



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

LINEA GUIDA PER LA GESTIONE DEL NODULO BENIGNO DELLA TIROIDE

CAUSA DI SINTOMI LOCALI*

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ 2022

Associazione Italiana della Tiroide (AIT)



ASSOCIAZIONE ITALIANA DELLA TIROIDE

Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN)



Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED)



Comitato Associazioni Pazienti Endocrini (CAPE)



Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI)



Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica -Divisione Italiana della International

Academy of Pathology (SIAPEC-IAP)



Società Italiana di Endocrinologia (SIE)



Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica (SIRM)



Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia (SIUEC)



Società Italiana Ultrasonografia in Medicina e Biologia (SIUMB)



* Questa linea guida è dedicata alla memoria di Marco Grandi e Massimo Torlontano

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Componenti del Comitato Tecnico-Scientifico

- Roberto Attanasio (AME)
- Francesco Dotta (SIE)
- Agostino Paoletta (AME)
- Enrico Papini (AME)
- Agnese Persichetti (AME)
- Alessandro Scoppola (AME)
- Simona Vecchi (DEP)

Panel degli estensori

- Enrico Papini – *Chair* – Endocrinologo, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)
- Anna Crescenzi - Anatomo-patologa, UOC Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Biomedico, Roma
- Annamaria D'Amore - Endocrino-Chirurgo, UO Chirurgia Endocrina e Metabolica, Ospedale Gemelli, Roma
- Anna De Benedictis - Infermiera, Direzione Clinica, *Quality Manager*, Fondazione Universitaria Campus Bio-Medico, Roma
- Maurilio Deandrea – Endocrinologo, Endocrinologia e Centro per le Malattie della Tiroide, Ospedale Mauriziano "Umberto I", Torino
- Andrea Frasoldati – Endocrinologo, SC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, ASL Reggio Emilia
- Roberto Garberoglio – Medico Nucleare e Radiologo, libero-professionista, Torino
- Rinaldo Guglielmi – Endocrinologo, SC di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)
- Celestino Pio Lombardi - Endocrino-Chirurgo, UO di Chirurgia Endocrina e Metabolica, Ospedale Gemelli, Roma
- Giovanni Mauri – Radiologo, Radiologia Interventistica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
- Rosa Elisa Miceli - Psicologa clinica-Psicoterapeuta, Libero professionista, Roma
- Paola Polano - Rappresentante Associazione dei Pazienti ATTA Lazio, Roma
- Soraya Puglisi – Endocrinologa, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Medicina Interna I a Indirizzo Endocrinologico, AOU San Luigi di Orbassano, Università di Torino
- Teresa Rago – Endocrinologa, Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa
- Vincenzo Triggiani – Endocrinologo, SC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”
- Dominique Van Doorne – Endocrinologa, Responsabile AME per i rapporti con le Associazioni dei Pazienti, Roma
- Domenico Salvatore – Endocrinologo, Dipartimento di Salute Pubblica, Università di Napoli Federico II

Gruppo Metodologico

- Laura Amato (*Co-Chair*), Fabio Cruciani, Zuzana Mitrova, Rosella Saulle, Simona Vecchi (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma 1, Regione Lazio)
- Michele Basile - Alta Scuola di Economia e *Management* dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Revisori

- Marco Boniardi - Endocrino-Chirurgo, SS di Chirurgia Endocrina – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Milano
- Angelo Camaioni - Otorino-laringoiatra, Dipartimento Otorinolaringoiatria, Ospedale S. Giovanni - Addolorata, Roma
- Rossella Elisei – Endocrinologa, Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa
- Edoardo Guastamacchia – Endocrinologo, SC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”
- Giulio Nati - Endocrinologo, Medico Medicina Generale - Roma
- Tommaso Novo – Infermiere, Presidente ANIED, Torino
- Massimo Salvatori - Medico Nucleare, Dipartimento Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Istituto di Medicina Nucleare, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli - IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Stefano Spiezia - Endocrino-Chirurgo, UO Chirurgia Endocrina ed Ecoguidata, Ospedale del Mare, Napoli
- Gianfranco Vallone – Radiologo, AOU Federico II, Napoli
- Michele Zini – endocrinologo, SC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, ASL Reggio Emilia

Segreteria organizzativa: Arianna Iacuzzo, Segreteria AME, Udine

Commissione Linee Guida AME

- Alessandro Scoppola (Coordinatore)
- Agostino Paoletta
- Lino Furlani
- Enrico Papini
- Roberto Attanasio
- Agnese Persichetti
- Irene Samperi

SCOPO DELLA LINEA GUIDA

Scopo della linea guida (LG) è produrre le raccomandazioni operative per il trattamento dei pazienti adulti con nodulo tiroideo benigno divenuto sintomatico. Le indicazioni sono basate sulle evidenze disponibili, nel rispetto delle preferenze del paziente, valutando la contestualizzazione più appropriata nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN). **La finalità è standardizzare il trattamento, in base all'evidenza fornita dal metodo GRADE e alla competenza di esperti multidisciplinari, offrendo ai pazienti la possibilità della migliore cura su tutto il territorio nazionale.** Le preferenze dei pazienti sono state raccolte e verificate mediante la partecipazione all'elaborazione della LG di una rappresentante delle Associazioni dei Pazienti e della referente AME per i rapporti con tali sono state valutate Associazioni.

Le opzioni di trattamento per i noduli tiroidei con:

- evidenza citologica di benignità;
- isolati o dominanti nel contesto di gozzo multi-nodulare;
- clinicamente "sintomatici", perché chiaramente responsabili di disturbi di tipo compressivo o estetico.

Non verranno qui considerati i noduli neoplastici né quelli iperfunzionanti, causa di ipertiroidismo franco o subclinico.

Destinatari della linea guida

La presente LG è destinata a medici e operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica dei pazienti con nodulo tiroideo benigno, in particolare specialisti in endocrinologia del territorio e di centri di 2° livello, medici di medicina generale (MMG), endocrino-chirurghi e radiologi interventisti.

La LG fornisce, inoltre, un riferimento per le Associazioni dei Pazienti per una corretta informazione sullo stato dell'arte nella gestione della patologia nodulare tiroidea.

Setting e contesto assistenziale

Gli interventi terapeutici oggetto della LG si attuano a livello ospedaliero, in regime di ricovero ordinario o di *Day-Hospital*.

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

1.1. Definizione di nodulo tiroideo

Con il termine "**nodulo tiroideo**" si intende una lesione all'interno della tiroide ben distinta dal parenchima ghiandolare circostante e rilevabile con l'ecografia o altra metodica di diagnostica per immagini. La diagnosi è basata sul reperto strumentale e non sul riscontro di formazione palpabile in regione cervicale anteriore. Il solo reperto clinico può essere infatti dovuto all'ingrossamento localizzato di una porzione della ghiandola tiroidea, come può accadere in casi di tiroidite cronica o di gozzo semplice.

