

## INTRODUZIONE

La patologia nodulare tiroidea è largamente diffusa nella popolazione e ha un'incidenza sempre crescente. La prevalenza stimata, se valutata mediante ecografia ad alta risoluzione, è del 19-67%<sup>1,2</sup>, con maggior frequenza nelle donne e negli anziani. La maggior parte dei noduli tiroidei sono clinicamente asintomatici, ma nel 5-15% dei casi si tratta di noduli maligni<sup>3</sup>, la cui precoce identificazione si associa ad una prognosi eccellente. Un'accurata identificazione dei noduli maligni è importante, quindi, sia per un appropriato trattamento, che per evitare interventi chirurgici non necessari su lesioni benigne.

La procedura diagnostica di prima linea per la valutazione dei noduli tiroidei è l'ecografia tiroidea, che insieme alla valutazione eco-color-Doppler, permette di individuare alcune caratteristiche che sono associate ad un maggior rischio di malignità (ipoecogenicità, microcalcificazioni, vascolarizzazione intranodulare, margini irregolari)<sup>4,5,6</sup>. L'identificazione di queste caratteristiche è un prerequisito utile per indirizzare i pazienti ad una procedura diagnostica più invasiva, l'agobiopsia con ago sottile (fine-needle aspiration biopsy - FNAB). Questa è la procedura più accurata per identificare i noduli tiroidei a rischio di malignità.

L'esame citologico della tiroide è in grado di distinguere i noduli benigni, che rappresentano circa il 60-75% dei casi, dai noduli maligni, che rappresentano circa il 5% dei casi<sup>7</sup>. Nel restante 20% dei casi viene posta una diagnosi di "proliferazione follicolare", in cui l'esame citologico non è in grado di fornire una conclusione diagnostica, che sarà possibile solo con l'esame istologico. Per definire meglio la classificazione degli aspirati tiroidei, nel 2007 la British Thyroid Association (BTA)<sup>8</sup> e la Società Italiana di Patologia e Citologia (SIAPEC-IAP)<sup>9</sup> hanno proposto una classificazione degli aspirati tiroidei in 5 categorie: Thy1 o TIR1 (campione insufficiente), Thy2 o TIR2 (non neoplastico), Thy3 o TIR3 (lesione follicolare), Thy4 o TIR4 (sospetto per malignità) e Thy5 o TIR5 (maligno). Mentre le categorie TIR2, TIR4 e TIR5 hanno un basso numero di falsi positivi e falsi negativi<sup>10,11</sup>, non è così per la categoria TIR3, che rappresenta la "zona grigia" della citologia, riducendo sensibilità e specificità della metodica stessa<sup>12</sup>. Allo scopo di migliorare l'accuratezza diagnostica degli aspirati tiroidei, nel 2008 il National Cancer Institute

(NCI) <sup>13</sup> ha proposto di suddividere la categoria TIR3 in due sottoclassi: lesioni follicolari di incerto significato (successivamente definite Thy3A e TIR3A rispettivamente dalla British Thyroid Association e dalla Società Italiana di Endocrinologia) e neoplasie follicolari (indicate Thy3F dalla British Thyroid Association e TIR3B dalla Società Italiana di Endocrinologia) <sup>14,15</sup>. Il rischio di malignità è più basso (5-20%) per gli aspirati classificati TIR3A e più elevato (15-30%) per il gruppo TIR3B <sup>14,15,16,17</sup>. Il maggior quesito diagnostico riguarda, dunque, i noduli classificati TIR3B, perché dopo la valutazione ecografica e l'agobiopsia, permane un rischio di malignità intermedio (>10% ma <30%) <sup>16,17</sup>, un livello di rischio che è clinicamente rilevante, ma che si traduce in interventi chirurgici di tiroidectomia non necessari nella maggior parte dei casi (70-80%).

Per incrementare l'accuratezza diagnostica sui prelievi citologici indeterminati sono stati valutati diversi marcatori immuocitochimici (galectina-3, HBME-1, citocheratina-19) <sup>18,19</sup> e di biologia molecolare (BRAF, RAS, RET/PTC) <sup>20,21</sup>. Queste procedure, però, presentano dei costi elevati, non sono facilmente applicabili nella pratica clinica di routine e, soprattutto, ad oggi non sono in grado di incrementare in maniera significativa l'accuratezza diagnostica. Recentemente è stato proposto un test diagnostico genetico basato sulla misurazione dell'espressione di 167 geni, con una buona sensibilità (92%), ma bassa specificità (52%) <sup>22</sup>.

