



Data 26/04/2021 Protocollo N° 189615

Class: C.101 Fasc.

Allegati N° 1

Oggetto: Trasmissione Decreto n. 12 del 26 aprile 2021 "Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della patologia nodulare della tiroide dell'adulto".

Ai Direttori Generali
Aziende Ulss
Azienda Ospedale-Università di Padova
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Istituto Oncologico Veneto IRCCS
Azienda Zero

Ai Presidenti Regionali
AIOP
ARIS

Con riferimento all'oggetto, al fine degli adempimenti di rispettiva competenza, si comunica che con Decreto n. 12 del 26 aprile 2021 è stato approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della patologia nodulare della tiroide dell'adulto.

Si invitano, pertanto, le SS.LL. a garantire l'applicazione dei relativi contenuti.

Distinti saluti.

Il Direttore
Direzione Programmazione Sanitaria -LEA
Dr. Claudio Filerci

Allegato:

- DDR n. 12 del 26/04/2021

Area Sanità e Sociale
Direzione Programmazione Sanitaria-LEA
San Polo, 2514 – 30125 Venezia
Tel. 0412791502-3513-3756 - Fax 0412791367
PEC area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it e-mail programmazione sanitaria@regione.veneto.it



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **0012** DEL **26 APR. 2021**

OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della patologia nodulare della tiroide dell'adulto.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento, si approva il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la diagnosi e la cura della patologia nodulare della tiroide, elaborato dal Coordinamento della Rete Regionale Endocrinologica Veneta e condiviso in ambito multispecialistico dai referenti nominati dalle Direzioni Sanitarie delle Aziende Ulss.

IL DIRETTORE

DELLA DIREZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA - LEA

PREMESSO che il Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023, approvato con Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48, in continuità con la precedente programmazione attribuisce un ruolo fondamentale allo sviluppo delle reti cliniche integrate con il territorio, in quanto strumenti atti a garantire parità d'accesso alle migliori cure sanitarie, in grado di fornire una risposta appropriata, personalizzata ed efficace nei luoghi di maggior prossimità del paziente e del contesto familiare;

CONSIDERATO che, tra gli obiettivi del PSSR 2019-2023 vi è il compito di implementare le reti per patologia, in particolare quelle aventi rilievo epidemiologico tra cui la Rete Endocrinologica;

CONSIDERATO, altresì, che tra le patologie più diffuse nel territorio, particolare rilevanza assumono quelle endocrinologiche, in quanto per affrontarne le complessità cliniche, diagnostiche e terapeutiche necessitano di specifiche competenze multidisciplinari, oltre che di un'organizzazione ben definita con specifici livelli di competenze e percorsi assistenziali fruibili in maniera eguale in tutta la Regione del Veneto;

PRESO ATTO che, con Delibera della Giunta Regionale 22 giugno 2016 n. 927 è stata istituita la Rete Endocrinologica Veneta, volta a strutturare percorsi omogenei per specifiche patologie endocrinologiche oltre che indirizzare i pazienti con elevati gradi di complessità ai Centri di eccellenza del territorio regionale, garantendo una migliore fruizione delle competenze specialistiche presenti in Veneto;

POSTO che la DGR n. 927/2016 ha previsto l'istituzione di un Comitato di Coordinamento Regionale, in considerazione della complessità dell'organizzazione territoriale e della necessità di mantenere il miglior stato di efficienza operativa (valutazione dei migliori e più adeguati percorsi diagnostico-terapeutici, risoluzione di criticità operative distrettuali, locali o generali, riconoscimento di esigenze specifiche o particolari);

VISTO il Decreto n. 129 del 28 novembre 2016 con cui il Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale, su incarico della Giunta Regionale, ha nominato i componenti del Comitato di Coordinamento ai fini dello svolgimento delle attività assegnate con DGR n. 927/2016;

CONSIDERATO che il precitato Comitato, nell'adempimento dei propri compiti, ha elaborato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la diagnosi e la cura della patologia nodulare della tiroide dell'adulto, con la collaborazione di esperti nelle varie discipline individuati dalle Direzioni Sanitarie delle Aziende Ulss del Veneto, che costituisce l'**Allegato A** al presente provvedimento;

CONSIDERATO che il summenzionato PDTA è stato trasmesso all'Azienda Zero con nota prot. n. 124127 del 17 marzo 2020, al fine di acquisire le valutazioni tecniche dell'U.O.C. Governo Clinico – Assistenziale e dell'U.O.C. Health Technology Assessment;

VISTE le osservazioni trasmesse dall'Azienda Zero, con nota acquisita a prot. reg. 139836 del 31 marzo 2020, in merito al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in oggetto;

CONSIDERATO che le osservazioni di Azienda Zero sono state trasmesse con prot. n. 147674 del 7 aprile 2020 al Comitato di Coordinamento regionale della Rete Endocrinologica Veneta al fine della relativa condivisione;

VISTO il riscontro fornito dal Comitato di Coordinamento regionale della Rete Endocrinologica Veneta, acquisito a prot. reg. 508957 del 30 novembre 2020;

CONSIDERATO che l'approvazione del PDTA è soggetta alla valutazione della Commissione Regionale per gli Investimenti Tecnologici e in Edilizia (CRITE), secondo quanto disposto dal Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023;

CONSIDERATO, tuttavia, che la diffusione pandemica dell'infezione da SARS-CoV-2 ha determinato l'assunzione di provvedimenti di emergenza e urgenza per la tutela della salute pubblica, ponendo particolare attenzione ai soggetti più fragili e/o con multimorbilità tra cui rientrano le persone affette da patologie oncologiche;

RILEVATO che il parere della CRITE è finalizzato a verificare la sostenibilità economica delle risorse impiegate nel percorso diagnostico terapeutico assistenziale e che tale analisi viene comunque effettuata con cadenza periodica da parte dell'Azienda Zero mediante il monitoraggio della spesa e da parte delle competenti strutture regionali mediante l'assegnazione di budget e tetti di spesa;

RITENUTO, alla luce delle presenti premesse e in considerazione del perdurare della situazione di emergenza sanitaria, di procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della patologia nodulare della tiroide dell'adulto, di cui all'**Allegato A** al presente provvedimento, rinviando l'acquisizione del parere della CRITE al termine dell'emergenza pandemica;

RILEVATO che il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in oggetto potrà essere oggetto degli eventuali aggiornamenti che si renderanno opportuni alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento;

DECRETA

1. di considerare le premesse quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
2. di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della patologia nodulare della tiroide dell'adulto, di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;
3. di incaricare l'Azienda Zero del monitoraggio sul rispetto del PDTA di cui al precedente punto, relazionando in merito la Direzione Programmazione Sanitaria - LEA;
4. di incaricare la Direzione Programmazione Sanitaria - LEA dell'esecuzione del presente atto;
5. di dare atto che il presente decreto non comporta spesa a carico del bilancio;
6. di disporre la pubblicazione del presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto.



Il Direttore
F.to Dr. Claudio Pilerici



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

Allegato A al Decreto n. **0012** del

26 APR. 2021

pag. 1/33



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della patologia nodulare della tiroide dell'adulto

Elaborato dalla Rete Endocrinologica Veneta
con il supporto di referenti per disciplina nominati dalle Aziende Ulss della Regione del Veneto.



Documento revisionato da:

Prof.ssa Carla Scaroni, direttore UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Azienda Ospedaliera-Università di Padova e dal gruppo della Rete endocrinologica del Veneto e nel ruolo di segretario Prof.ssa Caterina Mian

Documento redatto dal Coordinamento della Rete Endocrinologica Veneta:

Prof. Carlo Foresta, Prof. Enzo Bonora, Dott.ssa Michela Armigliato, Dott. Agostino Paoletta, Dott.ssa Annalisa Rampazzo, Dott. Marco Strazzabosco, Dott. Maurizio Merico

Gruppo di Lavoro:

Referenti per Disciplina nominati dalle Direzioni Sanitarie delle ULSS della Regione Veneto:

Specialisti Anatomia Patologica: Dott.ssa Antonella Chiara, Dott. Duilio Dalla Libera, Dott.ssa Francesca Galuppini, Prof. Gianmaria Pennelli, Dott.ssa Claudia Roldo, Dott. Salvatore Romeo.

Specialisti Chirurgia della Tiroide: Dott. Alessandro Abramo, Dott. Paolo Bernante, Dott. Paolo Callegari, Prof. Maurizio Iacobone, Dott. Giuseppe Pagano, Dott. Giovanni Tonoli.

