

Thyroid nodular disease: an emerging problem

E. DE MARTINO, I. PIROLA, E. GANDOSSI, A. DELBARBA, C. CAPPELLI

As a consequence of increasing application of ultrasound technology, the detection of asymptomatic thyroid nodules has generally increased. In fact, ultrasound epidemiological studies report that two third of subjects have at least a thyroid nodule, instead of 4-7% detected by clinicians. These evidences suggest the need of a rational approach to the thyroid nodule "epidemia". The question of whether clinically unapparent thyroid lesions should be assessed by cytology is still unresolved and, moreover, the clinical significance of nonpalpable (diameter <10 mm) thyroid carcinoma is still a matter of discussion. Aim of this work is to delineate a rational approach to thyroid nodules, taking in account literature data, the most recent guidelines and our clinical experience.

Key words: **Thyroid nodule - Thyroid neoplasms - Biopsy, fine-needle.**

Ultrasound imaging of neck diseases can detect clinically nonpalpable thyroid nodules <1 cm in diameter. Recent epidemiologic studies report that, compared with a prevalence of 4-7% of clinically detectable nodules, some two thirds of the population

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
II Divisione di Medicina Interna
ed Endocrinologia
Università degli Studi di Brescia
"Spedali Civili" Brescia, Italia*

aged over 65 years have at least one echographically documented thyroid nodule.¹⁻³ This unexpected epidemic calls for a rethinking of the diagnostic approach to thyroid disease. Do all detected nodules require further study? Is there a cut-off value below which well-differentiated thyroid carcinomas may be considered benign? In an era of increased attention to containing health care costs, there is urgent need for guidelines that define cost-effective strategies for the evaluation and treatment of thyroid nodules.

This article delineates a diagnostic algorithm for thyroid nodular disease in light of published findings, current guidelines⁴⁻⁶ and our clinical experience.

Epidemiology

Thyroid nodular disease is extremely common in clinical practice. Prevalence varies depending on population, geographic area and diagnostic method.^{3,7} Thyroid nodules are more often found in women. In the general population, the prevalence tends

Received on May 23, 2007.

Accepted for publication on November 26, 2007

Address reprint requests to: Dr. C. Cappelli, Department of Medical and Surgical Sciences, Internal Medicine and Endocrinology Unit, University of Brescia. c/o 2^a Medicina Spedali Civili di Brescia, Piazzale Spedali Civili 1, 25100 Brescia, Italia. E-mail: cappelli@med.unibs.it

to increase with age: 0.05-1.8% in children without risk factors; >50% in adults aged over 60 years (80% women and 65% men in the ninth decade of life).⁸⁻¹⁰ Geographic areas with iodine deficiency have a much higher prevalence. Most striking is that 50-70% of clinically nonpalpable nodules are detected at echography.^{1,3-6,13,14} Also in our experience (1991-2004), at least one nodule was echographically demonstrated in 70% of cases in which physical examination revealed no nodules.¹⁵

Despite this epidemic, the malignancy rate is low (approximately 5%)^{3-6,16} and a well-differentiated thyroid carcinoma carries a good prognosis, with a 10-year survival rate of over 90%.¹⁷⁻¹⁹ The risk of malignancy is the same in a solitary nodule or in a setting of multinodular goiter or in a clinically palpable nodule or in incidentaloma.¹¹ Recent observations have indicated that small nodules may just as aggressive as larger ones, with extrathyroid invasion and lymph node involvement, demonstrating that size is not a discriminating criterion for understanding tumor aggressivity or type of neoplasm.²⁰⁻²²

History and physical examination

History taking is an essential tool for identifying factors that may predispose for the development of thyroid cancer:

— familiarity. Epidemiologic studies have shown that the risk of developing a well-differentiated thyroid carcinoma is 4 to 10-fold higher in first-degree relatives of subjects affected with the condition.²³ The risk is also high in patients with rare forms of familial colon polyposis such as Cowden's disease and Gardner's disease.²⁴⁻²⁶ History taking should also investigate for familial medullary thyroid carcinoma or multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2). As these carcinomas are caused by autosomal dominant transmission with high penetrance, 50% of children of a patient with the illness risk developing the disease.²⁷⁻²⁹

— therapeutic or accidental exposure of the neck to ionizing radiation during infancy

or adolescence.³⁰ The increased incidence of thyroid carcinoma following the Chernobyl nuclear accident demonstrates the etiopathologic role radiation exposure plays in the development of thyroid carcinoma.³¹

— age less than 20 and over 60 years. The risk of developing a malignant thyroid nodule is higher in these age groups.^{32,33}

— male sex. Although thyroid nodules are less common in men than in women, the risk of developing a malignant nodule is greater among men.

Possible predictive indicators of malignancy are firm-woody nodule consistency, irregular margins, fixation of the nodule to adjacent structures, rapid growth and concurrent lymphadenopathies.^{4,6,7} Symptoms such as hoarseness, cough, dyspnea and dysphagia should raise suspicion of a fast-growing neck mass.³⁴

Clinical examination, although the keystone of diagnosis in nodular disease, has low specificity and sensitivity. As reported by Hamming,³⁵ we have also observed that over 40% of patients presenting with clinical symptoms suggestive of malignancy were found to have a benign nodule (unpublished data). Numerous studies on low clinical sensitivity have shown that even in expert hands palpable nodules may go undetected. In a recent study, Brander reported that thyroid experts missed one third of nodules >20 mm in diameter.³⁶⁻³⁸

