



Dati evidence-based sulla affidabilità dei sistemi ecografici per la stratificazione del rischio di malignità del nodulo tiroideo (TIRADS)

Pierpaolo Trimboli^{1,2} · Lorenzo Scappaticcio³ · Marco Castellana⁴

Accettato: 26 novembre 2020 / Pubblicato online: 19 maggio 2021
© The Author(s) 2021

Sommario L'esame strumentale più comunemente utilizzato per valutare il rischio di malignità del nodulo tiroideo è l'ecografia. Con questo esame è possibile individuare posizione, dimensioni e caratteristiche del nodulo. Dal momento che l'uso dei singoli aspetti ecografici di sospetto ha dimostrato una bassa riproducibilità nell'indicazione all'agoaspirato, nel corso degli ultimi anni sono stati sviluppati diversi sistemi per la stratificazione del rischio ecografico di malignità (*Thyroid Image And Reporting Data Systems*, TIRADS). Nella presente rassegna vengono riportati e discussi alcuni recenti studi relativi all'affidabilità dei sistemi ecografici.

Parole chiave TIRADS · Nodulo tiroideo · Affidabilità

Introduzione

I noduli della tiroide sono una condizione molto comune in tutte le fasce di età. Mentre l'esame obiettivo del collo per-

Proposta da Rosaria Maddalena Ruggeri.

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su
<https://doi.org/10.1007/s40619-021-00867-8>.

✉ P. Trimboli
pierpaolo.trimboli@eoc.ch

- ¹ Servizio di Endocrinologia, Ospedale Regionale di Lugano–sede Italiano, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Svizzera
- ² Facoltà di Scienze Biomediche, Università della Svizzera Italiana (USI), Lugano, Svizzera
- ³ Unità di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università della Campania “L. Vanvitelli”, Napoli, Italia
- ⁴ Istituto Nazionale di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico “Saverio de Bellis”, Castellana Grotte, Bari, Italia

mette di indentificare una lesione tiroidea nel 5% della popolazione generale, la prevalenza dei noduli tiroidei aumenta fino al 70% con l'utilizzo dell'ecografia. La gestione dei noduli della tiroide dipende dal rischio di malignità e dalla presenza di sintomi. Il primo obiettivo, dopo aver identificato la presenza di uno o più noduli tiroidei, è identificare i noduli a maggior rischio, in cui indicare procedure diagnostiche successive. Nel paziente in cui il rischio di malignità è stato escluso, la gestione segue un percorso differente. I noduli benigni e che non causano sintomi in genere non richiedono un trattamento specifico e vengono seguiti nel tempo con la valutazione clinica e l'ecografia della tiroide. Al contrario, in quei pazienti che riferiscono sintomatologia compressiva o problematiche estetiche chiaramente attribuibili ai noduli può essere considerato un trattamento specifico [1, 2].

Relativamente alla valutazione del rischio di malignità, insieme all'anamnesi e all'esame obiettivo, un ruolo fondamentale è ricoperto dall'ecografia della tiroide. Singoli aspetti ecografici, come l'ipoecogenicità, l'aspetto *taller-than-wide* in sezioni orizzontali, i margini irregolari, le microcalcificazioni e l'estensione extratiroidea, sono stati dimostrati importanti predittori di malignità [3]. Tuttavia, l'utilizzo di ciascun aspetto come parametro diagnostico isolato per definire la malignità del nodulo si associa a un'elevata variabilità intra e inter-operatore [4].

Al fine di superare questo limite, nel tempo sono stati sviluppati diversi sistemi per la stratificazione del rischio ecografico di malignità del nodulo tiroideo (*Thyroid Image And Reporting Data Systems*, TIRADS) con l'obiettivo di: 1) definire un lessico comune per la descrizione del nodulo; 2) definire gli aspetti ecografici di alto rischio di malignità; 3) classificare il nodulo in una specifica categoria di rischio; 4) identificare i noduli in cui raccomandare l'agoaspirato, anche in base alle sue dimensioni. Alcuni TIRADS prevedono

