



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche

**STORIA NATURALE DEL NODULO
TIROIDEO:
quale destino senza trattamento?**

Tesi di Dottorato in
“Tecnologie biomediche in Medicina Clinica – XXIV ciclo”

Coordinatore

Prof. Sebastiano Filetti

Tutor

Prof. Cosimo Durante

Dottoranda

Dott.ssa Alessandra Paciaroni

INDICE

PARTE I - Nodulo tiroideo: strategie terapeutiche e razionale

INTRODUZIONE

Definizione

La funzionalità tiroidea come primo approccio al nodulo

Uso dell'ecografia per l'inquadramento diagnostico

L'agoaspirato: un valido aiuto per la diagnosi di tumore tiroideo

L'elastasonografia come fattore dirimente nei casi di esame citologico „non diagnostico“ o „indeterminato“

GESTIONE CLINICA DEI NODULI BENIGNI

Semplice sorveglianza o L-tiroxina?

Un cenno alle altre procedure terapeutiche

Terapia con Radioiodio (RAI)

Iniezione percutanea di etanolo (PEI)

Ablazione eco-guidata percutanea mediante laser (PLA)

Chirurgia

PARTE II - Valutazione a 5 anni della evoluzione naturale del nodulo tiroide

SCOPI DELLO STUDIO

MATERIALI E METODI

RISULTATI

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

PARTE I - Nodulo tiroideo: strategie terapeutiche e razionale

INTRODUZIONE

I noduli tiroidei sono un riscontro molto comune nella popolazione generale, con una prevalenza di noduli palpabili che si attesta intorno al 3-7%¹. L'utilizzo ormai routinario dell'ecografia ad alta frequenza ha permesso di evidenziare noduli anche di 3 mm di diametro massimo, facendo aumentare significativamente tale percentuale, con un valore stimato fino al 76% di presenza di noduli tiroidei non palpabili in soggetti asintomatici (stima confermata da rilievi autoptici)². Ultimamente, l'introduzione di sonde con frequenza di 14 MHz ha facilitato il riscontro di noduli anche di 2 mm³.

Fattori predisponenti sono il sesso femminile, l'età più avanzata, le aree a carenza di iodio, la pregressa esposizione a radiazioni⁴.

Per avere un'idea della questione, negli stati Uniti, si calcola una incidenza annua media dello 0.1% (questo dato suggerisce il riscontro di circa 300.000 nuovi noduli all'anno negli USA).

Definizione

Clinicamente, il nodulo tiroideo è una tumefazione palpabile (generalmente superiore ad 1 cm) della regione anteriore del collo, determinata da un'abnorme e focale proliferazione delle cellule tiroidee, interessante una o più aree della ghiandola.

Ecograficamente, si definisce nodulo tiroideo una immagine focale caratterizzata da un'ecogenicità anormale (anecogena, ipoecogena, isoecogena con orletto ipoecogeno, iperecogena) individuabile su due piani ortogonali⁵.

Il riscontro di tireopatia nodulare pone il clinico di fronte alla necessità di

discernere la natura benigna o maligna della formazione stessa.

Circa il 5-9% dei noduli tiroidei sono maligni, ed il rischio è simile sia nelle formazioni palpabili che non palpabili, sia singole che multiple³. Nonostante l'alta prevalenza di noduli tiroidei, l'incidenza di cancro è basso, approssimativamente 10/100.000 all'anno negli USA³.

La funzionalità tiroidea come primo approccio al nodulo

Di prima istanza, deve essere valutata la funzionalità tiroidea mediante dosaggio del TSH e delle frazioni libere FT4 ed FT3, che permettono di discernere noduli con autonomia funzionale (scintigraficamente "ipercaptanti", definiti anche noduli "caldi") dagli altri. Esami di secondo livello sono gli autoanti-corpi anti-tiroide (anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi).

Uso dell'ecografia per l'inquadramento diagnostico

Le linee guida internazionali AACE/AME/ETA⁴ e ATA⁶ pongono al centro della diagnostica dei noduli tiroidei l'ecografia ad alta risoluzione, metodo sensibile, semplice, economico ed affidabile per riscontrare lesioni tiroidee, misurarne le dimensioni, identificarne le caratteristiche strutturali e valutare cambiamenti della ghiandola e dei noduli tiroidei stessi.

Alcune caratteristiche ecografiche si sono dimostrate significativamente associate a incrementato rischio di malignità del nodulo:

- lesioni prevalentemente solide;
- ipoecogenicità;
- calcificazioni;
- margini irregolari;
- assenza di alone ipoecogeno periferico;
- diametro antero-posteriore maggiore del diametro trasverso;

- vascolarizzazione intralesionale;
- linfadenomegalie con morfologia alterata (assenza di ilo, forma ovoidale).

Ultrasound feature	Studies (N)	Nodules (N)	Cancers (N)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Microcalcification	12	11 335	1242	58 (24), 19 89	84 (16), 54 99	51 (25), 11 79	83 (11), 69 98
Macrocalcification	3	1500	615	43 (35), 10 79	85 (16), 73 96	54 (16), 42 65	65 (8), 59 70
Ill defined, blurred or lobulated margins	12	11 602	1148	58 (23), 8 89	79 (21), 22 98	35 (26), 4 81	86 (9), 71 97
Intranodular vascularity	8	9207	513	75 (15), 57 100	66 (20), 35 90	32 (16), 8 53	94 (8), 78 100
Taller than wide	5	9427	818	57 (22), 32 84	83 (14), 60 93	46 (32), 8 77	85 (16), 67 98
Solid	5	1606	291	86 (12), 69 100	40 (21), 82 53	23 (19), 3 40	89 (1), 88 89
Hypoechoogenic	12	11 602	1148	71 (23), 27 100	62 (20), 43 96	31 (22), 5 68	86 (8), 73 98

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value. Data are mean (SD), range for sensitivity, specificity, PPV and NPV.

Tabella 1. Reperti ecografici di sospetto e PPV e NPV di malignità

Un nodulo solido ipoecogeno ha una probabilità di malignità 9 volte superiore rispetto ad una lesione iso o iperecogena^{7,8}. *Frates et al.* Riportano una prevalenza di malignità del 12.5% nei noduli con componente liquida <25%, 6.3% nei noduli con componente liquida compresa tra il 25 e il 75%, e dello 0.8% nei noduli cistici>75%⁷. L'aspetto spongiforme dovuto a multiple cisti separate da setti fibrosi è associato ad un rischio molto basso di lesione maligna³.

La presenza di microcalcificazioni, soprattutto intralesionali, ha una specificità relativamente elevata, con bassa sensibilità. Talora è necessaria una diagnosi differenziale con i cristalli di colloide, che appaiono ecograficamente come aree iperecogene, con una stria iperecogena posteriore (artefatto a coda di cometa), segno di benignità del nodulo³.

Margini polilobulati o mal definiti sono fattori di rischio indipendenti di malignità, con moderata specificità, ma bassa sensibilità.

Un nodulo più alto che largo (diametro antero-posteriore maggiore del trasverso) è un marker ecografico noto di malignità nelle lesioni della mammella, e dimostra un'alta specificità, associata a bassa sensibilità nei tumori tiroidei³.

La vascolarizzazione intranodulare è definita come il flusso di sangue predominante nella porzione centrale del nodulo rispetto alla zona periferica. Tale caratteristica mostra un elevato valore predittivo negativo, a dispetto di una

sensibilità e specificità moderate.

Il riscontro di linfadenomegalie con morfologia alterata è fortemente suggestivo di cancro metastatico, e pone indicazione all'esecuzione di un agoaspirato delle lesioni linfonodali o tiroidee riscontrate.

E' da notare che il rischio di malignità non è correlato alla sede del nodulo^{1,7}, alla presenza di nodulo singolo o multiplo, palpabile o non palpabile^{1,7}. Inoltre, la crescita del nodulo non è strettamente associata ad una natura maligna⁶ della lesione stessa.

Due studi in particolare hanno dimostrato che anche i noduli benigni tendono a crescere nel corso degli anni. *Quaedbeck* ha sottoposto 109 pazienti ad un follow up ecografico dei noduli per 3 anni, documentando una crescita del volume nodulare pari al 30% nel 50% dei noduli⁹. Dati analoghi sono emersi nello studio di *Alexander*, che riscontrava, dopo 20 mesi di osservazione clinica, un aumento nodulare del 15% in circa il 39% dei noduli esaminati mediante ecografia¹⁰. Tali studi documentano che i noduli tiroidei possono crescere, ma molto lentamente; nelle donne in età post-menopausale, si assiste ad un arresto nella crescita nodulare¹¹.

Alcuni clinici osservano che la crescita nodulare è un fattore predittivo di malignità. In uno studio, su 74 noduli benigni, studiati mediante esame citologico dopo una crescita volumetrica (incremento volumetrico max del 69%) solo 1 nodulo (1,4%) è risultato maligno¹⁰. Pertanto, non esistono chiare evidenze a favore del fatto che un nodulo tiroideo che cresce nel tempo abbia maggiori potenzialità maligne rispetto ad un nodulo stabile nelle dimensioni.

La presenza di più elementi di sospetto tra quelli citati determina un aumento considerevole del rischio di malignità. *Papini et al.* hanno riportato una combinazione di ipoecogenicità associata ad almeno una tra le altre caratteristiche (microcalcificazioni, margini irregolari, vascolarizzazione intralesionale) compatibile con una malignità della lesione dell'87%¹².

L'agoaspirato: un valido aiuto per la diagnosi di tumore tiroideo

Una volta riscontrato un nodulo tiroideo, e dopo averne evidenziate le caratteristiche ecografiche, le linee guida internazionali pongono l'accento sull'uso dell'agoaspirato tiroideo per una diagnosi citologica. In particolare, viene consigliato lo studio citologico di lesioni di dimensioni pari o superiori al centimetro, indipendentemente dalle caratteristiche ecografiche, o anche in lesioni <1 cm, qualora ecograficamente sospette o in presenza di fattori di rischio anamnestici personali o familiari (vedi tabella dopo).

