

## AGGIORNAMENTO CLINICO SULLA GESTIONE DEL NODULO TIROIDEO

**Coordinatore**

Vincenzo Toscano

**Editors**

Marco Caputo &amp; Renato Cozzi

La frequenza dei noduli tiroidei nella popolazione generale è molto elevata (fino al 60% di riscontro ecografico), ma la prevalenza di malignità è bassa (circa il 5%). Questi numeri così importanti sono in gran parte derivati da un riscontro casuale (ad esempio nel corso di un eco-doppler dei vasi del collo) o da eccessivo utilizzo dei mezzi diagnostici (in particolare l'ecografia) e per tale motivo **molte autorità sanitarie si sono espresse contro la messa in atto di screening per il carcinoma tiroideo in adulti asintomatici, in assenza di fattori di rischio** quali l'esposizione a radiazioni nell'infanzia, la familiarità e la presenza di malattie genetiche che predispongono a tumori tiroidei. Data la rilevanza epidemiologica del problema, è in ogni caso indispensabile organizzare una gestione appropriata degli individui portatori di noduli tiroidei, non necessariamente da considerare pazienti, in quanto **nella grande maggioranza dei casi non subiranno danni alla salute**.

Una recente revisione di autori italiani fa il punto sulla situazione alla luce delle attuali conoscenze (1).

### Ecografia della tiroide

Dopo il riscontro clinico o incidentale di un nodulo tiroideo, l'esame dirimente è costituito dall'ecografia con sonda lineare ad alta frequenza. Negli ultimi anni sono stati sviluppati dei **sistemi di classificazione ecografica** per la stratificazione del rischio di malignità denominati TI-RADS (*Thyroid Imaging Reporting And Data System*). Queste classificazioni sono utili **per selezionare i noduli da inviare all'ago-aspirato (FNA)**, evitando esami inutili e talvolta non conclusivi, e per programmare il *follow-up* successivo. Le caratteristiche prese in considerazione sono forma ed ecogenicità del nodulo, dimensioni, regolarità o meno dei margini, presenza di micro-calcificazioni, eventuale superamento della capsula tiroidea o sospetta invasione di trachea e grossi vasi, presenza di linfadenopatie loco-regionali e – in alcune classificazioni – anche vascolarizzazione e perdita di elasticità del nodulo (studiata mediante elastografia). Oltre all'esame ecografico, nel processo decisionale vanno prese in considerazione anche le caratteristiche clinico-anamnestiche di sospetto precedentemente elencate.

### Ago-aspirato tiroideo

Il passo successivo consiste, quando indicato, nell'esecuzione di un FNA per **esame citologico**. La classificazione internazionale più utilizzata è il BSRTC (*Bethesda System for reporting Thyroid Cytopathology*), la cui versione più aggiornata è del 2018: in questa come nelle altre classificazioni persiste un'ampia area grigia costituita dai noduli a citologia follicolare (considerata "indeterminata"). La citologia indeterminata è attualmente suddivisa in due classi: la III (atipia di significato indeterminato) e la IV (neoplasia follicolare o sospetta follicolare, o a cellule di Hürthle), a cui corrispondono un rischio di malignità rispettivamente del 10-30% e 25-40%. Comunemente in questi casi si consiglia la ripetizione della citologia o la soluzione chirurgica (generalmente una lobectomia diagnostica) nei noduli a maggior rischio.

Un recente approccio per migliorare la diagnostica in caso di risultato citologico indeterminato consiste nelle analisi molecolari sul materiale dell'FNA. ThyroSeq® e Afirma® costituiscono i test più validati; entrambi hanno dimostrato buoni valori predittivi sia positivi che negativi, ma sono piuttosto costosi. Al momento attuale, **l'utilizzo di un test molecolare può essere consigliato quando tutte le altre indagini (cliniche, morfologiche e citologiche) non sono risultate conclusive e l'unica opzione diagnostica rimasta è l'intervento chirurgico**.

### Nodulo tiroideo di nuovo riscontro

Applicando i dati presenti in letteratura, in un approccio simulato su 1000 nuovi casi di noduli tiroidei (esclusi quelli sintomatici, per i quali è prevista la chirurgia), dopo l'esecuzione dei vari test diagnostici come da indicazioni precedentemente elencate, si configura il seguente scenario:

- **solo il 10.8% dei casi verrà indirizzato a chirurgia:** la diagnosi di malignità in questi casi selezionati sarà elevata (73.1%, corrispondente al 7.9% di tutti i noduli);
- nel 14.5% dei casi sarà necessario ripetere l'FNA;
- il 74.7% di tutti i noduli sarà classificato come benigno al *follow-up* a lungo termine;