Negli ultimi anni è stata proposta l'elastosonografia (o elastografia), una nuova metodica per immagini in grado di differenziare i noduli tiroidei maligni da quelli benigni, basandosi sul principio che quando un tessuto viene compresso, le parti più morbide si deformano più facilmente di quelle dure <sup>23</sup>. Un classico criterio di malignità, infatti, è la durezza e la fissità del nodulo tiroideo alla palpazione <sup>24</sup>; questo criterio, in passato puramente soggettivo e dipendente dall'esperienza dell'operatore, oggi è disponibile con una metodica strumentale riproducibile. I noduli tiroidei maligni, che hanno un maggior numero di cellule e presentano meno colloide, sono più duri rispetto ai noduli benigni e quindi si deformano in misura minore; questo viene registrato dall'elastogramma tramite una scala colorimetrica.

I dati sull'accuratezza diagnostica dell'elastografia sono controversi, probabilmente a causa di differenti apparecchiature utilizzate e dell'eterogeneità dei noduli esaminati nei vari studi <sup>25</sup>. Una recente metanalisi focalizzata su noduli diagnosticati indeterminati all'esame citologico, ha evidenziato un'accuratezza diagnostica molto variabile (35-49%) anche in questo specifico gruppo di noduli<sup>26</sup>. La maggior parte<sup>27,28,29</sup>, anche se non tutti gli studi<sup>30,31</sup> hanno mostrato una maggiore accuratezza diagnostica dell'elastografia rispetto all'ecografia tradizionale. Il miglioramento, tuttavia, non può essere considerato soddisfacente, in quanto la specificità varia tra il 67% e 90% e la sensibilità tra il 79% ed il 92%<sup>32,33,34,35,36</sup>. Nella maggior parte degli studi l'ecografia tradizionale presenta una maggiore sensibilità, mentre l'elastografia una maggiore specificità<sup>37,38</sup>, suggerendo quindi un ruolo complementare delle due tecniche<sup>39,40</sup>, ma anche in questo caso i risultati non sono stati sempre concordanti<sup>41</sup>.

In questo studio abbiamo esaminato i noduli tiroidei con il maggior livello di incertezza diagnostica (TIR3B) ed abbiamo valutato l'efficacia di ecografia ed elastosonografia nella valutazione pre-operatoria di tali noduli; abbiamo, inoltre, inserito due nuovi parametri ecografici ed elastosonografici e nuove procedure per migliorare l'accuratezza diagnostica nella diagnosi di malignità dei noduli tiroidei.

## **MATERIALI E METODI**

### *Selezione dei pazienti e disegno dello studio*

Abbiamo selezionato ottantatre pazienti consecutivi che afferivano presso il Centro Tiroide dell'Ospedale Garibaldi-Nesima di Catania poiché affetti da patologia nodulare tiroidea.

Criteri di inclusione erano: età maggiore di 18 anni, noduli tiroidei normofunzionanti solidi o prevalentemente solidi (componente liquida <25% del volume nodulare) di diametro maggiore di 1 cm, classificati TIR3B all'esame citologico della tiroide sulla base di criteri morfologici proposti dal NCI per le neoplasie follicolari (aspirati caratterizzati da una monotona popolazione di cellule follicolari con minima quantità o assenza di colloide, cellule organizzate in gruppi tridimensionali e microfollicoli con sovrapposizione e affollamento nucleare; possibile presenza di atipia nucleare<sup>13</sup>).

Dopo aver spiegato il rischio di malignità, a tutti i pazienti è stato suggerito l'intervento chirurgico di tiroidectomia presso il Dipartimento di Chirurgia Oncologica del nostro Presidio Ospedaliero. Cinquanta pazienti hanno accettato e sono entrati nello studio, dopo aver firmato il consenso informato.

Tutti i pazienti, dopo la diagnosi citologica e prima dell'intervento chirurgico, sono stati sottoposti ad una valutazione ecografica ed elastosonografica come indicato di seguito. Successivamente i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale e conseguente diagnosi istologica, eseguita presso il Dipartimento di Patologia del nostro Presidio Ospedaliero ed ottenuta in accordo con i criteri di classificazione dell'Organizzazione Mondiale di Sanità<sup>42</sup>.

### *Diagnostica per immagini*

L'esame ecografico bidimensionale (B-mode), eco-color-Doppler e l'elastosonografia sono state eseguite utilizzando un ecografo ACUSON S2000 con software eSIE Touch (Siemens, Erlangen, Germania). Tutti i noduli sono stati esaminati con sonda lineare a 14 MHz e le immagini sono state archiviate con

l'utilizzo del software digitale DICOM, allo scopo di consentire l'elaborazione combinata di più parametri. Con quest'apparecchiatura, infatti, è possibile presentare l'immagine elastosonografica a fianco dell'immagine ecografica ed è anche possibile sovrapporre le due immagini.