Specialisti Endocrinologia: Dott.ssa Corradina Alagona, Dott. Massimo Marchetti, Dott. Fabio Presotto, Dott.ssa Sabrina Favro, Dott. Paolo Vincenzi, Dott.ssa Elisa Zulian, Dott.ssa Stefania Zovato, Dott.ssa Maria Simoncini, Dott. Jacopo Manso, Prof.ssa Caterina Mian

Specialisti Medicina di Laboratorio: Dott. Ruggero Dittadi, Dott.ssa Elisa Piva, Prof. Gianluca Salvagno.

Specialisti Medicina Nucleare: Dott. Giulio Cannas, Dott. Felice Martinelli, Dott.ssa Lucia Rampin, Dott. Andrea Lupi, Dott. Michele Sicolo, Dott. Pietro Zucchetta.

Specialisti Radiologia: Dott. Giulio Cannas, Dott. Ghassan El Dalati, Dott.ssa Raffaella Motta

In rappresentanza delle Associazioni dei Medici di Medicina Generale: Dott. Domenico Crisarà, Dott. Bruno Franco Novelletto



Sinossi

I nodi tiroidei sono di frequente riscontro nella popolazione, ma solo una piccola percentuale di essi è da riferire a patologia maligna.

La loro valutazione deve prevedere un'accurata anamnesi con esame obiettivo, la ecografia del collo, il dosaggio di TSH (e se alterato di FT4, FT3 anticorpi anti tireoperossidasi ed eventualmente di quelli anti tireoglobulina) e di calcitonina plasmatica.

Le caratteristiche cliniche di sospetto del nodo sono: familiarità per patologia tiroidea maligna, pregressa chemio- e radio-terapia al collo, il suo accrescimento rapido, fessità e durezza alla palpazione, sintomi da costrizione al collo, presenza di linfo-adenopatie cervicali, sesso maschile, età < 20 o > 70 anni.

In caso di TSH ridotto o ai limiti inferiori di norma con FT4 e FT3 aumentati/ normali è indicata la scintigrafia tiroidea, per identificare nodo/nodi che presentino ipercaptazione ("caldi"), quindi con bassissima probabilità di malignità, per i quali non è necessario l'approfondimento citologico. La frequenza di autonomia funzionale dei nodi tiroidei non è trascurabile nella nostra Regione, pur in presenza di TSH nel range basso di norma, data la lieve carenza iodica presente.

Il nodo deve essere caratterizzato con un esame ecografico, che ha un ruolo fondamentale nella stratificazione del rischio di malignità.

Il referto ecografico deve essere accurato e riportare tutti gli elementi necessari al clinico per il successivo processo decisionale.

La scelta di sottoporre il nodo tiroideo ad agoaspirato (FNA) eco-guidato (o assistito) deriva dalla stratificazione del rischio sulla base dei dati di ecografia e di quelli clinici di sospetto.

L'analisi citologica da FNA tiroideo deve essere eseguita secondo la classificazione in 5 categorie riportata in "Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Citology - 2014".



INDICE

A. Definizione

- A1. Premessa
- A2. Razionale del PDTA sulla patologia nodulare tiroidea
- A3. Epidemiologia
- A4. Fattori di rischio
- A5. Ambito

B. Percorso

- B1. Strutture e specialisti coinvolti nella Regione Veneto
- B2. Fasi del processo
- B3. Ruolo dello screening delle neoplasie tiroidee

C. Accesso e Diagnosi

- C1. Modalità di reclutamento dei pazienti
- C2. Il percorso diagnostico nell'ambulatorio del MMG
- C3. Il percorso diagnostico nell'ambulatorio dello specialista endocrinologo
- C3a. Visita
- C3b. Esami di Laboratorio
- C3c. Ecografia
- C3d. FNA
- C3e. Metodiche molecolari applicate a FNA
- C3f. Scintigrafia tiroidea

D. Terapia

- D1. Terapia chirurgica
 - D1a. Requisiti strutturali e professionali
 - D1b. Indicazioni chirurgiche in base alla citologia
 - D1c. Iter pre-operatorio
 - D1d. Procedure chirurgiche
 - D1e. Iter post-chirurgico
- D2. Follow - up dei nodi benigni
- D3. Terapia medica dei nodi
- D4. Terapia con radioiodio

E. Appendice

- E1. Classi di priorità
- E2. Classi di priorità delle visite endocrinologiche per il nodo tiroideo
- E3. Quadri clinici particolari
 - E3a. Gozzo multinodulare
 - E3b. Nodi in gravidanza
- E4. Indicatori di efficacia
- E5. Note bibliografiche



A. Definizione

Un nodo tiroideo è una lesione circoscritta nell'ambito ghiandolare, distinta e definita dal restante parenchima; quello rilevato occasionalmente nel corso di indagini ecografiche e/o radiologiche del collo, è detto "incidentaloma tiroideo".

A1. Premessa

Il nodo tiroideo è divenuto di frequente riscontro negli ultimi decenni, grazie al maggior utilizzo di metodiche di diagnostica per immagini, dotate di miglior sensibilità con la possibilità, quindi, di rilevare nodi anche di piccole dimensioni, non palpabili.

A2. Razionale del PDTA sulla patologia nodulare tiroidea

Il rationale di tale PDTA nasce soprattutto dall'elevata prevalenza di questa condizione nella nostra Regione, area di carenza iodica lieve. Inoltre, l'introduzione negli ultimi anni di tecniche diagnostiche progressivamente più raffinate (determinazione di TSH con metodo ultrasensibile, ampia diffusione della ecografia) ha portato ad indentificare anche patologie subcliniche.

A3. Epidemiologia

I più recenti studi epidemiologici hanno dimostrato una prevalenza di nodi tiroidei palpabili in circa il 5% delle donne e 1% degli uomini, residenti in aree a sufficiente apporto iodico. Per contro l'impiego dell'ecografia consente il riscontro di nodi tiroidei nel 19-68 % dei casi indagati, con frequenza maggiore nel sesso femminile e negli anziani. Anche se la maggior parte dei nodi sono benigni, è necessario escludere la presenza di un carcinoma, presente nel 3-5% dei casi, attraverso l'identificazione di precisi criteri ecografici e l'uso appropriato della diagnostica citologica e/o molecolare attraverso FNA.

In Veneto secondo i dati del registro tumori aggiornati al 2016 sono presenti 11088 soggetti con carcinoma tiroideo, pertanto si stimano circa 221760 soggetti affetti da patologia nodulare tiroidea, ai quali si riferisce questo PDTA con lo scopo di migliorare l'appropriatezza diagnostica e ridurre i costi di gestione della patologia nodulare nella nostra regione

A4. Fattori di rischio (v. paragrafo B3)

Fattori di rischio per l'insorgenza e la progressione di patologia nodulare tiroidea:

- età avanzata
- sesso femminile
- zone iodo-carenti
- storia di esposizione a radiazioni
- elevati livelli di TSH
- presenza di anticorpi anti-tiroide
- storia familiare di tumori tiroidei e sindromi genetiche con tumore tiroideo
- storia familiare di gozzo e di noduli tiroidei



A5. Ambito

La realizzazione di un PDTA sul nodo tiroideo è stata promossa dalla Rete Endocrinologica della Regione Veneto, con l'obiettivo di offrire a tutti gli operatori coinvolti nel processo di diagnosi e gestione della patologia nodulare tiroidea benigna, linee di indirizzo semplici ed applicabili su tutto il territorio regionale, i cui obiettivi principali sono:

- costruzione del percorso ottimale di diagnostica e di follow-up, con lo scopo di selezionare accuratamente la minoranza dei nodi sospetti per malignità, meritevoli di approfondimenti diagnostici ad hoc, dalla maggior parte dei nodi tiroidei di natura benigna. La gestione terapeutica e il follow-up dei nodi tiroidei maligni esula dallo scopo del presente PDTA;
- identificazione dei criteri standard minimi per la diagnosi ed il follow-up;
- garanzia di uguale accesso alle strutture su tutto il territorio regionale, nel rispetto della equità nell'accesso ai servizi per la salute;
- modulare l'accesso nei tre diversi livelli della Rete Endocrinologica;
- identificare gli attori responsabili e il loro ruoli nel PDTA;
- identificare gli indicatori di processo e quelli per la sua implementazione.



B. Percorso

B1. Strutture e specialisti coinvolti nella Regione Veneto

In accordo con la Delibera della Giunta Regione n. 927 del 22 giugno 2016 "Istituzione della Rete Endocrinologica Veneta. Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2012-2016. Deliberazione n. 118/CR del 23 dicembre 2015 di riassunzione della DGR n. 36/CR del 7 aprile 2015", l'ottimizzazione delle risorse prevede una suddivisione in livelli per la diagnostica e la terapia delle patologie endocrine.