Laboratory investigations

In the initial assessment of patients with thyroid nodules, the only functional laboratory test is thyroid-stimulating hormone (TSH) assay, since it is highly sensitive for detecting even slight alterations due to a hypo- or hyperfunctioning thyroid.³⁹⁻⁴¹ A finding of suppressed TSH concentration suggests the need for thyroid scintigraphy to visualize areas of high (hot nodules) and low (cold nodules) iodine uptake.⁴⁻⁶ Cold nodules should be further investigated by echography combined with cytology.⁶

Antithyroid antibody titering (anti-thy-

roperoxidase and anti-thyroglobulin) is not useful for nodule screening. Titering of anti-thyropoxidase antibodies (TPO Ab) is indicated when TSH levels are elevated in order to establish a diagnosis of chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis), a syndrome that may be associated with nodular goiter.⁴²

Thyroglobulin titering is not recommended in the assessment of thyroid nodules since, because it is a polypeptide produced by the follicular cells of the thyroid, results correlate only when thyroid tissue is present.^{4,6} Essential is thyroglobulin titering combined with anti-thyroglobulin antibody titering as they are markers for recurrence of disease in the follow-up of carcinoma after total thyroidectomy and radioablation therapy.⁵⁻⁷

Until recently, serum calcitonin titering was indicated only for clinical suspicion of familial medullary thyroid carcinoma (MTC) and/or MEN2 (Hegedüs, American Thyroid Association [ATA]). The Consensus Statement of the European Thyroid Association underlined that this test is recommended in all patients with thyroid nodules.⁶ As suggested by Elisei et al.,⁴³ and as confirmed by our experience, serum calcitonin titering permits early detection of otherwise unsuspected MTC, which presents with no specific clinical characteristics and is sometimes difficult to diagnose by aspiration cytology; therefore, routine serum calcitonin titering is recommended.

Diagnostic imaging

Scintigraphy

Until 15 years ago, scintigraphy with ¹³¹iodine and/or technetium-99m was the only method for studying the thyroid and provided information on thyroid size, marker uptake and/or presence of nodules.^{44,45} Today, scintigraphy is primarily used in thyroid function tests and is indicated in patients with thyrotoxicosis (suppressed TSH).⁴ A finding of hot nodules is a sign that they are benign, whereas nodules with low or no uptake have a 5-8% risk of being malignant. Considering

that nodules are cold in approximately 70% of cases, this parameter has an extremely low predictive value for malignancy. Diagnostic specificity is further reduced by the fact that scintigraphy is unable to detect small nodules (≤ 1 cm).⁴⁶⁻⁴⁸

Echography

Echography is the mainstay of diagnostic imaging after physical examination.⁴⁶ Modern ecographs, thanks to high-frequency (10-14 MHz) linear transducers, produce images of the thyroid gland and nodules, regardless of size, with a diagnostic accuracy clearly superior to that of computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). At low frequencies (4-7 MHz), morphologic assessment can be combined with echo color Doppler ultrasound to study vascular patterns.^{1, 37,49} Echo-guided aspiration cytology of targeted nodules is the gold standard (high sensitivity and specificity) for distinguishing benign from malignant nodules. Echography also permits the measurement of nodule size, nature (solid or cystic), margins, calcifications and vascular patterns. It also detects locoregional lymphadenopathies and infiltration of adjacent structures.^{4,15,46}

In gray-scale ultrasonography, solid nodules may be classified as isoechogenic, hypoechogenic or hyperechogenic with respect to the surrounding parenchyma. Echoless nodules are referred to as anechogenic and are, by definition, cystic and benign.

Recent search has investigated ways to determine ultrasonic features predictive of malignancy in order to reduce the number of nodules undergoing cytology, and thus contain the epidemic of nodular disease. Our early observation of nonpalpable nodules,⁴⁹ later confirmed by Papini *et al.*,⁵⁰ suggested as potential predictors of malignancy hypoechogenicity associated with the presence of microcalcification or irregular margins or intranodular vascular patterns. In a recent study on a large case series of nodular disease, we demonstrated that rounded shape (anteroposterior to transverse diameter ratio [A:T ≥ 1]), associated with at least one of the

known echographic parameters, is the best predictor for malignancy.⁵¹ But can these parameters also be applied to palpable nodules? Initial evidence has shown that they are predictive of malignancy even in nodules ≥ 1 cm. We recently showed that A:T ≥ 1 associated with at least two known echographic features can limit aspiration cytology to less than two thirds of nodules, missing only 1 cancer in 100.¹⁵

Other imaging techniques

In large nodules or in a setting of multinodular goiter, chest radiography of the trachea is indicated to visualize tracheal deviation or narrowing. CT and MRI are not routine procedures in the diagnostic approach to thyroid nodules since they do not provide any additional diagnostic information. Their use is restricted to preoperative study of voluminous goiter extending into the mediastinal space.^{6,7}

Radionuclide study with 18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (18F-FDG-PET) may aid in distinguishing between benign and malignant nodules. However, the high cost and scarce availability of this technique limit its use. Moreover, it does not obviate the need for fine-needle aspiration cytology (FNAC) of suspicious nodules.⁵²