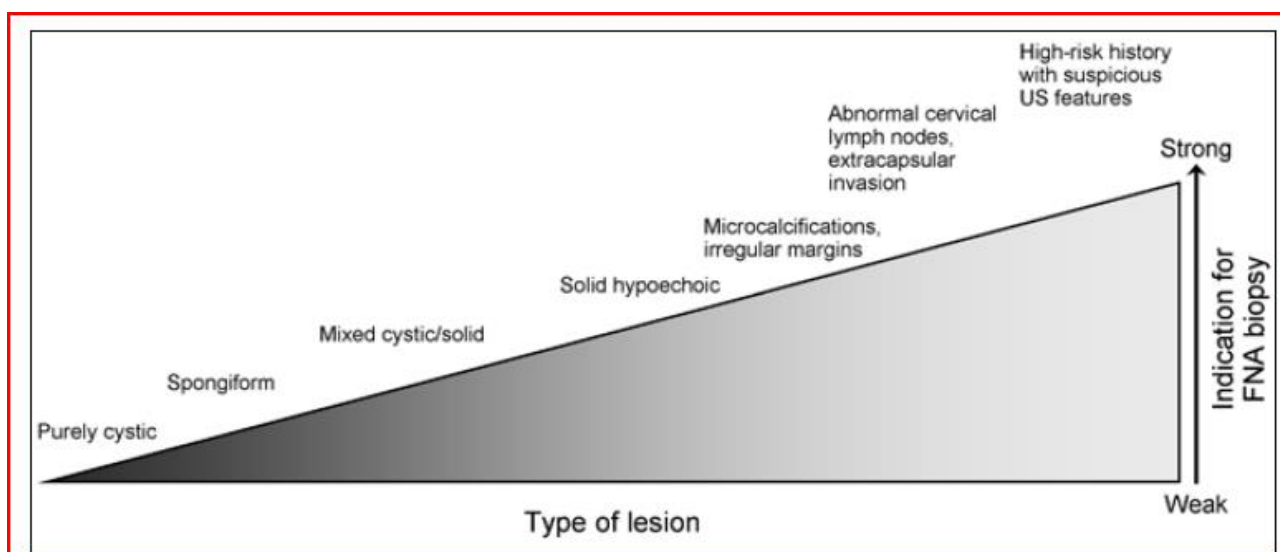


Figura 1. - Reperti ecografici di sospetto ed indicazione al FNAC

Table 1. Clinical Findings Suggesting the Diagnosis of Thyroid Carcinoma in a Euthyroid Patient with a Solitary Nodule, According to the Degree of Suspicion.

High suspicion
Family history of medullary thyroid carcinoma or multiple endocrine neoplasia
Rapid tumor growth, especially during levothyroxine therapy
A nodule that is very firm or hard
Fixation of the nodule to adjacent structures
Paralysis of vocal cords
Regional lymphadenopathy
Distant metastases
Moderate suspicion
Age of either <20 years or >70 years
Male sex
History of head and neck irradiation
A nodule >4 cm in diameter or partially cystic
Symptoms of compression, including dysphagia, dysphonia, hoarseness, dyspnea, and cough

Tabella 2. – Fattori di rischio anamnestici ed obiettivi e sospetto di malignità

L'agoaspirato è una tecnica poco invasiva, che consiste nel prelevare alcuni cluster di tireociti direttamente all'interno del nodulo, mediante aspirazione diretta o per capillarità, guidati dalla palpazione del nodulo o dall'ecografia (sotto guida ecografica). Tale metodica resta il gold standard nella diagnosi di natura delle formazioni nodulari, alla luce di una accuratezza diagnostica molto elevata (pari al 95%, con una sensibilità dell'83% ed una specificità del 92%)¹³.

Guideline body	Nodule type	Recommendation for FNA
American Thyroid Association	Solitary	Nodule >1.5 cm, OR Nodules <1 cm with suspicious US findings, history of head and neck irradiation, or positive family history of thyroid cancer
	Multiple	If >2 thyroid nodules >1.5 cm, nodules with suspicious US findings, OR If no nodules have suspicious US findings, and nodules appear similar sonographically, FNA largest nodules only
American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi	Solitary	Palpable nodule, OR Hypoechoic nodule >1 cm with one or more: irregular margins, intranodular vascularity, a taller than wide shape, or microcalcifications, OR Nodule <10 mm with suspicious US findings or high risk history, OR Nodule of any size if history of neck irradiation or family history of medullary thyroid carcinoma or multiple endocrine neoplasia 2, OR Nodule of any size where US findings suggest extracapsular growth or metastatic cervical lymph nodes
	Multiple	Nodules with suspicious US features
	Solitary	Nodule >1 cm OR Nodule <1 cm if solid, hypoechoic with microcalcifications seen on US, or personal history
European Thyroid Association	Multiple	Dominant nodules as guided by the results of US and thyroid scintiscan
Society of Radiologists in Ultrasound	Solitary	Nodule >1 cm and microcalcifications, OR Nodule >1.5 cm and solid or almost entirely solid, or coarse calcifications, OR Nodule >2 cm and mixed solid/cystic or almost entirely cystic with solid mural component, OR None of the above features, but substantial growth since previous examination, OR Abnormal cervical adenopathy For an entirely cystic nodule or a nodule meeting none of the above criteria FNA is probably unnecessary
	Multiple	One or more nodules prioritized using the criteria for a solitary nodule
	Solitary	Nodule >1.5 cm, unless simple cyst or septated cyst with no solid elements, OR Nodule of any size with suspicious US findings
National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference	Solitary	Nodule >1.5 cm, unless simple cyst or septated cyst with no solid elements, OR Nodule of any size with suspicious US findings
	Multiple	Not specifically addressed

Tabella 3. – Indicazioni al FNAC secondo diverse linee guida

Secondo il sistema di classificazione Bethesda¹⁴ attualmente in uso, i risultati della citologia possono essere classificati in 5 categorie:

- non diagnostico;
- benigno;
- indeterminato/inconclusivo;
- sospetto di neoplasia follicolare (o a cellule di Hurtle);
- sospetto di malignità;
- maligno.

I noduli diagnosticati all'esame citologico come maligni o suggestivi di carcinoma vanno indirizzati direttamente al trattamento chirurgico^{4,6}. Il referto di indeterminato o inconclusivo, invece, viene posto nei casi di proliferazione

follicolare o a cellule di Hurtle, in cui le lesioni sono maligne solo nel 20% dei casi (invasione della capsula, angioinvasività...). Le nuove linee guida pongono l'indicazione a ripetere un aspirato citologico.

Il nodulo non diagnostico al FNAC (dovuto alla scarsa presenza o assenza di tireociti dopo agoaspirato) può essere sottoposto a osservazione clinica, ripetendo l'esame a distanza di 6 mesi - 1 anno; oppure, può essere indirizzato direttamente all'intervento chirurgico, in base al giudizio clinico. In particolare, il giudizio di agoaspirato "non diagnostico" viene posto nei casi di preparati citologici con meno di 6 cluster di tireociti (costituiti ognuno da almeno 20 cellule ben conservate) su 2 strisci allestiti.

Table 1. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Diagnostic category	ROM, %	Management plan
Non-diagnostic/unsatisfactory Limited cellularity or acellular Technically compromised Cyst fluid only	1-4	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign Adenomatoid or colloid nodule Chronic lymphocytic thyroiditis Other	0-3	Clinical follow-up
Atypia of undetermined significance (AUS)/follicular lesion of undetermined significance	20-25 (for repeat AUS)	Repeat FNA
Suspicious for a follicular neoplasm/follicular neoplasm	15-30	Surgical lobectomy
Suspicious for malignancy Papillary CA Medullary CA Lymphoma Metastatic neoplasm Other	60-77	Surgical lobectomy or near total thyroidectomy
Malignant	97-99	Near total thyroidectomy (radiation/chemotherapy for some)

ROM = Risk of malignancy; CA = carcinoma.

Tabella 4. - Classificazione di Bethesda

L'elastasonografia come fattore dirimente nei casi di esame citologico "non diagnostico" o "indeterminato"

Recentemente, è stato inserito un valido aiuto nell'approccio diagnostico dei noduli tiroidei. L'elastasonografia parte dall'osservazione che noduli maligni tendono ad essere più duri dei benigni^{4,6}. È una tecnica dinamica basata sul principio per il quale, sotto compressione da parte di una forza estrinseca, le parti "soffici" dei tessuti tendono a deformarsi più facilmente rispetto alle zone "dure". Tali osservazioni hanno dato luogo all'utilizzo dell'elastasonografia in vari organi, tra cui la mammella, la prostata, il pancreas ed i linfonodi. Nell'ambito mammario, per esempio, *Tan et al.* hanno trovato una buona correlazione tra lo score di elasticità ed il reperto istologico¹⁵. Limitazioni all'applicazione di questa tecnica derivano spesso dalla posizione delle lesioni da studiare (per es, se localizzate in sede retroareolare). La tiroide, però, è una ghiandola ben posizionata per la valutazione elastasonografica¹⁵. Si esegue ponendo la sonda ecografica in posizione perpendicolare rispetto al nodulo da esaminare, e ponendo una pressione moderata. Questo fa comparire sullo schermo ecografico una colorazione della lesione, corrispondente al grado di sofficià del tessuto studiato (si va dal rosso - tessuto molto elastico - al blu - tessuto molto duro); tale colorazione va poi correlata ad uno score di elasticità, secondo la scala di *Ueno*¹⁶. Per risolvere la variabilità legata ad operatori diversi, è stata creata una scala di pressioni da esercitare con la sonda (da 1 a 5), che permette all'operatore stesso di calibrare la forza (pressione ottimale compresa tra 3 e 4).