Il Medico di Medicina Generale (MMG) rappresenta il primo referente coinvolto nella identificazione della patologia ed il punto di riferimento per altri professionisti, che operino nel territorio o che vengano in contatto con pazienti con potenziali problematiche endocrine, attraverso visite mediche scolastiche, quelle per idoneità sportiva e negli ambulatori di Igiene Pubblica.

Primo Livello - Endocrinologia di I Livello o Territoriale

È garantito da specialisti in Endocrinologia ambulatoriali in convenzione (territorio/distretto) che dispongono di accesso facilitato a strutture o di organizzazione (personale dedicato, strumenti, logistica) in condizione di autonomia funzionale, per poter gestire percorsi di diagnostica laboratoristica e morfologica per immagini.

Il suo compito è quello di gestire patologie endocrinologiche di bassa-moderata complessità, stabilire percorsi terapeutici semplici (senza necessità di compilazione di Piani Terapeutici specifici gestiti, invece, da Centri di livello superiore) e/o compilare piani di esenzione per patologie endocrine.

In presenza di patologie endocrine a più elevato grado di complessità, lo specialista territoriale coinvolge i centri specialistici di 2° e 3° Livello.

Secondo Livello - Endocrinologia di II Livello

È garantito da specialisti in Endocrinologia, che operano in una struttura ospedaliera, coadiuvata da un'organizzazione che consenta di affrontare un percorso diagnostico-terapeutico di complessità medio-elevata, integrato da collaborazioni specialistiche (laboratorio analisi, diagnostica per immagini, medicina nucleare e anatomia patologica).

Tale attività è riconducibile ad Unità Operativa Semplice o Complessa, diretta da un Dirigente Medico, specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, o ad una struttura ospedaliera privata accreditata con le stesse caratteristiche organizzative e strutturali delle unità operative pubbliche e che possa pertanto avere un ruolo nella gestione Integrata Territoriale, secondo indirizzi di programmazione regionale.

Terzo Livello - Endocrinologia di III Livello (AOUI di Padova e Verona; IOV di Padova)

È garantito da specialisti in Endocrinologia operanti in strutture ospedaliere, dotate di un laboratorio in grado di garantire diagnostica biochimica, molecolare e genetica endocrina con tecnologie avanzate. Si sottolinea che le strutture di III livello svolgono anche attività di II livello nel loro ambito territoriale.



B2. Fasi del processo

Rientrano in questo PDTA i soggetti adulti con segni e/o sintomi suggestivi di nodo tiroideo e/o riscontro radiologico di nodo tiroideo.

CRITERI DI INCLUSIONE/ ESCLUSIONE

CRITERI DI INCLUSIONE.

- Riscontro clinico o strumentale di nodi tiroidei isolati o nell'ambito di un gozzo multinodulare.

CRITERI DI ESCLUSIONE.

- Formazioni nodulari cistiche evidenziate ecograficamente <5 mm, senza aggetti parietali.

B3. Ruolo dello screening delle neoplasie tiroidee

In generale tutti i pazienti con riscontro di nodi tiroidei, come indicato nel precedente paragrafo, necessitano di essere sottoposti ad un inquadramento clinico (anamnesi ed esame obiettivo diretto alla tiroide ed alle stazioni linfonodali del collo)

Elementi anamnestici ed obiettivi predittivi di possibile malignità sono:

- Esposizione a radiazioni ionizzanti, in età pediatrica o adolescenziale
- Terapia radiante esterna total body, eseguita prima di trapianto di midollo osseo
- Familiarità per carcinoma tiroideo o per carcinoma tiroideo sindromico (sindrome di Cowden, sindrome di Gardner, complesso di Carney, sindrome di Werner o MEN2, poliposi adenomatosa familiare)
- Sesso maschile
- Paese di origine (maschi di origine cinese e donne filippine, Islanda, Giappone, Hawai ed Israele) o partecipazione a missioni militari in zone a rischio
- Rapida crescita del nodo, consistenza dura e fissità rispetto ai tessuti circostanti
- Insorgenza di cambiamenti della tonalità della voce (voce roca), paralisi delle corde vocali
- Presenza di linfadenopatia cervicale persistente e con sintomatologia compressiva



C. Accesso e Diagnosi

C1. Modalità di reclutamento dei pazienti

Accedono al PDTA soggetti adulti con segni o sintomi suggestivi di patologia nodulare tiroidea e/o riscontro radiologico incidentale di nodo tiroideo.

La visita di questi soggetti è appannaggio iniziale del MMG o Endocrinologo di I/II livello

La valutazione comprende anamnesi, esame obiettivo, esami di laboratorio ed ecografia tiroidea, essenziali per la stratificazione del rischio (vedi Tabella 1).

In caso di riscontro di nodo tiroideo in donna gravida la gestione è affidata a Centri di II livello (vedi appendice).

ANAMNESI	ESAME OBIETTIVO
Età e Sesso	Caratteri del nodulo (sede, dimensioni, consistenza, mobilità/fissità, dolore, linfonodi)
Familiarità per tireopatie benigne o maligne, neoplasie endocrine multiple di tipo 2 (MEN2) o carcinoma midollare familiare (FMTC)	Segni clinici di Ipertiroidismo e di Ipotiroidismo
Pregressa radioterapia della regione anteriore del collo-torace superiore, specie in età pediatrica	Segni clinici associati a maggior rischio di carcinoma tiroideo
Modalità di insorgenza e velocità accrescimento	- Nodo duro e fisso alla palpazione
Dolore associato al nodo	- Progressiva e rapida crescita
	- Disfonia
	- Linfo-adenopatie latero-cervicali
	- Età < 20 o > 70 anni
	- Sesso maschile
Presenza di sintomi compressivi (tosse, disfonia, disfagia, senso di costrizione)	

Tabella 1 - Sintesi dell'inquadramento clinico del nodo tiroideo



C2. Il percorso diagnostico nell'ambulatorio del MMG

Il MMG raccoglie i dati anamnestici e obiettivi relativi al nodo tiroideo come riportato nella Tabella 1 e quelli relativi alle eventuali patologie associate.

Verifica la presenza di malattie tiroidee (neoplastiche e non) ed autoimmuni nei parenti.

Valuta i sintomi riferiti e se questi siano giustificati da patologie note. Richiede ecografia del collo e dosaggio di TSH ed anticorpi anti-TPO.

C3. Il percorso diagnostico nell'ambulatorio dello specialista endocrinologo

La visita endocrinologica prevede anamnesi ed esame obiettivo generale e specifico accurati e la richiesta di esami di laboratorio e di ecografia tiroidea, se non già eseguita.

C3a. Visita endocrinologica

L'**endocrinologo di I Livello (Specialista del territorio)** giudica il quadro clinico, richiede esami di approfondimento laboratoristici ed esegue o valuta l'ecografia del collo. Nel caso di assenza di sospetto di malignità, lo specialista potrà continuare il follow-up del nodo nell'ambito del Centro I livello.

La presenza di valori ridotti di TSH (con FT4 e/o FT3 elevati o nella norma) conduce all'approfondimento con scintigrafia tiroidea presso Centro di II livello, per definire la presenza di "nodi ipercaptanti".

L'endocrinologo del Centro di I livello prende in carico la gestione terapeutica di disfunzione tiroidea associata a patologia nodulare, o a seguito di intervento di lobectomia o tiroidectomia totale con referto istologico di benignità.

In questo contesto e in era post-pandemia Covid-19, ci preme sottolineare che i controlli successivi alla prima visita, per la valutazione della funzione tiroidea nei pazienti che assumono farmaci (tiroxina o farmaci tireostatici) possono essere eseguiti tramite le modalità della tele-medicina se il Centro è fornito dell'opportuno sistema informatico.

Se sono presenti elementi clinici o ecografici (ed eventuali citologici) di sospetto per malignità del nodo, l'endocrinologo (**Centro I livello**) può proseguire l'iter terapeutico in collaborazione con lo **specialista ospedaliero (Centro di II livello)**, in particolare per (vedi Fig. 1):

- interpretazione di un elevato valore di calcitonina ed eventuale invio a centro di III livello;
- esecuzione esame citologico mediante FNA;
- dosaggio della Calcitonina da eluato in caso di aumenti modesti della calcitonina sierica in nodo sospetto e/o a citologia indeterminata
- gestione di riscontro di citologia con categoria Tir3, Tir4 o Tir5
- esecuzione di scintigrafia tiroidea ove indicata;
- gestione del nodo tiroideo in gravidanza
- avvio alla terapia radiometabolica e gestione terapeutica dopo tale terapia;
- scelta chirurgica



Il coinvolgimento eventuale del **Centro di III livello** è reso necessario per (vedi Fig 1):

- indagini molecolari su materiale proveniente da FNA;
- terapia radiometabolica;
- terapia chirurgica;
- test di stimolo con calcio per la diagnostica differenziale di situazioni con aumento della calcitonina basale;
- gestione di terapia e follow-up di nodi tiroidei nell'ambito di sindromi familiari;
- analisi genetica dell'oncogene RET in caso di sospetto di carcinoma midollare tiroideo.