Il nodulo tiroideo può presentarsi come lesione isolata o, più frequentemente, nel contesto di una tiroide pluri-nodulare o di un gozzo. Con il termine "gozzo" si intende un aumento di dimensioni della ghiandola tiroidea che può essere "diffuso", se l'ingrandimento è omogeneo e coinvolge l'intera ghiandola, o "nodulare", se l'aumento dimensionale è disomogeneo e interessa con lesioni nodulari una o più aree della ghiandola. L'eziopatogenesi del gozzo nodulare è correlata a carenza iodica e/o a predisposizione genetica (1-4). Il principale fattore di crescita tiroidea è il TSH e — considerando che le cellule follicolari tiroidee sono eterogenee e rispondono al TSH in maniera diversa e che lo stimolo del TSH non è continuo ma alterna periodi di maggiore o minore attività in base alle richieste ormonali — le cellule follicolari dotate di maggiore capacità replicativa acquisiscono un vantaggio proliferativo, portando alla formazione di noduli nel contesto del gozzo (5). Inoltre, la carenza iodica sensibilizza la cellula follicolare alla proliferazione anche se i livelli di TSH sono ancora all'interno del *range* di normalità. Altri fattori di crescita, come l'EGF o l'IGF-1 e 2, potrebbero giocare un ruolo nella patogenesi del gozzo nodulare grazie all'azione permissiva del TSH.

1.2. Dati epidemiologici

I noduli tiroidei sono tra le patologie endocrine più comuni e vengono rilevati, mediante il solo esame obiettivo, in circa il 5-7% della popolazione adulta, con prevalenza più elevata nel sesso femminile (6,7). In seguito all'utilizzo diffuso delle modalità di *imaging* — quali l'ecografia, la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e la tomografia a emissione di positroni (PET) — il riscontro incidentale di noduli tiroidei avviene con crescente frequenza, con prevalenza che raggiunge il 50-60% nei soggetti adulti di sesso femminile (6,7).

Nell'ambito dei noduli, la prevalenza di lesioni neoplastiche varia dal 5 al 15%, in rapporto a sesso, età e storia clinica (6,7). La maggior parte dei noduli tiroidei può essere identificata con elevata accuratezza diagnostica come una lesione benigna mediante l'ago-aspirato eco-guidato con ago sottile (FNA) (8-9). I noduli citologicamente benigni, normo-funzionanti e clinicamente asintomatici non richiedono di regola alcun intervento terapeutico (10). Tuttavia, una quota minoritaria ma non trascurabile di essi si accresce progressivamente e può causare disturbi compressivi locali, variabili in rapporto a dimensioni e localizzazione anatomica della lesione (10).

La definizione diagnostica e gli interventi terapeutici posti in atto per la patologia nodulare tiroidea rappresentano un costo sanitario elevato e le conseguenze del loro eventuale trattamento possono influire negativamente sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti. I *database* nordamericani dimostrano un incremento progressivo e costante del ricorso alla chirurgia tiroidea (+39% dal 1996 al 2006) (11), con un significativo aumento della quota di tiroidectomie totali eseguite per patologia benigna (dal 17.6% del periodo 1993-1997 al 39.4% del periodo 2003-2007), a discapito di interventi più conservativi (12). Dati di provenienza europea vanno nella stessa direzione: i registri francesi documentano che quasi il 60% degli interventi di chirurgia tiroidea viene eseguito per patologia nodulare benigna (13), mentre uno studio tedesco mostra che la tiroidectomia per patologia tiroidea benigna è giustificato solo nel 30% dei casi da sintomi compressivi o ipertiroidismo (14).

1.3. Inquadramento diagnostico (8,9,15)

- **Anamnesi.** Attenzione a: familiarità positiva per interventi sulla tiroide, neoplasie tiroidee, patologie sindromiche eredo-genetiche associate a neoplasie tiroidee, storia personale di terapia radiante esterna o di esposizione a *fall-out* nucleare.
- **Esame obiettivo.** Esteso alla regione cervicale anteriore e alle regioni latero-cervicali per la valutazione dei linfonodi regionali.
- **Laboratorio.** Misurazione dei livelli di tireotropina (TSH) sierica e, ove indicato, delle frazioni libere degli ormoni tiroidei per escludere alterazioni funzionali. L'algoritmo *reflex* (dosaggio routinario del TSH e, a cascata in caso di un suo valore alterato, degli ormoni tiroidei liberi) consente un consistente risparmio di risorse senza perdita di informazioni clinicamente utili. La determinazione della calcitonina consente, ove appropriato, di escludere con buona sensibilità e specificità la presenza di carcinoma midollare tiroideo. Se i livelli di TSH sono ai limiti inferiori della norma, è indicata l'esecuzione della scintigrafia tiroidea con ^{99m}Tc, al fine di escludere un nodulo funzionalmente autonomo (nodulo "caldo"), generalmente di natura benigna e non necessitante di tipizzazione citologica. In caso di TSH sierico elevato o di criteri di sospetto clinico, è indicato il completamento del profilo ormonale e auto-anticorpale tiroideo.
- **Ecografia tiroidea e della regione cervicale.** Si raccomanda l'esecuzione dell'esame da parte di un operatore con esperienza nello studio della regione cervicale, mediante apparecchiatura dotata di sonde ad alta frequenza (es. 10-15 MHz) per lo studio delle regioni superficiali. La patologia nodulare deve essere descritta nei suoi caratteri ecografici essenziali (dimensioni, composizione, ecogenicità, margini, calcificazioni, orientamento di crescita, vascolarizzazione e rapporti con la capsula tiroidea) e le deve essere assegnata una classe di rischio di malignità, utilizzando i criteri di rischio TIRADS della letteratura (6-9,16-19).
- **Esame citologico mediante ago-aspirato.** La scelta se eseguire l'ago-aspirato (FNA) deve basarsi su un algoritmo che integra sospetto clinico, dimensioni del nodulo e livello di rischio ecografico. Per quest'ultimo si rimanda a quanto dettato dalla *Consensus* inter-societaria italiana per la gestione del nodulo e del carcinoma differenziato tiroideo (20). Al fine di ottimizzare la qualità e la precisione del prelievo e ridurre il rischio di eventi avversi, si suggerisce di eseguire la FNA sotto guida ecografica. Per standardizzare la refertazione delle diagnosi citologiche, sono state proposte diverse classificazioni che raggruppano le diagnosi in categorie omogenee per rischio di malignità e suggeriscono le azioni cliniche appropriate.

