R, Anelli V, Bianchini A, Crescenzi A, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous interstitial laser ablation: a feasibility study. *Radiology.* 2000;217:673-7 (level of evidence 3).
 137. Dossing H, Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L. Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation: initial experience. *Radiology.* 2002;225:53-7. (level of evidence 2).
 138. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Pacella CM. Ultrasound-guided laser thermal ablation for treatment of benign thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2004;10:276-83. (level of evidence 3).
 139. Miettinen M, Karkkainen P. Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumours: preferential reactivity with malignant tumours. *Virchows Arch.* 1996;429:213-9. (level of evidence 3).
 140. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, et al. Thyroid Cancer Study Group. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet.* 2001;357:1644-50. (level of evidence 3).
 141. Segev DL, Clark DP, Zeiger MA, Umbricht C. Beyond the suspicious thyroid fine needle aspirate: a review. *Acta Cytol.* 2003;47:709-22. (level of evidence 4).
 142. Cosgrove D. Future prospects for SonoVue and CPS. *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl 8:116-24. (level of evidence 4).

7. Appendice pratica

7.1 Requisiti Minimi della Strumentazione Ecografica per l'Esame della Tiroide

I progressi della elettronica e della tecnologia hanno ridotto i costi delle apparecchiature ultrasonografiche, rendendo ampiamente disponibili gli apparecchi dedicati alla ecografia della tiroide. Le sonde elettroniche hanno ormai sostituito quelle meccaniche, mentre il tipo di attrezzatura ecografica di cui dotarsi dipende in parte dall'uso che si intende fare dell'apparecchio ecografico.

Una sonda da 7.5-10 MHz è sufficiente per identificare e misurare i noduli tiroidei e per eseguire la agoaspirazione ecoguidata. Sonde di questo tipo consentono infatti di visualizzare le microcalcificazioni e i margini del nodulo. È preferibile una sonda lineare con eventuale funzione doppler per la valutazione della vascolarizzazione dei noduli.

Queste sonde sono in grado di identificare linfonodi aumentati di volume (>0.5 cm) nelle regioni laterali del collo, ma possono essere insufficienti per una precisa valutazione delle loro caratteristiche strutturali (presenza di ilo, microcalcificazioni, necrosi cistica).

Pertanto, per la sorveglianza dei linfonodi nei pazienti operati per carcinoma tiroideo, per la visualizzazione delle ghiandole paratiroidee e per la manovra della PEI, si raccomanda l'uso di una sonda da 10-14 MHz.

L'uso del power-doppler è necessario per valutare la vascolarizzazione delle adenopatie cervicali e facilita l'esecuzione dell'esame visualizzando rapidamente i piccoli vasi (che possono essere scambiati per linfonodi) e identificando l'ilo vascolare (presente anche negli adenomi paratiroidei). L'elevata risoluzione consente di rilevare linfonodi anche inferiori a 0.5 cm e di specificarne le caratteristiche indicate sopra.

Per la PEI e la PLA, la sonda deve disporre di un supporto per la guida dell'ago in modo da tenere sotto costante osservazione la sede della procedura.

7.2 Raccomandazioni per la stesura del referto ecografico

Il referto della ecografia tiroidea rappresenta il principale modo di comunicare quanto rilevato al medico curante, al medico di famiglia ed al paziente stesso. La descrizione delle caratteristiche US della tiroide deve essere orientata ai fini clinici: la diagnosi definitiva non è possibile con la sola ecografia, ma limitarsi a fornire informazioni puramente descrittive non è sufficiente. La descrizione degli aspetti ecografici di un nodulo tiroideo, in particolare, deve consentire a chi legge il referto di stratificare il nodulo su una scala di rischio riguardo alla sua possibile malignità.

Tenuto conto che la ecografia è una indagine diagnostica fortemente operatore-dipendente e che le immagini statiche di alcuni fotogrammi sono insufficienti a fornire le informazioni fornite dalla ecografia dinamica, raccomandiamo di tenere presente i seguenti aspetti nella stesura del referto ecografico.

Scopi del referto:

- fornire al medico gli elementi ecografici utili per una corretta diagnosi clinica
- o descrivere al paziente la sua situazione
- o consentire il controllo evolutivo nel tempo

Requisiti di contenuto per la descrizione del nodulo tiroideo:

- posizione nella tiroide
- dimensioni: almeno il diametro massimo, specificando se longitudinale, trasverso o antero-posteriore rispetto al lobo tiroideo;
- ecogenicità (an-, ipo-, iso-, iperecogeno)
- presenza di componente fluida (noduli misti)
- caratteristiche dei margini
- presenza di alone periferico
- presenza di calcificazioni incluse (micro o macro)
- pattern vascolare, se possibile

Se il nodulo è singolo o si rilevano pochi noduli ben separati l'uno dall'altro, è opportuna una descrizione analitica di ognuno di essi. Se i noduli sono multipli, è invece sufficiente una descrizione

complessiva delle dimensioni e della ecostruttura della ghiandola, sottolineando se sono presenti noduli che presentano aspetti ecograficamente sospetti (v. sezione 2.2).