Tale tecnica presenta una sensibilità del 97% ed una specificità del 100%, con un VPN pari al 98%, in uno studio eseguito in 92 pazienti con nodulo tiroideo singolo, nei quali era previsto l'intervento chirurgico di tiroidectomia totale¹⁷. *Rago et al.* hanno documentato una accuratezza diagnostica dell'86,8% nel predire la malignità di lesioni citologicamente indeterminate o non diagnostiche al FNAC, tutte sottoposte successivamente ad esame istologico¹⁸.

Noduli che non possono essere studiati con l'elastasonografia sono quelli con

calcificazioni, oppure con una componente cistica predominante¹⁵.

GESTIONE CLINICA DEI NODULI BENIGNI

Semplice sorveglianza o L-tiroxina?

Secondo le linee guida AACE/AME/ETA 2010⁴ ed ATA⁶, i noduli tiroidei benigni possono essere controllati mediante semplice sorveglianza clinica, con periodico controllo degli esami di funzionalità tiroidea ed ecografia.

La terapia soppressiva con L-tiroxina sembra determinare una riduzione significativa (superiore al 50%) del volume nodulare solo in una piccola percentuale di pazienti con noduli palpabili¹⁹. Tale efficacia sembra più evidente nei noduli di recente riscontro, di piccole dimensioni, con abbondante colloide all'esame citologico²⁰, ed in aree geografiche a carenza iodica. Una terapia soppressiva a lungo termine con L-T4 potrebbe prevenire un incremento di dimensioni del nodulo e della ghiandola tiroidea stessa, ma tale crescita si ripresenta al cessare della terapia soppressiva, determinando inevitabilmente la necessità di un trattamento a lungo termine^{4,21}.

Il razionale di tale tecnica è basato sull'evidenza che il TSH è un fattore di crescita per il tessuto tiroideo, con un'azione diretta ed indiretta di stimolo sui tireociti; pertanto, la soppressione del TSH indotta dall'assunzione di ormoni tiroidei blocca tale meccanismo. D'altronde, la crescita dei tireociti è promossa anche da altri fattori di crescita, quali l'IGF²², l'insulina, l'EGF²³; inoltre, la risposta alla soppressione del TSH sull'espressione genica nel tessuto nodulare è differente rispetto a quanto avviene nel tessuto tiroideo sano²⁴. Infine, non sono stati ancora definiti in modo chiaro i valori della soppressione di TSH da raggiungere per ottenere i benefici prefissati; la definizione di terapia soppressiva con L-Tiroxina corrisponde alla dose di L-T4 sufficiente a sopprimere la secrezione ipofisaria di TSH fino a concentrazioni inferiori al limite di riferimento²⁵.

La soppressione del TSH a lungo termine, dando luogo ad un ipertiroidismo

subclinico, è inoltre associata ad un decremento della densità minerale ossea nelle donne in fase post-menopausale²⁶, anche se non sembra associarsi ad un aumento di fratture ossee^{5,25}. Negli anziani, inoltre, risulta incrementato di 3 volte il rischio di fibrillazione atriale in corso di tale terapia²⁷.

Pertanto, le linee guida internazionali consigliano terapia con L-T4 a scopo soppressivo in pazienti giovani, che vivono in aree a carenza iodica, con noduli di piccole dimensioni e senza evidenza di autonomia funzionale. L'uso della L-T4 andrebbe evitato nei soggetti di sesso femminile in età post-menopausale, negli uomini oltre i 60 anni, e nei pazienti con osteoporosi o con patologie cardiovascolari pregresse (Grado di evidenza B).

7.6.2.2. Levothyroxine Therapy for Benign Nodules

- Routine levothyroxine therapy is not recommended (**Grade B; BEL 1**)
- Levothyroxine therapy or iodine supplementation may be considered in young patients with small nodular goiter and no evidence of functional autonomy (**Grade B; BEL 1**)
- Levothyroxine therapy is not recommended for preventing recurrence after lobectomy if TSH remains normal (**Grade B; BEL 1**)

Figura 2. - Linee guida AACE/AME/ETA ed utilizzo L-tiroxina

■ **RECOMMENDATION 11**

If the nodule is benign on cytology, further immediate diagnostic studies or treatment are not routinely required.
Recommendation rating: A

Figura 3. - Linee guida ATA e gestione noduli tiroidei

■ **RECOMMENDATION 16**

Routine suppression therapy of benign thyroid nodules in iodine sufficient populations is not recommended. Recommendation rating: F

■ **RECOMMENDATION 17**

Patients with growing nodules that are benign after repeat biopsy should be considered for continued monitoring or intervention with surgery based on symptoms and clinical concern. There are no data on the use of LT₄ in this sub-population of patients. Recommendation rating: I

Figura 4. - Lineeguida ATA ed utilizzo L-tiroxina

Indication	Comment
Identification of benign nodules	Fine-needle aspiration biopsy is more reliable
Shrinking of cytologically benign nodules to minimize risk for false-negative results on fine-needle aspiration biopsy	In experienced centers, rates of false-negative fine-needle aspiration biopsy results are acceptably low (<2%)
Shrinking of nodules for cosmetic reasons	<20% of nodules respond
Shrinking of nodules to avoid surgery	Nodules proven to be benign on biopsy should be followed; <20% respond to therapy
Prevention of further growth of existing nodules or thyroid gland	Efficacy of therapy is unknown
Prevention of development of nodules in irradiated patients	Therapy may have an effect
Prevention of postoperative nodule recurrence	Therapy is of unproven value

Tabella 5. - Indicazioni alla terapia soppressiva con levotiroxina dei noduli tiroidei benigni ed evidenze

Un cenno alle altre procedure terapeutiche

Terapia con radioiodio (RAI)

E' utilizzata in caso di ipertiroidismo manifesto o subclinico correlato a Morbo di Graves o a noduli tiroidei funzionalmente autonomi, sfruttando l'aumentata captazione di iodio da parte dei tireociti iperfunzionanti. Si è dimostrata efficace nel ridurre le dimensioni della ghiandola tiroidea, e pertanto viene anche utilizzata nel trattamento di noduli tiroidei non autonomi. Le dosi usualmente utilizzate (5-30 mCi, 185-1.110 MBq) non determinano effetti collaterali maggiori (ipotiroidismo). Il suo utilizzo è controindicato in gravidanza ed allattamento.

La maggior parte dei noduli tiroidei singoli e tossici può essere trattata con successo con una singola dose di radioiodio⁴.

Iniezione percutanea di etanolo (PEI)

Il trattamento si effettua mediante una iniezione di etanolo 95%, che produce una riduzione del volume nodulare dovuta a necrosi coagulativa e trombosi dei piccoli vasi intranodulari. Tale metodica va praticata da personale esperto, spesso con multiple sessioni, e non raramente determina effetti collaterali (i più frequenti sono dolore localizzato, fuoriuscita di etanolo dalla sede di iniezione; più raramente, tireotossicosi transitoria e lesione del nervo ricorrente). Inoltre, non raramente si verificano recidive dei noduli cistici, che vanno sottoposti comunque ad asportazione chirurgica⁴.

Ablazione eco-guidata percutanea mediante laser (PLA)

La procedura viene utilizzata da anni come terapia palliativa nel cancro in stadio avanzato. Dal 2000, è stata proposta una sua utilizzazione anche nel trattamento dei noduli tiroidei funzionanti o meno, che provochino compressione o problemi

di natura estetica. Il PLA è un trattamento rapido (durata di circa 30 minuti), ed economico. Attualmente, i limiti maggiori sono la mancanza di studi prospettici a lungo termine e l'impossibilità a definire con precisione i confini del danno tissutale laser-indotto. La zona osservata ecograficamente, infatti, correla scarsamente con l'area di necrosi effettiva. Una stima accurata della riduzione volumetrica del nodulo può essere effettuata già alcune ore dopo la procedura, con decremento pari al 50-70% del volume nodulare dopo 1-3 sessioni di PLA⁴.

Chirurgia

I noduli tiroidei benigni che vanno trattati con asportazione chirurgica sono una percentuale minima rispetto alla totalità. Le indicazioni riguardano principalmente:

- le dimensioni del nodulo stesso (> 4 cm);
- gozzo immerso nel giugulo o nel mediastino;
- noduli con rapida crescita volumetrica;
- sintomi o segni di compressione causati dall'effetto massa (disfagia, dispnea, deviazione della trachea, compressione esofagea).

PARTE II

Valutazione a 5 anni della evoluzione naturale del nodulo tiroideo

SCOPI DELLO STUDIO

Gli scopi dello studio sono:

- valutare la crescita volumetrica dei noduli tiroidei citologicamente benigni, esaminati mediante ecografia del collo con studio colordoppler;
- valutare la crescita volumetrica della ghiandola tiroidea mediante ecografia del collo con studio colordoppler;
- valutare l'influenza di diversi fattori esogeni ed endogeni sulla crescita nodulare e ghiandolare.

Tale studio si basa sul rationale per cui, esclusa la malignità, non esiste una concreta necessità di trattamento delle formazioni nodulari in un paziente in eutiroidismo, a meno che non siano presenti sintomi di compressione. E' necessario effettuare un periodico controllo clinico ed ecografico del nodulo tiroideo, con cadenza ogni 12-18 mesi. Qualora si verifichi un rapido aumento delle dimensioni del nodulo (incremento del volume nodulare $\geq 20\%$ con un aumento minimo di ≥ 2 mm in due o più dimensioni, come suggerito dalle linee guida ATA⁶), si effettuerà un agoaspirato tiroideo (FNAc). La semplice sorveglianza è consigliata in particolare per gli incidentalomi tiroidei non palpabili.