- i falsi negativi costituiscono < 3% dei noduli;
- la **grande maggioranza dei noduli** (circa l'85%) **rimarrà asintomatica e non aumenterà di dimensioni, senza indicazione ad alcun trattamento.**

Lo scopo del *follow-up* a lungo termine è individuare eventuali malignità precedentemente non rilevate e controllare la crescita dei noduli. Nonostante l'FNA tiroideo abbia una bassa percentuale di false negatività, **in caso di noduli con caratteristiche ecografiche di sospetto è suggerita la ripetizione dell'esame citologico entro un anno. Una nuova biopsia è anche indicata in caso di modificazioni dell'ecostruttura o di crescita significativa.**

Anche se i dati a disposizione in letteratura suggeriscono che la crescita volumetrica del nodulo non costituisca un forte fattore predittivo di malignità, un recente studio prospettico ha dimostrato un rischio maggiore per i noduli con crescita > 2 mm/anno rispetto a quelli con crescita più lenta (rischio relativo 2.5,  $p < 0.001$ ) (2).

I pazienti con **noduli classificati come maligni o sospetti** (classi V e VI di Bethesda) generalmente vengono avviati alla chirurgia. Tuttavia, **in caso di micro-carcinomi intra-tiroidei < 1 cm senza caratteristiche di rischio aggiuntive è stato proposto un regime di sorveglianza attiva.** Il primo studio risale al 2003 (3) e ha dimostrato la stabilità dimensionale nel 70% dei casi e una prevalenza molto bassa di comparsa di metastasi linfonodali locali (~1%); la probabilità di progressione è più bassa nei pazienti anziani. Questi dati sono stati confermati da diversi studi successivi. Il regime di sorveglianza attiva prevede controlli ecografici semestrali per i primi due anni, proseguiti in caso di stabilità a intervalli annuali o biennali. Questi importanti risultati costituiscono una solida base per raccomandare di **evitare biopsie immediate in caso di noduli intra-tiroidei < 1 cm**, anche se con caratteristiche ecografiche di sospetto, ed optare per una semplice sorveglianza ecografica.

### Gestione dei noduli benigni

**Nella maggior parte dei casi non necessitano di alcun trattamento.**

**In caso di sintomatologia compressiva**, in alternativa alla **chirurgia** (o al **radioiodio** in caso di nodulo iperfunzionante) sono attualmente disponibili varie tecniche minimamente invasive miranti alla riduzione volumetrica dei noduli: l'iniezione percutanea di **etanolo** (la prima ad essere impiegata e la meno costosa) o l'utilizzo del **calore** (laser, radio-frequenza, ultrasuoni focali ad alta intensità, micro-onde).

In caso di noduli cistici sintomatici, la prima indicazione è l'**aspirazione** eco-guidata; in caso di recidiva, l'alcoolizzazione è la tecnica di prima scelta. I trattamenti termo-ablativi sono invece indicati in caso di noduli prevalentemente o totalmente solidi, la cui natura benigna sia stata documentata tramite FNA (singolo o ripetuto a seconda della classe di rischio ecografico). Le indicazioni più comuni alla chirurgia (totale o parziale) sono costituite dal gozzo diffuso o multi-nodulare (eutiroideo o tossico) di notevole entità o dalla crescita progressiva.

### Gestione dei noduli indeterminati o sospetti

I noduli a **citologia indeterminata**, confermata dopo ripetizione dell'FNA, hanno generalmente indicazione chirurgica: lobo-istmectomia oppure tiroidectomia totale se di notevoli dimensioni (> 3-4 cm) o in crescita progressiva e/o con caratteristiche ecografiche di sospetto o in presenza di anamnesi familiare positiva o storia di pregressa irradiazione al collo (eventualmente previa revisione citologica da parte di un secondo patologo).

Nel caso di **citologia sospetta per malignità**, per noduli < 4 cm e senza caratteristiche di rischio aggiuntivo (assenza di estensione extra-capsulare o invasione delle strutture contigue, assenza di linfonodi sospetti), può essere sufficiente una semplice lobo-istmectomia, da valutare comunque caso per caso sulla base dell'integrazione del dato citologico con quello clinico ed ecografico.

