

Noduli tiroidei: dobbiamo imparare a classificarli “meglio”

Oggi si è chiamati a ripensare alle tradizionali strategie di approccio al paziente con nodulo tiroideo, con una maggiore attenzione ai temi dell’appropriatezza e del corretto utilizzo delle risorse

Andrea Frasoldati

Direttore SC Endocrinologia - Arcispedale S.Maria Nuova, Azienda USL Reggio Emilia IRCCS

► Il nodulo tiroideo: definizione e problemi

La definizione oggi più accreditata di nodulo tiroideo è quella di una lesione percepita ad uno studio di imaging (in genere un’ecografia) come distinta dal tessuto ghiandolare adiacente. In altri termini, non più una definizione su base “clinica”, come avveniva quando era il medico, o il paziente stesso, a rilevare il nodulo come una tumefazione o una masserella palpabile e/o visibile localizzata nella regione cervicale. Ciò che oggi definiamo nodulo tiroideo corrisponde nella maggior parte dei casi ad un’area che l’ecografista descrive come più scura (= ipoecogena), più chiara (iperecogena), spesso disomogenea rispetto al tessuto “normale” che la circonda. Il nodulo potrà quindi corrispondere a diverse tipologie di alterazione del parenchima ghiandolare. Potrebbe trattarsi di una raccolta fluida, a contenuto colloidale o prevalentemente ematico (in questo caso l’immagine ecografica è tipicamente anecogena, cioè priva di echi), ad un processo flogistico, ad una lesione iperplastica di significato benigno e che tale resterà nel tempo, oppure, in una esigua minoranza (3-5%) ad una neoplasia. Da queste premesse è facile com-

prendere che in almeno il 35-50% circa dei soggetti adulti che si sottopongono ad una ecografia tiroidea, o più in generale della regione cervicale, spesso per ragioni che nulla hanno a che fare con un problema tiroideo (un esempio tra tutti: l’indagine doppler sulle arterie carotidee) vengono riscontrati uno o più “noduli” di varie dimensioni e caratteristiche strutturali. Ed è qui che cominciano i problemi; perché con il diffondersi su larga scala dell’ecografia, e in minor misura di tutte le altre tecniche di *imaging* condotte anche sul distretto cervicale (TC, RM, e in anni più recenti la PET), la diagnosi del nodulo tiroideo è venuta assumendo dimensioni epidemiche, con due importanti conseguenze. In primis, la crescita esponenziale, correlata alla diffusione della pratica ecografica, dell’incidenza dei tumori tiroidei, in larga parte sostenuta dalla diagnosi di piccoli (diametro <1 cm) carcinomi papillari. Proprio l’*overdiagnosis*, e il conseguente rischio di *overtreatment* dei cosiddetti *microcarcinomi* ha costituito uno degli argomenti manifesto della campagna “*Too much medicine*” lanciata dal British Medical Journal nei primi anni ‘2000. Inoltre, dato non meno importante, la diagnostica e la sorveglianza del nodulo tiroideo hanno via via assorbito una quota cre-

scente di risorse. Infatti, la quasi totalità dei pazienti con patologia nodulare tiroidea di nuovo riscontro, una volta esaurito l’inquadramento diagnostico iniziale (ecografia ed eventuale agoaspirato) si sottoporranno nel tempo a nuovi controlli ecografici che a loro volta potranno esitare in un secondo (od un terzo) accertamento citologico. Circa l’80% delle oltre 39.000 procedure di agoaspirazione tiroidea svolte nel periodo 2000-2015 presso le strutture pubbliche (ospedale e ambulatori territoriali) della provincia di Reggio Emilia è stato eseguito per patologia benigna. Di questi pazienti, oltre il 90% è stato sottoposto nel medesimo arco temporale a ripetuti controlli ecografici, e oltre il 15% ad un secondo agoaspirato. Poiché il numero delle prestazioni ecografiche e degli agoaspirati che un servizio è in grado di erogare nell’unità di tempo non è estensibile in misura illimitata, è facile intuire che per ogni paziente ammesso ad un regolare regime di sorveglianza ecografica, ci sarà un paziente impossibilitato ad accedere alla prima valutazione. Oggi, pertanto, siamo chiamati a ripensare le nostre tradizionali strategie di approccio al paziente con nodulo tiroideo, con una maggiore attenzione ai temi dell’appropriatezza e di un corretto utilizzo delle risorse.