Fine-needle aspiration cytology

Fine-needle aspiration cytology (FNAC) is the only method that can reliably distinguish between benign and malignant nodules. Besides being economic and simple to perform, it is also painless. FNAC has been shown to cut by half the number of unnecessary thyroidectomies, increase the histologic diagnosis of cancer from 15 to 50% of cases,^{50,53} and to reduce medical costs by 25%.¹⁴ In FNAC procedures, 70-80% of nodules test benign, malignant in 5%, suspicious of malignancy in 10%, and are non diagnostic (undetermined) in 10-20%.⁵⁴⁻⁵⁷ These last cases are due to insufficient cellular material sampled and/or blood stained samples

and/or abundant colloid. We have recently shown that in evaluating solid nodules the use of an aspiration handpiece with a needle-mandrel significantly increases the number of diagnostic samples, thus reducing costs.⁵⁸

Decision making

Recent guidelines have attempted to delineate a rational diagnostic algorithm for treating thyroid nodular disease.^{4-6,16} The recent European Consensus Statement recommends FNAC of nodules >10 mm in diameter; in smaller nodules, FNAC should be performed only when echographic features are suggestive of malignancy, i.e., documented hypoechogenicity and microcalcifications.⁶ The indications for postoperative radioablation therapy of T1 carcinomas >1 cm in diameter and staged T2N0M0, according to the tumor-node-metastasis (TNM) staging system, are less clear cut owing to a lack of consensus on its real benefit: "Benefits are controversial and there are still uncertainties as to whether it should be administered to all patients or only to selected patients."⁶

In our view, a discrepancy exists between the diagnostic approach to thyroid nodular disease and postoperative treatment of malignancies. If FNAC is essential in nodules >10 mm and only in smaller nodules with a major risk of malignancy, why, then, is radioablation treatment advocated only for T3 and T4N0M0 tumors? Should microcarcinomas and lesions >10 mm not be considered indolent tumors as well?

Numerous studies have emphasized that tumors <1 cm in diameter are associated with lymph node metastasis and/or extracapsular invasion, demonstrating that they are just as aggressive as those >1 cm.^{19,22,59-61} We believe that lesion size alone should not be the discriminating criterion for selecting nodules for FNAC or for later radioablation therapy.

In order to obtain a highly specific and sensitive echographic parameter predictive of malignancy, we recently demonstrated in a large number of thyroid nodules that, regardless of size, FNAC of nodules with an

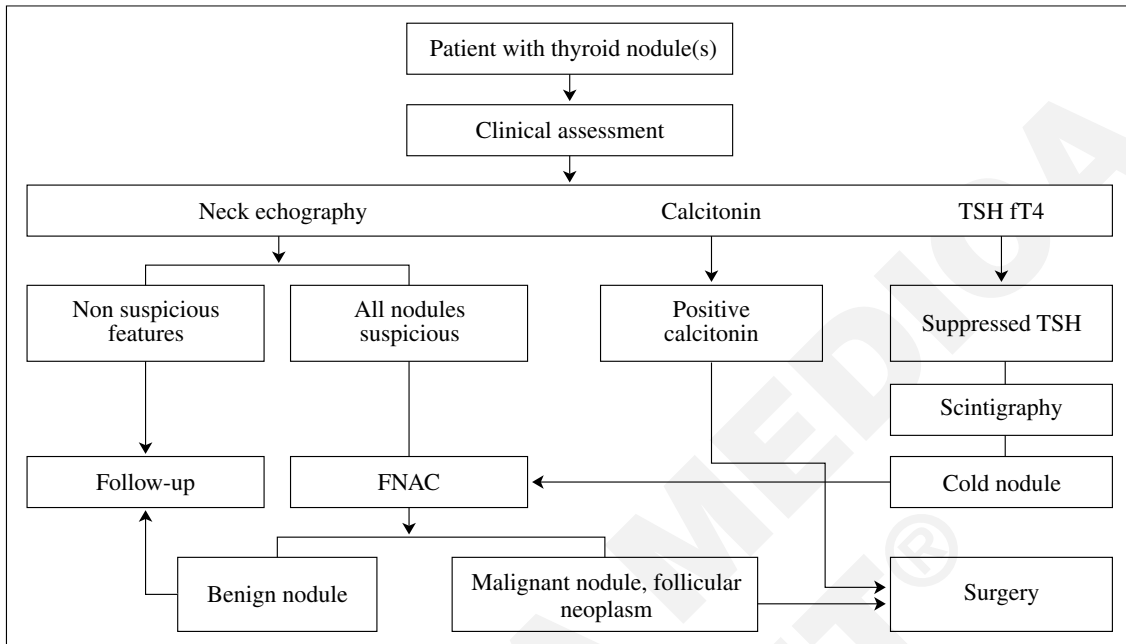


Figure 1.—Diagnostic algorithm for thyroid nodular disease.

A: T ratio ≥ 1 and displaying at least two of the other ultrasonic features suggestive of malignancy (hypoechoogenicity, irregular margins, microcalcifications, intranodular vascular pattern) was necessary in only 72% of cases, missing only 0.9% of carcinomas.¹⁵ Had we applied the guidelines criterion,⁶ we would have performed FNAC on 74% of nodules and missed 10.6% of tumors.

Of note is that no guideline or consensus statement mentions an indication for treatment of thyroid nodules in a setting of Basedow's disease. Despite the wealth of clinical and experimental evidence of a greater frequency and aggressivity of differentiated thyroid carcinoma in this patient group, this situation has not been contemplated.⁶²⁻⁷⁰ We recently found that not only do neoplasms diagnosed in Basedow's disease have a more aggressive behavior,⁷¹ but also that the nodules detected in this context fall outside the rule of echographic predictability of tumor behaviour.⁴⁶ We therefore recommend FNAC of thyroid nodules detected in Basedow's disease, regardless of nodule size and echographic features. Figure 1 illustrates our algorithm for the diagnosis of thyroid nodules.