I sistemi classificativi più accreditati per la refertazione citologica dell'FNA sono il Bethesda *System for Reporting Thyroid Cytopathology* (18), il UK *Royal College of Pathologists Thyroid Fine-needle Aspiration Diagnostic Classification* (21). Nella pratica clinica si raccomanda l'impiego dell'*Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology* del 2014 (16). Nel referto diagnostico dell'FNA, la valutazione citologica deve essere sempre corredata della classe di refertazione. Il referto citologico di nodulo benigno secondo la *Consensus* italiana (TIR2) ha un rischio di malignità pari o inferiore al 3%.

1.4. Gestione e opzioni terapeutiche

Obiettivo iniziale nella gestione della patologia nodulare tiroidea è l'identificazione del sottogruppo di lesioni che corrisponde a un tumore clinicamente significativo (5-15%) (6). Obiettivi clinicamente rilevanti sono, inoltre, l'individuazione e il trattamento dei quadri di patologia nodulare benigna responsabili di sintomi da compressione o di alterata funzione tiroidea (6,7,22).

Trattamento standard per la patologia nodulare tiroidea clinicamente sintomatica è la **chirurgia**. Gli interventi chirurgici sulla tiroide si svolgono di regola in anestesia generale con accesso cervicotomico. Solo eccezionalmente si rende necessaria la sternotomia per immersione mediastinica del gozzo. Le **opzioni chirurgiche possibili** prevedono (23):

- **enucleo-resezione** (asportazione del solo nodulo tiroideo): è un intervento abbandonato per le complicanze peri- e post-operatorie, soprattutto emorragiche, e per l'elevata probabilità di recidiva;
- **emitiroidectomia** (lobo-istmectomia): l'asportazione dell'istmo e di un lobo tiroideo svuota completamente la corrispondente emiloggia tiroidea. L'indicazione più frequente è rappresentata dalla patologia nodulare benigna localizzata a un solo lobo ghiandolare. Tale intervento è ritenuto adeguato anche per i carcinomi differenziati con stadiazione pT1 e pT2 (6);
- **tiroidectomia totale**: l'asportazione di tutto il parenchima ghiandolare trova indicazione nel gozzo multi-nodulare bilaterale, nel morbo di Basedow e nella patologia maligna in stadi più avanzati. La tiroidectomia *near-total*, o subtotale, lascia un piccolo residuo ghiandolare in prossimità dell'ingresso in laringe del nervo laringeo inferiore. Tale scelta può avvenire per entrambi i lobi tiroidei (tiroidectomia subtotale bilaterale) oppure per un solo lato (tiroidectomia di Dunhill).

L'approccio chirurgico può avvenire con tecnica "open" oppure con approccio "mini-invasivo" e "video-assistito" (24,25). I passaggi chirurgici prevedono:

- preparazione del campo operatorio;
- cervicotomia e preparazione del lembo sottocutaneo e del platisma;
- dissezione ed apertura della linea alba cervicale;
- isolamento, legatura e sezione del polo vascolare tiroideo superiore;
- lussazione del lobo;
- dissezione e scheletrizzazione del nervo ricorrente lungo il suo decorso, sino al suo ingresso in laringe;
- identificazione e preservazione delle paratiroidi superiore e inferiore;
- in caso di emitiroidectomia, si completa la dissezione del piano tracheale con la liberazione dell'istmo, così concludendo la lobo-istmectomia;
- nel caso della tiroidectomia totale si ripetono i passaggi nel lato contro-laterale;
- al termine, controllo dell'emostasi e ricostruzione del piano muscolare pre-tiroideo, del sottocute e della breccia chirurgica.

In linea generale, complicanze maggiori sono riportate fino al 5% dei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale (26-28). Tuttavia, a maggiori volumi di attività è associata la riduzione del rischio di complicanze, dei tempi di ospedalizzazione e dei costi associati alle procedure chirurgiche (26-28). Un *cut-off* di 50 tiroidectomie all'anno per singolo chirurgo e di 100 tiroidectomie all'anno per singolo centro sono stati proposti come valore soglia per identificare volumi elevati di chirurgia tiroidea (29).

L'emitiroidectomia previene la necessità di una terapia sostitutiva completa ma si associa in genere alla necessità di integrazione della funzione tiroidea residua con l'assunzione di levo-tiroxina (L-T4) (30).

Trattamenti alternativi alla chirurgia. Nell'arco degli ultimi decenni sono divenute disponibili diverse procedure mini-invasive non chirurgiche, tutte condotte sotto guida ecografica, finalizzate alla riduzione dimensionale dei noduli benigni e alla risoluzione/attenuazione della sintomatologia ad essi correlata (31,32). È necessario ricordare che il *follow-up* a lungo termine di questi trattamenti si riferisce a un arco di tempo in genere limitato a 5 anni e che, dopo tale epoca, in una minoranza dei casi (10-15%) può verificarsi una parziale ricrescita del nodulo, tale da rendere necessario un ulteriore intervento terapeutico (31,32).

Le tecniche mini-invasive sono rappresentate dall'ablazione chimica con etanolo, anche nota come alcolizzazione percutanea (PEI), e dalla termo-ablazione ottenuta mediante impiego di laser (LTA), radiofrequenza (RFA), micro-onde (MWA) e ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU) (32,33).

L'**alcolizzazione**, inizialmente introdotta nel trattamento dei noduli funzionalmente autonomi, si è successivamente affermata come la metodica di prima linea nel trattamento dei noduli benigni prevalentemente o completamente cistici (34,35). La tecnica è semplice, rapida, poco costosa e sicura e si basa sullo svuotamento del contenuto fluido della lesione seguita dall'introduzione nella cavità residua di etanolo 95% (pari, in genere, al 50% del liquido drenato). Il trattamento può richiedere una o più sedute, con risultati efficaci nella maggior parte dei casi e apprezzabili già nell'arco di alcuni giorni (34,35).

La **termo-ablazione** sfrutta gli effetti della necrosi coagulativa derivante dall'esposizione del tessuto tiroideo ad alte temperature.