Tabella 1 Caratteristiche principali dei TIRADS

TIRADS	Categoria	Prevalenza attesa di malignità	Diametro massimo del nodulo oltre cui è raccomandato l'agoaspirato
AACE/ACE/AME	Low	1	20 mm e di dimensioni in aumento o associato con fattori di rischio anamnestici o prima di chirurgia o trattamento mininvasivo
	Intermediate	5–15	20 mm
	High	50–90	10 mm
ACR-TIRADS	TR1	<2	Non indicato
	TR2	<2	Non indicato
	TR3	5	25 mm
	TR4	5–20	15 mm
	TR5	>20	10 mm
ATA	Benign	<1	Non indicato
	Very low	<3	20 mm
	Low	5–10	15 mm
	Intermediate	10–20	10 mm
	High	>70–90	10 mm
EU-TIRADS	EU-TIRADS 2	0	Non indicato in assenza di sintomi compressivi
	EU-TIRADS 3	2–4	20 mm
	EU-TIRADS 4	6–17	15 mm
	EU-TIRADS 5	26–87	10 mm
K-TIRADS	K-TIRADS 2	1–3	20 mm
	K-TIRADS 3	3–15	15 mm
	K-TIRADS 4	15–50	10 mm
	K-TIRADS 5	>60	10 mm (o 5 mm in casi selezionati)

una classificazione in base a specifici punteggi, come nel caso dell'American College of Radiology (ACR-TIRADS) [5]. Altri, invece, sono basati su un sistema a pattern, come Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology/Associazione Medici Endocrinologi (AACE/ACE/AME), 2015 American Thyroid Association (ATA), European Thyroid Association (EU-TIRADS), Korean Society of Thyroid Radiology and Korean Society of Radiology (K-TIRADS) [6–9]. Alcuni sistemi sono inclusi in linee guida per la diagnosi e il trattamento del nodulo e del carcinoma della tiroide, come ATA [7]. Altri, invece, sono rappresentati da specifiche raccomandazioni per la definizione dei noduli in cui raccomandare l'agoaspirato [5, 6, 8, 9]. A seconda del TIRADS, sono riportate un numero di categorie variabili da tre a sei, con un corrispondente rischio atteso di malignità e soglia a cui raccomandare l'agoaspirato (Tabella 1). Nella presente rassegna vengono riportati e discussi alcuni recenti studi relativi all'affidabilità dei sistemi ecografici.

Confronto della performance dei TIRADS

La disponibilità di diversi TIRADS ha sollevato il problema su quale fosse il sistema associato a una migliore performance e, quindi, da utilizzare preferenzialmente nella pratica clinica. Per provare a rispondere a questo quesito sono stati pubblicati diversi studi, condotti con l'obiettivo di valutare sia il rischio di malignità di ciascuna categoria, sia la performance di ciascun TIRADS nell'indicare l'agoaspirato. Per quanto rilevanti, i risultati di questi studi sono risultati eterogenei perché basati su popolazioni con caratteristiche diverse e la cui prevalenza di malignità variava enormemente (dal 4 al 54%).

Al fine di superare questi limiti e rendere i risultati potenzialmente applicabili a popolazioni diverse da quelle valutate, è possibile ricorrere a parametri di performance diagnostica indipendenti dalla prevalenza della malattia, come effettuato in una meta-analisi realizzata dagli autori della presente rassegna [10]. Partendo da 854 articoli individuati attraverso una ricerca sistematica della letteratura, sono stati selezionati 11 studi pubblicati tra il 2017 e il 2019 che includevano complessivamente 4.378 noduli maligni e 14.372