#### A) Ecografia

Per ogni nodulo è stato utilizzato un sistema di punteggi binario (punteggio 0 = caratteristica non sospetta; punteggio 1 = caratteristica sospetta).

Per la valutazione ecografica abbiamo esaminato tre parametri: margini (regolari = 0; irregolari = 1); microcalcificazioni, definite come chiazze iperecogene di diametro < 1 mm senza cono d'ombra posteriore e non localizzate lungo la parete della porzione cistica di un nodulo (presenti = 1; assenti = 0), ed ecogenicità (ipoecogeno = 1; iso- o iperecogeno = 0). Un'ecogenicità mista era presente in 14/50 noduli (28%), ma la componente solida superava in tutti i casi il 75% del volume.

All'esame eco-color-Doppler abbiamo valutato la presenza di vascolarizzazione intranodulare (punteggio 0 se assente o solo perinodulare; punteggio 1 se intranodulare). Inoltre, se era presente vascolarizzazione intranodulare, abbiamo introdotto un ulteriore parametro: se tale vascolarizzazione era regolare (punteggio 0) o irregolare (punteggio 1), caratterizzata cioè dalla presenza di vasi aggrovigliati, irregolarmente angolati, identificabili come spot vascolari o vasi frammentati (Figura 1A).

#### B) Elastosonografia

Per la valutazione elastosonografica dei noduli tiroidei, abbiamo utilizzato la *strain* elastografia, in cui la compressione del tessuto viene ottenuta sfruttando le pulsazioni ritmiche della carotide. La durezza del tessuto esaminato è stata valutata tramite una scala di colori che va progressivamente dal rosso (tessuto duro) al viola (tessuto molle).

La durezza del nodulo è stata valutata utilizzando procedure atte a ridurre la variabilità legata all'operatore ed alle caratteristiche del nodulo. Infatti, in aggiunta all'eterogeneità del tessuto, anche la differente origine e direzione della forza,

dipendente dall'inclinazione della sonda, può contribuire alla variabilità dell'immagine elastosonografica in tempi differenti. Pertanto, per ogni nodulo sono state eseguite 10 immagini, ognuna della durata di pochi secondi. Quindi le 10 immagini sono state valutate singolarmente ed ad ognuna è stato attribuito un punteggio binario (non sospetto = 0, sospetto = 1). Il punteggio finale della durezza intra-nodulare è stato quindi calcolato determinando la media dei punteggi delle 10 immagini.

Inoltre, visto che la durezza può non essere uniformemente distribuita all'interno di un nodulo, abbiamo considerato sospetti anche i noduli in cui la durezza era presente solo in una parte del nodulo, purché questa interessasse almeno il 30% del suo diametro antero-posteriore. Quando più di un'area di durezza era presente all'interno dello stesso nodulo, doveva essere coinvolto almeno il 50% del diametro antero-posteriore per considerarlo sospetto (Figura 1B).

In fine, oltre alla durezza intra-nodulare, abbiamo valutato un nuovo parametro: l'estensione extra-nodulare della durezza. In quei noduli in cui era presente un incremento della durezza all'interno del nodulo, abbiamo valutato se questa si estendesse anche al tessuto adiacente, esternamente all'area nodulare identificata con l'ecografia bidimensionale (Figura 1C); in quel caso abbiamo considerato tale parametro sospetto, in quanto possibile indicazione di infiltrazione tumorale al tessuto perinodulare (punteggio = 1 quando presente).

### Analisi statistica

I dati quantitativi sono stati espressi come media e deviazione standard, i dati qualitativi come numeri e percentuali. L'accuratezza diagnostica per ognuno dei cinque parametri ecografici esaminati è stata valutata sulla base di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN). Le percentuali sono state paragonate utilizzando il test chi-quadrato. Un valore di  $p$  inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

Per determinare il miglior cut-off che fosse predittivo di malignità, abbiamo utilizzato la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) ed abbiamo calcolato l'area sotto la curva (AUC). La medesima procedura è stata utilizzata per i due parametri elastosonografici, con l'impiego di curve ROC per massimizzare la somma di sensibilità e specificità. Abbiamo calcolato, inoltre, un punteggio combinato tra ecografia ed elastosonografia, utilizzando tutti i sette parametri esaminati, ottenendo il miglior cut-off che fosse predittivo di malignità.

L'analisi statistica è stata eseguita con il software MedCalc, versione 12.2.1.