Scarsi sono gli studi effettuati per capire l'evoluzione naturale del nodulo tiroideo non trattato, e condotti spesso su un campione numericamente scarso e/o per periodi di osservazione brevi. In uno studio osservazionale a 15 anni, effettuato su 140 pazienti non in trattamento, solo il 14% dei noduli benigni ha mostrato una crescita²⁸. Un altro studio ha documentato ecograficamente una crescita volumetrica superiore al 30% di almeno la metà dei 139 noduli tiroidei studiati a 3 anni, non trattati, e citologicamente benigni⁹. Parimenti, un incremento

volumetrico del 15% è stato documentato nel 39% dei noduli tiroidei benigni controllati per circa 20 mesi¹⁰.

Tali studi documentano pertanto che la maggior parte dei noduli tiroidei benigni tende a crescere lentamente; nelle donne, inoltre, tale andamento si stabilizza dopo la menopausa¹¹.

Alcuni studiosi associano tale crescita volumetrica ad un fattore predittivo di malignità del nodulo tiroideo²⁸, ma su uno studio condotto su 74 noduli benigni, sottoposti ad un secondo esame citologico in seguito ad aumento volumetrico (incremento max del 69% delle dimensioni), solo un nodulo tiroideo (1,4% del tot) è risultato maligno¹⁰.

MATERIALI E METODI

Abbiamo pertanto realizzato un studio multicentrico, osservazionale, prospettico a 5 anni, condotto su 993 soggetti con noduli tiroidei singoli o multipli (massimo 4 noduli per soggetto, palpabili e non palpabili, solidi e misti; totale noduli osservati: 1569) ecograficamente misurabili e citologicamente benigni. Tali soggetti sono stati reclutati su una serie di pazienti afferiti consecutivamente presso gli ambulatori dei Centri partecipanti allo Studio nel periodo compreso tra gennaio 2006 e gennaio 2008 (25 mesi di arruolamento). E' stato stabilito un follow-up a 5 anni (il tempo di osservazione previsto terminerà a gennaio 2013), condotto su un max di 4 noduli tiroidei per paziente, mediante un controllo annuale di analisi di laboratorio (TSH, fT4) ed esame ecografico della tiroide con colordoppler, eseguito dallo stesso operatore per ogni Centro partecipante. Il Nostro Centro ha utilizzato un apparecchio ecografico Esaote MyLab 25, con sonda lineare multifrequenza 7,5-12 MHz. Ogni paziente, alla baseline è stato sottoposto a dosaggio degli esami di funzionalità tiroidea (TSH ed FT4). Sono stati considerati normali valori di TSH compresi tra 0.2 e 5 μ UI/L. In caso di ridotti livelli ematici di TSH in assenza di sintomatologia clinica, i pazienti sono stati sottoposti a scintigrafia tiroidea con Tc^{99m} o con I¹³¹ al fine di escludere un quadro di ipertiroidismo ed una eventuale autonomia funzionale del/dei noduli in studio. Inoltre, è stato richiesto un controllo dell'autoimmunità tiroidea (anticorpi anti-tireoglobulina ed anti-TPO) al tempo basale, da ripetere a 5 anni di follow-up. L'esame citologico mediante agoaspirato ecoguidato, è stato effettuato, in accordo con le linee guida internazionali, su tutti i noduli di dimensioni >1 cm. In caso di noduli di dimensioni inferiori, l'agoaspirato è stato eseguito a discrezione del clinico, guidato dai parametri clinici e dalle caratteristiche ecografiche suggestive di malignità. Il dosaggio della calcitonina basale era facoltativo, come indicato dalle linee guida internazionali^{4,6}. Per entrambi i lobi tiroidei e per i noduli in studio, sono stati misurati i diametri nelle tre proiezioni ortogonali: diametro trasverso (DT), diametro longitudinale (DL), diametro anteroposteriore (DAP). Il volume

della ghiandola tiroidea e dei noduli è stata calcolata con la formula dell'ellissoide: $\text{volume (ml)} = \pi / 6 \times \text{DAP (cm)} \times \text{DT (cm)} \times \text{DL (cm)}$. Come indicato dalle linee guida internazionali^{4,6}, è stata considerata significativa una crescita del volume nodulare $\geq 20\%$ con un incremento minimo di ≥ 2 mm in due o più dimensioni. I risultati sono stati elaborati mediante il *software* SAS. Abbiamo utilizzato un test *t* di Student per variabili parametriche tra due gruppi: per dati appaiati per confrontare il volume nodulare (e della ghiandola tiroidea) al tempo iniziale e dopo 5 anni di osservazione clinica, e per dati non appaiati per valutare, nei casi di gozzo uni e multinodulare, l'influenza sulla crescita nodulare dei fattori esogeni ed endogeni esaminati. Abbiamo inoltre eseguito una analisi della varianza (ANOVA), per confrontare variabili parametriche tra tre gruppi, suddividendo il volume del nodulo più grande (e della ghiandola tiroide) in tre terzili, per evidenziare un'eventuale correlazione con i fattori esogeni ed endogeni esaminati.

Criteri di inclusione sono:

- Eutiroidismo;
- Noduli tiroidei singoli o multipli, ecograficamente misurabili;
- Noduli solidi o misti;
- Benignità dell'esame citologico;
- Presenza di max 4 noduli tiroidei nello stesso soggetto.

Criteri di esclusione sono:

- Presenza di autonomia funzionale del nodulo tiroideo (anche in caso di eutiroidismo);
- Cisti o noduli con componente liquida $>75\%$;
- Sospetto clinico, ecografico o citologico di malignità;
- Diagnosi certa di tiroidite;
- Nodulo tiroideo non misurabile all'esame ecografico (margini nodulari sfumati, sovrapposizione di più noduli tiroidei).

Sono state prese in considerazione le seguenti variabili:

- Et ;
- Sesso;
- BMI;
- Livelli sierici di TSH;
- Apporto di iodio;
- Fumo;
- Pregressa assunzione di terapia soppressiva con levo-tiroxina;
- Familiarit  per patologia nodulare tiroidea;
- Oligo/amenorrea;
- Gravidanze;
- Menopausa;
- Terapia estroprogestinica a scopo terapeutico, contraccettivo o sostitutivo;
- Dimensioni iniziali del nodulo (con diametro massimo);
- Caratteristiche del nodulo (solido, liquido, misto con varie percentuali di componente liquida).

RISULTATI

Sono stati arruolati 993 pazienti (815 donne e 178 uomini), di età compresa tra 14 e 89 anni (età media 52 anni); tale popolazione risulta rappresentativa dei dati già presenti in letteratura relativi all'incidenza della patologia nodulare della tiroide, più frequente nei soggetti di sesso femminile, e nella fascia di età compresa tra i 40 ed i 60 anni circa (Tab 6). Circa la metà della popolazione in oggetto proviene da luoghi a carenza iodica nota, presenta una familiarità per tireopatia nodulare, ed assume abitualmente sale iodato nell'alimentazione. La maggioranza dei soggetti non riferisce un'abitudine tabagica (83% del totale). Il 30% dei pazienti è stato sottoposto a trattamento soppressivo con L-Tiroxina prima di essere arruolato nello studio. Per quanto riguarda le donne, sono suddivise quasi equamente tra il periodo fertile (45%) ed il periodo post-menopausale (55%). Solo il 7% dei soggetti di sesso femminile presenta al momento dell'arruolamento un periodo di oligo/amenorrea (Tab 7A). Il 19% delle donne è nullipara; la restante parte ha avuto mediamente 1-2 gravidanze (45.9% delle donne totali), fino ad un massimo di 18 gravidanze! Solo una minoranza di soggetti assume terapia ormonale estroprogestinica (4.9%) o sostitutiva perchè in fase post-menopausale (3.8%). La funzionalità tiroidea alla baseline è nella norma (TSH medio 1.46 μ UI/mL, range 0.2-4.7). Mediamente, il nodulo tiroideo più grande valutato ecograficamente presenta un volume di 1.46 ml, con un diametro massimo di 14.2 mm (range 4-54.2). La ghiandola tiroidea presenta un volume medio di 14.4 ml, con una netta discrepanza tra i due sessi (negli uomini, il volume ghiandolare medio è pari a 19.3 ml *vs* le donne, con 13.3 ml) (Tab 7B).

Classi di età	Numero pazienti		
	Totale	Donne	Uomini
<20	10	5	5
20-29	45	41	4
30-39	136	117	19
40-49	234	200	34
50-59	237	204	33
60-69	225	177	48
≥70	106	71	35
Totale	993	815	178

Tabella 6. - Distribuzione della popolazione per fasce d'età alla baseline

Caratteristiche		N	%
Sesso	Maschi	178	17.9
	Femmine	815	82.1
Luogo di nascita	Area non endemica	323	32.5
	Area endemica	485	48.9
	Non noto	185	18.6
Familiarità	No	535	53.9
	Sì	458	46.1
Gravidanze	0	155	19
	1-2	374	45.9
	≥3	286	35.1
Oligo/amenorrea	No	758	93
	Sì	57	7
Menopausa	No	367	45
	Sì	448	55
Farmaci	No	744	91.3
	Estro-progestinici	40	4.9
	TOS	31	3.8
Sale iodato	No	474	47.7
	Sì	519	52.3
Fumo	No	829	83.5
	Sì	164	16.5
Pregressa assunzione L-T4	No	695	70
	Sì	298	30

Tabella 7A. - Caratteristiche della popolazione alla baseline

Caratteristiche	Tutti (n=993)	Uomini (n=178)	Donne (n=815)
Età (anni)	53.2 (14-89)	55.7 (14-85)	51.6 (15-89)
BMI (kg/m ²)	26.9 (17.4-52.9)	27.3 (17.7-44.1)	26.8 (17.4-52.9)
Peso (kg)	70.9 (40-143)	80.3 (40-143)	68.9 (40-130)
TSH (μUI/mL)	1.46 (0.2-4.7)	1.34 (0.4-4)	1.48 (0.2-4.7)
Volume del nodulo maggiore (ml)	1.46 (0.018-31.7)	2.16 (0.018-31.7)	1.31 (0.018-20.7)
Diametro massimo del nodulo più grande (mm)	14.2 (4-54.2)	15.7 (4.5-54.2)	13.9 (4-46)
Volume tiroide (ml)	14.4 (3.69-57.2)	19.3 (5-57.2)	13.3 (3.69-49.2)

Tabella 7B. - Caratteristiche della popolazione alla baseline

Nella Tabella 8 abbiamo suddiviso la popolazione generale in due parti: soggetti con gozzo uninodulare (594 pz) e con gozzo multinodulare (263 pz).