Conclusion

Given the aggressive behavior of tumors < 1 cm, we believe that application of the ultrasonic criterion of an A: T ratio ≥ 1 , combined with at least two other echographic features suggestive of malignancy permit the diagnosis of a greater number of thyroid tumors, while reducing the number of diagnostic procedures and so reducing medical costs. In agreement with a minority of Consensus members, we hold that, because microcarcinomas and macrocarcinomas are similarly aggressive, radioablation of remnant thyroid tissue should be performed in all cases of thyroidectomy, regardless of tumor size.

References

1. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
2. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154:1838-40.
3. Hegedus L. The Thyroid Nodule. *N Eng J Med* 2004;351:1764-71.
4. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American

- Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi. Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12:63-102.
5. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
 6. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W and European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
 7. Sakorafas GH, Peros G, Farley DR. Thyroid nodules: does the suspicion for malignancy really justify the increased thyroidectomy rates? *Surg Oncol* 2006;15:43-55.
 8. Feld S. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 1996;2:78-84.
 9. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR Jr, Rall JE, Tyler FH. Thyroid nodularity in children. *JAMA* 1975;233:1069-72.
 10. Trowbridge FL, Matovinovic J, McLaren GD, Nichaman MZ. Iodine and goiter in children. *Pediatrics* 1975;56:82-90.
 11. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C *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.
 12. Bakiri F, Djemili F, Mokrane LA, Djidel FK. The relative roles of endemic goiter and socioeconomic development status in the prognosis of thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;82:1146-53.
 13. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005;142:926-31.
 14. Mazzaferri EL. Management of solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
 15. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Cumetti D *et al.* Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006;155:27-31.
 16. Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000;24:934-41.
 17. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG *et al.* Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
 18. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
 19. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S *et al.* Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999;86:842-9.
 20. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 1999;353:637-9.
 21. Wang C, Crapo L. The epidemiology of thyroid disease and the implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218.
 22. Cappelli C, Castellano M, Braga M, Gandossi E, Pirola I, De Martino E *et al.* Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) vs microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. *J Surg Oncol* 2007;95:555-60.
 23. Malchoff CD, Malchoff DM. The genetics of hereditary non-medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2455-9.
 24. Bell B, Mazzaferri EL. Familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of literature. *Dig Dis Sc* 1993;38:185-90.
 25. Harach HR, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994;25:549-61.
 26. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37:828-30.
 27. Hofstra RM, Landvaster RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y *et al.* A mutation in the ret proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994;367:375-6.
 28. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JBJ, Gardener E *et al.* Specific mutations of the ret proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet* 1994;6:70-4.
 29. Santoro M, Carlomagno F, Romano A, Botaro DP, Dathan A, Grieco M *et al.* Activation of ret as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2A and MEN2B. *Science* 1995;267:381-3.
 30. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socié G, Travis LB *et al.* Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997;336:897-995.
 31. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik E, Molinaro E, Agate L, Romei C *et al.* Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: Comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;81:3563-9.
 32. Belfiore A, Giuffrida D, Larosa 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.
 33. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:663-71.
 34. Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid Tumors*. 2nd edition. Paris: Editions Nucleon; 2003.
 35. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay Claasen H, Hermans J *et al.* The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990;150:113-6.
 36. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:339-60.
 37. Brander A, Viikinkoski P, Tuuha J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical *versus* ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound* 1992;20:37-42.
 38. Christensen SB, Tibblin S. The reliability of the clinical examination of the thyroid gland. A prospective study of 100 consecutive patients surgically treated for hyperparathyroidism. *Ann Chir Gynaecol* 1985;74:15115-4.
 39. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(Suppl 2):S425-S438.
 40. 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.
 41. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996;42:140-5.
 42. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24:102-132.
 43. 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.
44. Dworkin HJ, Meier DA, Kaplan M. Advances in the management of patients with thyroid disease. *Semin Nucl Med* 1995;25:205-20.
 45. Baskin HJ. Thyroid scans are they necessary? *Endocr Pract* 1995;1:365-7.
 46. 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.
 47. Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:291-313.
 48. Cappelli C, Pirola I, De Martino E, Agosti B, Delbarba A, Castellano M *et al*. The role of imaging in Graves' disease: A cost-effectiveness analysis. *Eur J Radiol* 2007; Apr 23. [Epub ahead of print].
 49. Cappelli C, Braga M, Agosti B, Cerudelli B, Giubbini R, Salvi A *et al*. Management of thyroid nodules with ultrasonographic hypo-echoic pattern and size less than one centimetre. [Abstract]. *J Endocrinol Investigation* 2001;24:98.
 50. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccagna S, Nardi F *et al*. Risk of malignancy in non-palpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
 51. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Gandossi E *et al*. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:689-93.
 52. Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG *et al*. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4100-4.
 53. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KV, Weigel RJ. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998;8:283-9.
 54. 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.
 55. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES *et al*. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4924-7.
 56. Chow LS, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA. Nondiagnostic thyroid fine needle aspiration cytology: management dilemmas. *Thyroid* 2001;11:1147-51.
 57. Mc Henry CR, Walfish PG, Rosen JB. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg* 1993;59: 415-9.
 58. Cappelli C, Tironi A, Mattanza C, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E *et al*. Cost-effectiveness of fine-needle-aspiration cytology of thyroid nodules with intranodular vascular pattern using two different needle types. *Endocr Pathol* 2005;16:349-54.
 59. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 1999;353:637-9.
 60. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic *versus* asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J* 1999;46:209-16.
 61. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E *et al*. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007;100:29-35.
 62. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonner M, De Calant L, Ronceray J, Visset J *et al*. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2000;87:1111-3.
 63. Belfiore A, Russo D, Vigneti R., Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2001;55:711-8.
 64. Ruggieri M, Scocchera F, Genderini M, Mascaro A, Luongo B, Paolini A. Hyperthyroidism and concurrent thyroid carcinoma. *Eu Rev Med Pharmacol Sci* 1999;3:265-8.
 65. Zanella E, Rulli F, Sianesi M, Sciacchitano S, Danese D, Pontecorvi A *et al*. Hyperthyroidism with concurrent thyroid cancer. *Ann. Ital Chir* 2001;3:293-7.
 66. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, Runello F, Filetti S, Fiumara A *et al*. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:830-5.
 67. Pellegri G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneti R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2805-9.
 68. Stocker DJ, Foster SS, Solomon BL, Shriver CD, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid* 2002;12:305-11.
 69. Ozaki O, Ito K, Mimura T, Sugino K, Kitamura Y, Iwabuchi H *et al*. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg* 1990;18:518-21.
 70. Vaiana R, Cappelli C, Perini P, Pinelli D, Camoni G, Farfuglia R *et al*. Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer. *Tumori* 1999;85:247-52.
 71. Cappelli C, Braga M, De Martino E, Castellano M, Gandossi E, Agosti B *et al*. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: experience at an endocrine center in Italy. *Surg Today* 2006;36:125-30.