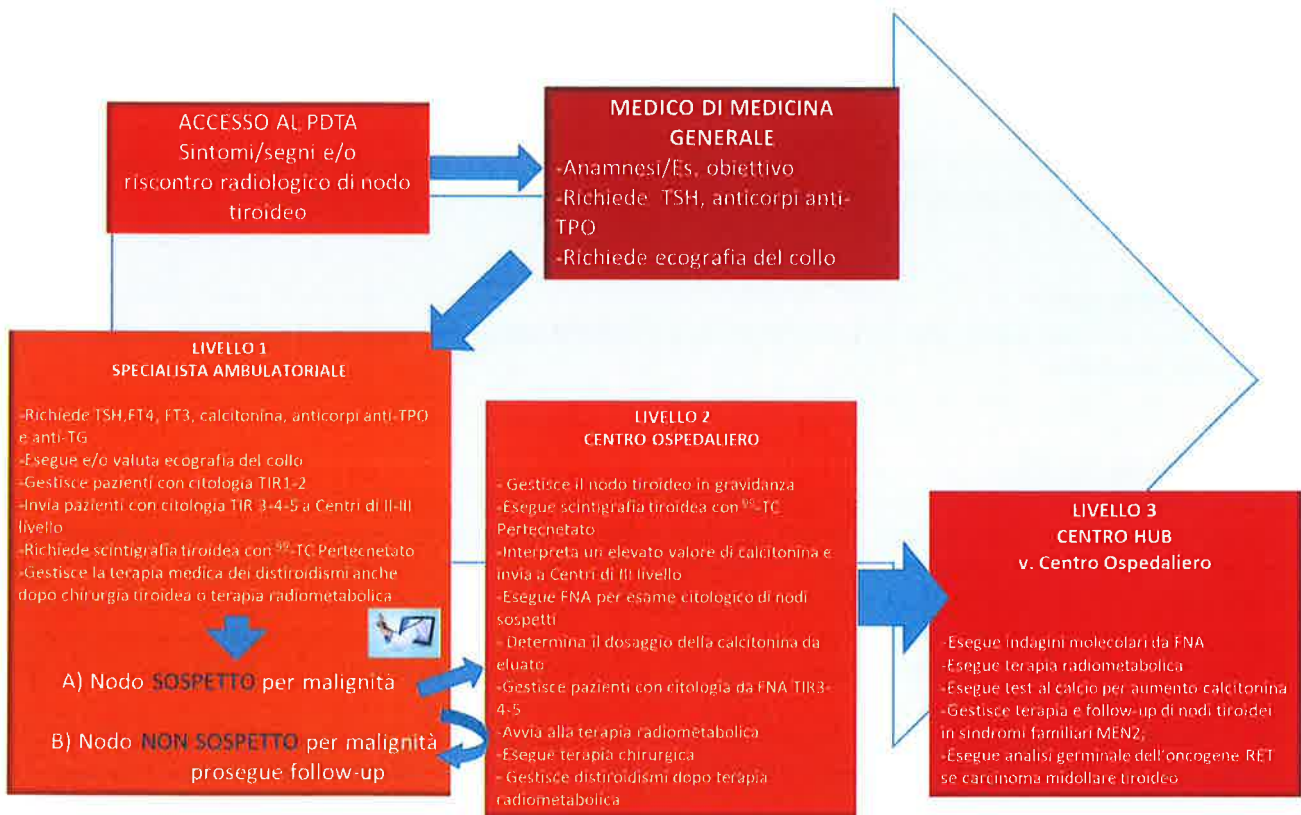


Figura 1. Diagramma di flusso percorso nodo tiroideo in base ai livelli

La gestione della terapia medica in pazienti con distiroidismi nei controlli successivi alla I visita può essere condotta tramite la telemedicina.



C3b. Esami di laboratorio

Per l'interpretazione dei risultati, data la variabilità inter-laboratori dovuta ai diversi metodi analitici, si devono tenere presenti i valori di riferimento forniti da ciascun Centro.

TSH

Dato che il valore del TSH fornisce indicazioni sulla funzione ghiandolare, deve essere misurato nella valutazione iniziale del paziente con nodo tiroideo; se indosabile o al di sotto dell'intervallo di riferimento in presenza di ormoni tiroidei normali o elevati, esclusi uso di glucocorticoidi esogeni o di altri farmaci interferenti sul suo livello o di ipercortisolismo endogeno, è indicato eseguire un esame di imaging nucleare con ^{99m}Tc-pertecnetato.

Anticorpi anti-tiroide

La richiesta del dosaggio di anticorpi anti-tiroide viene giustificata in presenza di un nodo nel contesto di sospetta patologia autoimmune tiroidea, sulla base del contesto clinico e/o di imaging.

Tireoglobulina sierica

I suoi livelli possono essere elevati in molte patologie tiroidee benigne e maligne; pertanto tale misurazione non è raccomandata.

Calcitonina sierica (CT)

Il suo dosaggio può essere di ausilio nella valutazione di un nodo tiroideo permettendo di riconoscere il carcinoma midollare della tiroide (MTC), tumore potenzialmente molto aggressivo, con un'accuratezza superiore a quella dell'esame citologico. Tuttavia, la CT pur essendo un marcatore molto sensibile per l'identificazione del MTC, non è altrettanto specifico. Attualmente non esiste accordo tra le società scientifiche sulle indicazioni cliniche della determinazione di CT nei pazienti con patologia nodulare tiroidea, considerando anche la bassa prevalenza di MTC (0,3-1,4% di tutti i nodi tiroidei, 5% di tutti i tumori della tiroide).

Vi è, invece, un maggiore accordo fra le diverse società scientifiche sulla richiesta del dosaggio di CT sierica in nodi con citologia Tir3 (vedi Paragrafo C3D) e in pazienti con patologia nodulare benigna in previsione dell'intervento chirurgico.

Molti studi dimostrano che il dosaggio della CT può presentare dati falsi positivi (pazienti con CT elevata ma senza MTC) e piuttosto raramente anche falsi negativi (MTC con CT bassa per effetto "gancio" o MTC non secernenti).



Elevati valori di CT si possono riscontrare in numerose condizioni patologiche e non, di seguito riportate:

- 1) Carcinoma midollare della tiroide
- 2) Iperplasia cellule C parafollicolari
- 3) Ipergastrinemia (gastrinomi, gastrite cronica atrofica, terapia con inibitori di pompa protonica)
- 4) Ipercalcemia (iperparatiroidismo primario)
- 5) Insufficienza renale cronica
- 6) Tumori neuroendocrini (NET)
- 7) Tumori differenziati della tiroide
- 8) Interferenze di laboratorio
- 9) Farmaco-indotti: inibitori di pompa protonica, glucocorticoidi, beta-bloccanti, glucagone, GLP-1 agonisti.

Il corretto inquadramento di valori elevati di CT sierica ed eventuale indicazione alla esecuzione di test di stimolo con calcio è di pertinenza di Centri di III livello. Allo stesso modo l'esecuzione della determinazione di CT da liquido di lavaggio da FNA, utile nella valutazione pre-operatoria dei pazienti con patologia nodulare e con livelli di CT modestamente elevati (>10 e <a 100 pg/mL), è appannaggio di centri di II livello.

C3c. Ecografia

L'esame ecografico della tiroide, comprensivo dello studio delle stazioni linfonodali del collo, deve sempre essere eseguito nella valutazione iniziale del nodulo tiroideo.