I due gruppi risultano omogenei per BMI, TSH, familiarità per gozzo nodulare, abitudine tabagica (indipendentemente dal numero di sigarette), pregressa esposizione a L-tiroxina, assunzione di sale iodato nel regime alimentare, sesso.

Risulta invece presente una differenza statisticamente significativa relativamente all'età (i soggetti con gozzo multinodulare hanno un'età media più avanzata rispetto al gruppo con un nodulo: 56 *vs* 53 anni), al diametro massimo ed al volume del nodulo più grande (la presenza di più noduli nello stesso paziente è associata ad una maggiore dimensione dei noduli stessi) ed al volume della tiroide *in toto* (chi ha un gozzo multinodulare, mediamente presenta un volume ghiandolare maggiore, con una *p* pari a 0.0003).

Gozzo uni vs multi nodulare	Uninodulare (n=594)	Multinodulare (n=263)	<i>p</i>
BMI (kg/m²)	26.35 (17.44-52.94)	26.56 (17.78-50.78)	0.52
Età (anni)	53 (14-85)	56 (16-89)	0.0002
TSH (μUI/mL)	1.27 (0.18-4.76)	1.3 (0.25-4.49)	0.36
Diametro massimo del nodulo più grande (mm)	10.9 (4-54.2)	12.1 (4.5-40)	0.0024
Volume del nodulo più grande (ml)	0.33 (0.02-31.79)	0.48 (0.03-20.72)	0.0013
Familiarità per gozzo nodulare	322 No 272 Sì	213 No 186 Sì	0.79
Fumo	506 No 88 Sì	323 No 76 Sì	0.078
Pregressa assunzione L-T4	426 No 168 Sì	269 No 130 Sì	0.14
Sale iodato	280 No 314 Sì	194 No 205 Sì	0.64
Sesso	117 M 477 F	61 M 338 F	0.075

Tabella 8. - Baseline: confronto tra gozzo uni e multinodulare nella popolazione generale

Valutando alla baseline il diametro massimo del nodulo più grande, e dividendo in due categorie tutti i soggetti studiati (con nodulo inferiore o pari/superiore ad un centimetro) presente in ogni paziente, si osserva una correlazione diretta molto significativa ($p < 0.0001$) con il BMI, il volume della tiroide e con il volume del nodulo più grande. Si evidenzia una correlazione anche con l'età, con il fumo, con la pregressa assunzione di L-T4, con l'assunzione nella dieta di sale iodato. Non si osservano invece influenze legate al valore puntuale di TSH, alla presenza di familiarità per tireopatia nodulare, o al sesso.

Diametro massimo del nodulo più grande	< 1 cm (n=435)	≥ 1 cm (n=558)	<i>p</i>
BMI (kg/m ²)	27.06 (17.44-52.94)	25.88 (17.51-48.22)	<0.0001
Età (anni)	53 (14-85)	52.5 (15-89)	0.0055
TSH (μUI/mL)	1.27 (0.18-3.9)	1.28 (0.24-4.76)	0.83
Volume del nodulo più grande (ml)	0.13 (0.02-0.44)	1.25 (0.1-31.79)	<0.0001
Volume tiroide (ml)	11.8 (3.7-48.82)	13.09 (4.03-57.23)	<0.0001
Familiarità per gozzo nodulare	229 No 206 Sì	306 No 252 Sì	0.49
Fumo	378 No 57 Sì	451 No 107 Sì	0.016
Pregressa assunzione L-T4	323 No 112 Sì	372 No 186 Sì	0.009
Sale iodato	234 No 201 Sì	240 No 318 Sì	0.0007
Sesso	72 M 363 F	106 M 452 F	0.319

Tabella 9. – Baseline: diametro massimo del nodulo più grande nella popolazione generale

E' stata quindi eseguita la stessa ricerca, considerando il volume del nodulo di maggiori dimensioni, suddiviso in terzili (con numerosità campionaria omogenea). Il dato si riconferma se correlato al volume ghiandolare e al diametro massimo del nodulo più grande ($p < 0.0001$); si perde completamente una correlazione legata al BMI, al fumo, alla pregressa terapia con L-tiroxina, e al regime alimentare con sale iodato (tutti non significativi). Compare invece una significatività ai limiti per la differenza tra i sessi ($p 0.042$), e si mantiene una influenza legata all'età, anche se in direzione opposta rispetto al precedente (considerando il diametro del nodulo, questo è più piccolo nei soggetti di età più avanzata; valutando invece il volume del nodulo tiroideo, il terzile più grande è presente nei soggetti più anziani, con una età media di 55 anni).

Volume del nodulo più grande	I terzile (n=328)	II terzile (n=328)	III terzile (n=337)	<i>p</i>
BMI (kg/m ²)	26.81 (17.44-50.78)	25.89 (17.51-52.94)	26.53 (17.78-48.22)	0.055
Età (anni)	52 (14-85)	52 (20-81)	55 (18-89)	0.0031
TSH (μUI/mL)	1.24 (0.18-3.9)	1.3 (0.24-4.76)	1.24 (0.25-4.49)	0.4
Diametro massimo del nodulo più grande (ml)	7.05 (4-25.4)	11.1 (8-25)	22 (13-54.2)	<0.0001
Volume tiroide (ml)	11.4 (3.7-48.82)	11.43 (5.04-44.76)	15.51 (4.03-57.23)	<0.0001
Familiarità per gozzo nodulare	165 No 163 Sì	185 No 143 Sì	185 No 152 Sì	0.26
Fumo	282 No 46 Sì	266 No 62 Sì	281 No 56 Sì	0.078
Pregressa assunzione L-T4	245 No 83 Sì	230 No 98 Sì	220 No 117 Sì	0.14
Sale iodato	174 No 154 Sì	230 No 98 Sì	151 No 186 Sì	0.061
Sesso	48 M 280 F	56 M 272 F	74 M 263 F	0.042

Tabella 10A. - Baseline: volume del nodulo più grande nella popolazione generale

Nella popolazione femminile, molto rappresentativa della popolazione generale (anche perchè numericamente quasi sovrapponibile), non sembra evidenziarsi una influenza dell'assetto ormonale sul volume del nodulo, diviso in terzili. Infatti, non si osserva correlazione statistica tra il volume nodulare ed i fattori presi in esame: menopausa, presenza/assenza di gravidanza, oligo/amenorrea, assunzione di farmaci ormonali a scopo contraccettivo (età fertile) o sostitutivo (età post-menopausale). Il fumo e la pregressa assunzione di L-T4 sembrano correlarsi direttamente al volume del nodulo tiroideo ((*p* rispettivamente di 0.02 e di 0.0019) (Tab 10B). Si confermano comunque l'influenza del volume tiroideo,

dell'età e del diametro massimo del nodulo di maggiori dimensioni.

Volume del nodulo più grande	I terzile (n=269)	II terzile (n=269)	III terzile (n=277)	p
BMI (kg/m²)	26.84 (17.44-50.78)	25.85 (17.51-52.94)	26.18 (18.96-48.22)	0.69
Età (anni)	52 (15-81)	51 (20-81)	54 (18-89)	0.0007
TSH (μUI/mL)	1.24 (0.18-3.9)	1.33 (0.24-4.76)	1.28 (0.25-4.49)	0.1
Diametro massimo del nodulo più grande (ml)	7 (4-25.4)	11 (8-25)	21.1 (13-46)	0.0002
Volume tiroide (ml)	11.2 (3.7-35.58)	10.94 (5.04-43.14)	13.89 (4.03-49.21)	0.0003
Familiarità per gozzo nodulare	134 No 135 Sì	147 No 122 Sì	145 No 132 Sì	0.53
Fumo	238 No 31 Sì	218 No 51 Sì	225 No 52 Sì	0.02
Pregressa assunzione L-T4	198 No 71 Sì	188 No 81 Sì	166 No 111 Sì	0.0019
Sale iodato	174 No 154 Sì	230 No 98 Sì	151 No 186 Sì	0.061
Farmaci	250 No 11 EP 8 TOS	244 No 15 EP 10 TOS	250 No 14 EP 13 TOS	0.76
Menopausa	127 No 142 Sì	131 No 138 Sì	109 No 168 Sì	0.061
Oligo/amenorrea	246 No 23 Sì	254 No 15 Sì	258 No 19 Sì	0.39
Gravidanze	54 No 215 Sì	53 No 216 Sì	48 No 229 Sì	0.07

Tabella 10B. Baseline: volume del nodulo più grande nelle donne

Alla baseline, il volume della ghiandola tiroidea mostra una correlazione diretta molto forte ($p < 0.0001$) con i seguenti dati: BMI, età, diametro massimo e volume del nodulo di maggiori dimensioni, sesso femminile. Anche il TSH influenza notevolmente il volume ghiandolare, ma con una correlazione inversa (per valori più bassi di TSH, il volume della tiroide è maggiore; $p < 0.0001$). Non ci sono influenze da parte della familiarità, del fumo, del sale iodato, della pregressa assunzione di L-tiroxina.