La patologia nodulare tiroidea: una problematica emergente

L'affermarsi dell'ultrasonografia nello studio delle patologie del collo ha reso evidenti noduli tiroidei clinicamente non palpabili, con diametro solitamente inferiore al centimetro. Dai più recenti studi epidemiologici emerge infatti come circa i 2/3 della

popolazione con età maggiore di 65 anni abbia almeno un nodulo tiroideo ecograficamente visibile rispetto a una prevalenza del 4-7% di lesioni clinicamente apprezzabili.¹⁻³

Questa inaspettata "epidemia" determina la neces-

sità di definire un approccio razionale a questa patologia. È necessario studiare tutti i noduli tiroidei che vengono diagnosticati? Esiste un valore "cut-off" di diametro al di sotto del quale eventuali carcinomi tiroidei ben differenziati possono essere considerati innocui?

In un momento in cui la spesa sanitaria è tema attuale in molti paesi, si rende necessario concordare linee guida che tengano in considerazione il rapporto costo/beneficio.

Scopo di questo lavoro è quello di definire un iter diagnostico razionale del nodulo tiroideo, tenendo in considerazione i dati di letteratura, le linee guida esistenti⁴⁻⁶ e la nostra esperienza clinica.

Epidemiologia

La patologia nodulare tiroidea è estremamente frequente nella pratica clinica. La prevalenza varia a seconda della popolazione esaminata, dell'area geografica considerata e della metodica utilizzata per la diagnosi.^{3, 7} I noduli tiroidei sono più comuni nelle donne, e la prevalenza tende a crescere con l'avanzare dell'età: da 0,05-1,8% nei bambini senza fattori di rischio, a più del 50% nei soggetti al di sopra dei 60 anni (80% delle donne e 65% degli uomini nella nona decade di vita);⁸⁻¹⁰ inoltre la loro frequenza è nettamente superiore nelle regioni a carenza iodica.^{11, 12} La prevalenza della patologia nodulare tiroidea aumenta drammaticamente sino al 50-70%^{1, 3-6, 13-14} se consideriamo le lesioni clinicamente non palpabili messe in evidenza dall'ecografia del collo. In accordo con questi dati, anche nella nostra esperienza ecografica (1991-2004) nel 70% dei soggetti in cui l'esame obiettivo non aveva evidenziato lesioni nodulari, si è osservato almeno un nodulo.¹⁵

A fronte di questa "epidemia" di noduli il tasso di malignità fortunatamente rimane basso, circa del 5%,^{3-6, 16} e la prognosi del carcinoma tiroideo differenziato è considerata favorevole con una sopravvivenza a dieci anni superiore al 90%.¹⁷⁻¹⁹

Il rischio di malignità è il medesimo sia che la lesione sia singola o nell'ambito di un gozzo multinodulare, sia che si tratti di un nodulo clinicamente palpabile o di un "incidentaloma".¹¹ Recenti osservazioni hanno evidenziato come lesioni piccole possano avere un comportamento aggressivo, in termini di invasione extratiroidea e interessamento linfonodale, pari alle lesioni di diametro maggiore, dimostrando quindi come la dimensione non sia un valido criterio discriminante l'aggressività e tanto meno la natura neoplastica.²⁰⁻²²

Anamnesi ed esame obiettivo

L'anamnesi ha tuttora un ruolo fondamentale nell'individuare fattori predisponenti lo sviluppo del cancro tiroideo:

— la familiarità: da studi epidemiologici emerge infatti come il rischio di sviluppare un carcinoma tiroideo ben differenziato sia 4-10 volte maggiore nei parenti di primo grado di soggetti affetti.²³ Tale rischio risulta aumentato anche in pazienti affetti da rare forme di poliposi familiare del colon quali la malattia di Cowden e la sindrome di Gardner.²⁴⁻²⁶ Vanno inoltre identificate le rare forme ereditarie di carcinoma midollare della tiroide isolate (*familiar medullary thyroid carcinoma*) o nell'ambito della sindrome da neoplasie endocrine multiple (MEN) di tipo 2. Questi carcinomi geneticamente determinati si trasmettono infatti con carattere autosomico dominante a elevata penetranza, per cui il 50% dei figli di un soggetto affetto rischia di sviluppare la malattia.²⁷⁻²⁹