La refertazione dell'ecografia tiroidea

Costituisce la principale interfaccia tra esaminatore e destinatario dell'indagine (medico curante, specialista o altri)

Il referto serve per:

- Informare il paziente
- Informare il medico curante
- Informare altri specialisti
- Rendere il referto utilizzabile per il confronto ai controlli successivi

Parametri fondamentali da riportare in tale referto sono:

- Sede
- Simmetria
- Dimensioni: almeno il diametro antero-posteriore dei lobi
- Ecogenicità del parenchima tiroideo rispetto al tessuto muscolare adiacente (iso/ipo/iperecogeno)
- Omogeneità del parenchima
- Vascolarizzazione della ghiandola
- Conclusioni



Per ogni nodo tiroideo di dimensioni significative vanno indicati:

- Dimensioni (3 diametri maggiori)
- Sede (lobo o istmo; nell'ambito del lobo terzo superiore, medio o inferiore; superficiale o profondo; riservare la terminologia craniale, caudale o mediale o laterale se presenti più nodi nello stesso settore)
- Ecogenicità relativa al parenchima (iso-, ipo, nettamente ipo-, iper-ecogeno)
- Forma (ovoidale, sferico, "taller than wide")
- Margini (netti, sfumati, spiculati)
- Composizione (solido, cistico, spongiforme; in che proporzione)
- Presenza e tipo di calcificazioni: micro- o macro-calcificazioni; spots iperecogeni indeterminati (senza cono d'ombra) e gusci calcifici
- Vascolarizzazione (peri- o intra-nodulare, mista, assente). Si sottolinea che la descrizione della vascolarizzazione ha un ruolo secondario nella caratterizzazione della benignità versus malignità dei nodi tiroidei.
- Studio delle stazioni linfonodali con descrizione della sede utilizzando la classificazione per livelli della regione del collo (dal I al VII livello), dimensioni, morfologia (ilo, aree cistiche, calcificazioni) e vascolarizzazione (assente, ilare, a canestro)
- L'applicazione delle tecniche elastografiche e di ultrasonografia con mezzo di contrasto (CEUS), qualora disponibili, fornisce un ulteriore criterio di valutazione per la stratificazione del rischio del nodo
- Comunque è considerata indispensabile la documentazione iconografica con foto (o un adeguato supporto) e la misurazione di tutti i reperti.
- È auspicabile che alla descrizione approfondita del nodo si affianchi il riferimento alla classificazione dei nodi in base al grado di malignità. Si propone la classificazione linee guida dell'AACE/ACE/AME 2016.

C3d. Ago-aspirato tiroideo (FNA)

Lo FNA, con esame citologico sul campionamento ottenuto, rappresenta la procedura di scelta nella valutazione del nodo tiroideo per individuare le lesioni nodulari maligne o sospette.

Prima di sottoporre un paziente a FNA, è necessario ottenere il suo consenso informato scritto. In base a quanto riportato nelle nuove linee guida dell'AACE/ACE/AME 2016, lo studio ecografico del nodulo consente di classificarlo in categorie a rischio crescente di malignità:

Classe 1. Lesioni a rischio molto basso/basso (rischio atteso di malignità circa 1%):

- cisti semplici;
- noduli in gran parte cistici (contenuto fluido > 80%) con artefatti da riverberazione ("comet tail") e senza segni ecografici di sospetto;
- noduli spongiformi, confluenti o con alone regolare.

**Classe 2.** Lesioni a rischio intermedio (rischio atteso di malignità circa 5-15%):

- noduli debolmente ipo- (rispetto al tessuto circostante) ed iso-ecogeni di forma ovoidale o arrotondata a margini regolari o indefiniti;
- possono essere presenti: vascolarizzazione intra-nodulare, elevata rigidità all'elastografia, macrocalcificazioni o calcificazioni marginali, spot iperecogeni di incerto significato (non definibili con certezza come microcalcificazioni), che modificano il rischio di malignità.

Classe 3. Lesioni ad alto rischio (rischio atteso di malignità 50-90%, in base a numero di caratteri di sospetto). Sono presenti uno o più dei seguenti segni:

- marcata ipocogenicità (rispetto ai muscoli pre-tiroidei);
- margini spiculati o lobulati (in almeno tre punti);
- microcalcificazioni;
- forma "taller than wide";
- crescita extra-tiroidea o adenopatia patologica.

Da ciò ne discendono le seguenti raccomandazioni all'esecuzione di FNA che è sempre raccomandato quando ci si trovi di fronte a lesioni tiroidee:

- con diametro ≥ 10 mm e ad alto rischio ecografico;
- con diametro ≥ 20 mm e a rischio ecografico intermedio;
- con diametro ≥ 20 mm e a rischio ecografico basso solo se nodo in accrescimento o associato ad elementi clinici di rischio per malignità.

Lo FNA può essere considerato quando ci si trovi di fronte a noduli con diametro 5 – 10 mm con caratteri ecografici ad alto rischio. In particolare se:

- lesioni sub-capsulari o para-tracheali;
- nel sospetto di crescita extra-tiroidea;
- presenza di linfonodi metastatici: il riscontro di linfonodi sospetti dovrebbe comportare l'esecuzione di FNA degli stessi per l'esame citologico e/o il dosaggio nell'eluato di tireoglobulina o calcitonina;
- presenza di storia personale o familiare di carcinoma tiroideo;
- presenza di un coesistente sospetto clinico (come la disfonia);
- esposizione a radiazioni ionizzanti durante l'infanzia e l'adolescenza;
- noduli tiroidei positivi alla 18FDG-PET (dotata di alta sensibilità ma bassa specificità per i noduli maligni, con risultati variabili a seconda delle varie casistiche; il rischio di malignità dei noduli 18FDG-PET positivi è stimato attorno al 33%, tuttavia tali tumori risultano biologicamente più aggressivi)



Lo FNA è inoltre raccomandato per tutti i linfonodi delle stazioni del collo, che presentino all'indagine ultrasonografica caratteristiche sospette per carcinoma (vedi Tabella 2). In particolare, si considerano sospetti i linfonodi che presentano una morfologia ovalare con asse corto > 1 cm o con una morfologia rotonda con diametro > 8 mm.

Caratteristiche del linfonodo	Sensibilità%	Specificità%
Microcalcificazioni	5-69	93-100
Aspetto cistico	10-34	91-100
Vascolarizzazione periferica	40-86	59-93
Iperecogenicità	30-87	43-95
Forma rotonda	37	70

Tabella 2. Caratteristiche ecografiche dei linfonodi predittive di coinvolgimento maligno.

L'esame citologico da FNA dovrebbe essere refertato utilizzando la classificazione citopatologica di "Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology" del 2014, documento di Consensus tra AIT (Associazione Italiana per la Tiroide), AME (Associazione Medici Endocrinologi), SIE (Società Italiana di Endocrinologia) e SIAPEC (Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia).

Questa classificazione riconosce 6 categorie diagnostiche ciascuna delle quali presenta rischio stimato di malignità progressivamente crescente (vedi Tabella 3). In sintesi le categorie:

TIR 1: Non diagnostico/insoddisfacente

TIR 2: Lesione non maligna/benigna

TIR 3A: Lesione follicolare indeterminata a basso rischio di malignità

TIR 3B: Lesione follicolare indeterminata ad alto rischio di malignità

TIR 4: Citologia sospetta per malignità

TIR 5: Lesione maligna



Consenso Italiano 2014		
Categoria	Significato	Rischio atteso di malignità (%)
TIR1	Non diagnostico	Non definito
TIR1c	Non diagnostico-cistico	Basso (variabile in base al quadro clinico)
TIR2	Non maligno/benigno	<3
TIR3A	Lesione indeterminata a basso rischio	5-15
TIR3B	Lesione indeterminata ad alto rischio	15-30
TIR4	Sospetto di malignità	60-80
TIR5	Maligno	>95

Tabella 3 Classificazione citologia da FNA tiroideo

TIR 1 Citologia non diagnostica (inadeguata per motivi tecnici o non rappresentativa della lesione)

Criteri diagnostici: per definire l'adeguatezza citologica: presenza di almeno 6 gruppi di aggregati di cellule follicolari, ciascuno con almeno 10 cellule epiteliali ben preservate e disposte preferibilmente su singolo strato.

Per un nodo con risultato iniziale di citologia non diagnostica, FNA deve essere ripetuto, sotto guida ecografica, non prima che siano trascorsi 1-3 mesi dal precedente (rischio di falsi positivi per cambiamenti reattivi/riparativi dopo FNA)

In caso di citologia ripetutamente non diagnostica in un nodo privo di caratteristiche ecografiche ad alto sospetto di malignità, è necessario stretto monitoraggio o eventualmente l'exeresi chirurgica, per diagnosi istopatologica. Tale procedura va indicata per nodi con pattern ecografico ad alto sospetto di malignità, o se si assiste durante monitoraggio ecografico ad accrescimento >20% in almeno due diametri del nodo o in presenza di fattori di rischio clinici suggestivi di potenziale malignità.