Volume tiroide	I terzile (n=328)	II terzile (n=327)	III terzile (n=336)	<i>p</i>
BMI (kg/m²)	25.09 (17.44-47.45)	26.35 (17.51-52.94)	27.59 (17.78-48.22)	<0.0001
Età (anni)	49 (14-85)	52 (20-81)	58.5 (19-89)	<0.0001
TSH (μUI/mL)	1.48 (0.18-4.76)	1.3 (0.26-3.9)	1.09 (0.25-4.49)	<0.0001
Diametro massimo del nodulo più grande (ml)	10 (4.1-34)	11 (4-35)	16 (4-54.2)	<0.0001
Volume del nodulo più grande (ml)	0.26 (0.02-6.33)	0.35 (0.02-10.6)	1.01 (0.02-31.79)	<0.0001
Familiarità per gozzo nodulare	179 No 149 Sì	175 No 152 Sì	179 No 157 Sì	0.93
Fumo	270 No 58 Sì	275 No 52 Sì	283 No 53 Sì	0.76
Pregressa assunzione L-T4	231 No 97 Sì	232 No 95 Sì	230 No 106 Sì	0.76
Sale iodato	161 No 167 Sì	145 No 182 Sì	168 No 168 Sì	0.29
Sesso	23 M 305 F	42 M 285 F	113 M 223 F	<0.0001

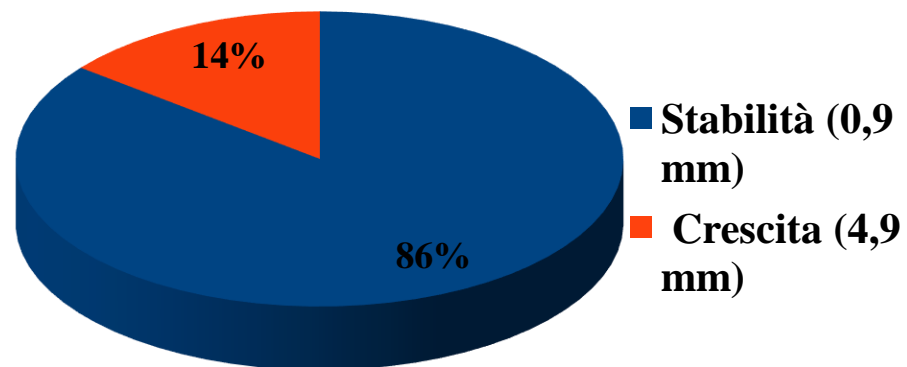
Tabella 11A. - Baseline: volume della tiroide nella popolazione generale

Nelle donne, la presenza di gravidanze (indipendentemente dal numero delle stesse) è correlata con un volume ghiandolare nel terzo percentile della popolazione; effetto inverso si osserva in caso di menopausa (le donne in età post-menopausale, sembrano avere una tiroide più grande).

Volume tiroide	I terzile (n=269)	II terzile (n=268)	III terzile (n=276)	p
BMI (kg/m²)	24.89 (17.44-47.45)	26.06 (17.51-50.78)	27.85 (17.78-53.94)	0.69
Età (anni)	48 (15-81)	51 (20-81)	56 (24-89)	0.0007
TSH (µUI/mL)	1.5 (0.18-4.76)	1.3 (0.26-4.38)	1.12 (0.25-4.49)	0.1
Diametro massimo del nodulo più grande (ml)	10.1 (4.1-34)	10.9 (4-34.9)	15 (4-46)	0.0007
Volume del nodulo più grande (ml)	0.26 (0.02-6.33)	0.33 (0.02-7.57)	1.01 (0.02-20.79)	0.0001
Familiarità per gozzo nodulare	144 No 125 Sì	142 No 126 Sì	138 No 138 Sì	0.67
Fumo	227 No 42 Sì	220 No 48 Sì	233 No 43 Sì	0.7
Pregressa assunzione L-T4	188 No 81 Sì	192 No 76 Sì	170 No 106 Sì	0.027
Farmaci	237 No 21 EP 11 TOS	250 No 10 EP 8 TOS	256 No 9 EP 11 TOS	0.095
Menopausa	145 No 124 Sì	126 No 142 Sì	96 No 180 Sì	<0.0001
Oligo/amenorrea	242 No 27 Sì	255 No 13 Sì	259 No 17 Sì	0.049
Gravidanza	68 No 201 Sì	50 No 218 Sì	37 No 239 Sì	<0.0001

Tabella 11B. - Baseline: volume della tiroide nelle donne

L'osservazione dei noduli e della ghiandola tiroidea nel corso del follow-up, ha documentato che l'86% dei noduli mostra una stabilità delle dimensioni, con una variazione pari a 0.9 (0-2.1 mm), espressa in mediana. Solo il 14% dei noduli aumenta di dimensioni (4.9 mm, con un range di 3.5-7.2). Tale aumento risulta comunque molto modesto, considerando che si verifica nell'arco di 5 anni.



La valutazione dei possibili elementi di influenza sulla crescita nodulare ha evidenziato una correlazione diretta altamente significativa con il numero dei noduli ($p < 0.0001$): i soggetti con gozzo multinodulare hanno una crescita dei noduli più marcata rispetto a chi ha un nodulo singolo. L'età ed il TSH sembrano fattori protettivi sulla crescita del nodulo. Infatti, i soggetti con noduli stabili sono mediamente più grandi (53 anni circa) ed hanno un valore di TSH più basso, anche se sempre nei limiti della norma (pari a 1.44 *vs* 1.58 $\mu\text{UI/mL}$). Non si dimostra influente la presenza di familiarità, esposizione al fumo, al sale iodato o alla L-tiroxina nel passato. Anche il BMI ed il volume tiroideo non concorrono all'aumentare delle dimensioni del nodulo, così come il sesso.

Volume del nodulo più grande	Stabilità (n=850)	Crescita (n=143)	p
BMI (kg/m ²)	26.99 ± 4.73	26.89 ± 4.98	0.69
Età (anni)	52.69 ± 13.82	50.57 ± 12.96	0.0248
TSH (µUI/mL)	1.44 ± 0.75	1.58 ± 0.76	0.012
Diametro massimo del nodulo più grande (mm)	13.99 ± 8.24	15.78 ± 7.4	0.001
Volume tiroide (ml)	14.45 ± 7.34	14.46 ± 6.45	0.93
Familiarità per gozzo nodulare	459 No 391 Sì	76 No 67 Sì	0.28
Fumo	714 No 136 Sì	115 No 28 Sì	0.28
Pregressa assunzione L-T4	601 No 249 Sì	94 No 49 Sì	0.23
Numero noduli	544 Uninodulare 306 Multinodulare	50 Uninodulare 93 Multinodulare	<0.0001
Sale iodato	407 No 443 Sì	67 No 76 Sì	0.81
Sesso	150 M 700 F	28 M 115 F	0.57

Tabella 12A. - Follow-up: volume del nodulo più grande nella popolazione generale

Tali dati si confermano invariati, considerando separatamente la popolazione maschile e femminile. Nelle donne, in aggiunta, la gravidanza è un fattore protettivo per la stabilità del nodulo tiroideo, così come la menopausa.

Volume del nodulo più grande	Stabilità (n=700)	Crescita (n=150)	p
BMI (kg/m²)	26.92 ± 4.89	26.76 ± 5.2	0.69
Età (anni)	52.07 ± 13.38	49.14 ± 12.9	0.0248
TSH (µUI/mL)	1.47 ± 0.76	1.63 ± 0.77	0.012
Diametro massimo del nodulo più grande (mm)	13.7 ± 7.89	15.3 ± 7.19	0.001
Volume tiroide (ml)	13.43 ± 6.41	13.08 ± 5.66	0.93
Familiarità per gozzo nodulare	368 No 332 Sì	58 No 57 Sì	0.67
Fumo	589 No 111 Sì	127 No 23 Sì	0.26
Pregressa assunzione L-T4	551 No 149 Sì	91 No 59 Sì	0.23
Numero noduli	438 Uninodulare 262 Multinodulare	39 Uninodulare 76 Multinodulare	<0.0001
Sale iodato	322 No 378 Sì	50 No 65 Sì	0.61
Farmaci	637 No 37 EP 26 TOS	107 No 3 EP 5 TOS	0.45
Fumo	589 No 111 Sì	92 No 23 Sì	0.26
Menopausa	304 No 396 Sì	63 No 52 Sì	0.023
Oligo/amenorrea	654 No 46 Sì	104 No 11 Sì	0.24
Gravidanza	123 No 577 Sì	32 No 83 Sì	<0.0001

Tabella 12B. – Follow-up: volume del nodulo più grande nelle donne

La ghiandola tiroidea mostra un incremento volumetrico solo in 17 soggetti, e appare influenzato direttamente dall'età (p 0.0257), dal diametro massimo e dal volume del nodulo tiroideo (p <0.0001) e dal sesso femminile (p 0.011). Anche la pregressa assunzione di L-Tiroxina sembra giocare un ruolo nel mantenere il volume ghiandolare stabile (p 0.038).

Volume tiroide	Stabilità (n=971)	Crescita (n=17)	<i>p</i>
BMI (kg/m²)	26.98 ± 4.79	26.55 ± 2.83	0.97
Età (anni)	52.26 ± 13.72	59.29 ± 13.31	0.0257
TSH (μUI/mL)	1.47 ± 0.75	1.29 ± 0.59	0.52
Diametro massimo del nodulo più grande (mm)	13.97 ± 7.91	28.88 ± 9.05	<0.0001
Volume del nodulo più grande (ml)	1.37 ± 2.52	7.46 ± 8.08	<0.0001
Familiarità per gozzo nodulare	523 No 448 Sì	8 No 9 Sì	0.57
Fumo	810 No 161 Sì	16 No 1 Sì	0.23
Pregressa assunzione L-T4	683 No 288 Sì	8 No 9 Sì	0.038
Numero noduli	581 Uninodulare 257 Multinodulare	10 Uninodulare 7 Multinodulare	0.58
Sale iodato	465 No 506 Sì	7 No 10 Sì	0.58
Sesso	169 M 802 F	7 M 10 F	0.011

Tabella 13. - Follow-up: volume della tiroide nella popolazione generale

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Numerosi studi in letteratura hanno cercato di studiare l'evoluzione naturale dei noduli tiroidei benigni, al fine di valutare la necessità di un trattamento oppure la possibilità di eseguire un semplice follow-up. Le linee guida internazionali^{4,6} a tal proposito pongono l'indicazione di eseguire una semplice sorveglianza clinica nella maggior parte dei casi di tireopatia nodulare. Consigliano terapia con L-T4 a scopo soppressivo solo in pazienti giovani, che vivono in aree a carenza iodica, con noduli di piccole dimensioni e senza evidenza di autonomia funzionale. L'uso della L-T4 andrebbe evitato nei soggetti di sesso femminile in età post-menopausale, negli uomini oltre i 60 anni, e nei pazienti con osteoporosi o con patologie cardiovascolari pregresse (Grado di evidenza B).