— l'esposizione della regione cervicale a radiazioni ionizzanti nell'infanzia o nell'adolescenza, a scopo terapeutico o accidentale.³⁰ L'incremento dell'incidenza di carcinomi tiroidei dopo il disastro nucleare di Chernobyl ha infatti dimostrato il ruolo eziopatogenetico delle radiazioni nello sviluppo del carcinoma tiroideo.³¹

— l'età inferiore a 20 e superiore a 60 anni: in queste fasce vi è infatti maggior rischio che un nodulo tiroideo sia maligno.^{32, 33}

— il sesso maschile: sebbene i noduli siano più rari nell'uomo rispetto alla donna, il rischio di malignità è maggiore nei maschi.^{32, 33}

Reperti obiettivi possibili predittori di malignità sono la consistenza duro-ligneale del nodulo, i margini irregolari, la fissità rispetto ai tessuti extratiroidei, il rapido aumento di dimensione e la presenza di linfadenopatie associate.^{4, 6, 7}

Sintomi quali il cambiamento del timbro della voce, la tosse stizzosa, la dispnea e la disfagia possono sottendere il rapido accrescimento di una massa nel collo.³⁴

L'esame clinico, pur rimanendo il primo strumento nell'approccio alla patologia nodulare, presenta tuttavia una bassa specificità e sensibilità. Come osservato da Hamming J.,³⁵ anche nella nostra esperienza oltre il 40% dei pazienti che presentavano caratteristiche cliniche suggestive di malignità, in realtà è risultato affetto da patologia benigna (dato non pubblicato).

La scarsa sensibilità clinica è stata oggetto di numerosi studi che hanno evidenziato come, anche in mani esperte, possano venir misconosciuti noduli "palpabili": recentemente Brander ha dimostrato come un terzo dei noduli di diametro maggiore di 20 mm non venga rilevato da specialisti della tiroide.³⁶⁻³⁸

Indagini di laboratorio

Nella valutazione iniziale del paziente con nodulo tiroideo il dosaggio dell'ormone tireostimolante (TSH) è il solo esame di laboratorio di funzione da effettuare, in quanto test altamente sensibile nell'in-

dividuare anche lievi alterazioni sia in termini di ipofunzione che di iperfunzione tiroidea.³⁹⁻⁴¹ Il riscontro di TSH soppresso suggerisce la necessità di effettuare un'indagine scintigrafica per evidenziare aree iodocaptanti (calde) ed eventualmente aree ipocaptanti (fredde).^{4,6} I noduli "freddi" dovranno poi essere sottoposti a esame ecografico con approfondimento citologico.⁶

Il dosaggio degli anticorpi anti-tiroide (anti-tireoperossidasi e anti-tireoglobulina) non è utile nello screening del nodulo di per sé; la titolazione degli anticorpi anti-tireoperossidasi (TPOAb) è tuttavia indicata se i valori di TSH sono elevati per porre diagnosi di tiroidite cronica autoimmune (tiroidite di Hashimoto), quadro che può associarsi al gozzo nodulare.⁴²

Il dosaggio della tireoglobulina non è raccomandato nella valutazione del nodulo tiroideo in quanto, essendo un polipeptide prodotto dalle cellule follicolari della tiroide, correla solo con la presenza di tessuto tiroideo.⁴⁻⁶ Il suo dosaggio, associato agli anticorpi anti-tireoglobulina, diviene invece di fondamentale importanza nel follow-up del carcinoma dopo tiroidectomia totale e terapia radioablativa come marker di recidiva di malattia.⁵⁻⁷

Se fino a qualche tempo fa il dosaggio della calcitonina era indicato solo nel sospetto clinico di familiarità per carcinoma midollare tiroideo (CMT) e/o MEN2^{3, 5}, la recente *Consensus statement* dell'European Thyroid Association sottolinea come esso sia doveroso di fronte a ogni paziente con nodulo tiroideo.⁶ Come già suggerito dalla Elisei R. *et al.*⁴³, anche nella nostra esperienza il dosaggio della calcitonina ha permesso di individuare in fase precoce carcinomi midollari altrimenti non sospettati. Il CMT, infatti, non presenta caratteristiche cliniche peculiari e non è sempre facile da diagnosticare con l'esame citologico. È pertanto indispensabile che la calcitonina venga dosata di routine.

Indagini strumentali

Scintigrafia

Fino a una quindicina di anni fa la scintigrafia tiroidea con iodio 131 e/o tecnezio 99 rappresentava l'unico strumento per lo studio della tiroide. Quest'esame permetteva di avere informazioni sulle dimensioni della ghiandola, sulla captazione della stessa e/o sull'eventuale presenza di formazioni nodulari.^{44, 45}

L'indagine scintigrafica è ad oggi utilizzata soprattutto nello studio funzionale della tiroide ed è indicata in tutti i pazienti con tireotossicosi (TSH soppresso).⁴

Il riscontro di noduli "caldi" è quasi sempre segno di benignità, mentre i noduli ipocaptanti o non captanti presentano un rischio di malignità del 5-8%. Tenuto conto che nel 70% dei casi circa i noduli sono "freddi", questo parametro di per sé ha un valore predittivo di malignità estremamente basso. La specificità

diagnostica si riduce ulteriormente se si considera che la scintigrafia non è in grado di individuare lesioni nodulari di piccole dimensioni (≤ 1 cm).⁴⁶⁻⁴⁸