## RISULTATI

Hanno partecipato allo studio 50 pazienti, 42 donne (età media  $53,4 \pm 9,4$  anni) e 8 uomini (età media  $60,2 \pm 8,8$  anni). Il diametro medio dei noduli era  $23,9 \pm 9,8$  mm. Dopo l'intervento chirurgico, la diagnosi istologica è stata: carcinoma tiroideo in 10 casi (7 carcinomi papilliferi, 2 carcinomi follicolari, 1 carcinoma midollare) e noduli tiroidei benigni nei restanti 40 pazienti (13 adenomi follicolari, 18 lesioni follicolari iperplastiche e 9 gozzi).

La valutazione statistica di ogni parametro ecografico e delle caratteristiche elastosonografiche dei noduli sono presentate nella tabella 1.

I dati relativi alle caratteristiche ecografiche, indicano che tutti e tre i parametri dell'ecografica bidimensionale (B-mode) presentavano una differenza statisticamente significativa tra noduli tiroidei benigni e maligni. Al color-Doppler la presenza di vascolarizzazione intra-nodulare non era sufficiente per predire la malignità, a causa di una bassa specificità. Solo quando la vascolarizzazione intra-nodulare era irregolare, il rischio di malignità risultava elevato (Tabella 1). L'analisi ROC indicava che per i cinque parametri ecografici valutati un valore soglia  $\geq 3$  era predittivo di malignità (sensibilità = 100%, specificità = 85%; AUC 0,96).

Per quanto riguarda l'elastografia, l'analisi delle curve ROC ha evidenziato che il valore da considerare positivo per rischio di malignità era  $\geq 0,8$  per la durezza intra-nodulare (sensibilità 50%, specificità 80%; AUC 0,67) e  $\geq 0,4$  per l'estensione extra-nodulare della durezza (sensibilità 60%, specificità 92,5%; AUC 0,86). La durezza intra-nodulare non è risultata predittiva di malignità in maniera statisticamente significativa, prevalentemente a causa di una scarsa sensibilità. Al contrario, l'estensione extra-nodulare della durezza era un marcatore significativo di malignità del nodulo.

Entrambi i nuovi parametri che abbiamo aggiunto alla diagnostica per immagini tradizionale nella valutazione dei noduli tiroidei hanno migliorato la sensibilità delle metodiche: dall'80% al 100% per il flusso intra-nodulare irregolare e dal 50% al 60% per l'estensione extra-nodulare della durezza. Quest'ultima, inoltre, ha incrementato anche la specificità, i valori predittivi e l'accuratezza.

Per tutti i sette parametri esaminati, i dati sul VPP sono risultati sempre meno efficienti rispetto al VPN e l'accuratezza è risultata compresa tra il 49% (vascolarizzazione intranodulare al color-Doppler) e l'86% (estensione extra-nodulare della durezza all'elastografia).

Nella nostra serie di noduli diagnosticati TIR3B all'esame citologico, le due tecniche diagnostiche (ecografia ed elastosonografia) avevano un'accuratezza simile; essendo l'ecografia più sensibile e l'elastografia più specifica (Tabella 2). Con la combinazione delle due metodiche e l'utilizzo di un punteggio integrato che valutasse tutti i sette parametri prima menzionati, abbiamo ottenuto il miglioramento di tutti gli indicatori di accuratezza ed un ottimo potere predittivo di malignità (Tabella 2). Per questo punteggio integrato ecografia+elastosonografia, le curve ROC hanno indicato come miglior cut-off la presenza di 4 o più parametri (sensibilità 100%, specificità 92,5%; AUC 0,97).

## DISCUSSIONE

I noduli tiroidei diagnosticati come neoplasia follicolare (TIR3B) all'esame citologico rappresentano un serio quesito diagnostico, a causa del loro relativamente elevato rischio oncologico (15-30%), che si traduce, però, in interventi chirurgici non necessari nella maggior parte dei casi.

L'elastografia è stata proposta da alcuni anni come nuovo mezzo diagnostico in questi casi, risultando più accurata rispetto all'ecografia tradizionale nel differenziare i noduli maligni da quelli benigni, sulla base della loro maggiore durezza. Nonostante i primi risultati promettenti, studi più recenti e alcune meta-analisi non hanno confermato la sua superiorità rispetto all'ecografia tradizionale nella selezione pre-operatoria dei noduli tiroidei.

Questo studio prospettico, in cui abbiamo valutato solo i noduli con il maggior livello di incertezza diagnostica (TIR3B all'esame citologico), ha introdotto due nuovi parametri ecografici ed elastosonografici che hanno migliorato l'accuratezza diagnostica pre-operatoria.