Nella popolazione osservata nel nostro studio, circa il 30% dei soggetti aveva assunto L-Tiroxina in passato a scopo soppressivo, nonostante non rientrassero nelle categorie sopra citate. Tale osservazione porta a ritenere che la causa sia l'assenza di indicazioni chiare ed inequivocabili, legata a studi in letteratura eseguiti su campioni di pazienti poco numerosi e/o per un periodo di osservazione breve (mediamente 12-18 mesi).

Gharib e Mazzaferri, nel 1998 hanno cercato di riordinare i dati presenti in letteratura, e di validarne i risultati. In particolare, hanno rilevato la presenza di pochi studi sulla storia naturale del nodulo tiroideo con un follow-up a lungo termine. Tra quelli presenti, circa il 50% dei noduli si riduce spontaneamente di dimensioni, il 30% rimane stabile, e solo il 20% dei noduli esaminati mostra una crescita significativa²⁵. Il nostro studio, invece, documenta come la percentuale di noduli in crescita sia minore (solo il 14%), considerando un periodo di osservazione molto ampio (5 anni). Gli autori ipotizzano che i noduli in crescita possano essere maligni, e pertanto suggeriscono la ripetizione di un agoaspirato tiroideo²⁵. Nel nostro studio, la popolazione generale è stata sottoposta a FNAC alla baseline, e nel controllo a 5 anni. L'esame citologico mediante agoaspirato ecoguidato, è stato effettuato, in accordo con le linee guida internazionali^{4,6}, su tutti

i noduli di dimensioni >1 cm. In caso di noduli di dimensioni inferiori, l'agoaspirato è stato eseguito a discrezione del clinico, guidato dai parametri clinici e dalle caratteristiche ecografiche suggestive di malignità. Nella nostra popolazione, solo in tre pazienti (0.3%) è stato riscontrato un sospetto citologico di carcinoma, per cui è stata eseguita una tiroidectomia totale, che ha confermato la diagnosi pre-operatoria.

Più recentemente, *Yousef*²⁹ ha rivisitato la letteratura, prendendo in esame gli studi incentrati sui noduli tiroidei singoli. Ha rilevato la presenza di numerosi trials clinici non randomizzati, che divergono circa un effetto benefico del trattamento con L-Tiroxina per mantenere stabili le dimensioni dei noduli tiroidei. Per valutare la qualità di tali studi, si è avvalso dell'aiuto di uno *scoring system* pubblicato da *Doi* e *Thalib*, che prende in esame vari aspetti, quali, tra l'altro, il metodo di randomizzazione, i fattori prognostici alla baseline, i criteri di eleggibilità, la presenza di un outcome principale ben definito nel disegno dello studio, il timing di osservazione clinica³⁰.

Ha preso in esame 11 studi clinici, eseguiti tra il 1997 e il 2002 (vedi sotto), tutti con una numerosità campionaria inferiore ai 120 pazienti, e con un periodo di osservazione medio di 2 anni. L'unico studio con un follow-up a 5 anni è stato eseguito su 83 soggetti. Complessivamente, i risultati ottenuti non documentano un beneficio apprezzabile nella riduzione delle dimensioni dei noduli tiroidei o nella loro stabilità (valutata come riduzione del volume di almeno il 20% in alcuni studi, o del 50% in altri studi).

In particolare, il numero di pazienti da trattare per poter avere il beneficio di 1 soggetto è pari a 6 (NTT). Ciò significa che si avrà il successo di trattamento con L-T4 in un soggetto ogni 6 persone trattate, quando comparate ad un gruppo di controllo sottoposto a semplice sorveglianza³¹.

Study no.	Study name	No. of patients (T4 / placebo)	Average dose of thyroxine (μg)	Average TSH level at the end of trial for T4/placebo (mIU/L)	Duration of treatment/ follow-up	Criteria of failure of reduction after treatment	Non-reduction T4/placebo	Q
1	Papini 1998	42/41	2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	0.11 \pm 0.06 / 1.59 \pm 0.43	60 months	Nodule is not reduced or reduced but to <11.7%	30/22	0.75
2	Papini 1993	51/50	2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	0.06 \pm 0.06 / 1.08 \pm 0.52	12 months	Failure of Any reduction	28/37	0.75
3	Gharib 1987	28/25	3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	0.5 \pm 0.4 / 1.6 \pm 0.7	6 months	Failure of any reduction	14/10	0.75
4	Zelmanovitz 1998	21/24	2.7 \pm 0.3 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	0.24 \pm 0.33 / 1.17 \pm 0.65	1 year	Nodule is not reduced or reduced but to <50%	15/22	0.83
5	Sakalauskiene 2002	37/25	58.8 \pm 30.97	1.28 \pm 0.71 / 1.52 \pm 0.74	6 month	Failure of any reduction	24/21	0.33
6	Lima 1997	54/20	(fixed dose 200 $\mu\text{g}/\text{day}$) average dose 2.48 \pm 0.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	<0.1 / -	12 months	Nodule is not reduced or reduced but to <20%	23/16	0.67
7	Wemeau 2002	64/59	2.24 \pm 0.45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	Lowered by 0.73 / increased by 0.05	18 months	Nodule is not reduced or reduced but to <20%	30/41	0.75
8	Reverter 1992	20/20	2.82 \pm 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	< 0.1 / 1.1 \pm 0.8	1 year	Nodule is not reduced or reduced but to <50 %	16/17	0.83
9	La Rosa	23/22	1.94 \pm 0.16 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.1 / 1.2	1 year	Nodule is not reduced or reduced but to <50 %	14/22	0.92
10	Mainini	45/10	1.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$	<0.1 / 1.7 \pm 0.9	2 years	Nodule is not reduced or reduced but to <50 %	37/10	0.67
11	Larjani 1999	32/30	1.5 - 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	0.17 \pm 0.2 / no record of control TSH at the end of trial. N.B this is TSH after induction with TRH	12 months	Failure of any reduction	17/18	0.92

Tabella 14. - Terapia soppressiva con levotiroxina dei noduli tiroidei benigni: indicazioni, razionale ed evidenze

Nella popolazione generale in oggetto, abbiamo valutato inizialmente due gruppi: soggetti con gozzo uninodulare (594 pz) e con gozzo multinodulare (263 pz).

I due gruppi risultano omogenei per BMI, TSH, familiarità per gozzo nodulare, abitudine tabagica (indipendentemente dal numero di sigarette), pregressa esposizione a L-tiroxina, assunzione di sale iodato nel regime alimentare, sesso. I soggetti con gozzo uninodulare mostrano invece un'età più giovane ed un volume nodulare e ghiandolare più piccolo rispetto ai casi con gozzo multinodulare.

Questo dato è facilmente interpretabile, considerando che all'aumentare dell'età, la tiroide risulta maggiormente esposta a fattori di crescita TSH dipendenti ed indipendenti, e pertanto i noduli tiroidei hanno maggiore possibilità di aumentare di dimensioni e di numero.

Infatti, nel nostro studio, considerando la popolazione *in toto*, fattori prognostici di crescita del nodulo tiroideo (considerando il diametro massimo del nodulo più grande, o il suo volume) alla baseline sono risultati il volume della ghiandola tiroidea ($p < 0.0001$), il sesso femminile ($p 0.042$), l'età (il gruppo con il terzile più grande ha un'età media di 55 anni; $p 0.0031$). Non si evidenzia, invece, una correlazione legata al BMI, al fumo, alla pregressa terapia con L-tiroxina, e al regime alimentare con sale iodato (dati non significativi). Nella popolazione femminile, molto rappresentativa della popolazione generale (anche perchè numericamente quasi sovrapponibile), non sembra evidenziarsi alla baseline una influenza dell'assetto ormonale sul volume del nodulo, diviso in terzili. Infatti, non si osserva correlazione statistica tra il volume nodulare ed i fattori presi in esame: menopausa, presenza/assenza di gravidanza, oligo/amenorrea, assunzione di farmaci ormonali a scopo contraccettivo (età fertile) o sostitutivo (età post-menopausale). Uno studio pubblicato nel 2006 aveva studiato i fattori epidemiologici di influenza sulla presenza di gozzo nodulare, correlandolo con la presenza di un BMI elevato ($> 30\text{kg/m}^2$), l'età e la razza afro-americana (tale studio è stato condotto negli USA); il sesso, le gravidanze, l'abitudine al fumo e la familiarità per patologia nodulare tiroidea non si erano invece rivelati prognostici³². Il nostro studio conferma tali dati, pur non evidenziando un ruolo causale da parte del BMI. Per quanto riguarda la menopausa, inoltre, uno studio eseguito da *Costante* et al dimostra che nelle donne in età post-menopausale i noduli tiroidei presentano un arresto nella crescita nodulare¹¹.