Requisiti di forma

Il referto deve essere dattiloscritto, indicare chiaramente il nome del medico esecutore e dell'istituto di appartenenza. Il referto deve essere archiviato in forma cartacea o elettronica, per potere essere recuperato in caso di necessità.

Anche se le immagini statiche non sono in grado di fornire sufficienti indicazioni su un esame tipicamente dinamico, è opportuno allegare al referto alcuni fotogrammi, focalizzati sugli aspetti di particolare rilevanza (ad esempio: caratteri dei noduli sospetti).

Suggerimenti per la stesura del referto: siate sintetici

- focalizzatevi sugli aspetti patologici, evitando di eccedere nella descrizione di aspetti normali. Soffermatevi sugli aspetti normali solo quando questi sono inattesi rispetto al reperto clinico (ad esempio: reperto palpatorio di noduli in realtà non presenti alla ecografia tiroidea)
- evitate gli acronimi, o in ogni caso limitatevi a quelli ampiamente noti
- utilizzate termini standard, evitando parole di fantasia o dal significato ambiguo o di dubbia interpretazione.

7.3 Procedura per la Agoaspirazione Ecoguidata e l'Allestimento dei Preparati Citologici

La FNA è lo strumento più importante nella valutazione dei noduli tiroidei e la sua accuratezza di esecuzione influenza tutta la successiva gestione clinica. Poiché la precisione del campionamento delle lesioni ha importanza critica nell'assicurare un soddisfacente esame citologico (vedi sezione 2.3), la FNA sotto guida US è andata sempre più diffondendosi rispetto alla procedura guidata dalla sola palpazione.

La tecnica deve essere illustrata ai pazienti prima dell'esecuzione, assicurandoli sul bassissimo rischio di complicanze. Se il nodulo è ben palpabile non è indispensabile che la FNA sia effettuata sotto guida US, a meno che una precedente FNA senza guida sia già risultata non diagnostica. L'uso di aspirina ed anticoagulanti [deve indurre alla cautela e la loro assunzione da parte del paziente deve essere investigata prima della procedura] non controindica in modo assoluto la manovra.

La US- FNA deve essere eseguita da medici che si occupino di malattie della tiroide. Requisiti sono: una buona esperienza sia nella palpazione che nello studio ecografico dei noduli, una buona formazione nella tecnica di agoaspirazione e l'esecuzione annuale di un numero di manovre sufficienti a mantenere una adeguata manualità.

Le apparecchiature ecografiche dotate di sonde da 7.5 – [13.0] MHz forniscono un monitoraggio chiaro e continuo della tiroide e della posizione della punta dell'ago mentre l'uso di trasduttori di dimensioni contenute rende più flessibile la tecnica di esecuzione. Individuata la lesione da sottoporre a biopsia, l'ago viene inserito nella tiroide attraverso il dispositivo di guida (FNA US-guidata) o "a mano libera", penetrando la cute esattamente al di sopra della porzione centrale della sonda (FNA US-assistita). In quest'ultimo caso l'ago deve inserirsi nel collo in modo quasi parallelo alla sonda e la sua punta (bene evidenziabile come un punto sonolucido) può essere seguita sul monitor fino al raggiungimento della lesione da campionare. La diretta visualizzazione dell'ago consente di evitare danni accidentali alla trachea, alla carotide, alla vena giugulare e al nervo ricorrente. La FNA US-guidata richiede un singolo esecutore ed è meno operatore-dipendente, ma la sua flessibilità è parzialmente limitata dal dispositivo di guida.

Per il primo prelievo sulla lesione è raccomandabile l'uso di aghi molto sottili (25- 27-gauge) perché aghi di maggior calibro (21 – 22 gauge) possono indurre una contaminazione ematica del preparato. L'aspirazione dovrebbe essere interrotta non appena il materiale compare nel cono dell'ago e gli strisci dovrebbero essere allestiti immediatamente (sezione 2.3).

La US-FNA, sulla base della valutazione ecografica preliminare, consente di scegliere il sito ottimale del prelievo. Le sedi raccomandate sono:

- nei noduli di ampie dimensioni: la parte periferica della lesione (e non quella centrale, a causa dei frequenti fenomeni degenerativi);
- nelle lesioni interamente cistiche: il centro della raccolta fluida, in modo da drenare completamente il contenuto (che dovrà essere inviato al laboratorio per la valutazione citologica [e per eventuali ulteriori indagini]). Nella maggior parte dei casi il fluido appare di colore giallo chiaro (colloide), mentre la presenza di liquido trasparente ["acqua di roccia"] suggerisce l'esecuzione del dosaggio del paratormone sul materiale aspirato. La presenza di liquido emorragico deve indurre alla cautela per il rischio di neoplasia;

- nelle lesioni a contenuto misto (prevalentemente liquido), il prelievo dovrebbe essere indirizzato alla base delle vegetazioni che si accrescono nel lume della pseudocisti. È opportuno evitare la parte finale e più interna del peduncolo, costituita in genere da detriti necrotici e da cellule con alterazioni degenerative. Dopo il completo drenaggio della componente liquida è necessario eseguire un ulteriore prelievo sulla componente solida posta alla periferia della lesione.