Questo studio differisce da altri studi precedentemente pubblicati che paragonano l'ecografia tradizionale e l'elastosonografia nella valutazione dei noduli tiroidei per molti aspetti. Primo, abbiamo studiato solo noduli con un elevato livello d'incertezza diagnostica dopo l'esame citologico della tiroide (classe TIR3B) e per tutti i noduli abbiamo ottenuto la diagnosi definitiva con l'esame istologico. Inoltre, abbiamo selezionato solo noduli maggiori di 1 cm di diametro massimo, perché le attuali linee guida non suggeriscono di effettuare l'agobiopsia in noduli di dimensioni inferiori, in assenza di fattori di rischio ecografici (<sup>43,44</sup>). Secondo, abbiamo introdotto due nuovi parametri nella valutazione dei noduli tiroidei: l'irregolarità della vascolarizzazione intra-nodulare all'esame eco-color-Doppler e l'estensione extra-nodulare della durezza all'elastografia. Entrambi questi parametri sono risultati essere in grado di incrementare l'accuratezza diagnostica delle singole metodiche. Terzo, valutando 10 immagini elastosonografiche per ogni singolo nodulo in maniera indipendente, abbiamo ottenuto una più precisa valutazione della durezza del nodulo. Con questa procedura è stato possibile ottenere una miglior standardizzazione delle

immagini elastosonografiche, riducendo la variabilità legata all'operatore ed all'eterogeneità del nodulo. Quarto, attribuendo un punteggio binario ai sette parametri esaminati, abbiamo ottenuto una valutazione semi-quantitativa del rischio oncologico dei noduli tiroidei. Nel complesso, questa procedura combinata di ecografia tradizionale ed elastosonografia non è complessa, non necessita di molto tempo di esecuzione e non è invasiva.

Nei 50 noduli TIR3B che abbiamo esaminato, i parametri più efficaci nel predire la malignità del nodulo sono risultati: i margini irregolari all'ecografia tradizionale, la vascolarizzazione intra-nodulare irregolare al color-Doppler e l'estensione al tessuto peri-nodulare della durezza all'elastografia. Due dei tre parametri più efficaci, pertanto, sono i nuovi parametri che proponiamo. Quando abbiamo considerato tutti i sette parametri esaminati, il valore predittivo negativo è risultato ampiamente più efficace del valore predittivo positivo. La miglior sensibilità è stata ottenuta con l'ecografia tradizionale, mentre la migliore specificità con l'elastosonografia. L'utilizzo combinato delle due metodiche ha permesso di ottenere un livello di accuratezza diagnostica molto elevato (94%), con un valore predittivo negativo del 100% e solo tre noduli benigni su 40 (7,5%) falsamente indicati come maligni. L'analisi ROC conferma che l'elastografia non è superiore all'ecografia tradizionale, ma la combinazione delle due metodiche fornisce un potere predittivo più elevato.

Il nostro studio ha diverse limitazioni, la più importante delle quali la ridotta diffusione dell'apparecchiatura necessaria per ottenere dei dati sulla combinazione di ecografia ed elastosonografia notevolmente standardizzati. Inoltre, il nostro studio è stato effettuato da un singolo operatore con documentata esperienza nella valutazione diagnostica dei noduli tiroidei, pertanto non è stato possibile valutare la variabilità inter-operatore dell'esame elastosonografico. Un'altra limitazione è il ridotto numero di carcinomi esaminati, che potrebbe non rappresentare in maniera adeguata l'ampia eterogeneità dei noduli tiroidei maligni.

In conclusione, l'introduzione di due nuovi parametri ecografici ed elastosonografici e di procedure per la standardizzazione della valutazione elastosonografica dei noduli tiroidei può essere utile nel selezionare i noduli tiroidei

da inviare alla chirurgia. L'utilizzo combinato di ecografia ed elastosonografia si è dimostrato in grado di stratificare meglio il rischio di malignità dei noduli tiroidei con il maggior livello di incertezza (classificati TIR3B all'esame citologico) per la decisione finale. Se confermato in ulteriori studi, questo approccio combinato potrà risultare utile non solo per i noduli classificati TIR3B all'esame citologico, ma anche per altri noduli caratterizzati da un minor livello di incertezza diagnostica (TIR3A e TIR4). Inoltre, grazie all'elevato valore predittivo negativo (100%) l'utilizzo di queste procedure potrebbe essere utilizzato anche nella selezione dei noduli da sottoporre ad agobiopsia.