- Nel caso dell'ablazione mediante sorgente **laser** (LTA), viene utilizzata energia luminosa erogata al tessuto sotto forma di fasci polarizzati originati da una o più fibre ottiche, distanziate in genere 10 mm l'una dall'altra e introdotte nel tessuto attraverso aghi di Chiba molto sottili (21G). Le alterazioni tissutali indotte dal calore liberano bolle gassose che vengono rilevate dalla sonda ecografica come segnali iperecogeni. Le fibre (da 1 a 4, in rapporto alle dimensioni del nodulo) possono essere riposizionate (manovra di "pull-back") nel corso della procedura, al fine di coprire una più ampia porzione del tessuto bersaglio (36-38).
- Nella termo-ablazione mediante **radio-frequenza** (RFA), il calore viene generato da una corrente elettrica (effetto Joule) che raggiunge il tessuto bersaglio grazie all'impiego di ago-elettrodi con calibro 18-19 G. Il calore si diffonde rapidamente intorno alla punta attiva dell'ago, il cui ripetuto riposizionamento assicura il trattamento di un volume progressivamente più ampio del nodulo. Anche in questo caso, le alterazioni del tessuto vengono rilevate dall'esame ecografico, mentre il rapido innalzamento dei valori impedenziometrici segnala la necrosi del tessuto trattato (39-41).
- Il trattamento con **micro-onde** (MWA) utilizza aghi di calibro maggiore (16-18 G), che fungono da antenne e in genere richiedono l'incisione della cute. Analogamente a quanto avviene per la RFA, gli aghi vengono introdotti mediante approccio trans-istmico, utile a minimizzare il rischio di esposizione al calore dell'area ricorrenziale, e sono successivamente riposizionati per aumentare il volume di tessuto trattato (42-44).
- Nel caso degli **ultrasuoni focalizzati ad alta intensità** (HIFU), la termo-ablazione sfrutta la trasformazione dell'energia di ultrasuoni altamente focalizzati in energia termica. In questa procedura non vi è utilizzo di aghi e l'energia viene erogata in più "shot" mirati a coprire piccole frazioni del tessuto bersaglio selezionate mediante mappatura computerizzata. La procedura è incruenta e non richiede specifica manualità interventistica (45-47) ma è in genere più lunga, costosa e presenta limiti legati alla sede del nodulo bersaglio.

Nel loro complesso, queste tecniche offrono opzioni terapeutiche efficaci, attuate in ambito di *day-hospital*, per la riduzione del volume dei noduli e dei sintomi locali senza necessità di anestesia generale. Il rischio di complicanze maggiori o di perdita di funzionalità tiroidea è, in centri specialistici, molto basso (31,48).

Altre opzioni terapeutiche

La terapia con **levo-tiroxina** (L-T4) è stata finalizzata a ridurre i livelli di TSH sierico (fattore di crescita per il tessuto tiroideo) e, di conseguenza, le dimensioni e/o la velocità di crescita del nodulo tiroideo, migliorando, nel corso del tempo, i sintomi compressivi locali. Sulla base delle evidenze disponibili, la terapia soppressiva **non è oggi raccomandata**. Solo in una minoranza dei casi trattati (circa il 15%) è riportata una riduzione di almeno il 50% del volume del nodulo (49,50). Tale riduzione viene registrata soprattutto in persone giovani con noduli piccoli e colloidali alla citologia e in pazienti provenienti da zone con carenza iodica (51). Tanto maggiore è la carenza iodica e tanto più efficace è il trattamento con L-T4 rispetto alla sola supplementazione iodica (52). Va ricordato, inoltre, che i possibili effetti positivi della terapia con L-T4 si riducono dopo la sua sospensione (53). La soppressione dei livelli di TSH non è consigliata dopo i 50 anni per gli effetti potenzialmente sfavorevoli: aumento del rischio di osteoporosi nelle donne in post-menopausa (54), del rischio di aritmie cardiache, come la fibrillazione atriale, e del rischio di morte per cause cardio-vascolari (55,56). Poiché la prevalenza e le dimensioni dei noduli sono correlati positivamente con l'età, la maggior parte dei portatori di nodulo tiroideo non è candidabile a terapia con L-T4 (57).

Il trattamento con radioiodio (¹³¹I) è l'opzione terapeutica di prima linea nel trattamento dei noduli funzionalmente autonomi causa di ipertiroidismo (noduli "tossici" o "pre-tossici") (6,7). Non trova attualmente indicazione nel trattamento della patologia nodulare tiroidea normo-funzionante. I risultati del trattamento con ¹³¹I dopo stimolo con rhTSH sono risultati, infatti, non soddisfacenti nei noduli "freddi" (58).

Scelta e condivisione della modalità di trattamento

A causa dell'elevata prevalenza della patologia nodulare benigna è necessaria l'ottimizzazione degli algoritmi gestionali sulla base del rapporto rischio- e costo-beneficio e del livello di accessibilità alle diverse procedure. Il paziente deve condividere la scelta terapeutica con il suo medico dopo essere stato correttamente informato sul rapporto rischio/beneficio e sull'impatto di ciascuna opzione sulla QoL (59,60). L'importanza della qualità dell'informazione prima dell'emitiroidectomia è stata confermata da uno studio (61), che ha valutato l'ansia prima dell'intervento e il grado di soddisfazione finale in pazienti che avevano ricevuto le informazioni preliminari con tre modalità diverse. La corretta informazione permette al paziente di misurarsi con aspetti soggettivi che influiscono sulla sua QoL, quali la paura della dipendenza da un farmaco, della necessità di buona aderenza terapeutica e di potenziali effetti collaterali. Rilevanti sono anche l'ansia da procedura chirurgica con relative complicanze, da perdita di controllo durante l'anestesia generale, da dolore post-

operatorio e, infine, da possibile esito in cicatrice deturpante del collo.

L'assistenza sanitaria centrata sul paziente, che risponde alle preferenze, ai bisogni e ai valori di ogni paziente, è una componente essenziale dei nuovi modelli di assistenza sanitaria incentrati sulla qualità e sul valore delle cure (62-64). L'uso delle *Patient Reported Outcome Measures* (PROM) - misure di esito riportate dai pazienti durante un percorso assistenziale o una sua fase di intervento/trattamento - permette di valutare i parametri soggettivi della QoL. I PROM sono utili a comprendere come la qualità del sistema erogato, al di là degli intenti, si traduca effettivamente in un cambiamento positivo per la salute e la QoL così come percepito dal paziente stesso.