noduli benigni. Tre studi erano stati condotti in Cina, tre in Corea del Sud, tre in Italia, uno in USA, uno in Canada, e uno in Francia, Gran Bretagna e Svizzera. Gli studi arruolavano pazienti adulti con noduli tiroidei sottoposti ad agoaspirato o *core needle biopsy* o chirurgia e le cui immagini ecografiche erano disponibili per la ri-classificazione dei noduli in base ai diversi TIRADS. Complessivamente, sono stati analizzati i cinque TIRADS di cui sopra, che mostravano sensibilità tra 54 e 87%, specificità tra 28 e 64%, valore predittivo positivo (VPP) tra 17 e 43%, e valore predittivo negativo (VPN) tra 81 e 93%. Relativamente ai parametri indipendenti dalla prevalenza di malattia, il rapporto di verosimiglianza per risultati positivi (LR+) variava da 1,2 a 1,9, il rapporto di verosimiglianza per risultati negativi (LR-) da 0,4 a 0,6, e il *diagnostic odds ratio* (DOR) tra 2,2 e 4,9, a supporto della capacità dei TIRADS di discriminare noduli benigni e maligni. Per ciascuno tra ACR-TIRADS, ATA e K-TIRADS erano disponibili almeno cinque studi ed è stato quindi effettuato un confronto *head-to-head* tra loro. Rispetto ad ATA e K-TIRADS, ACR-TIRADS è risultato caratterizzato da un maggiore DOR e LR+, ovvero da una maggiore capacità di raccomandare l'agoaspirato nei noduli maligni [10].

I risultati della metanalisi presentavano due limiti principali. Primo, la maggiore performance dell'ACR-TIRADS potrebbe non corrispondere a un suo agevole utilizzo nella pratica clinica. Questo vale soprattutto per quei pazienti affetti da un gozzo multinodulare, in cui l'assegnazione di un punteggio per ciascuna delle cinque caratteristiche e per ciascun nodulo potrebbe risultare dispendioso in termini di tempo. Secondo, come detto, non vi erano sufficienti studi in letteratura per permettere il confronto con altri sistemi comunemente utilizzati.

Tra questi, un sistema frequentemente utilizzato in Europa è rappresentato dall'EU-TIRADS [8]. Si tratta di un TIRADS basato su cinque categorie, da 1 (assenza di noduli) a 5 (alto rischio). L'aspetto distintivo più rilevante rispetto agli altri TIRADS consiste nel fatto che è sufficiente un singolo aspetto ecografico ad alto rischio (forma non ovale/rotonda, margini irregolari, microcalcificazioni o aspetto marcatamente ipoecogeno) per classificare il nodulo nella categoria ad alto rischio di malignità (EU-TIRADS 5), indipendentemente dalle altre caratteristiche ecografiche. Ne deriva un sistema pratico che permette la rapida valutazione di pazienti con gozzi uni- e multinodulari. L'affidabilità dell'EU-TIRADS è stata confermata da una recente metanalisi che ha incluso solo studi che utilizzavano come standard di riferimento l'istologia post-chirurgica. La prevalenza di malignità differiva significativamente nelle categorie, risultando di 0,5% nell'EU-TIRADS 2, 5,9% nell'EU-TIRADS 3, 21,4% nell'EU-TIRADS 4 e 76,1% nell'EU-TIRADS 5 e confermando, quindi, la capacità del sistema di stratificare adeguatamente il rischio di malignità del nodulo [11].

Tabella 2 Prevalenza relativa degli istotipi tra i noduli maligni inclusi negli studi che hanno valutato la performance dei TIRADS [12]

Istotipo	Numero assoluto di istotipo / totale noduli	Prevalenza relative (95% CI)
Carcinoma papillare	5963 / 6162	95 (92–98)
Carcinoma follicolare	97 / 6162	2 (0–4)
Carcinoma midollare	54 / 6162	1 (0–2)
Altre lesioni maligne	48 / 6162	1 (0–2)

Affidabilità dei TIRADS nei diversi istotipi di carcinoma tiroideo

L'istotipo più frequente di carcinoma della tiroide è rappresentato dal carcinoma papillare. Meno frequenti risultano il carcinoma follicolare, anaplastico e midollare. È noto che la diagnosi di carcinoma papillare della tiroide può essere agevolmente effettuata anche in base alla citologia; lo stesso non vale invece per il carcinoma follicolare, sempre inevitabilmente citologicamente indeterminato (TIR3A o B), e il carcinoma midollare, che è sospettato o diagnosticato citologicamente in poco più della metà dei casi. Dal momento che gli studi sul rischio ecografico di malignità del nodulo tiroideo sono spesso stati basati su standard citologico, è quindi ragionevole chiedersi se utilizzando i TIRADS possiamo contare su una performance ottimale per identificare la malignità tiroidea o solo i carcinomi papillari.