**Tabella 1**

**Valori predittivi di malignità dei sette parametri valutati all'ecografia bidimensionale (B-mode), all'esame eco-color-Doppler (c-Doppler) ed all'elastosonografia nei noduli tiroidei diagnosticati TIR3B all'esame citologico.**

	<b>Benigni (40) N° (%)</b>	<b>Maligni (10) N° (%)</b>	<b>Sensibilità (%)</b>	<b>Specificità (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>	<b>Accuratezza (%)</b>	<b>P<sup>a</sup></b>
<b><u>B-mode:</u></b>								
Margini irregolari	10 (25)	10 (100)	100	75,0	50,0	100	80	0,0001
Microcalcificazioni	8 (20)	6 (60)	60,0	80,0	42,9	88,9	76	0,03
Ipoecogenicità	5 (12,5)	5 (50)	50,0	87,5	50,0	87,5	80	0,03
<b><u>c-Doppler:</u></b>								
Vascularizzazione intra-nodulare	29 (72,5)	9 (90)	90,0	27,5	23,7	91,7	49	0,46
Vascularizzazione irregolare	10 (25)	9 (90)	90,0	75,0	47,4	96,8	78	0,001
<b><u>Elastosonografia:</u></b>								
Durezza intra-nodulare	8 (20)	5 (50)	50,0	80,0	38,0	86,0	74	0,13
Durezza extra-nodulare	3 (7,5)	6 (60)	60,0	92,5	67,0	90,0	86	0,0007

<sup>a</sup> Differenza statistica tra la prevalenza percentuale di ogni parametro nei noduli diagnosticati benigni o maligni all'esame istologico.

**Tabella 2**

**Valori predittivi di malignità nei noduli tiroidei diagnosticati TIR3B, ottenuti dall'utilizzo singolo o combinato di ecografia ed elastografia**

	<b>Benigni (40) N° (%)</b>	<b>Maligni (10) N° (%)</b>	<b>Sensibil. (%)</b>	<b>Specific. (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>	<b>Accurat. (%)</b>	<b>P</b>
Ecografia (B-mode + c-Doppler) <sup>a</sup>	6 (15,0)	10 (100)	100	85	63	100	88	<0,0001
Elastografia <sup>b</sup>	3 (7,5)	6 (60)	60	92,5	67	90	86	0,0007
Ecografia + Elastografia <sup>c</sup>	3 (7,5)	10 (100)	100	92,5	77	100	94	<0,0001

<sup>a</sup> Cinque parametri: Margini, microcalcificazioni ed ecogenicità all'ecografia bidimensionale; vascolarizzazione intra-nodulare e vascolarizzazione intra-nodulare irregolare al color-Doppler