Prima di eseguire la PEI di lesioni cistiche o miste deve sempre essere posta una diagnosi citologica definitiva che escluda la presenza di malignità.

7.4 Indicazioni per la Refertazione Citologica

L'accuratezza diagnostica ottenuta dalla FNA è maggiore quando vengono fornite al citopatologo notizie cliniche adeguate sul caso in esame. I preparati citologici dovrebbero comunque essere esaminati da un citopatologo con interesse ed esperienza specifiche nel campo della tiroide.

Problemi nella Diagnosi:

- I falsi-negativi sono in genere dovuti a campionamento inadeguato.
- I falsi-positivi sono in genere riconducibili a citologia "sospetta".
- Zone grigie dei referti citologici sono rappresentate da: neoplasie follicolari, neoplasie a cellule di Hürthle e da reperti citologici sospetti ma non diagnostici di carcinoma papillifero.

La diagnosi citologica dovrebbe essere chiara e standardizzata per facilitare il clinico nella gestione terapeutica del problema. La diagnosi citologica dovrebbe essere organizzata in 4 classi: 1. materiale inadeguato; 2. citologia benigna; 3. citologia sospetta; 4. citologia maligna (Tabella 3).

a. Inadeguata, insoddisfacente, o non diagnostica: preparati con cellule follicolari scarse o assenti. Condotta suggerita: ripetere la FNA.

b. Benigna o negativa: comprende noduli colloidali, cisti, tiroidite di Hashimoto e altri tipi di tiroidite. Condotta suggerita: controllo clinico nel tempo. Le lesioni benigne sul piano citologico ma sospette su quello clinico dovrebbero essere comunque asportate chirurgicamente.

c. Indeterminata o sospetta: citologia che, pur suggerendo una condizione maligna, non soddisfa completamente i criteri necessari per una diagnosi di certezza. Comprende neoplasie follicolari, tumori a cellule di Hürthle e varianti follicolari del carci-

noma papillifero. Condotta suggerita: asportazione chirurgica per una diagnosi di certezza.

d. Maligna o positiva: questo gruppo comprende le neoplasie maligne primitive o metastatiche. Condotta suggerita: consulto chirurgico e tiroidectomia per i tumori primitivi; ricerca della sede di origine per i secondari.

[Si ricordi che molti citopatologi in Europa seguono una Classificazione analoga che vede però la distinzione della Citologia Indeterminata da quella Sospetta. In accordo con la British Thyroid Association (2002) vengono in tal modo distinte 5 Classi di refertazione:

1. *Citologia Non Diagnostica;*
2. *Benigna;*
3. *Indeterminata* (Lesione Follicolare);
4. *Sospetta* (Malignità possibile ma non certa);
5. *Maligna* (Diagnostica per neoplasia maligna).

La condotta terapeutica per le Classi 3 e 4 è comunque chirurgica, ma esse esprimono un diverso livello di sospetto di malignità.]

7.5 Procedura per l'Alcoolizzazione (PEI) delle Lesioni Cistiche Tiroidee

Strumenti e Procedura

Sono necessari una apparecchiatura ecografica dotata di sonda da 7.5- [13.0] MHz, una fiala di alcool etilico sterile al 95%, un ago spinale 22-gauge e alcune siringhe di plastica a perdere [può essere utile anche un breve raccordo a tre vie, che rende agevole la disinserzione – inserzione delle siringhe senza esercitare trazioni sull'ago].

L'ago spinale è flessibile, dotato di mandrino e con lunghezza sufficiente ad attraversare il dispositivo di guida e raggiungere anche i noduli disposti in profondità. Viene eseguita una evacuazione pressochè completa del liquido, lasciando una quantità di fluido molto ridotta ma sufficiente a consentire la perfetta visualizzazione della punta dell'ago all'interno della cavità residua. Senza rimuovere l'ago [e monitorando la posizione della punta], la siringa utilizzata per il drenaggio viene sostituita con una siringa contenente etanolo. L'etanolo viene iniettato lentamente in quantità variabile da 1 a 10 mL, in base alla quantità di liquido drenato.

Se compaiono tosse o dolore irradiato posteriormente è opportuno far parlare il paziente [dopo aver cessato l'iniezione] per assicurarsi della integrità del nervo laringeo ricorrente. La PEI può essere eseguita da un solo operatore che utilizzi una sonda dotata di sistema di guida, o da due operatori, uno dei quali

gestisce la sonda esplorante mentre l'altro effettua la procedura con tecnica eco-assistita. È necessario che gli operatori siano esperti nelle procedure eco-guidate ed abbiano avuto un adeguato periodo di apprendimento per evitare il rischio di danni a carico del ricorrente o delle altre strutture del collo.

La PEI è eseguita in regime ambulatoriale. La procedura è rapida (non supera i 10 minuti) e non vi è necessità di anestesia locale né generale. I livelli di etanolo nel sangue non si innalzano dopo la PEI e il paziente può tornare in modo autonomo al domicilio.