I dati a riguardo sembrerebbero piuttosto inattesi. Una metanalisi ha recentemente valutato la prevalenza assoluta di malignità e relativa di ciascun istotipo negli studi che hanno valutato la performance dei TIRADS e basati su casistiche di almeno 1.000 noduli [12]. Partendo da 1.298 articoli individuati attraverso una ricerca sistematica della letteratura, sono stati selezionati 9 studi pubblicati tra il 2017 e il 2020 e che includevano complessivamente 19.494 noduli. Cinque studi erano stati condotti in Cina, due in USA, uno in Corea del Sud, e uno in Francia, Gran Bretagna e Svizzera. Gli studi arruolavano pazienti adulti con noduli tiroidei sottoposti a FNA o chirurgia e le cui immagini ecografiche erano disponibili. La prevalenza di malignità è risultata del 37 e del 31% negli studi che usavano come reference standard rispettivamente la sola istologia oppure citologia e istologia. Tra i 6.162 noduli con diagnosi istologica, la prevalenza del carcinoma papillare, follicolare, midollare e di altre malignità era rispettivamente del 95, 2, 1 e 1% (Tabella 2) [12]. Questi dati permettono di concludere che, allo stato attuale, la performance dei TIRADS è stata valutata per lo più in casistiche che includevano quasi esclusivamente carcinomi papillari della tiroide. Resta invece da meglio esplorare la loro performance a livello degli altri istotipi che, seppur meno frequenti, possono essere associati a una prognosi infausta o, comunque, peggiore rispetto al carcinoma papillare.