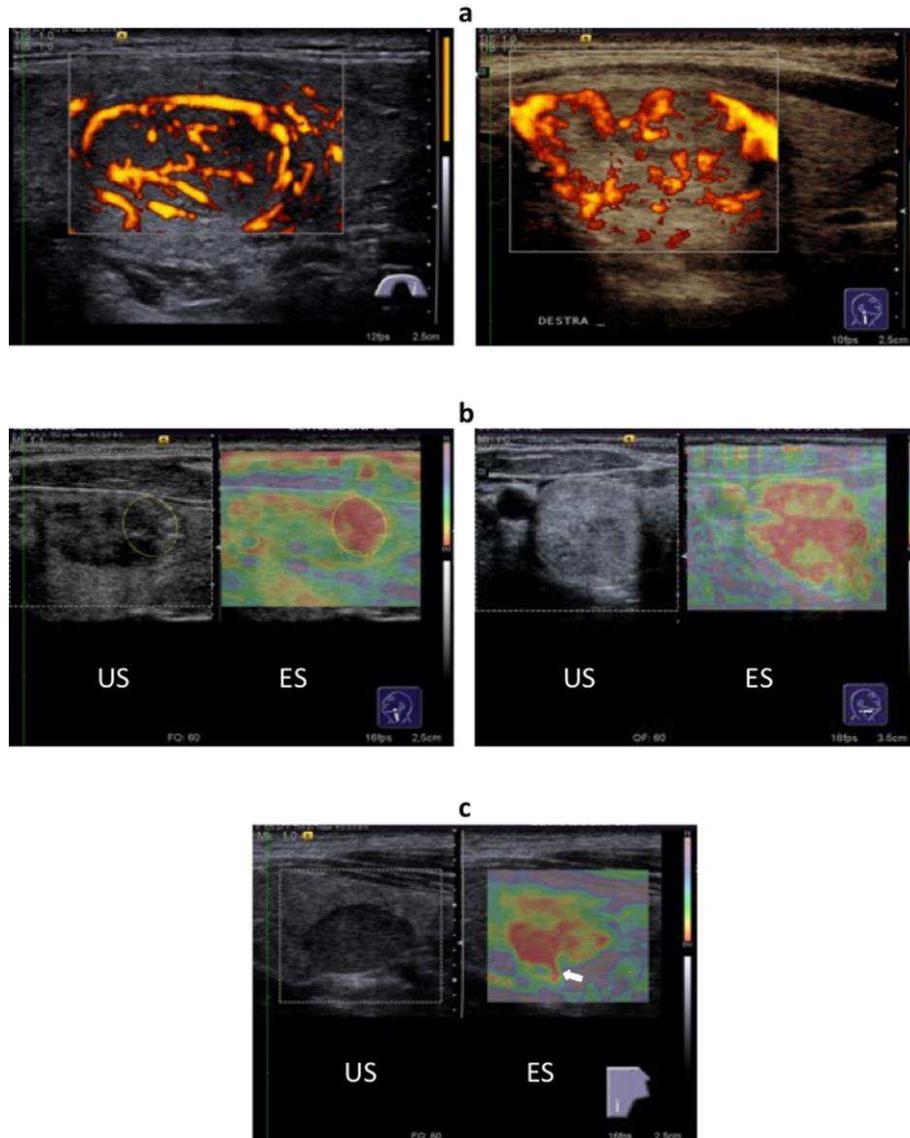
Positivo per malignità se  $\geq 3$

<sup>b</sup> Due parametri: Durezza intra-nodulare ed estensione extra-nodulare della durezza

Positivo per malignità se entrambi presenti

<sup>c</sup> Sette parametri: Positivo per malignità se  $\geq 4$

Figura 1. Immagini ecografiche ed elastosonografiche



- a) Vascolarizzazione intranodulare regolare (sinistra) e irregolare (destra) al color-Doppler
- b) Durezza intra-nodulare: immagine elastosonografica (ES) e corrispondente immagine ecografica (US)  
Sinistra: nodulo con una singola area di durezza che coinvolge >30% del diametro antero-posteriore (cerchiato nell'immagine ecografica, in rosso nell'immagine elastosonografica);  
Destra: nodulo con multiple aree di durezza che coinvolgono >50% del diametro antero-posteriore del nodulo
- c) Nodulo tiroideo che presenta estensione extra-nodulare della durezza all'elastografia (freccia)

## BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> **Davies L, Welch HG** Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama* 2006; 295:2164-2167
- <sup>2</sup> **Tan GH, Gharib H** Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126:226-231
- <sup>3</sup> **Hegedus L** Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351:1764-1771
- <sup>4</sup> **Iared W, Shigueoka DC, Cristofoli JC, et al.** Use of color Doppler ultrasonography for the prediction of malignancy in follicular thyroid neoplasms: systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2010; 29:419-425
- <sup>5</sup> **Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al.** Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-1946
- <sup>6</sup> **Seo HS, Lee DH, Park SH, Min HS, Na DG** Thyroid follicular neoplasms: can sonography distinguish between adenomas and carcinomas? *J Clin Ultrasound* 2009; 37:493-500
- <sup>7</sup> **La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D et al.** Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer* 1991; 67:2137-2141
- <sup>8</sup> British Thyroid Association, Royal College of Physicians 2007 Guidelines for the management of thyroid cancer. In: Perros P (ed) Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group, 2nd edition. Royal College of Physicians, London
- <sup>9</sup> Gruppo di lavoro SIAPEC-IAP 2007 Consenso Italiano sulla Gestione Clinica del paziente con Patologia Nodulare Tiroidea. [www.siapec.it](http://www.siapec.it), accessed October 10, 2007
- <sup>10</sup> **Cap J, Ryska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekes Z, Pohnetalova D** Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clin Endocrinol* 1999; 51:509-515
- <sup>11</sup> **Ko HM, Jhu IK, Yang SH, et al.** Clinicopathologic analysis of fine needle aspiration cytology of the thyroid. A review of 1,613 cases and correlation with histopathologic diagnoses. *Acta Cytol* 2003; 47:727-732
- <sup>12</sup> **Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK** Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002; 26:41-44
- <sup>13</sup> **Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ** 2008 Diagnostic terminology and

---

morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 36:425–437

<sup>14</sup> **Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, et al.** Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest* 2014; 37:593-599

<sup>15</sup> **The Royal College of Pathologists** Guidance on the Reporting of Thyroid Cytology Specimens. London. 2009  
[www.rcpath.org/Resources/RCPATH/Migrated%20Resources/Documents/G/g089guidanceonthereportingofthyroidcytologyfinal.pdf](http://www.rcpath.org/Resources/RCPATH/Migrated%20Resources/Documents/G/g089guidanceonthereportingofthyroidcytologyfinal.pdf)