Prevenzione degli Effetti Collaterali

Gli effetti collaterali della PEI sono generalmente lievi e transitori e sono influenzati in modo determinante dall'esperienza del centro:

- è comune un lieve dolore locale, a rapida risoluzione spontanea e controllabile con piccole dosi di anti-infiammatori non steroidei per 1 – 2 giorni.
- La disfonia transitoria rappresenta una complicanza molto rara del trattamento nelle lesioni cistiche. Particolare attenzione deve essere posta ad evitare la diffusione dell'etanolo al di fuori della lesione. Il monitoraggio US consente di verificare costantemente se la sede dell'iniezione è nell'ambito del nodulo e se la distribuzione dell'etanolo (riconoscibile come un'area iperecogena che gradualmente diffonde all'interno della cavità cistica) è al suo interno. La diffusione all'esterno di un nodulo cistico è sempre conseguenza di una procedura non

corretta (in genere lo spostamento, non tempestivamente riconosciuto, della punta dell'ago) e può indurre danno chimico del nervo laringeo ricorrente. Dopo la conferma laringoscopica della presenza di paresi di una corda vocale, una terapia corticosteroidica (betametasone, 1.5 mg/dì) può essere somministrata per alcuni giorni. Il paziente deve essere rassicurato, ricordando che nella maggior parte dei casi descritti il recupero della funzione della corda vocale è avvenuto nel corso di alcune settimane.

- Nei pazienti con tireotossicosi (rara negli AFTN cistici trattabili con questa metodica) la procedura può essere seguita dalla transitoria esacerbazione dei sintomi tireotossici. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, viene osservato solo un incremento lieve e quasi asintomatico degli ormoni tiroidei sierici.
- Ematomi intracapsulari o sottocutanei sono rari e con risoluzione spontanea nel corso di alcuni giorni, posto che il paziente non stia assumendo anti-coagulanti [o antiaggreganti], che dovrebbero essere sospesi almeno 48 ore prima della PEI.

Quando e Come Rivalutare

una Lesione trattata con la PEI

- Lesioni cistiche tiroidee: la valutazione US dovrebbe essere eseguita ogni 6 mesi per 2 anni ed annualmente in seguito.
- AFTN non tossici [di piccole dimensioni]: oltre alla valutazione US, i livelli di TSH e di FT4 sierici devono essere determinati ogni 3 mesi dopo la PEI.

8. Raccomandazioni chiave per la diagnosi ed il trattamento

DIAGNOSI

Raccomandazione 1

Anamnesi ed Esame Obiettivo

- L'assoluta maggioranza dei noduli tiroidei è asintomatica, ma la mancanza di sintomi non esclude il rischio di malignità (grado C).
- Noduli solitari di consistenza aumentata o dura devono sempre essere sottoposti ad agoaspirato. Tuttavia, il rischio di carcinoma nel MNG è simile a quello nei noduli singoli. (grado B).
- È necessario raccogliere le seguenti informazioni (grado C):
 - anamnesi familiare di malattie tiroidee
 - precedenti malattie o trattamenti a carico della regione cervicale
 - modalità di accrescimento della tumefazione cervicale
 - presenza di raucedine, disfonia, disfagia o dispnea
 - localizzazione, consistenza, e dimensioni del nodulo
 - presenza di dolorabilità o dolore cervicale
 - presenza di adenopatia cervicale
 - sintomi riconducibili ad ipo- o ipertiroidismo
- *Rischio aumentato di malignità (grado C):*
 - precedente irradiazione della regione testa-collo
 - storia familiare di MTC o MEN2
 - età <20 o >70 anni
 - sesso maschile
 - nodulo in accrescimento
 - consistenza aumentata o dura
 - adenopatia cervicale
 - nodulo fisso con la deglutizione
 - raucedine persistente, disfonia, disfagia, o dispnea

Raccomandazione 2

Ecografia e Tecniche di Imaging nella Patologia Nodulare Tiroidea

- Lo studio US della tiroide
 - non dovrebbe essere eseguito (grado C): come test di screening nella popolazione generale e nei pazienti con tiroide normale alla palpazione e a basso rischio per carcinoma tiroideo