TIR 2 Citologia benigna

Criteri diagnostici: adeguata rappresentazione di tireociti privi di atipie o con alterazioni reattive/regressive; colloide omogenea più o meno abbondante e/o componente infiammatoria (elementi linfoidi polimorfi / granulociti / istiociti plurinucleati)

Se la citologia depone per la benignità, non sono richiesti altre azioni o trattamenti. Il ricorso all'intervento chirurgico può essere indicato in tali casi in presenza di sintomi da ingombro loco-regionale o significativa tendenza all'accrescimento, se diametro > 4 cm o se caratteristiche clinico-radiologiche di sospetto o in caso di ipertiroidismo (per il follow-up di tali pazienti vedi paragrafo "Follow-up dei nodi tiroidei benigni").

**TIR 3A Lesione indeterminata a basso rischio di malignità**

Criteri diagnostici: campione ipercellulare a pattern microfollicolare con scarsa colloidale ed anche con cellule ossifile.

In caso di citologia TIR3A con pattern ecografico sospetto può essere utile la ripetizione dell'esame citologico non prima di 1-3 mesi.

In casi selezionati può essere di ausilio il ricorso ad indagini di genetica molecolare su FNA (ricerca mutazioni di BRAF, KRAS, NRAS, HRAS).

Nel caso di diagnosi persistente di TIR 3A, appurata la preferenza del paziente e considerati fattori di rischio e caratteristiche ecografiche, si può procedere con la stretta sorveglianza clinico - ecografica o con la chirurgia.

TIR 3B Lesione indeterminata ad alto rischio

Criteri diagnostici: campione ipercellulare a pattern follicolare, con scarsa colloidale e con focali atipie e/o estesi aspetti ossifili.

La terapia chirurgica è il trattamento standard, tuttavia in alternativa, prima di definire l'approccio chirurgico, dopo aver adeguatamente informato il paziente, si può procedere alla esecuzione di test di genetica molecolare.

L'escissione chirurgica è raccomandata per la diagnosi istologica definitiva su tali noduli.

TIR 4 Citologia sospetta per malignità

Criteri diagnostici: pattern con caratteristiche sospette per malignità ma non sufficientemente rappresentativo (scarsa cellularità, non soddisfacente tutti i parametri di malignità)

In caso di citologia sospetta per carcinoma papillare tiroideo, è raccomandato il trattamento chirurgico

TIR 5 Citologia maligna

Criteri diagnostici: citologia maligna per neoplasia primitiva o metastatica, epiteliale e non. In caso di esito citologico diagnostico per lesione maligna, si raccomanda il trattamento chirurgico.

C3e. Ruolo delle indagini molecolari/genetiche

Le categorie citologiche TIR 3A (lesione indeterminata a basso rischio), e 3B (lesione indeterminata ad alto rischio) possono avvalersi di indagini di genetica molecolare, nell'ottica di un processo decisionale di strategia terapeutica.

Il paziente deve essere adeguatamente informato circa i benefici ed i potenziali limiti di tali metodiche, nonché sulle possibili incertezze nei risultati terapeutici ed implicazioni cliniche a lungo termine.



A seconda delle casistiche considerate la sensibilità e la specificità delle singole alterazioni molecolari o di pannelli mutazionali di più geni variano tra 44-100%.

QUALI TEST ESEGUIRE:

In base ai più recenti studi, sembra conveniente limitarsi ad applicare la seguente successione:

- ricerca di mutazione BRAF; esone 15, codoni 600 e 601
- ricerca di mutazione NRAS; esone 2 codoni 12 e 13; esone 3 codone 61
- ricerca mutazione KRAS; esone 2 codoni 12 e 13; esone 3 codone 61
- ricerca mutazione HRAS; esone 2 codoni 12 e 13; esone 3 codone 61

C3f. Scintigrafia Tiroidea

Il ruolo dell'imaging nucleare nella valutazione iniziale del nodo tiroideo

Premessa: L'indagine scintigrafica tiroidea è l'unica indagine diagnostica in grado di evidenziare con buona accuratezza le aree di autonomia funzionale della tiroide. La capacità di identificare un nodo tiroideo mediante indagine scintigrafica dipende dallo stato funzionale e dalle dimensioni dello stesso oltre che dalle caratteristiche dell'apparecchiatura (Gamma Camera) impiegata per la acquisizione delle immagini. In generale i nodi vengono classificati in base allo stato funzionale in:

- 1) Nodi IPERCaptanti ("caldi"): captazione del radiofarmaco maggiore del parenchima tiroideo circostante
- 2) Nodi IPOcaptanti ("freddi"): captazione minore del parenchima circostante
- 3) Nodi ISOcaptanti: captazione pari a quella del parenchima circostante

È intuitivo che la funzione del nodo vada rapportata alla morfologia e ai suoi caratteri ecografici ottenuti con una ecografia della tiroide. Infatti un nodo freddo solido può avere un significato molto diverso da un nodo freddo corrispondente ad una formazione cistica.

L'incidenza di nodo "freddo" alla scintigrafia e solido alla ecografia nella popolazione è elevata e pari a circa 80-85%. Circa il 10-15% di tali nodi sono maligni. È importante pertanto, vista la bassa specificità, il follow-up ecografico ed eventuale citologia in base alla classe di rischio.

In caso di riscontro di nodi "caldi" alla scintigrafia (e solidi alla ecografia) la probabilità di nodo maligno è invece molto bassa (0.4-5%). Perciò generalmente un nodo caldo è da considerarsi benigno, specie se si accompagna a valori di TSH bassi/soppressi e non si raccomanda necessariamente la analisi citologica.

Radiofarmaci e dosimetria:

Per la scintigrafia tiroidea, viene generalmente utilizzato il ^{99m}Tc -Pertecnetato (sempre disponibile nei servizi di Medicina Nucleare ed a costo relativamente basso). La sua captazione è espressione del funzionamento della pompa sodio/iodio (NIS). In genere (paziente adulto di 70 KG) vengono somministrati 70-150 MBq per via endovenosa. In taluni casi viene inoltre impiegata il ^{123}I -ioduro di sodio (con una attività nel paziente tipo di circa 7-20 MBq).



Preparazione: Non è necessario il digiuno. Devono essere sospesi farmaci interferenti sulla funzione tiroidea (vedi tabella 4). Nessuna altra preparazione richiesta.

Farmaco o prodotto	Tempo di sospensione consigliata
Farmaci tireostatici (metimazolo, carbimazolo, PTU)	Da 3 a 15 giorni anche in dipendenza della funzione tiroidea
Ormoni Tiroidei: L-tiroxina L-tri-iodotironina	Almeno 10-20 giorni Almeno 3 giorni
Farmaci/prodotti contenenti iodio (es amiodarone, alcuni espettoranti, alcuni prodotti a base di alghe)	Variabile da 1 a 6 mesi (dipende da dosaggio e durata del trattamento).
Mezzi di contrasto radiologici iodati e.v. idrosolubili	1 mese

Tabella 4 - Preparazione all'indagine scintigrafica - Modificata da: raccomandazioni procedurali AIMN – Endocrinologia Vrs 01/2018

Incidentaloma tiroideo positivo alla PET/CT 18FDG

Premessa: la PET/CT 18FDG non è indicata nell'inquadramento del nodo tiroideo, ma in corso di valutazioni oncologiche per altra indicazione è possibile riscontrare un'area focale ipercaptante nel parenchima tiroideo, definita "incidentaloma tiroideo". Tali aree si riscontrano in circa 1.2 - 4.3 % di tutte le indagini PET/CT con 18F-FDG.

Qualora tale area ipercaptante corrisponda ad un nodo alla ecografia, se in presenza di TSH normale, la probabilità di malignità di tale nodo solido ed ipermetabolico non è trascurabile (20-45 % con valore medio del 33%).

La gestione in fase diagnostica del nodo tiroideo captante il 18F-FDG, come già espresso (Paragrafo C3d) in precedenza, in assenza di alterazioni funzionali, richiede l'esecuzione di FNA se il nodo sia maggiore di 5 mm.



D. Terapia

D1. Ruolo della terapia chirurgica

Premessa:

La letteratura internazionale ha dimostrato inequivocabilmente che la percentuale di complicanze e l'outcome in chirurgia tiroidea sono direttamente correlati all'expertise ed ai volumi di attività degli operatori; pertanto tale chirurgia dovrebbe essere effettuata da chirurghi dotati di esperienza specifica ed adeguati volumi di attività, in setting con adeguati standard organizzativi e strutturali.

D1a. Requisiti strutturali e professionali

La SIUEC (Società Italiana di Endocrinochirurgia) ha individuato per la chirurgia tiroidea i requisiti minimi quali-quantitativi relativi non soltanto alle prestazioni chirurgiche erogate, ma anche alle condizioni strutturali, organizzative e di funzionamento delle strutture sanitarie eroganti.