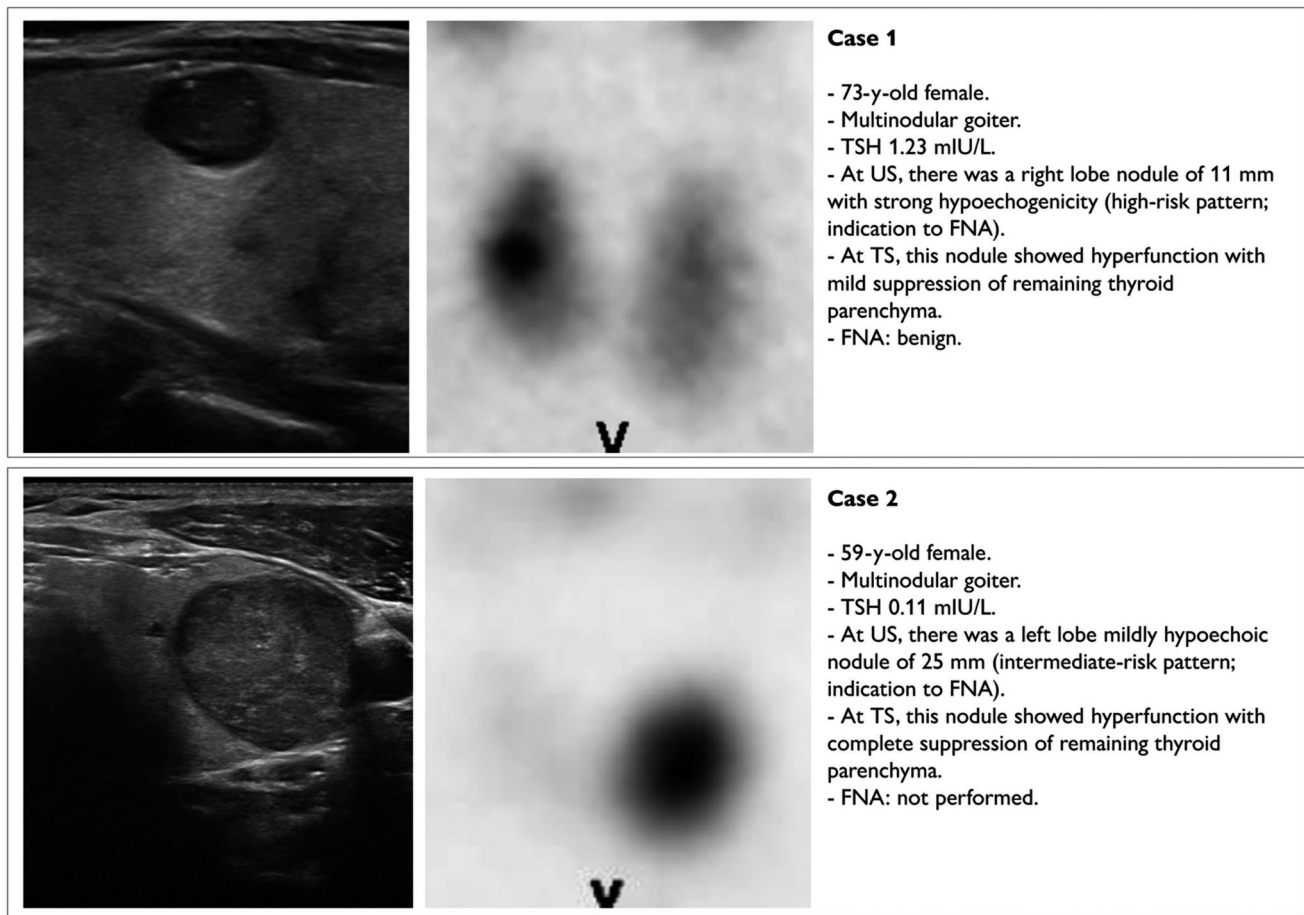


Fig. 1 Due casi paradigmatici di pazienti con nodulo autonomo [15]

Dati più sparsi sono disponibili relativamente al carcinoma follicolare, midollare e anaplastico. In particolare, in una casistica di 45 pazienti affetti da carcinoma follicolare della tiroide è stata dimostrata una buona performance dei più comuni TIRADS nel porre indicazione all'agoaspirato (tra il 69 e il 100% dei casi, a seconda del TIRADS). Questa indicazione non era legata alla presentazione ecografica, dal momento che i noduli erano spesso descritti come formazioni ovoidali isoecogene con o senza margini irregolari e, quindi, non classificabili ad alto rischio. L'indicazione all'agoaspirato dipendeva, invece, esclusivamente dalle dimensioni del nodulo che superava la soglia della categoria specifica, a conferma dell'utilità delle indicazioni dimensionali riportate in ciascun TIRADS [13].

Un limite dei TIRADS: il nodulo autonomo

Se è vero che la soglia dimensionale per consigliare l'agoaspirato in ciascuna categoria risulta un vantaggio nella valutazione di pazienti affetti da carcinoma follicolare, come appena riportato, lo stesso può non valere nel momento in

cui si valuta un paziente affetto da nodulo autonomo. Questi rappresentano il 5–10% dei noduli, con una prevalenza che raggiunge il 20% in regioni iodo-carenti. La diagnosi del nodulo autonomo è solo scintigrafica, e il TSH (elemento in base a cui comunemente viene posta indicazione a questo esame) non risulta un marcatore affidabile da solo, considerando che circa il 50% dei noduli autonomi si presentano in pazienti con TSH normale [14]. Dal momento che gran parte dei TIRADS non riportano indicazioni sulla valutazione scintigrafica o del TSH prima di fornire raccomandazioni sull'agoaspirato, è lecito chiedersi se, escludendo queste valutazioni, potremmo esporre i pazienti a procedure non necessarie semplicemente seguendo i TIRADS. La malignità del nodulo autonomo è infatti limitata a case reports e deve essere per questo considerato come una formazione benigna nella pratica clinica. È raccomandato, pertanto, di non eseguire un agoaspirato se viene individuato un nodulo autonomo, anche perché questo potrebbe risultare con una probabilità non trascurabile in una citologia indeterminata, con conseguente rischio di chirurgia diagnostica non necessaria [7]. Uno studio ha valutato la performance di sette comuni TIRADS in 87 noduli autonomi. La presentazione ecografi-

ca più frequente era un nodulo ovoidale isoecogeno, spesso classificato a rischio basso o intermedio a seconda del TIRADS considerato. A fronte di questa presentazione ecografica non sospetta, l'agoaspirato veniva indicato nel 27–90% dei noduli autonomi, in relazione alla loro dimensione superiore alla soglia decisionale [15]. Sarebbe dunque opportuno inserire la stratificazione ecografica della malignità del nodulo in un adeguato percorso clinico (Fig. 1).