Bibliografia

- Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, et al. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002, 12: 879-88. <https://doi.org/10.1089/105072502761016502>.
- Knudsen N, Heiberg Brix T. Genetic and non-iodine-related factors in the aetiology of nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014, 28: 495-506. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.02.005>.
- Carlé A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014, 28: 465-79. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.01.001>.
- Simsir IY, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma. *Med Princ Pract* 2020, 29: 1-295. <https://doi.org/10.1159/000503575>.
- Grani G, Bruno R, Lucisano G, et al. Temporal changes in thyroid nodule volume: lack of effect on paranodular thyroid tissue volume. *Thyroid* 2017, 27: 1378-84. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0201>.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016, 26: 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
- Gharib H, Papini E, Garber JR, et al; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. AACE, ACE and AME Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update. *Endocr Pract* 2016, 22: 622-39. <https://doi.org/10.4158/EP161208.GL>.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): a user's guide. *Radiology* 2018, 287: 29-36. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017171240>.
- Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 1748-51. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>.
- Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA* 2018, 319: 914-24. DOI: [10.1001/jama.2018.0898](https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898).
- Ho TWT, Shaheen AA, Dixon E, Harvey A. Utilization of thyroidectomy for benign disease in the United States: a 15-year population-based study. *Am J Surg* 2011, 201: 570-4. DOI: [10.1016/j.amjsurg.2010.12.006](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.12.006).
- Sun GH, DeMonner S, Davis MM. Epidemiological and economic trends in inpatient and outpatient thyroidectomy in the United States, 1996-2006. *Thyroid* 2013, 23: 727-33. DOI: [10.1089/thy.2012.0218](https://doi.org/10.1089/thy.2012.0218).
- Mathonnet M, Cuerq A, Tresallet C, et al. What is the care pathway of patients who undergo thyroid surgery in France and its potential pitfalls? A national cohort. *BMJ Open* 2017, 7: e013589. DOI: [10.1136/bmjopen-2016-013589](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013589).
- Bartsch DK, Dotzenrath C, Vorländer C, et al. Current practice of surgery for benign goitre - An analysis of the prospective DGAV StuDoQ|Thyroid Registry. *J Clin Med* 2019, 8: 477-86. DOI: [10.3390/jcm8040477](https://doi.org/10.3390/jcm8040477).
- Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017, 6: 225-37. <https://doi.org/10.1159/000478927>.
- Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest* 2014, 37: 593-9. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0062-0>.
- Rago T, Cantisani V, Ianni F, et al. Thyroid ultrasonography reporting: consensus of Italian Thyroid Association (AIT), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology (SIUMB) and Ultrasound Chapter of Italian Society of Medical Radiology (SIRM). *J Endocrinol Invest* 2018, 41: 1435-43. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0935-8>.
- Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017, 27: 1341-6. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol* 2017, 14: 587-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>.
- Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018, 41: 849-876. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-018-0884-2>.
- Lobo C, McQueen A, Beale T, Kocjan G. The UK Royal College of Pathologists thyroid fine-needle aspiration diagnostic classification is a robust tool for the clinical management of abnormal thyroid nodules. *Acta Cytol* 2011, 55: 499-506. <https://doi.org/10.1159/000333234>.
- Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004, 351: 1764-71. DOI: [10.1056/NEJMc031436](https://doi.org/10.1056/NEJMc031436).
- Wheeler MH. The technique of thyroidectomy. *J R Soc Med* 1998, 91 (suppl 33): 12-16. DOI: [10.1177/014107689809133s04](https://doi.org/10.1177/014107689809133s04).
- Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, et al. Minimally invasive, totally gasless video-assisted thyroid lobectomy. *Am J Surg* 1999, 177: 342-343. DOI: [10.1016/s0002-9610\(99\)00054-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)00054-9).
- Miccoli P, Berti P, Bendinelli C, et al. Minimally invasive video-assisted surgery of the thyroid: a preliminary report. *Langenbecks Arch Surg* 2000, 385: 261-264. DOI: [10.1007/s004230000141](https://doi.org/10.1007/s004230000141).
- Liang TJ, Liu S-I, Mong T-K, Shi H-Y. Associations of volume and thyroidectomy outcomes: a nationwide study with systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016, 155: 65-75. DOI: [10.1177/0194599816634627](https://doi.org/10.1177/0194599816634627).
- Al-Qurayshi Z, Robins R, Hauch A, et al. Association of surgeon volume with outcomes and cost savings following thyroidectomy. A national forecast. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016, 142: 32-9. DOI: [10.1001/jamaoto.2015.2503](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.2503).
- Aspinall S, Oweis D, Chadwick D. Effect of surgeons' annual operative volume on the risk of permanent hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve palsy and haematoma following thyroidectomy: analysis of United Kingdom registry of endocrine and