Alla baseline, il volume della ghiandola tiroidea mostra una correlazione diretta molto forte ($p < 0.0001$) con i seguenti dati: BMI, età, diametro massimo e volume del nodulo di maggiori dimensioni, sesso femminile. Anche il TSH influenza

notevolmente il volume ghiandolare, ma con una correlazione inversa (per valori più bassi di TSH, il volume della tiroide è maggiore; $p < 0.0001$). Non ci sono influenze da parte della familiarità, del fumo, del sale iodato, della pregressa assunzione di L-tiroxina. Nelle donne, la presenza di gravidanze (indipendentemente dal numero delle stesse) è correlata con un volume ghiandolare nel terzo percentile della popolazione; effetto inverso si osserva in caso di menopausa (le donne in età post-menopausale, sembrano avere una tiroide più grande). Alcuni studi hanno documentato che durante la gravidanza il volume ghiandolare è aumentato, ed è stato ipotizzato uno stimolo derivante dalla β hCG con un'azione TSH-simile³³ o con un meccanismo legato ai cambiamenti antropometrici legati allo stato gravidico stesso³⁴. Tutti questi studi, però sono stati eseguiti in donne in corso di gravidanza. Il nostro studio, invece, ha cercato di studiare il ruolo prognostico di pregresse gravidanze nel predire il volume della tiroide.

Nel corso del follow-up, ci sono stati 84 drop-out (8.5% del totale), dovuti soprattutto a scarsa compliance (43 pz) o trasferimento in altra città (13 pz). Tra le cause meno frequenti, ci sono: comparsa di ipo/ipertiroidismo (9 pz), positivizzazione degli anticorpi anti-tiroide (4 pz), inizio di terapia a scopo soppressivo con L-Tiroxina presso un altro centro (3 pz), co-morbidità che causano impossibilità ad eseguire controlli (8 pz), decesso (4 pz). 33 pazienti sono stati invece sottoposti a tiroidectomia totale per aumento di volume del nodulo tiroideo, con riscontro di 4 carcinomi di tipo papillare (3 di questi con diagnosi citologica di sospetto PTC, confermati all'istologico).

L'osservazione nel corso di 5 anni di follow-up, ha documentato che l'86% dei noduli mostra una stabilità delle dimensioni, con una variazione pari a 0.9 (0-2.1 mm), espressa in mediana. Come indicato dalle linee guida internazionali^{4,6}, è stata considerata significativa una crescita del volume nodulare $\geq 20\%$ con un incremento minimo di ≥ 2 mm in due o più dimensioni. Solo il 14% dei noduli

aumenta di dimensioni (4.9 mm, con un range di 3.5-7.2). Tale aumento risulta comunque molto modesto, considerando che si verifica nell'arco di 5 anni. Questo dato avvalorza le indicazioni delle linee guida internazionali, ed avalla la disposizione ad eseguire controlli ecografici ogni 12-18 mesi; tale intervallo, infatti, permette di avere un sufficiente periodo di osservazione per eventuali modifiche delle dimensioni dei noduli tiroidei^{4,6}. In uno studio osservazionale a 15 anni, effettuato su 140 pazienti non in trattamento, solo il 14% dei noduli benigni ha mostrato una crescita²⁸. Questo dato è confermato dal nostro studio, effettuato però su una popolazione di quasi mille soggetti, anche se osservati per un periodo di tempo inferiore, ma comunque a lungo termine (5 anni).

Alcuni studiosi associano tale crescita volumetrica ad un fattore predittivo di malignità del nodulo tiroideo²⁸, ma su uno studio condotto su 74 noduli benigni, sottoposti ad un secondo esame citologico in seguito ad aumento volumetrico (incremento max del 69% delle dimensioni), solo un nodulo tiroideo (1,4% del tot) è risultato maligno¹⁰. Anche nel nostro studio si evidenzia che la crescita dei noduli tiroidei non è associata alla natura degli stessi: infatti, in tutta la popolazione studiata, solo 3 noduli sono risultati essere carcinomatosi (0.3%).

La valutazione dei possibili elementi di influenza sulla crescita nodulare ha evidenziato una correlazione diretta altamente significativa con il numero dei noduli ($p < 0.0001$): i soggetti con gozzo multinodulare hanno una crescita dei noduli più marcata rispetto a chi ha un nodulo singolo. L'età ed il TSH sembrano, invece, fattori protettivi sulla crescita del nodulo. Infatti, i soggetti con noduli stabili sono mediamente più grandi (53 anni circa) ed hanno un valore di TSH più basso, anche se sempre nei limiti della norma (pari a 1.44 vs 1.58 $\mu\text{UI/mL}$). Quest'ultimo dato può essere in parte spiegato considerando che esiste una via TSH dipendente che modula la proliferazione dei tireociti *in vitro* ed *in vivo* su modelli animali (ratti), anche se osservazioni sull'uomo sono ancora scarse²⁴. Uno studio recentemente pubblicato, tuttavia, ha studiato l'influenza del TSH sulla proliferazione dei tireociti mediata dall'insulina/IGF-1, evidenziando come non vi

sia influenza derivante dalla soppressione del TSH sulla crescita delle cellule tiroidee²⁴.

Non si dimostra influente la presenza di familiarità, esposizione al fumo, al sale iodato o alla L-tiroxina nel passato. Anche il BMI ed il volume tiroideo non concorrono all'aumentare delle dimensioni del nodulo, così come il sesso.

Tali dati si confermano invariati, considerando separatamente la popolazione maschile e femminile. Nelle donne, in aggiunta, la gravidanza è un fattore protettivo per la stabilità del nodulo tiroideo, così come la menopausa. In letteratura, lo studio di *Costante*¹¹ già in passato aveva documentato un arresto della crescita del nodulo tiroideo in corso di menopausa, evidenziandone pertanto il ruolo protettivo.

La ghiandola tiroidea mostra un incremento volumetrico solo in 17 soggetti, e appare influenzato direttamente dall'età (p 0.0257), dal diametro massimo e dal volume del nodulo tiroideo (p <0.0001) e dal sesso femminile (p 0.011). Anche la pregressa assunzione di L-Tiroxina sembra giocare un ruolo nel mantenere il volume ghiandolare stabile (p 0.038). Quest'ultima osservazione non sembra però supportata da una reale causalità della L-Tiroxina nel controllo delle dimensioni ghiandolari, soprattutto alla luce del fatto che tale terapia non era in corso al momento dell'arruolamento dei pazienti, pertanto non può aver avuto un effetto diretto nel periodo di osservazione (per definizione, libero da terapia con L-T4).

La naturale evoluzione del nodulo tiroideo è un argomento affascinante, a lungo dibattuto circa la necessità di un trattamento specifico o di una semplice sorveglianza. Considerando che solo un minimo numero di noduli mostra una crescita significativa, indipendentemente dalla natura degli stessi, è lecito consigliare di eseguire una semplice sorveglianza clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *New Engl J Med* 2004; 351: 1764-1771;
2. Mortesen JD et al. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Med* 1955; 15: 1270-1280;
3. Bastin S et al. Role of ultrasound in the assessment of nodular thyroid disease. *J Med Imaging Radiation Onc* 2009; 53: 177-187;
4. Gharib H et al. AACE, AME, ETA guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010; 16 (Suppl 1);
5. Filetti S et al. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 384-94;
6. Cooper D et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19 (11): 1167-1214;
7. Frates MC et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3411-7;
8. Davies L et al. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2000. *JAMA* 2006; 295: 2164-7;
9. Quadbeck B, Pruellage J, Roggenbuck U, Hirche H, Janssen OE, Mann K, Hoermann R Long-term follow-up of thyroid nodule growth. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110:348-54;
10. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, Marqusee E Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138:315-8;
11. Costante G, Crocetti U, Schifino E, Ludovico O, Capula C, Nicotera M, Arturi F, Filetti S Slow growth of benign thyroid nodules after menopause: no need for long-term thyroxine suppressive therapy in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 31-6;

12. Papini E et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocr Metab* 2002; 25: 39-43;
13. Gharib H et al. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: 282-9;
14. Baloch ZW et al. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 425-437;
15. Rago T, Vitti P. Potential value of elastosonography in the diagnosis of malignancy in thyroid nodules. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 455-64;
16. Ueno E, Ito A. Diagnosis of breast cancer by elasticity imaging. *Eizo Joho Medical* 2004; 36: 2-6;
17. Rago T et al. Elastosonography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2917-22;
18. Rago T et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (12): 5274-80;
19. Gharib H et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987; 317: 70-75;
20. Biondi B et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1-9;
21. Hegedüs L et al. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24:102-32;
22. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005; 1:32-40;
23. Kimura T et al. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. *Endocr Rev* 2001; 22. 631-56;
24. Sponziello ML et al. Growth factor receptors gene expression and Akt phosphorylation in benign human thyroid nodules are unaffected by chronic thyrotropin suppression. *Horm Metab Res* 2011; 43: 22-25;

25. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 386-394;
26. Uzzan B et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278-89;
27. Sawin CT et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-52;
28. Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita S, Miyauchi A, Katayama S, Sugawara M Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg* 1992; 16:583-7;
29. Yousef A. Thyroxine suppression therapy for benign, non-functioning solitary thyroid nodules: a quality-effects meta-analysis. *Clin Med&Res* 2010; 8(3/4): 150-158;
30. Doi SA, Thalib L. A quality-effects model for meta-analysis. *Epidemiol* 2008; 19: 94-100;
31. Yousef A et al. Thyroxine suppression therapy for benign, non-functioning solitary thyroid nodules: a quality-effects meta-analysis. *Clin Med&Res* 2010; 8(3/4): 150-158;
32. Phitayakorn R et al. An investigation of epidemiologic factors associated with large nodular goiter. *J Surg Res.* 2006 Jun 1;133(1):16-21;
33. Mintziori G et al. Thyroid diseases and female reproduction. *Minerva Med.* 2012 Feb;103(1):47-62;
34. Arain SA et al. Estrogen receptors in human thyroid gland. An immunohistochemical study. *Saudi Med J.* 2003 Feb;24(2):174-8.