La chirurgia tiroidea deve pertanto essere praticata in strutture di riferimento, dotate di adeguati Servizi (A), da Chirurghi operatori con adeguate competenze individuali e professionali, adeguati volumi di attività e indici di complicanze accettabili comparabili agli standard internazionali di letteratura (B), come di seguito elencati:

(A) Requisiti Strutturali della struttura sanitaria (Servizi):

Presenza di:

- anestesista in guardia attiva nella stessa sede;
- cardiologo in guardia attiva o in pronta disponibilità nella stessa sede o in sede collegata in Rete aziendale o regionale;
- percorso per l'accesso a posti letto di Unità di Terapia Intensiva Rianimatoria (UTIR) o Cardiologica (UTIC), sia per interventi chirurgici programmati, sia per urgenze o emergenze, nella stessa sede o in sede collegata in Rete aziendale o regionale;
- servizio di Anatomia Patologica in grado di soddisfare gli standard di qualità e di eseguire citologia, istologia (anche estemporanea), immunoistochimica, nella stessa sede o in sede collegata in Rete aziendale o regionale;
- diagnostica per immagini (radiologia – ecografia) h. 24 nella stessa sede. TC, RM nella stessa sede o in sede collegata in Rete aziendale o regionale;
- servizio di Endocrinologia nella stessa sede o in sede collegata in Rete aziendale o regionale
- servizio di Otorinolaringoiatria nella stessa sede o in sede collegata in Rete aziendale o regionale;
- servizio di Logopedia nella stessa sede o in sede collegata in Rete aziendale o regionale.
- servizio di Medicina Nucleare per indagini diagnostiche e per attività terapeutica, nella stessa sede o in sede collegata in Rete aziendale, regionale o interregionale;
- laboratorio di analisi h. 24 attivo o in pronta disponibilità;
- servizio immunotrasfusionale h. 24 con disponibilità di sangue e suoi derivati, in elezione e in urgenza, nella stessa sede o in sede collegata in Rete aziendale o regionale;



- consulenza di chirurgia toracica, chirurgia vascolare o cardiovascolare nella stessa sede o in sede collegata in Rete aziendale o regionale;
- competenze specialistiche mediche nella stessa sede o in sede collegata in Rete aziendale o regionale

(B) Requisiti Professionali (Competenze individuali degli operatori):

Presenza di

- almeno due chirurghi competenti in chirurgia tiroidea con adeguata casistica operatoria da primo e da secondo operatore, fissata ad almeno 50 interventi di chirurgia tiroidea/anno, indipendentemente dalla specialità chirurgica
- almeno un chirurgo con incarico ospedaliero o universitario equivalente almeno ad alta specializzazione in chirurgia endocrina/tiroidea,
- competenza a formare altri chirurghi,
- adeguati e documentati percorsi di formazione e di aggiornamento,
- utilizzo di PDTA o di linee guida internazionali;
- presenza di infermieri con adeguata e consolidata esperienza assistenziale e con percorsi di aggiornamento e competenza a formare altri infermieri.

In ogni caso la patologia tiroidea in cui siano richieste competenze diagnostico- terapeutiche multidisciplinari (tumori tiroidei rari, carcinomi midollari della tiroide, carcinomi differenziati avanzati e/o recidivi, carcinomi anaplastici) deve comunque essere indirizzata a strutture di 3° livello.

Il trattamento della patologia tiroidea deve essere condiviso con il paziente, dopo aver acquisito adeguato consenso informato; l'entità dell'exeresi (lobo-istmectomia versus tiroidectomia totale) deve essere concordato tenendo presente anche il rapporto rischi - benefici.

D1b. Indicazioni chirurgiche in relazione alla citologia

- Nodi benigni (TIR 2 e TIR 1c; eventualmente TIR1)

Non è ancora chiaro se pazienti con nodi con citologia benigna e dimensioni > 4 cm abbiano un rischio più elevato di malignità e debbano quindi essere trattati chirurgicamente. La terapia chirurgica nei nodi tiroidei con citologia benigna può essere considerata in alcuni casi, dopo avere adeguatamente informato il paziente del rapporto rischio-beneficio (percorso decisionale condiviso).

La terapia chirurgica (generalmente emi-tiroidectomia in caso di nodi singoli e isolati) può essere indicata nei pazienti con nodi con citologia TIR2, > 4 cm o inferiori, se in presenza di disturbi compressivi o problemi estetici, tendenza all'accrescimento volumetrico o con caratteristiche clinico-ecografiche di sospetto e in caso di ipertiroidismo. Nei nodi cistici recidivanti può essere anche considerata la soluzione chirurgica, soprattutto in caso di fenomeni compressivi.

La chirurgia dovrebbe essere considerata per giungere ad una diagnosi "conclusiva" in caso di citologia diagnostica per benignità o ripetutamente non diagnostica, in un nodo con pattern ecografico sospetto.



Non sono ancora disponibili evidenze per suggerire l'uso routinario di altre tecniche non invasive (radiofrequenza o termoablazione percutanea) nei nodi solidi benigni, se non in casi particolari (disturbi compressivi in soggetti ad alto rischio anestesilogico).

- Nodo indeterminato (TIR 3A e 3B)

La terapia chirurgica del nodo a citologia TIR3A è indicata in caso di crescita volumetrica progressiva in corso di follow-up ecografico.

L'escissione chirurgica diagnostica è considerata il gold standard nella cura dei nodi TIR 3B dalla Consensus italiana.

Nel paziente con nodo solitario e con citologia indeterminata, la lobo-istmectomia tiroidea può essere il trattamento chirurgico iniziale di scelta.

Dato il rischio elevato di malignità, la tiroidectomia totale va preferita nei pazienti con citologia indeterminata, ma con aspetti cellulari suggestivi per malignità (pattern ecografico sospetto o dimensioni > 4 cm), o in pazienti con storia di carcinoma tiroideo o precedente esposizione a radiazioni.

Pazienti con nodo indeterminato e patologia nodulare bilaterale, quelli con significative co-morbidità o quelli che preferiscono sin da subito la tiroidectomia totale, per evitare una successiva chirurgia del lobo controlaterale, possono essere sottoposti a tiroidectomia totale.

- Nodo con citologia sospetta per malignità (TIR 4-5)

Se la citologia segnala sospetto il trattamento chirurgico è fortemente raccomandato come in quello con citologia maligna. Se eseguiti, i test molecolari/genetici possono contribuire alla pianificazione dell'intervento chirurgico. La gestione clinica del nodo a citologia TIR 4-5 esula dal presente PDTA e pertanto si rimanda alle più recenti linee guida.

D1c. Iter pre-operatorio

- Dosaggio TSH, FT4, calcemia, calcitonina, visita endocrinochirurgica
- TC del collo / RMN se gozzo multinodulare con estensione mediastinica;
- valutazione della motilità delle corde vocali in caso di sospetta sua alterazione o per re-interventi e patologia maligna



D1d. Procedure chirurgiche

- Lobo-istmectomia (lobo + istmo + lobo piramidale)
- Tiroidectomia totale

- Indicazioni alla lobo-istmectomia
Assolute: nodi TIR 2 (ove indicato); adenomi iperfunzionanti isolati
Relative: nodi TIR3, in assenza di nodularità lobari controlaterali, anche in base alle preferenze del paziente e dopo aver discusso il rapporto rischio-beneficio

- Indicazioni a tiroidectomia totale
Gozzo nodulare sintomatico per disturbi da compressione
Gozzo nodulare iperfunzionante (possibilmente in eutiroidismo farmacologico)

D1e. Iter post-chirurgico

A) Durante la degenza:

Dopo tiroidectomia totale: monitoraggio quotidiano di calcemia (ed eventualmente di PTH): se Calcemia totale < 8.0 mg/dL: terapia con calcio per os [1-4 gr/die] +/- calcitriolo [0.25-1.0 mcg/die]; in caso di ipocalcemia sintomatica refrattaria al trattamento orale: calcio gluconato e.v.

Dopo tiroidectomia totale:

- se istologia benigna: L-tiroxina + visita endocrinologica a 4-6 settimane con dosaggio TSH
- se ipocalcemia: dosaggio Calcemia settimanale + visita endocrinologica
- a 30 giorni con dosaggio di Calcemia totale, fosforo, PTH
- se istologia maligna: valutazione endocrinologica/endocrinochirurgica ed eventuale valutazione c/o UOC di Medicina Nucleare/Radioterapia per radio-ablazione



D2. Follow-up dei nodi tiroidei benigni

D2a. Follow-up dei nodi TIR2

Premessa: il rischio che un nodo benigno sia falsamente negativo è di circa 1-2%.