- thyroid surgery (UKRETS). *Langenbeck's Arch Surg* 2019, 404: 421-30. DOI: [10.1007/s00423-019-01798-7](https://doi.org/10.1007/s00423-019-01798-7).
29. Lorenz K, Raffaelli M, Barczynski M, et al. Volume, outcomes, and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis — European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. *Langenbeck's Surg* 2020, 405: 401–25. DOI: [10.1007/s00423-020-01907-x](https://doi.org/10.1007/s00423-020-01907-x).
 30. Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, et al. Hemithyroidectomy: a meta-analysis of postoperative need for hormone replacement and complications. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2013, 75: 6-17. DOI: [10.1159/000345498](https://doi.org/10.1159/000345498).
 31. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association clinical practice guideline for the use of image-guided ablation in benign thyroid nodules. *Eur Thyroid J* 2020, 9: 172–185. DOI: [10.1159/000508484](https://doi.org/10.1159/000508484).
 32. Gharib H, Hegedüs L, Pacella CM, et al. Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 3949-57. DOI: [10.1210/jc.2013-1806](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1806).
 33. Papini E, Pacella CM, Misischi I, et al. The advent of ultrasound guided ablation techniques in nodular thyroid disease: towards a patient-tailored approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014, 28: 601–18. DOI: [10.1016/j.beem.2014.02.004](https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.02.004).
 34. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. *Thyroid* 1999, 9: 225-33. DOI: [10.1089/thy.1999.9.225](https://doi.org/10.1089/thy.1999.9.225).
 35. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid* 2004, 14: 125-31. DOI: [10.1089/105072504322880364](https://doi.org/10.1089/105072504322880364).
 36. Dössing H, Bennedbaek FN, Hegedüs L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules - a randomised study. *Eur J Endocrinol* 2005, 152: 341–5. DOI: [10.1530/eje.1.01865](https://doi.org/10.1530/eje.1.01865).
 37. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, et al. Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow-up. *Thyroid* 2007, 17: 229–35. DOI: [10.1089/thy.2006.0204](https://doi.org/10.1089/thy.2006.0204).
 38. Pacella CM, Mauri G, Achille G, et al. Outcomes and risk factors for complications of laser ablation for thyroid nodules: a multicenter study on 1531 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 3903–10. DOI: [10.1210/jc.2015-1964](https://doi.org/10.1210/jc.2015-1964).
 39. Park HS, Baek JH, Park AW, et al. Thyroid radiofrequency ablation: updates on innovative devices and techniques. *Korean J Radiol* 2017, 18: 615-23. DOI: [10.3348/kjr.2017.18.4.615](https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.4.615).
 40. Deandrea M, Sung JY, Limone P, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation versus observation for nonfunctioning benign thyroid nodules: a randomized controlled international collaborative trial. *Thyroid*. 2015, 25: 890–6. DOI: [10.1089/thy.2015.0133](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0133).
 41. Cesareo R, Pasqualini V, Simeoni C, et al. Prospective study of effectiveness of ultrasound-guided radiofrequency ablation versus control group in patients affected by benign thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 460–6. DOI: [10.1210/jc.2014-2186](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2186).
 42. Yue W, Wang S, Wang B, et al. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 222 patients. *Eur J Radiol*. 2013, 82: e11-6. DOI: [10.1016/j.ejrad.2012.07.020](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.07.020).
 43. Wu W, Gong X, Zhou Q, et al. US-guided percutaneous microwave ablation for the treatment of benign thyroid nodules. *Endocr J* 2017, 64: 1079-85. DOI: [10.1507/endocrj.EJ17-0152](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0152).
 44. Liu YJ, Qian LX, Liu D, Zhao JF. Ultrasound-guided microwave ablation in the treatment of benign thyroid nodules in 435 patients. *Exp Biol Med* 2017, 242: 1515-23. DOI: [10.1177/1535370217727477](https://doi.org/10.1177/1535370217727477).
 45. Korkusuz H, Sennert M, Fehre N, et al. Local thyroid tissue ablation by high-intensity focused ultrasound: effects on thyroid function and first human feasibility study with hot and cold thyroid nodules. *Int J Hyperthermia* 2014, 30: 480–5. DOI: [10.3109/02656736.2014.962626](https://doi.org/10.3109/02656736.2014.962626).
 46. Kovatcheva RD, Vlahov JD, Stoinov JI, Zaletel K. Benign solid thyroid nodules: US-guided high-intensity focused ultrasound ablation-initial clinical outcomes. *Radiology* 2015, 276: 597-605. DOI: [10.1148/radiol.15141492](https://doi.org/10.1148/radiol.15141492).
 47. Lang BH, Wu ALH. High intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules – a systematic review. *J Ther Ultrasound* 2017, 5: 11. DOI: [10.1186/s40349-017-0091-1](https://doi.org/10.1186/s40349-017-0091-1).
 48. Orloff LA, Noel JE, Stack BC Jr, et al. Radiofrequency Ablation and Related Ultrasound-Guided Ablation Technologies for Treatment of Benign and Malignant Thyroid Disease: An International Multidisciplinary Consensus Statement of the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section with the Asia Pacific Society of Thyroid Surgery, Associazione Medici Endocrinologi, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, European Thyroid Association, Italian Society of Endocrine Surgery Units, Korean Society of Thyroid Radiology, Latin American Thyroid Society, and Thyroid Nodules Therapies Association. *Head Neck* 2022, 44: 633-60. <https://doi.org/10.1002/hed.26960>.
 49. Gharib H, James EM, Charboneau JW, et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987, 317: 70-5. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198707093170202>.
 50. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, 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: 780-3. DOI: [10.1210/jcem.83.3.4615](https://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4615).
 51. La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L, 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. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.12.8954046>.
 52. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K; LISA Investigators. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 2786-95. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0356>.
 53. Wémeau JL, Caron P, Schvartz 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020365>.
 54. 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. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1300350>.
 55. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012, 345: e7895. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7895>.
 56. Laulund AS, Nybo M, Brix TH, et al. Duration of thyroid dysfunction correlates with all-cause mortality: the OPENTHYRO Register Cohort. *PLoS One* 2014, 9: e110437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110437>.
 57. Fast S, Bonnema SJ, Hegedüs L. The majority of Danish nontoxic goiter patients are ineligible for levothyroxine suppressive therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 69: 653-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03241.x>.
 58. Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedüs L. Long term effects of radioiodine on thyroid function, size and patient satisfaction in non-toxic diffuse goiter. *Eur J Endocrinol* 2004, 150: 439-45. DOI: [10.1530/eje.0.1500439](https://doi.org/10.1530/eje.0.1500439).

59. Bunge M, Mühlhauser I, Steckelberg A. What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria. *Patient Educ Couns* 2020, 78: 316-328. DOI: [10.1016/j.pec.2009.10.029](https://doi.org/10.1016/j.pec.2009.10.029).
60. Kasper J, Hoffmann F, Heesen C, et al. MAPPIN'SDM – The multifocal approach to sharing in shared decision making. *PLOS One* 2012, 7: e34849. DOI: [10.1371/journal.pone.0034849](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034849).
61. Mayilvaganan S, Shivaprasad C. Comparison of the Efficacy of Three Different Methods of Explaining the Surgical Procedure of Hemithyroidectomy. *Indian J Endocrinol Metab* 2018, 22: 520-524. DOI: [10.4103/ijem.IJEM_609_17](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_609_17).
62. American Institute for Research. Principles for making health care measurement patient-centered. 2017. (<https://www.air.org/sites/default/files/Patient-Centered-Measurement-Principles-April-2017.pdf>)
63. Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. *Br Med J* 2001, 323: 1192. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. PMID: [25057539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25057539/).
64. Epstein RM, Street RL. The values and value of patient-centered care. *Ann Fam Med* [2011](https://doi.org/10.1001/afm.2011.9), 9: 100-103.

2. CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i soggetti coinvolti nella stesura e revisione della LG hanno dichiarato di non avere potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

3. FINANZIAMENTI

Le LG dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME) non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto delle raccomandazioni. Il finanziamento è stato sostenuto interamente dall'AME, in quanto primo promotore del progetto. La LG è stata realizzata in piena autonomia ad opera del *panel* insieme agli esperti e *stake-holder*, in merito ai contenuti specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

4. IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA

La valutazione economica è stata eseguita da un esperto di farmaco-economia, partendo da una *survey* tra i componenti del *panel*, pienamente rappresentativi delle diverse discipline e regioni italiane.

Mentre l'emitiroidectomia è conosciuta da lungo tempo ed è un'azione terapeutica standardizzata, la terapia mini-invasiva con termo-ablazione è di più recente introduzione, meno standardizzata e necessita di un percorso di formazione specifico degli operatori per essere proposta diffusamente sul territorio nazionale.

In relazione ai risultati dell'analisi economica, questa LG probabilmente non porterà ad aumento dei costi di gestione della patologia.

Solo il 25% degli interventi di tiroidectomia sono attualmente dovuti a patologia maligna, come risulta da due vaste casistiche recentemente prodotte dai centri di chirurgia della tiroide in Francia (1) e Germania (2). In Italia negli ultimi 20 anni sono state eseguite in media ogni anno circa 40.000 tiroidectomie (tra totali e parziali), di cui circa 10.000 sono state motivate dalla presenza di patologia maligna (3). I dati mostrati nello studio di Pierannunzio D et al (3) sono stati ottenuti dalla valutazione delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). Tale raccolta, come ben espresso nello studio, purtroppo presenta alcune limitazioni:

- la precisione con cui vengono compilate le SDO;
- la mancanza in alcuni casi della diagnosi istologica al momento della compilazione;
- la limitazione delle informazioni cliniche presenti sulla SDO (dove sono riportate la diagnosi principale, le comorbidità significative, se influenzanti la diagnosi principale, e le procedure eseguite). Sono invece assenti le informazioni relative al numero di noduli presenti, alle loro dimensioni e alle caratteristiche ecografiche e scintigrafiche e le informazioni riguardanti i dati di laboratorio;
- sono compresi nella valutazione gli interventi eseguiti in strutture private accreditate, ma non gli interventi "completamente" privati (indipendentemente dal fatto che il pagamento venga effettuato direttamente dal paziente o tramite una copertura assicurativa).