Ecografia

L'ecografia rappresenta ad oggi un esame cardine, inscindibile dall'esame obiettivo.⁴⁵ Gli ecografi più moderni, grazie a trasduttori lineari ad alta frequenza (10-14 MHz), permettono di ottenere un'immagine della ghiandola e di tutte le formazioni nodulari in essa presenti, indipendentemente dal loro diametro, con un'accuratezza diagnostica nettamente superiore a quella della tomografia computerizzata (TC) e della risonanza magnetica nucleare (RMN). Utilizzando le basse frequenze (4,7 MHz) è possibile aggiungere allo studio morfologico lo studio della vascolarizzazione mediante color-Doppler.^{1, 37, 49}

Sotto guida ecografica è inoltre possibile effettuare l'esame citoaspirativo mirato delle lesioni sospette, esame che ad oggi rimane la metodica *gold standard* in termini di sensibilità e specificità nel distinguere i noduli benigni da quelli maligni.

L'ecografia permette di valutare le dimensioni, la natura (solida o cistica), i margini, la presenza di calcificazioni e la vascolarizzazione di ogni nodulo. Infine, permette di individuare la presenza di linfonodopatie locoregionali e l'infiltrazione di strutture vicine.^{4, 15, 48}

I noduli tiroidei solidi vengono distinti in isoecogeni, ipoecogeni, iperecogeni rispetto al parenchima circostante, sulla base della scala del grigio; le lesioni totalmente ecoprive si definiscono anecogene e sono per definizione di natura cistica e sempre benigne.

Negli ultimi anni il tentativo dei ricercatori è stato quello di evidenziare eventuali caratteristiche ultrasonografiche predittive di malignità con l'intento di limitare, nell'ambito dell'"epidemia" nodulare, il numero di lesioni da sottoporre a esame citologico.

Una nostra prima osservazione in noduli non palpabili⁴⁹ successivamente confermata da Papini *et al.*,⁵⁰ ha evidenziato come possibili predittori di malignità l'ipoecogenicità associata alla presenza di microcalcificazioni o di margini irregolari o di una vascolarizzazione intranodale. Recentemente abbiamo inoltre confermato, in un'ampia casistica di noduli, come la forma "tondeggiante" del nodulo (rapporto tra diametro anteroposteriore e trasverso $[A/T \geq 1]$), associata ad almeno uno dei parametri ecografici conosciuti, risulti attualmente il migliore predittore di malignità.⁵¹

Possono questi parametri ecografici essere presi in considerazione anche per lesioni palpabili?

Una prima evidenza dimostrerebbe come questi risultino predittori di malignità anche nei noduli sovracentimetrici; recentemente, infatti, abbiamo dimostrato come $A/T \geq 1$ associato ad almeno due caratteristiche ecografiche note limiti gli esami aspirativi a meno dei 2/3 delle lesioni, "perdendo" solamente un cancro ogni 100.¹⁵

Altre tecniche di imaging

In presenza di noduli di grandi dimensioni o di un gozzo multinodulare è indicato eseguire anche una radiografia della trachea per visualizzarne una eventuale deviazione o restringimento di calibro.

La TC e la RMN non sono routinarie nell'approccio diagnostico al nodulo tiroideo, non fornendo alcun elemento diagnostico aggiuntivo; il loro utilizzo è legato a un eventuale studio pre-operatorio di gozzi voluminosi che si estendono a livello mediastinico.^{6, 7}

Lo studio radiometabolico dei noduli tiroidei con fluorodesossiglucosio mediante tomografia a emissione di positroni potrebbe aiutare nella distinzione tra lesioni benigne e maligne; tuttavia i costi elevati e la difficile disponibilità non ne rendono fattibile l'utilizzo, tanto più che non ci si potrebbe comunque esimere dal procedere alla citoaspirazione (*fine needle aspiration cytology*, FNAC) dei noduli sospetti.⁵²

La citoaspirazione nodulare tiroidea

L'esame citologico rimane ancora oggi l'unico strumento in grado di discernere tra una lesione benigna o maligna. Tale metodica è poco costosa, semplice da eseguirsi e indolore. La FNAC si è dimostrata la tecnica in grado di dimezzare gli interventi di tiroidectomia inutili, incrementando la diagnosi istologica di cancro dal 15% al 50% dei casi^{50, 53} e riducendo i costi del 25%.¹⁴ Nel 70-80% delle FNAC i noduli risultano benigni, nel 5% maligni, nel 10% sospetti per malignità e nel 10-20% non diagnostici.⁵⁴⁻⁵⁷ Questi ultimi sono dovuti alla scarsità di materiale cellulato e/o a contaminazione ematica e/o a presenza di abbondante colloide.

Recentemente abbiamo dimostrato come l'utilizzo di aghi con mandrino nei noduli solidi aumenti significativamente il numero di campioni diagnostici con un'evidente riduzione dei costi.⁵⁸

Decision making

Negli ultimi anni diverse linee guida sono state stilate nel tentativo di delineare un iter diagnostico razionale nel trattamento della patologia nodulare tiroidea.^{4-6, 17}

La recente *European Consensus Statement* suggerisce di sottoporre a FNAC tutti i noduli con diametro superiore a 10 mm, mentre per lesioni di diametro uguale o inferiore l'esame citoaspirativo deve essere eseguito solo se presenti caratteristiche ecografiche suggestive di malignità, ovvero l'ipoecogenicità e la presenza di microcalcificazioni.⁶ Non univoche sono invece le indicazioni al trattamento radioablativo postchirurgico dei carcinomi T1 con diametro >1 cm e T2N0M0, dal momento che non è stato rag-

giunto un consenso sul suo reale beneficio: "*benefits are controversial and there are still uncertainties as to whether it should be administered to all patients or only to selected patients*".⁶

A nostro parere ciò che emerge è una discrepanza tra l'approccio diagnostico al nodulo tiroideo e il trattamento postchirurgico delle lesioni maligne.