- dovrebbe essere eseguito (grado C): nei pazienti ad alto rischio (storia familiare di carcinoma tiroideo, MEN2 o pregressa irradiazione esterna); in tutti i pazienti con noduli tiroidei palpabili e nei MNG; in caso di adenopatia cervicale sospetta.
- Criteri di refertazione US (grado C):
 - descrivere la posizione, la forma, le dimensioni, i margini, l'ecogenicità, la struttura e, quando possibile, la vascolarizzazione del nodulo
 - identificare i noduli a rischio di malignità e attribuire alle lesioni un grado di rischio basato sui caratteri ecografici
 - identificare i noduli che devono essere sottoposti a FNA.
- Non eseguire la FNA su noduli di dimensioni <10 mm a meno che non siano presenti caratteri US di sospetto o una anamnesi ad alto rischio (grado C).
- Eseguire la US-FNA su noduli di qualunque dimensione nei pazienti con storia di irradiazione cervicale o con storia familiare di MTC o MEN2 (grado C).
- L'esecuzione della US-FNA dovrebbe basarsi sui caratteri US e non sulle dimensioni del nodulo (grado B). Dovrebbe pertanto essere eseguita su tutti i noduli ipoecogeni ≥ 10 mm con margini irregolari, segnali vascolari intranodulari caotici, forma "more-tall-than-wide" o microcalcificazioni intranodulari (grado B).
- Reperti US suggestivi di crescita extracapsulare o di adenopatia cervicale metastatica richiedono l'immediata valutazione citologica, indipendentemente dalle dimensioni della lesione (grado B).
- Nella tiroidite di Hashimoto, la presenza di aree ipoecogene dovute ad infiltrazione linfocitaria ["pseudonoduli"] dovrebbe essere esclusa prima di eseguire la US-FNA su aree di aspetto nodulare a margini non definiti (grado C).
- Nei noduli tiroidei complessi, oltre ad effettuare il drenaggio della componente fluida è necessario eseguire una US-FNA mirata alla componente solida della lesione (grado C).
- Gli incidentalomi tiroidei dovrebbero essere controllati per mezzo della US dopo 6-12 mesi e, successivamente, in modo meno frequente ma regolare (grado D).
- La MRI e la CT non sono indicate nella valutazione di routine dei noduli tiroidei (grado C).

Raccomandazione 3

Risultati e Limiti della FNA

- La gestione clinica dei noduli tiroidei dovrebbe essere guidata dai risultati della valutazione US e della FNA (grado D).
- Gli strisci citologici dovrebbero essere esaminati da un citopatologo con esperienza specifica nella patologia tiroidea.
- Limiti Diagnostici:
 - I Falsi-negativi sono in genere dovuti ad una modalità di prelievo inadeguata
 - I Falsi-positivi sono in genere riconducibili a reperti citologici "sospetti"
 - "Zone grigie" degli esami citologici sono rappresentate dalla neoplasia follicolare, dal tumore a cellule di Hurthle e da reperti citologici suggestivi ma non diagnostici per carcinoma papillifero
- La standardizzazione della terminologia è di aiuto nel migliorare la qualità della gestione clinica. Le diagnosi citologiche dovrebbero essere organizzate in 4 categorie: citologia inadeguata, citologia benigna, citologia sospetta e citologia positiva per tumore maligno (Tabella 5):
 - Inadeguata, insoddisfacente o non diagnostica: strisci con cellule follicolari scarse o assenti
 - Benigna o negativa: reperto citologico corrispondente a nodulo colloide, tiroidite di Hashimoto, cisti o tiroiditi ad altra eziologia
 - Indeterminata o Sospetta: risultati citologici che suggeriscono una lesione maligna ma non soddisfano completamente i criteri necessari per una diagnosi definitiva. Comprende le neoplasie follicolari, i tumori a cellule di Hurthle e le varianti follicolari dei tumori papilliferi
 - *Maligna o Positiva*: citologia diagnostica per carcinoma primitivo o metastatico della tiroide.

[Si ricordi che molti citopatologi in Europa seguono una Classificazione analoga che vede però la distinzione della Citologia Indeterminata da quella Sospetta. In accordo con la British Thyroid Association (2002) vengono in tal modo distinte 5 Classi di refertazione:

1. Citologia Non Diagnostica;
2. Benigna;
3. Indeterminata (Lesione Follicolare);
4. Sospetta (Malignità possibile ma non certa);
5. Maligna (Diagnostica per neoplasia maligna)]

Raccomandazione 4

Scintigrafia con radioisotopi

- La scintigrafia tiroidea deve essere eseguita nei noduli tiroidei o nei MNG se i livelli di TSH sono al di sotto dei limiti della norma, o se vi è il sospetto di gozzo

retrosternale o di tessuto tiroideo ectopico (grado B).

- Nelle aree iodio-carenti, eseguire la scintigrafia nei noduli tiroidei o nei MNG anche se il TSH è ai limiti inferiori della normalità (grado C).
- Utilizzare per la scintigrafia tiroidea lo ^{123}I [disponibile in Italia in modo limitato] o il $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (grado B).

Raccomandazione 5

Valutazione di Laboratorio dei Noduli Tiroidei

- Il TSH sierico, dosato con metodica di terza generazione, deve costituire la determinazione di laboratorio iniziale (grado B).
- Se il TSH è basso (<0.5 mIU/L), determinare i livelli di FT4 e FT3. Se il TSH è elevato (>5.0 mIU/L), determinare i livelli di TPOAb (grado C).
- La determinazione della tireoglobulina sierica non è raccomandata nell'inquadramento diagnostico dei noduli tiroidei e del MNG (grado C).
- La calcitonina sierica dovrebbe essere misurata solo se la FNA o la storia familiare suggeriscono il rischio di MTC (Grado B).