Sulla base dell'esperienza clinica presso i centri specialistici di appartenenza, i componenti del *panel* ritengono che 1/3 degli operati per patologia benigna siano affetti da gozzo uni- o multi-nodulare con un nodulo dominante che motiva l'intervento per gli effetti compressivi. Pertanto, il numero di pazienti valutabili per un trattamento ablativo percutaneo potrebbe variare in Italia da 8.000 a 10.000/anno.

Il numero di trattamenti eseguibili negli anni immediatamente successivi alla pubblicazione della presente LG sul portale dell'ISS sarà inferiore a quanto potenzialmente stimato, perché i centri in cui l'ablazione è eseguibile non sono al momento adeguatamente rappresentati su tutto il territorio nazionale. È, quindi, stimabile un numero variabile di trattamenti annuali, dai 3000 già al momento erogabili sulla base dell'offerta assistenziale, fino ai circa 9000 potenzialmente effettuabili sulla base del numero di pazienti con caratteristiche di idoneità.

Secondo le stime evincibili dalla presente LG, il risparmio per ciascun singolo trattamento ablativo in sostituzione dell'emitiroidectomia è stimabile in 2651 euro (costo medio dell'emitiroidectomia di 4211 euro a fronte del costo medio di un trattamento ablativo di 1560 euro). Per tale motivo, il risparmio stimato in termini di costi per il SSN oscillerebbe da un minimo di 7.953.000 euro/anno iniziale a 23.859.000 euro/anno a regime,

quando l'offerta assistenziale potrà soddisfare completamente la domanda.

In realtà il rimborso per l'emitiroidectomia, come per qualsiasi altra prestazione nelle Strutture Ospedaliere Pubbliche o Convenzionate, non è a piè di lista (costi sostenuti nelle specifiche circostanze) ma "controllato" sulla base di una stima fissata dagli Enti Regolatori. Il rimborso massimo erogabile da parte delle Regioni alle Strutture Ospedaliere è regolato dal Decreto del Ministero della Salute del 18 ottobre 2012 riguardante "Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungo-degenza post-acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale", pubblicato sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, n. 23 del 28 gennaio 2013. In tale Decreto l'intervento chirurgico di emitiroidectomia (ICD9-CM 06.2, 06.3, 06.51) produce il DRG 290, con un rimborso massimo di 3340 euro per il ricovero ordinario. Si deve notare che le prestazioni interventistiche di ablazione percutanea non sono ancora "codificate" da tale Decreto come prestazione terapeutica erogabile. Nella pratica clinica, la maggior parte delle Strutture Ospedaliere ha codificato la prestazione come "altro intervento chirurgico sulla tiroide" (codice ICD9-CM 06.98), da eseguire in regime di ricovero diurno. Per tale prestazione il Decreto del Ministero della Salute del 2012 prevede un rimborso di 1373 euro (rimborso per DRG 290 erogato in regime di ricovero diurno). Applicando pertanto i costi previsti dal SSN, la differenza tra le due prestazioni è di 1967 euro in meno per le procedure ablative. Pertanto, la stima del risparmio per il SSN prevede una forbice da 5.901.000 (3000 pazienti che si stima siano trattabili al momento) a 17.703.000 euro (se tutti i pazienti idonei potessero essere trattati).

È opportuno segnalare alcuni limiti nella precisione del calcolo dei costi che dovranno essere verificati nel corso della pratica clinica:

- alcuni costi possono variare in rapporto alla fluttuazione dei prezzi del materiale d'uso impiegato per la termo-ablazione e per la chirurgia;
- la percentuale di rischio di recidiva per le procedure ablative con necessità di ulteriore trattamento riportata in letteratura (e considerata in questa analisi) è di circa il 15%, ma è possibile che nel mondo reale sia più alta, perché non effettuata solo in centri con specifica specializzazione;
- l'analisi dei costi considera lo stesso *follow-up* in termini temporali per i tre interventi considerati (le due procedure chirurgiche e quelle termo-ablative). Questo porta a una sotto-stima dei costi per le procedure ablative. Un nodulo trattato con procedure ablative dovrebbe andare incontro a controllo ecografico ripetuto, come suggerito dalle LG cliniche: a 1, 6 e 12 mesi dal trattamento e poi annualmente, in caso di nodulo singolo; anche più frequentemente se è stato trattato un nodulo dominante nell'ambito di un gozzo multi-nodulare. Nel caso di emitiroidectomia, l'ecografia del lobo residuo indenne può essere effettuata cautelativamente a un anno e poi con le stesse modalità impiegate per un soggetto affetto da ipotiroidismo;
- il costo della terapia con L-T4 e di altre terapie sostitutive richiesto in caso di complicanze croniche della chirurgia e il costo del monitoraggio e dei controlli da esse indotti necessitano di una verifica nel tempo;
- nell'analisi dei costi degli interventi chirurgici, il costo reale del personale è probabilmente sotto-stimato, perché non è stato considerato il ribaltamento dei tempi non produttivi tra un intervento e l'altro (per esempio, tempi di vestizione e svestizione, informazione sulle modalità di intervento e sulle possibili complicanze, acquisizione del consenso informato, pulizia della sala operatoria, controllo del paziente in fase di risveglio dall'anestesia, ecc).

È ipotizzabile che l'adozione delle raccomandazioni della presente LG sarà seguita da una modificazione nella generazione dei LEA nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale. È, infatti, prevedibile una riduzione del numero annuale di interventi chirurgici in regime di ricovero ordinario per patologia nodulare benigna (al momento causa prevalente di tiroidectomia) a favore di trattamenti mini-invasivi eseguiti in regime di ricovero diurno, senza necessità di sala operatoria. Tale modifica dovrebbe inoltre generare una riduzione del tasso di occupazione dei posti-letto chirurgici e una più rapida accessibilità ai reparti chirurgici specialistici per gli interventi oncologici.

È, infine, ipotizzabile una riduzione dei costi indiretti legati alla necessità di terapia sostitutiva a lungo termine per l'ipotiroidismo post-chirurgico e per l'insorgenza di possibili complicanze chirurgiche.