► **Classificazioni ecografiche del rischio di malignità: forse ci siamo**

Numerosi documenti di consenso e linee guida finalizzati al corretto inquadramento diagnostico del nodulo tiroideo sono stati pubblicati nell'ultimo decennio da parte di diverse associazioni scientifiche in ambito nazionale ed internazionale. Elemento centrale di queste pubblicazioni è la formulazione di classificazioni dei noduli tiroidei basate sui caratteri ecografici con l'obiettivo di distinguere lesioni che presentano un diverso rischio di malignità. Ad esempio, la linea guida congiunta elaborata dall'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), dall'American College of Endocrinology (ACE) e dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME) individua tre diverse classi di rischio, caratterizzate da una probabilità di malignità rispettivamente bassa (<1%), intermedia (5-15%) ed elevata (50-90%). Secondo questa classificazione, la presenza di un solo carattere ecografico sospetto determina l'inseri-

mento del nodulo nella categoria a rischio elevato, laddove i noduli colloidocistici e i cosiddetti noduli *spongiosi* sono da considerarsi a rischio "estremamente ridotto". Come è intuibile, la categoria a rischio intermedio comprenderà un ampio gruppo di lesioni ad ecostruttura solida o prevalentemente solida, cui corrisponde un altrettanto ampio range di rischio. Simile, anche se articolata in cinque diverse categorie, è la classificazione dell'American Thyroid Association (ATA). Essa comprende due classi di lesioni rispettivamente definite "benigne" o a bassissimo grado di sospetto (rischio di malignità rispettivamente <1% e <3%), nel loro insieme di fatto corrispondenti alla categoria a basso rischio della classificazione AACE-ACE-AME; due classi di lesioni a rischio basso (5-10%) o intermedio (10-20%) di malignità, e una classe a rischio elevato (>70-90%) di malignità. La classificazione pubblicata nel 2018 dall'European Thyroid Association (ETA) è denominata EU-TIRADS dall'acronimo di matrice radiologica *Thyroid Imaging Reporting and Data System*.

In questa classificazione, attualmente la più diffusa nel nostro continente, le classi sono di fatto 4: EU-TIRADS 2 (benignità), EU-TIRADS 3 (basso rischio) EU-TIRADS 4 (rischio moderato), EU-TIRADS 5 (rischio elevato). Al di là delle differenze tra queste classificazioni, l'elemento che hanno in comune è quello di attribuire una maggiore o minore classe di rischio sulla base di ben definiti *pattern* ecografici (figura 1). Le caratteristiche ecografiche, combinate con le dimensioni del nodulo, costituiranno i criteri standardizzati per selezionare quali noduli sottoporre ad agoaspirazione (tabella 1). Non solo: una volta acquisito il dato citologico, la classe ecografica cui il nodulo appartiene, unitamente alle sue dimensioni, saranno i criteri su cui fondare la strategia di sorveglianza e/o di trattamento. Le linee guida ETA sulla gestione del nodulo tiroideo, di recentissima pubblicazione, forniscono infatti le seguenti raccomandazioni:

- FNA non necessario per noduli classificati EU-TIRADS 2 (= aspetto ecografico di benignità);

FIGURA 1

Esempi di noduli tiroidei caratterizzati da un diverso profilo ecografico



A: nodulo francamente colloidocistico occupante il lobo sinistro tiroideo. L'ecotessitura è disomogenea per l'alternarsi di aree cistiche anecogene e aree parenchimali. Si tratta di un nodulo corrispondente ad un basso rischio di malignità (EU-TIRADS 2).

B: nodulo solido tenuemente ipoecogeno rispetto al circostante parenchima, a margini netti e regolari, localizzato al lobo destro tiroideo. Il rischio di malignità è da considerarsi intermedio (EU-TIRADS 4).

C: nodulo solito ipoecogeno, disomogeneo, con profilo marcatamente irregolare, "more tall than wide" (il diametro anteroposteriore è maggiore di quello trasverso), con presenza di uno spot iperecogeno compatibile con microcalcificazioni. La presenza di caratteri ecografici sospetti rende il nodulo a rischio elevato di malignità (EU-TIRADS 5).