GESTIONE CLINICA E TERAPUTICA

Raccomandazione 6

Gestione dei Noduli Tiroidei risultati Positivi alla FNA

- I noduli con FNA positiva per malignità devono essere trattati chirurgicamente (grado B).
- Riesaminare i risultati dell'esame US e citologico con il paziente ed i suoi familiari; discutere le opzioni terapeutiche disponibili; rispondere a tutte le domande; consigliare l'intervento chirurgico e discuterne le possibili complicanze; programmare un consulto chirurgico, ove possibile con un operatore esperto nell'ambito della chirurgia tiroidea (grado D).
- Nella maggior parte dei casi (in presenza di carcinomi tiroidei differenziati > 1 cm, di malattia familiare, di evidenza clinica o US di malattia multifocale, di invasione capsulare o di adenopatia metastatica) vi è l'indicazione ad eseguire una tiroidectomia totale o "quasi-totale". I linfonodi del compartimento centrale del collo (livello 6) dovrebbero essere rimossi, posto che il chirurgo abbia esperienza specifica nella chirurgia della tiroide (grado C).

Raccomandazione 7

Gestione dei Noduli Tiroidei risultati Negativi alla FNA

7.1 Terapia Soppressiva con Levotiroxina (LT4)

- L'impiego della LT4 può essere considerato in caso di (grado C):
 - pazienti provenienti da aree iodio-carenti
 - soggetti giovani con noduli di piccole dimensioni

- gozzi nodulari senza evidenza di autonomia funzionale
- L'impiego della LT4 deve essere evitato nella maggior parte dei casi e soprattutto in presenza di (grado C):
 - noduli e MNG voluminosi, specialmente in presenza di sintomi o segni di autonomia funzionale
 - lesioni clinicamente sospette o con reperto citologico inadeguato
 - donne in menopausa ed uomini con età maggiore di 60 anni
 - pazienti con osteoporosi o malattie sistemiche
 - pazienti con malattie cardiovascolari
- Aspetti da ricordare:
 - il trattamento con LT4 induce una riduzione di volume clinicamente significativa solo in una minoranza dei pazienti (grado B)
 - la soppressione a lungo termine del TSH può associarsi a riduzione della densità ossea nella donna in menopausa e ad aritmie ipercinetiche nell'anziano (grado B)
 - il trattamento con LT4 non dovrebbe mai essere pienamente soppressivo (TSH <0.1 mIU/L) (grado C)
 - se il nodulo si riduce, la terapia con LT4 dovrebbe essere continuata a lungo termine (grado D)
 - dopo la cessazione della terapia si verifica di consueto una ripresa dell'accrescimento del nodulo (grado C)
 - se il nodulo si accresce in corso di trattamento con LT4, deve essere effettuata una nuova FNA e deve essere considerata l'opportunità di resezione chirurgica (grado D)

7.2 Trattamento Chirurgico dei Noduli Tiroidei

- Indicazioni chirurgiche (grado D):
 - presenza di sintomi locali provocati dalle lesioni tiroidee
 - ipertiroidismo sostenuto da noduli tossici o MNG di ampie dimensioni
 - nodulo in accrescimento progressivo
 - reperto FNA di citologia sospetta o maligna
- [L'intervento chirurgico di minima è la lobectomia]. Per lobectomia si intende la rimozione totale del lobo con o senza exeresi dell'istmo. In caso di una successiva tiroidectomia di completamento l'approccio chirurgico è tecnicamente più facile se la lobectomia era stata allargata alla rimozione dell'istmo (grado D).
- L'intervento di lobectomia con istmectomia è adeguato in caso di nodulo unico, benigno alla FNA. In caso di noduli bilaterali, è appropriata la tiroidectomia "quasi-totale" (grado D).
- L'intervento chirurgico viene eseguito in anestesia generale. Alcuni chirurghi possono operare casi selezionati in anestesia locale (grado D).
- L'intervento di tiroidectomia può essere attuato mediante il classico approccio cervicale anche nella maggior parte dei casi con estensione retrosternale della ghiandola (la necessità di eseguire una sternotomia mediana è relativamente rara) (grado D).
- Le complicanze dell'intervento sono rare quando esso è eseguito da operatori con ampia esperienza nella chirurgia della tiroide.
 - [Se il risultato cosmetico dell'intervento ha particolare rilievo, la tiroidectomia può essere eseguita con tecnica mini-invasiva video-assistita]. (Grado D)

7.3 Alcoolizzazione Percutanea Ecoguidata (PEI)

- La PEI dovrebbe essere eseguita:
 - soltanto da operatori con ampia esperienza nella US-FNA (grado D)
 - per il trattamento delle cisti della tiroide e delle lesioni complesse a prevalente componente fluida (grado B). Dopo aver escluso con la US-FNA la presenza di malignità la PEI costituisce la procedura terapeutica di scelta, perché l'unica alternativa nelle lesioni cistiche recidivanti ad accrescimento progressivo è rappresentata dalla chirurgia.
- La PEI non deve essere eseguita in caso di:
 - noduli solidi, freddi all'esame scintigrafico, a meno che la chirurgia non sia controindicata (grado D);
 - AFTN tossici o voluminosi (volume >5 mL). Infatti, la percentuale di cura definitiva ottenuta è troppo bassa e le recidive sono frequenti (grado B);
 - MNG tossici, per la presenza di aree multiple di iperfunzione (grado B).
- La PEI può essere considerata:
 - nei piccoli AFTN (volume <5 mL), con componente fluida e sopprimenti solo parzialmente il parenchima tiroideo, se il paziente non accetta il rischio di ipotiroidismo tardivo legato alla terapia con ¹³¹I (grado C).
- Cosa fare prima della PEI:
 - effettuare un attento esame US che valuti sede, forma, dimensioni, margini e vascolarizzazione della lesione (grado C).
 - se il nodulo viene considerato idoneo al trattamento, il rischio di neoplasia deve essere escluso mediante US-FNA. Campionamenti citologici multipli devono essere effettuati sulla parete della pseudocisti (grado C).
- Cosa fare durante la PEI (grado D):
 - un monitoraggio continuo della posizione del-

la punta dell'ago all'interno del nodulo e della modalità di diffusione dell'etanolo