Bibliografia

1. Mathonnet M, Cuerq A, Tresallet C, et al. What is the care pathway of patients who undergo thyroid surgery in France and its potential pitfalls? A national cohort. *BMJ Open* 2017, 7: e013589. DOI: [10.1136/bmjopen-2016-013589](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013589).
2. Bartsch DK, Dotzenrath C, Vorländer C, et al. Current practice of surgery for benign goitre - An analysis of the prospective DGAV StuDoQ|Thyroid Registry. *J Clin Med* 2019, 8: 477-86. DOI: [10.3390/jcm8040477](https://doi.org/10.3390/jcm8040477).
3. Pierannunzio D, Fedeli U, Francisci S, et al. Thyroidectomies in Italy: A population-based national analysis from 2001 to 2018. *Thyroid* 2022, 32: 263-72. DOI: [10.1089/thy.2021.0531](https://doi.org/10.1089/thy.2021.0531).

5. IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO

Implementazione

La diffusione ed implementazione della LG trae vantaggio dall'ampia partecipazione di numerose Società Scientifiche e Associazioni di Pazienti.

Applicabilità

Il *panel* ritiene che i principali fattori facilitanti possano essere la ricerca da parte del paziente di una procedura (emitiroidectomia o trattamento mini-invasivo non chirurgico) percepita come meno invasiva e la valutazione, correttamente informativa, da parte del medico di riferimento delle opzioni terapeutiche più adeguate alle circostanze cliniche in oggetto e alle condizioni generali e preferenze del paziente.

L'ostacolo maggiore evidenziato nel corso dello sviluppo della LG è stato la necessità di identificare un adeguato numero di centri qualificati, in cui operi personale dedicato e competente, che possa garantire la rapida implementazione delle raccomandazioni. L'istituzione di corsi di Alta Formazione Universitaria e di *stage* pratici presso centri con specifica competenza, unita a una chiara definizione normativa dell'impiego delle diverse opzioni terapeutiche disponibili, consentirà la graduale estensione dell'applicazione della presente LG.

Monitoraggio

Verrà condotto un *audit* periodico annuale, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente LG.

Specifici indicatori clinici saranno il numero di interventi chirurgici annui per patologia benigna e il rapporto fra interventi di lobo-istmectomia, trattamenti mini-invasivi non chirurgici e interventi di tiroidectomia totale per nodulo tiroideo singolo o dominante.

Il DRG sotto osservazione sarà, a tale scopo, il 290.

6. LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Nel paziente con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali, la scelta dell'opzione terapeutica deve basarsi sul quadro clinico, sulle risorse disponibili e sulle preferenze espresse dal paziente. Nella scelta tra i trattamenti disponibili deve essere tenuto in considerazione l'impatto sulla QoL del paziente, in particolare nei casi dove l'evidenza clinica non è fortemente a favore di una procedura specifica.

Pertanto, nell'ambito dello sviluppo della LG per il trattamento dei pazienti con diagnosi di nodulo tiroideo benigno sintomatico, il *panel* ha formulato tre raccomandazioni, relative al seguente quesito clinico: **Nel trattamento dei pazienti con noduli tiroidei benigni sintomatici, qual è l'efficacia dell'emitiroidectomia con istmectomia rispetto all'intervento chirurgico di tiroidectomia totale, alla terapia ablativa sotto guida ecografica, ad altri interventi non invasivi o a nessun trattamento?**

Per ciascuno dei diversi trattamenti identificati in letteratura, il *panel* ha formulato le seguenti raccomandazioni.

Domanda 1. Nel trattamento dei pazienti con nodulo tiroideo benigno sintomatico, qual è l'efficacia dell'emitiroidectomia con istmectomia rispetto ad un intervento di tiroidectomia totale?

Raccomandazione 1: è suggerito l'intervento di emitiroidectomia con istmectomia rispetto alla tiroidectomia totale/*subtotal/near total* nei pazienti con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali in assenza di evidenza di patologia clinicamente significativa a carico del lobo tiroideo controlaterale (raccomandazione debole, qualità delle prove molto bassa).

Raccomandazione 2: è suggerito di considerare la tiroidectomia totale nel paziente con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali in presenza di evidenza di patologia clinicamente significativa a carico del lobo tiroideo controlaterale (raccomandazione debole, qualità delle prove molto bassa).

Domanda 2. Nel trattamento dei pazienti con nodulo tiroideo benigno sintomatico, qual è l'efficacia dell'emitiroidectomia con istmectomia rispetto ad un intervento di terapia ablativa sotto guida ecografica?

Raccomandazione 3: è suggerito di considerare la termo-ablazione come un'opzione terapeutica alternativa alla chirurgia nel paziente con nodulo tiroideo solido benigno, singolo o dominante, causa di sintomi locali (raccomandazione debole, qualità delle prove molto bassa).

Indicazioni per la buona pratica clinica

Le seguenti indicazioni esprimono le opinioni dei componenti del *panel*, complementari alle raccomandazioni, per le quali non sono stati trovati studi di confronto diretto fra le diverse opzioni terapeutiche. Tali indicazioni sono, tuttavia, basate su un'ampia esperienza clinica e hanno trovato il consenso unanime dei partecipanti alla stesura della LG. Per tali motivi, esse vengono fornite come elementi di indirizzo per la buona pratica assistenziale.

1. La scelta dell'opzione terapeutica nei pazienti con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali deve essere preceduta da una sicura definizione dei caratteri citologici e da un'attenta valutazione ecografica del collo.
2. Il trattamento TSH-soppressivo con L-T4 non è indicato come opzione terapeutica di *routine* nel paziente con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali per la sua scarsa efficacia e i potenziali effetti collaterali.
3. La terapia con radioiodio, con o senza trattamento preliminare con TSH ricombinante, non è indicata come opzione terapeutica nel paziente con nodulo tiroideo benigno non iperfunzionante che sia causa di sintomi locali, per la scarsa efficacia, la lenta riduzione dei sintomi, gli effetti collaterali e la perdita della funzione tiroidea.
4. L'alcolizzazione è da considerare come opzione terapeutica preferenziale nel paziente con nodulo tiroideo benigno singolo o dominante a struttura cistica o prevalentemente cistica causa di sintomi locali.
5. Le tecniche termo-ablative sotto guida ecografica sono specificamente indicate come opzione terapeutica in regime di ricovero diurno nei pazienti con nodulo tiroideo benigno solido causa di sintomi locali che presentino comorbidità severe, accresciuto rischio di complicanze chirurgiche o che rifiutino la tiroidectomia.
6. Tutte le procedure ablative sotto guida ecografica (alcolizzazione percutanea o termo-ablazione con le differenti tecniche disponibili) nei pazienti con noduli tiroidei possono essere svolte con sicurezza in regime di *day-hospital*, ove le circostanze cliniche individuali non impongano il ricovero ospedaliero.