TABELLA 1

Criteria per la selezione dei noduli da sottoporre ad agoaspirazione

Classe di rischio AACE-ACE-AME	Classe EU-TIRADS	Tipologia di nodulo	Rischio di malignità**	Indicazione FNAB
Basso	EU-TIRADS 2 EU-TIRADS 3	Noduli completamente o prevalentemente cistici. Noduli spongiosi. Noduli isoecogeni a margini e profilo regolari*	<5%	>20-25 mm se noduli causa di sintomi e/o candidati a trattamento
Intermedio	EU-TIRADS 4	Noduli completamente o prevalentemente solidi, ma con caratteri non francamente sospetti (es. lieve ipoecogenicità, profilo ovoidale, margini definiti, spot iperecogeni di incerto significato).	5-25%	≥15-20 mm (<15 mm in casi selezionati)
Alto	EU-TIRADS 5	Noduli con almeno un carattere francamente sospetto (es. marcata ipoecogenicità, margini irregolari, microcalcificazioni, profilo more tall than wide, estensione extratiroidica, linfonodi patologici)	25-90%	≥10 mm (<10 mm in casi selezionati)

*I valori riportati rappresentano un' approssimazione di quanto riportato nelle pubblicazioni originali.

**I noduli isoecogeni nella classificazione AACE-ACE-AME sono compresi nella stessa classe insieme ai noduli cistici (rischio di malignità pari a circa l'1%). Nella classificazione EU-TIRADS costituiscono una classe a sé, a basso rischio (2-4%) ma comunque superiore a quello attribuito a noduli cistici o spongiosi (0%).

- noduli EU-TIRADS 3-4 (rischio basso-moderato) con esito citologico benigno non richiedono alcun controllo ecografico per almeno 3-5 anni. Successivamente, in assenza di variazioni del quadro ecografico il follow-up può essere interrotto;
- nei noduli EU-TIRADS 3-4 con esito citologico benigno è giustificato eseguire un nuovo FNA solo in presenza di un significativo incremento dimensionale (aumento del 20% di almeno due diametri o incremento di almeno il 50% del volume) o in caso di variazioni di rilievo dei caratteri ecografici. Come avviene per ogni linea guida, le raccomandazioni sopra indicate hanno carattere generale e non devono essere applicate in modo automatico. Nel singolo paziente, infatti, possono sussistere fattori anamnestici (per es. età del paziente, storia familiare, sintomatologia locale) o clinico-strumentali (captazione alla FDG-PET, elevati livelli di calcitonina sierica), in grado di rafforzare o viceversa attenuare l'indicazione all'agoaspirato. È stata di recente messa a punto un'applicazione digitale, denominata TNAPP, che, attraverso l'elaborazione delle informazioni ricavate dall'esame ecografico, dei dati clinico-

anamnestici del paziente e dell'esame citologico è in grado di fornire in tempo reale indicazioni relative alle strategie di trattamento e sorveglianza del nodulo.

► Considerazioni conclusive

Ad oltre cinque anni dalla loro introduzione, l'utilizzo delle classificazioni ecografiche nella pratica clinica sta cominciando a diffondersi in misura significativa. L'elevato numero delle classificazioni proposte (quelle che abbiamo menzionato sono solo le più note) è stato sin qui causa di un certo grado di confusione tra gli operatori. È certamente auspicabile l'approdo ad un'unica classificazione internazionale; a tale riguardo, un importante passo avanti è stato compiuto con la recente pubblicazione di un *lexicon*, cioè di un glossario condiviso da esperti provenienti da diverse nazioni avente lo scopo di definire con precisione cosa si intenda dire quando in un referto ecografico troviamo termini quali "irregolarità dei margini", "microcalcificazioni", profilo "more tall than wide", etc. Ci attendiamo che la risoluzione di alcune ambiguità terminologiche accresca la riproducibilità inter-osservatore nell'attribuzione di una determinata classe di rischio ecografico

ad un dato nodulo. Una considerazione finale: se l'ecografia resta una procedura operatore-dipendente, l'implementazione delle classificazioni ecografiche nella routine clinica costituirà uno strumento in grado di aumentare in misura significativa l'appropriatezza clinica nel *work-up* diagnostico del nodulo tiroideo, garantendo nel singolo paziente la scelta delle strategie di sorveglianza e di trattamento ottimali.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Haugen BR, Alexander EK, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan; 26(1):1-133
2. Ross D.S. Non palpable thyroid nodules: managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 1938-1940, 2002.
3. Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer. *BMJ* 2016;355:i6312
4. Gharib H, Papini E, et al. AACE/ACE/AME medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocr Pract*. 2016;22: 622-639.
5. Russ G, Bonnema SJ, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017, (5):225-237.
6. Durante C, Hegedüs L, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J* 2023 Aug 14;12(5):e230067
7. Garber JR, Frasoldati A, et al., Editorial: Thyroid nodule evaluation: current, evolving, and emerging tools. *Front Endocrinol* 2023 Sep 5;14:1276323
8. Durante C, Hegedüs L, et al. International Expert Consensus on US Lexicon for Thyroid Nodules. *Radiology*. 2023 Oct;309(1):e23148.1