- cessare la procedura immediatamente se il paziente percepisce un dolore intenso, se inizia a tossire o se compare un cambiamento nella voce.

7.4 Terapia con Iodio Radioattivo nei Pazienti con Noduli Tiroidei Iperfunzionanti

- Considerare il trattamento con ^{131}I nei gozzi iperfunzionanti di dimensioni moderate (volume <100 mL) senza sospetto di malignità, soprattutto in caso di precedente intervento sulla tiroide, e nei pazienti ad alto rischio chirurgico (grado B)
- Il trattamento con ^{131}I non rappresenta la terapia di scelta se sono presenti sintomi compressivi locali. I noduli iperfunzionanti molto voluminosi richiedono elevate attività di radioiodio e possono dimostrarsi relativamente resistenti al trattamento. Considerare, inoltre, che la risoluzione della tireotossicosi non è immediata (grado C).
- Il trattamento con ^{131}I è efficace ed innocuo. Ampi studi epidemiologici hanno dimostrato l'assenza di un significativo incremento del rischio di carcinoma tiroideo, neoplasie solide di altri organi o di leucemia acuta (grado B).
- Somministrare con cautela la terapia con ^{131}I ai pazienti anziani, soprattutto se con cardiopatia (grado C).
- Il ^{131}I è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento. È necessario eseguire sempre un test di gravidanza prima di somministrare la dose terapeutica (grado A).
- Evitare mezzi di contrasto iodati o farmaci contenenti iodio prima della somministrazione del ^{131}I ; sospendere i farmaci tireostatici 3 settimane prima del trattamento e riprenderne la somministrazione 3-5 giorni dopo la terapia (grado C).
- Seguire il paziente nel tempo monitorando TSH, FT4, e FT3. Dopo 3-6 mesi, prendere in esame un nuovo trattamento se il TSH è ancora <0.1 mIU/L (grado C).

Raccomandazione 8

Gestione Clinica dei Noduli con Citologia Indeterminata o Sospetta

- Il reperto di citologia indeterminata è dovuto alla presenza di aspetti morfologici che non consentono una chiara distinzione fra lesioni benigne e maligne. Non sono disponibili criteri citologici dirimenti per giungere ad una diagnosi definitiva. Al riscontro chirurgico, circa il 20% delle lesioni con reperto indeterminato alla FNA sono maligne (Grado D).
- La ripetizione della FNA non è raccomandata perché può indurre confusione diagnostica e non for-

nisce ulteriori informazioni utili alla gestione clinica (Grado D).

- La biopsia tiroidea con ago di grosso calibro ("large-needle biopsy") non appare più accurata della FNA, è più complessa, e si associa a dolore locale e ad aumentato rischio di emorragia. Pertanto, la biopsia con ago di grosso calibro non è raccomandata nella gestione dei noduli tiroidei (Grado D).
- Criteri clinici come le dimensioni del nodulo (>4 cm), la fissità e l'età del paziente suggeriscono un accresciuto rischio di malignità (Grado D).
- Si raccomanda l'escissione chirurgica di tutti i noduli che presentino citologia indeterminata o sospetta (Grado D).

Raccomandazione 9

Gestione Clinica dei Noduli con Citologia Non Diagnostica

- La citologia non diagnostica è frequente nella FNA dei noduli cistici, che forniscono in genere una cellularità molto scarsa o assente (Grado D).
- In caso di citologia non diagnostica, è sempre indicata la ripetizione della FNA sotto guida US e l'esecuzione di prelievi mirati alla porzione periferica della lesione (Grado D).
- La ripetizione della FNA fornisce una citologia adeguata nel 50% dei casi (Grado D).
- Nonostante la buona tecnica di esecuzione, la ripetizione della biopsia e l'impiego della guida US, circa il 5% dei noduli rimane non diagnostico all'esame citologico. Per queste lesioni deve essere considerata l'opportunità della escissione chirurgica (Grado D).