<sup>16</sup> **Deandrea M, Ragazzoni F, Motta M, et al.** Diagnostic value of a cytomorphological subclassification of follicular patterned thyroid lesions: a study of 927 consecutive cases with histological correlation. *Thyroid* 2010; 20:1077-1083

<sup>17</sup> **Mondal SK, Sinha S, Basak B, Roy DN, Sinha SK** The Bethesda system for reporting thyroid fine needle aspirates: A cytologic study with histologic follow-up. *J Cytol* 2013; 30:94-99

<sup>18</sup> **Barroeta JE, Baloch ZW, Lal P, Pasha TL, Zhang PJ, LiVolsi VA** Diagnostic value of differential expression of CK19, Galectin-3, HBME-1, ERK, RET, and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. *Endocr Pathol* 2006; 17:225-234

<sup>19</sup> **Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, et al.** Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:305-317

<sup>20</sup> **Cheung CC, Carydis B, Ezzat S, Bedard YC, Asa SL** Analysis of ret/PTC gene rearrangements refines the fine needle aspiration diagnosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2187-2190

<sup>21</sup> **Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al.** Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2092-2098

<sup>22</sup> **Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al.** Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *N Engl J Med* 2012; 367:705-715

<sup>23</sup> **Lyshchik A, Higashi T, Asato R, et al.** Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005; 237:202-211

<sup>24</sup> **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al.** Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:109-142

- 
- <sup>25</sup> **Andrioli M, Persani L** Elastographic techniques of thyroid gland: current status. *Endocrine* 2014; 46:455-461
- <sup>26</sup> **Trimboli P, Treglia G, Sadeghi R, Romanelli F, Giovanella L** Reliability of real-time elastography to diagnose thyroid nodules previously read at FNAC as indeterminate: a meta-analysis. *Endocrine* 2014; [Epub ahead of print]
- <sup>27</sup> **Szczepanek-Parulska E, Wolinski K, Stangierski A, et al.** Comparison of diagnostic value of conventional ultrasonography and shear wave elastography in the prediction of thyroid lesions malignancy. *PLoS One* 2013; 8:e81532
- <sup>28</sup> **Cantisani V, D'Andrea V, Mancuso E, et al.** Prospective evaluation in 123 patients of strain ratio as provided by quantitative elastosonography and multiparametric ultrasound evaluation (ultrasound score) for the characterisation of thyroid nodules. *Radiol Med* 2013; 118:1011-1021
- <sup>29</sup> **Razavi SA, Hadduck TA, Sadigh G, Dwamena BA** Comparative effectiveness of elastographic and B-mode ultrasound criteria for diagnostic discrimination of thyroid nodules: a meta-analysis. *AJR* 2013; 200:1317-1326
- <sup>30</sup> **Lippolis PV, Tognini S, Materazzi G, et al.** Is elastography actually useful in the presurgical selection of thyroid nodules with indeterminate cytology? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E1826-1830
- <sup>31</sup> **Unluturk U, Erdogan MF, Demir O, Gullu S, Baskal N** Ultrasound elastography is not superior to grayscale ultrasound in predicting malignancy in thyroid nodules. *Thyroid* 2012; 22:1031-1038
- <sup>32</sup> **Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M** Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid* 2010; 20:1145-1150
- <sup>33</sup> **Ghajarzadeh M, Sodagari F, Shakiba M** Diagnostic accuracy of sonoelastography in detecting malignant thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *AJR* 2014; 202:W379-389
- <sup>34</sup> **Sun J, Cai J, Wang X** Real-time ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2014; 33:495-502
- <sup>35</sup> **Zhang B, Ma X, Wu N, et al.** Shear wave elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2013; 32:2163-2169
- <sup>36</sup> **Lin P, Chen M, Liu B, Wang S, Li X** Diagnostic performance of shear wave elastography in the identification of malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014; 24:2729-2738

- 
- <sup>37</sup> **Shuzhen C** Comparison analysis between conventional ultrasonography and ultrasound elastography of thyroid nodules. *Eur J Radiol* 2012; 81:1806-1811
- <sup>38</sup> **Shweel M, Mansour E** Diagnostic performance of combined elastosonography scoring and high-resolution ultrasonography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *Eur J Radiol* 2013; 82:995-1001
- <sup>39</sup> **Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L** Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:649-655
- <sup>40</sup> **Trimboli P, Guglielmi R, Monti S, et al.** Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:4524-4530
- <sup>41</sup> **Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY** Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology* 2012; 262:1002-1013
- <sup>42</sup> **LiVolsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL** Papillary carcinoma. In: De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds) *Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs*. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, France, 2004; 57-66.
- <sup>43</sup> **American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al.** Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-214
- <sup>44</sup> **Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules.** American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010; 16(suppl.1):1-43