Qual è il futuro dei TIRADS?

I TIRADS hanno dimostrato un'adeguata performance diagnostica per il carcinoma papillare, con risultati prossimi a quelli forniti dalla citologia. Sarebbe quindi ragionevole ipotizzare che in un prossimo futuro l'indicazione chirurgica in un paziente con presentazione ecografica tipica possa essere fornita in base alla sola ecografia [16]. Alcuni dati a supporto di questo approccio iniziano ad essere disponibili. Nella metanalisi di valutazione della performance dell'EU-TIRADS sopra menzionata è stata valutata la performance diagnostica della classe EU-TIRADS 5 contro EU-TIRADS 2, 3 e 4 nell'individuare le lesioni maligne ed è stata riscontrata una sensibilità dell'83,5%, specificità dell'84,3%, PPV del 76,1%, VPN dell'85,4%, LR+ del 4,9, LR- dello 0,2 e il DOR del 24,5. Se tutti i pazienti con EU-TIRADS 5 fossero stati inviati a chirurgia, circa il 76% avrebbe ricevuto una diagnosi di malignità. Inoltre, se solo i pazienti con EU-TIRADS 5 fossero stati inviati a chirurgia, circa il 17% dei noduli maligni sarebbero stati persi, a fronte di una riduzione delle chirurgie del 55%. Per quanto rilevanti, questi risultati devono essere interpretati solo come promettenti, dal momento che l'indicazione chirurgica dei pazienti inclusi nei vari studi poteva dipendere anche dalla presenza di sintomi compressivi in cui la chirurgia sarebbe stata, comunque, indicata; inoltre, il riscontro di gozzi multinodulari è un'evenienza comune nella pratica clinica, mentre le analisi dello studio di cui sopra venivano condotte avendo il nodulo come unità di analisi [11].

Funding Note Open Access funding provided by Università della Svizzera italiana.

Conflitto di interesse Gli autori Pierpaolo Trimboli, Lorenzo Scapaticcio e Marco Castellana dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

- Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN (2003) Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 24(1):102–132
- Filetti S, Durante C, Torlontano M (2006) Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nature clinical practice. Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2(7):384–394
- Hegedüs L (2004) Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351(17):1764–1771
- Hoang JK, Middleton WD, Farjat AE et al (2018) Interobserver variability of sonographic features used in the American College of Radiology thyroid imaging reporting and data system. *Am J Roentgenol* 211(1):162–167
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG et al (2017) ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 14(5):587–595
- Gharib H, Papini E, Garber JR et al, AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules (2016) American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 22(5):622–639. 2016 update
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2016) 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* 26(1):1–133
- Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF et al (2017) European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 6(5):225–237
- Shin JH, Baek JH, Chung J et al, Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology (2016) Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of thyroid radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 17(3):370–395
- Castellana M, Castellana C, Treglia G et al (2020) Performance of five ultrasound risk stratification systems in selecting thyroid nodules for FNA. *J Clin Endocrinol Metab* 105(5):dgz170
- Castellana M, Grani G, Radzina M et al (2020) Performance of EU-TIRADS in malignancy risk stratification of thyroid nodules: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 183(3):255–264
- Trimboli P, Castellana M, Piccardo A et al (2020) The ultrasound risk stratification systems for thyroid nodule have been evaluated against papillary carcinoma. A meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09592-3>
- Castellana M, Piccardo A, Virili C et al (2020) Can ultrasound systems for risk stratification of thyroid nodules identify follicular carcinoma? *Cancer Cytopathol* 128(4):250–259

14. Treglia G, Trimboli P, Verburg FA et al (2015) Prevalence of normal TSH value among patients with autonomously functioning thyroid nodule. *Eur J Clin Invest* 45(7):739–744
15. Castellana M, Virili C, Paone G et al (2020) Ultrasound systems for risk stratification of thyroid nodules prompt inappropriate biopsy in autonomously functioning thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 93(1):67–75
16. Trimboli P, Durante C (2020) Ultrasound risk stratification systems for thyroid nodule: between lights and shadows, we are moving towards a new era. *Endocrine* 69(1):1–4