Raccomandazione 10

Ripetizione della FNA

- Non è chiaro se la ripetizione di routine della FNA sia opportuna. La ripetizione dell'agoaspirato è tuttavia rassicurante per i clinici con scarsa esperienza nella procedura e può in questo caso contribuire a ridurre il numero dei falsi-negativi (Grado D).
- La FNA deve essere ripetuta comunque se:
 - la citologia iniziale era non diagnostica
 - un nodulo tiroideo si accresce (o non si riduce) dopo terapia soppressiva con LT4,
 - una pseudocisti recidiva o si espande
 - nelle lesioni tiroidee che presentano dimensioni maggiori di 4 cm.
 (Grado D)

Raccomandazione 11

Noduli Tiroidei e Gravidanza

- Non vi è alcuna evidenza che la somministrazione

di LT4 sia efficace nel ridurre le dimensioni o nell'arrestare l'accrescimento dei noduli tiroidei in corso di gravidanza. La terapia con LT4 non è pertanto consigliata (grado C).

- Nei noduli che si accrescono in corso di gravidanza sono consigliati la ripetizione della FNA e il follow-up ecografico (grado C).
- In caso di diagnosi citologica di carcinoma tiroideo, l'intervento chirurgico può essere eseguito durante il secondo trimestre, quando il rischio di danno anestesiológico è minimo. Se la diagnosi viene posta nel terzo trimestre è consigliabile effettuare l'intervento nell'immediato postpartum (grado C).
- La gravidanza può associarsi ad una diagnosi fuorviante di neoplasia follicolare. La prevalenza di malignità per tale tipo di diagnosi è, in corso di gravidanza, pari al 14% circa. È pertanto opportuno rinviare il trattamento chirurgico al postpartum (grado C).

Raccomandazione 12

Trattamento con Radioiodio del Gozzo Nodulare Normofunzionante

- In caso di MNG con bassa captazione, la somministrazione di piccole dosi di rhTSH può incrementare la captazione fino a circa 4 volte. La tiroide è così esposta ad una dose di radiazioni sufficiente a ridurre le dimensioni ed a migliorare i sintomi compressivi locali (grado D).
- Il gozzo presenta una riduzione media pari al 40% circa dopo un anno e al 60% dopo 2 anni. Nei pazienti con TSH soppresso si osserva in genere il ritorno alla norma o alla dosabilità nel corso di 3-6 mesi (Grado C).
- I livelli sierici di FT4 e di FT3 si accrescono di circa il 50% rispetto ai valori di base nelle 72 ore successive alla iniezione di rhTSH. La somministrazione di beta bloccanti o calcio-antagonisti è utile per prevenire gli effetti indesiderati dovuti all'innalzamento degli ormoni tiroidei (grado D).
- La dose terapeutica di ^{131}I (30 mCi) viene somministrata per bocca 72 ore dopo l'rhTSH. Non sono segnalate sequele immediate della somministrazione di radioiodio ma, raramente, alcuni mesi dopo la terapia può comparire un ipertiroidismo autoimmune.
- È necessario escludere in via preliminare mediante US-FNA la possibile coesistenza di lesioni neoplastiche (grado D).
- L'uso del rhTSH nel trattamento con ^{131}I dei MNG normofunzionanti non è ufficialmente previsto dalle Autorità Sanitarie. Tuttavia, nei pazienti anziani

o con comorbidità che precludono l'anestesia o l'atto chirurgico, la terapia con ^{131}I dopo stimolo con rhTSH può costituire uno strumento efficace nella gestione dei MNG (Grado D).

Raccomandazione 13

Trattamento dei Noduli Tiroidei con Ipertermia Laser

- La procedura dovrebbe essere eseguita soltanto in casi selezionati (pazienti ad alto rischio chirurgico con noduli voluminosi e sintomatici). Nella maggior parte dei casi da 1 a 3 sessioni di PLA o un singolo trattamento con fibre multiple inducono una riduzione del volume del nodulo pari a circa il 50% ed il miglioramento dei sintomi locali (grado C)
- La PLA deve tuttora essere considerata una tecnica sperimentale ed il suo impiego, a causa del rischio di complicanze maggiori, deve essere ristretto a centri specializzati con elevata esperienza nella procedura (grado D).

Raccomandazione 14

Marcatori Immunocitochimici

- Numerosi laboratori stanno mettendo a punto marcatori molecolari che consentano di meglio chiarire le FNA [indeterminate] o sospette: HBME-1, galectina-3, anticorpi anti tiro-perossidasi, [B-RAF].
- La maggior parte dei marcatori presenta una alta sensibilità o una alta specificità, ma non associa i due requisiti utili alla diagnosi di carcinoma tiroideo (grado D).
- Al momento non sono disponibili marcatori molecolari che consentano di distinguere in modo realmente affidabile e riproducibile la citologia riconducibile a lesioni benigne da quella dovuta a lesioni maligne della tiroide (grado D).

Raccomandazione 15

Mezzi di Contrasto per Ecografia

- I mezzi di contrasto ecografici di prima e seconda generazione forniscono soltanto dati ancillari nella diagnosi di carcinoma tiroideo. L'andamento delle curve tempo-intensità delle microbolle iniettate offre un contributo modesto rispetto alle informazioni ottenute con le scansioni color Doppler o power Doppler (grado D).
- I mezzi di contrasto ecografici non trovano al momento utilità nella pratica clinica e devono essere riservati a studi sperimentali (grado D)

Finito di stampare
nel mese di ottobre 2006
da Cierre Grafica
Caselle di Sommacampagna – Verona
www.cierrenet.it