Se è doveroso indagare mediante FNAC tutte le lesioni di diametro superiore a 10 mm, mentre tra i noduli più piccoli vanno studiati solo quelli a maggior rischio di malignità, perché il trattamento radiometabolico è riconosciuto all'unanimità d'obbligo solo per i tumori T3 e T4N0M0? Forse non solo i microcarcinomi ma anche lesioni più grandi di 10 mm debbono essere considerate "indolenti"?

In realtà esistono numerosi studi che sottolineano come i tumori inferiori al centimetro di diametro si associno alla presenza di metastasi linfonodali e/o a estensione extracapsulare, dimostrando quindi una aggressività pari ai tumori sovracentimetrici.^{19, 22, 59-61}

La dimensione della lesione, a nostro avviso, non dovrebbe quindi essere considerata elemento discriminativo per selezionare i noduli da sottoporre a indagini citoaspirative, così come per porre indicazione alla successiva terapia radiometabolica.

Nel tentativo di ottenere un parametro ecografico predittore di malignità il più specifico e sensibile possibile, abbiamo recentemente dimostrato, su un elevato numero di noduli tiroidei, che, indipendentemente dalle dimensioni, sottoponendo a FNAC tutti quei noduli con A/T ≥ 1 e con almeno due delle altre caratteristiche ecografiche suggestive di malignità (ipoecogenicità, margini irregolari, presenza di microcalcificazioni, vascolarizzazione intralesionale) si è in grado di limitare il numero di soggetti da sottoporre a FNAC (72%) "perdendo" solo lo 0,9% dei carcinomi.¹⁵ Applicando invece il criterio suggerito dalle linee guida⁶ avremmo sottoposto il 74% dei noduli ad agoaspirato perdendo il 10,6% dei tumori.

Ancor più importante, a nostro avviso, è sottolineare come in nessuna "linea guida" o *Consensus Statement* vi sia un'indicazione in merito al trattamento del nodulo tiroideo riscontrato nell'ambito del Morbo di Basedow. Pur a fronte di numerose evidenze sperimentali e cliniche di una maggior frequenza e aggressività del carcinoma differenziato della tiroide in questi pazienti, sembra che questo contesto non venga affatto contemplato.⁶²⁻⁷⁰ Recentemente abbiamo confermato non solo come le neoplasie diagnosticate all'interno del Morbo di Basedow abbiano un comportamento più aggressivo,⁷¹ ma soprattutto abbiamo dimostrato come i noduli evidenziati in questo contesto sfuggano a qualsiasi "regola" ecografica di predittività in senso neoplastico.⁴⁸ A tale proposito suggeriamo l'esame citoaspirativo di ogni nodulo tiroideo diagnosticato nell'ambito del Morbo di Basedow, indipendentemente dal suo diametro e dalle sue caratteristiche ecografiche.

La figura 1 riassume la nostra proposta di approccio al nodulo tiroideo.

Conclusioni

Sulla base dell'andamento aggressivo evidenziato anche dai tumori infracentimetrici, riteniamo quindi che l'applicazione del criterio ultrasonografico A/T ≥ 1 associato ad almeno due delle altre caratteristiche ecografiche suggestive di malignità permetta di diagnosticare il maggior numero di tumori tiroidei, limitando il numero di procedure da effettuare, con una conseguente riduzione dei costi. Inoltre, in accordo con pochi membri della *Consensus*, riteniamo che sia opportuno sottoporre a radioablazione del residuo tutti i pazienti tiroidectomizzati, indipendentemente dalle dimensioni tumorali, tenuto conto della pari aggressività del microcarcinoma *vs* il macrocarcinoma.

Riassunto

L'affermarsi dell'ultrasonografia nello studio delle patologie del collo ha reso evidenti noduli tiroidei clinicamente non palpabili, con diametro solitamente

inferiore al centimetro. Dai più recenti studi epidemiologici emerge infatti come circa i 2/3 della popolazione con età maggiore di 65 anni abbia almeno un nodulo tiroideo ecograficamente visibile rispetto a una prevalenza del 4-7% di lesioni clinicamente apprezzabili. Di fronte a questa vera e propria "epidemia nodulare" emerge la necessità di definire un approccio razionale alla patologia. È necessario sottoporre a ulteriori indagini tutti i noduli tiroidei che vengono diagnosticati ecograficamente? Esiste un valore "cut-off" di diametro al di sotto del quale eventuali carcinomi tiroidei ben differenziati possono essere considerati innocui?

Sono tematiche a tutt'oggi oggetto di dibattito, soprattutto in relazione all'ancora discusso significato clinico dei microcarcinomi (neoplasie di diametro <10 mm).

Scopo di questo lavoro è quello di definire un iter diagnostico razionale del nodulo tiroideo, tenendo in considerazione i dati di letteratura, le linee guida esistenti e la nostra esperienza clinica.

Parole chiave: Tiroide, noduli - Tiroide, neoplasie - Citoaspirazione.