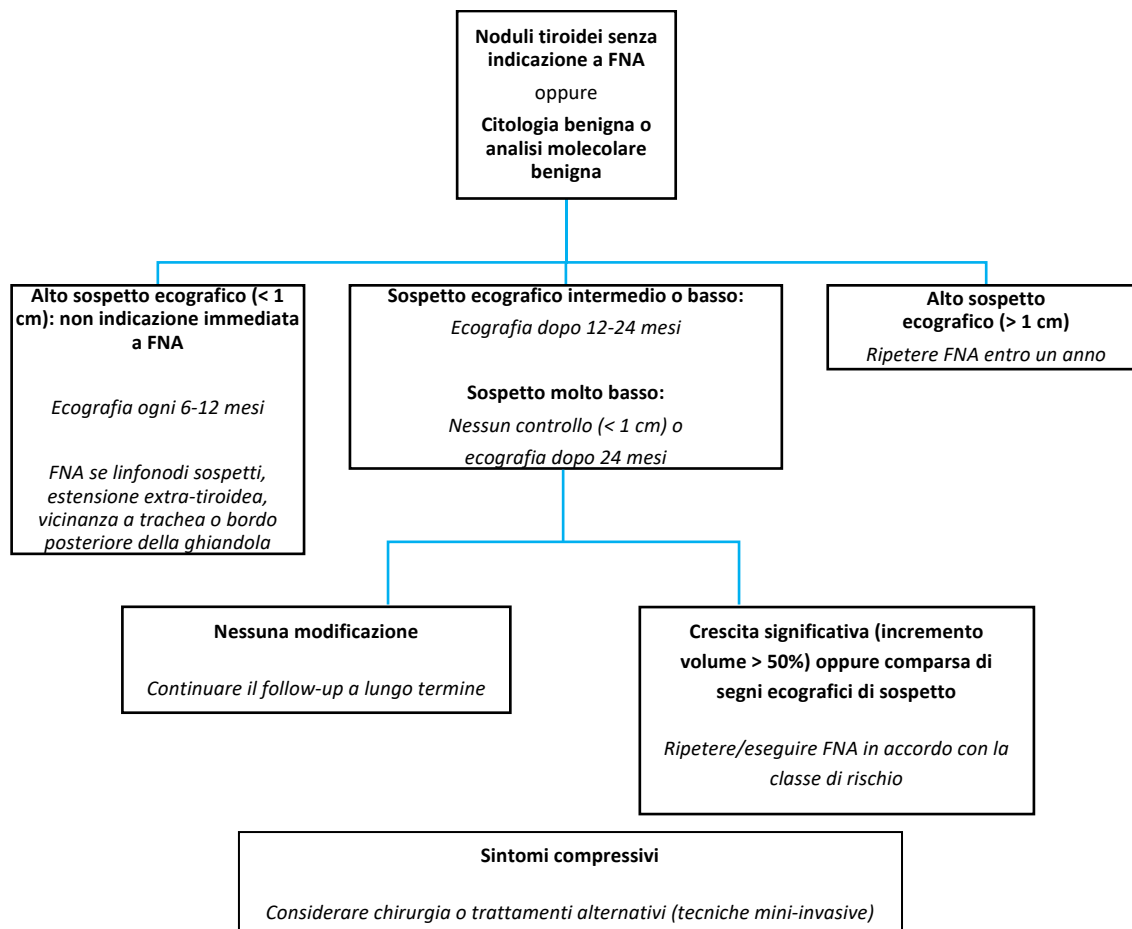
### Commento

Molte delle raccomandazioni contenute nell'articolo discendono dai risultati di un importante studio prospettico multicentrico (successivamente confermati da altri studi retrospettivi) riguardante il *follow-up* a 5 anni di oltre 1500 noduli citologicamente o clinicamente benigni (4). I risultati principali dello studio sono i seguenti:

- circa il 90% dei noduli rimane stabile o si riduce di dimensioni;
- la possibilità di crescita è maggiore per i noduli > 7.5 mm, multipli o in età giovanile (< 43 anni);
- nuovi noduli compaiono solo nel 9% dei pazienti;
- l'aumento di dimensioni non aumenta il rischio di malignità;
- la prevalenza di malignità è estremamente bassa (0.7%).

Da ciò deriva la possibilità di **programmare visite ed ecografie di controllo a intervalli più lunghi (2-3 anni) nei soggetti con le caratteristiche di minor rischio** (età più avanzata, noduli di piccole dimensioni, nessun fattore di rischio aggiuntivo familiare o personale).

La figura riporta le principali raccomandazioni per la gestione e il *follow-up* del nodulo tiroideo di nuovo riscontro.



### Bibliografia

1. Grani G, Sponziello M, Pecce V, et al. Contemporary thyroid nodule evaluation and management. J Clin Endocrinol Metab [2020, 105: 2869-83](#).
2. Angell TE, Vyas CM, Medici M, et al. Differential growth rates of benign vs. malignant thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab [2017, 102: 4642-7](#).
3. Ito Y, Urano T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. Thyroid [2003, 13: 381-7](#).
4. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. JAMA [2015, 313: 926-35](#).