2 FNA con riscontro di benignità escludono virtualmente il rischio di malignità. Studi recenti dimostrano che tale rischio correla più con le caratteristiche ecografiche che con il pattern di crescita al follow-up.

Il nodo tiroideo con caratteristiche ecografiche altamente sospette, nonostante l'esito citologico negativo per malignità, indipendentemente dal pattern di crescita, va sottoposto entro 4-6 mesi a controllo FNA-ecoguidato.

Dopo 2 FNA con esito negativo per malignità si può sospendere il follow-up ecografico, a meno che le dimensioni iniziali non siano >2 cm o, pur con diametri inferiori, di fronte a caratteri sospetti. Una ecografia di controllo può essere eseguita dopo 24-36 nel sospetto anamnestico o clinico di insorgenza di altra patologia nodulare.

In caso di nodo tiroideo con caratteristiche ecografiche di rischio intermedio- basso si ripeterà solo l'ecografia dopo 12 mesi; in caso di rischio molto basso e dimensioni stabili nel tempo, si ripeterà solo l'ecografia dopo 24 mesi.

In tutti i casi si ripeterà FNA qualora il nodo cambi le proprie caratteristiche virando verso una classe ad alto rischio o se il volume raddoppi o se uno dei diametri aumenti più del 20 % o di almeno 2 mm.

D2b. Follow-up di nodi solidi non sottoposti a FNA

Premessa: Studi ultrasonografici dimostrano che circa il 50% della popolazione adulta presenta nodi tiroidei generalmente sub-centimetrici; la maggior parte di questi noduli possono non essere sottoposti a FNA.

Attualmente mancano studi prospettici che indichino l'ottimale strategia gestionale di nodi non sottoposti a FNA, anche se sono disponibili evidenze che nodi sub-centimetrici, con caratteristiche ecografiche di rischio molto basso/basso, non cambiano la loro morfologia nell'arco di 5 anni.

Il follow-up va programmato in base alle caratteristiche ecografiche alla 1° valutazione:

- rischio alto: ripetere ecografia dopo 6-12 mesi
- rischio intermedio-basso: ripetere ecografia dopo 12 mesi
- rischio molto basso e dimensioni < 1 cm (inclusi noduli spongiformi e puramente cistici): il controllo ecografico dopo 24 mesi.



D3. Terapia medica dei nodi tiroidei benigni

Premessa: l'Italia è un paese a carenza iodica lieve-moderata, questo favorisce le iperplasie diffuse e nodulari a livello tiroideo, a loro volta fattore di rischio per cancro della tiroide.

L'adeguato apporto di iodio riduce sia la crescita dei nodi che il rischio di malignità indotto da radiazioni ionizzanti, che quello di varianti istologiche più aggressive di carcinoma tiroideo.

La terapia con L-tiroxina con la finalità di sopprimere il TSH nei nodi benigni eutiroidei in soggetti non è raccomandata; tale terapia è utile nel ridurre la crescita dei nodi tiroidei, ma il rapporto rischio-beneficio nei confronti di insorgenza di aritmie cardiache e osteoporosi non è favorevole. Inoltre non sono ancora dimostrati gli effetti positivi di tale terapia soppressiva di TSH (al limite inferiore del range di riferimento) sulla crescita dei nodi.

In tutti i pazienti con nodi tiroidei benigni va assicurato un adeguato apporto alimentare di iodio (150 mcg/die nell'adulto, 220-250 mcg/die durante gravidanza e allattamento) ed integrato se necessario.

In caso di paziente con patologia nodulare associata a tiroidite di Hashimoto e ipotiroidismo clinico/subclinico, per la scelta e la modalità della terapia con L-tiroxina, gestibile nei Centri di I livello, si rimanda al pregresso PDTA regionale sull'ipotiroidismo.

Dopo l'intervento di lobectomia è ragionevole trattare con L-tiroxina per mantenere i valori di TSH a livelli pre-intervento, soprattutto nei pazienti con concomitante tiroidite cronica autoimmune. La gestione di tale terapia in fase iniziale è a carico dei Centri di I livello e successivamente può essere demandata al MMG.

Dopo l'intervento di tiroidectomia totale con confermata istologicamente la benignità, è indicata la terapia con L-tiroxina allo scopo di mantenere il TSH e gli ormoni tiroidei nel range di norma. La gestione di tale terapia in fase iniziale è a carico dei Centri di I livello e successivamente può essere demandata al MMG.

Nel caso di patologia nodulare associata ad iperfunzione tiroidea (adenoma ipercaptante, gozzo multinodulare iperfunzionante, ipertiroidismo autoimmune) la terapia con tireostatici (Metimazolo, Propiltiouracile) va gestita nei centri di I Centro livello, secondo indicazioni che esulano dal presente PDTA. Si tenga conto che il gold-standard terapeutico per nodi iperfunzionanti in particolare nei soggetti giovani è l'approccio chirurgico.



Attività	Chi prescrive?	Chi esegue?	Note
TSH	MMG /endocrinologo	Laboratorio	ET 027-056-035
FT4, FT3, calcitonina	Endocrinologo	Laboratorio	ET 027 - 056- 035
Ab anti-TPO (anti-TG)	Endocrinologo	Laboratorio	Non esenti
Ecografia del collo	MMG/Endocrinologo	Endocrinologo, Radiologo	ET 027 - 056
FNA	Endocrinologo	Endocrinologo, Radiologo, Chirurgo	Non esente
Scintigrafia	Endocrinologo	Medicina nucleare	ET 035

Tabella 5. Prestazioni del percorso nodo tiroideo. MMG: medico medicina generale; ET: esenzione ticket; Ab: anticorpi

D4. Terapia con Radio-iodio

Premessa: l'obiettivo della terapia con ¹³¹Iodio (¹³¹I) per il trattamento della patologia nodulare benigna tiroidea con associato ipertiroidismo è quello di ripristinare l'eutiroidismo oppure di ottenere una condizione di ipotiroidismo, che verrà corretta con la terapia sostitutiva. L'appropriatezza alla terapia radiometabolica con ¹³¹I viene valutata dal Medico Nucleare (che raccoglierà anche il consenso informato alla terapia) su indicazione dell'Endocrinologo del centro di I/II livello, nell'ambito di una visita Medico Nucleare pre-trattamento.

Il presupposto necessario per eseguire tale terapia è la capacità del nodo tiroideo di captare lo iodio, garantita a livello cellulare dell'integrità di NIS (pompa Sodio/Iodio). A tale scopo il paziente viene sottoposto nei giorni immediatamente precedenti la terapia a iodocaptazione tiroidea con una bassa attività di ¹³¹I (al fine di stimare la dose personalizzata da somministrare), ecografia tiroidea e dosaggio di FT3, FT4 e TSH.



Le principali indicazioni della terapia radiometabolica per le patologie tiroidee benigne sono:

- 1) Patologia nodulare associata ad iperfunzione tiroidea (adenoma ipercaptante, gozzo multinodulare iperfunzionante, ipertiroidismo autoimmune)
- 2) Gozzo uni/multinodulare non iperfunzionante di grosse dimensioni, in pazienti con controindicazioni chirurgiche o che rifiutino la chirurgia per ridurre le dimensioni della ghiandola e i sintomi compressivi, da eseguire preferibilmente in regime di ricovero protetto.

Controindicazioni Assolute:

- 1) Gravidanza da accertare con dosaggio di Beta -HCG
- 2) Allattamento (deve essere definitivamente sospeso dopo la terapia con 131I)

Relative:

- 1) Grave tireotossicosi non controllata farmacologicamente;
- 2) Oftalmopatia basedowiana grave, in fase attiva;
- 3) Incapacità di seguire le indicazioni comportamentali fornite;
- 4) Noduli iperfunzionanti molto voluminosi;

N.B.: L'allergia allo iodio stabile non rappresenta una controindicazione al trattamento, anche in pazienti con dimostrata allergia al mezzo di contrasto iodato, in quanto la quantità di iodio stabile libero presente nelle preparazioni di radioiodio è pari a 0.05-0.18 µg. Questa dose è significativamente più bassa di quella assunta giornalmente con gli alimenti. È tuttavia importante informare il Medico Nucleare di tale condizione del paziente.

Verificata l'appropriatezza al trattamento, prima della somministrazione della dose terapeutica, il paziente dovrà:

- 1) Sospendere antitiroidei prima della iodocaptazione (che precede la terapia radiometabolica): per 3 giorni il Metimazolo e 15 giorni il Propiltiouracile, in base alla funzione tiroidea. Dopo la terapia radiometabolica il medico nucleare in genera ripristina l'assunzione dei farmaci tireostatici.
- 2) Sospendere i seguenti farmaci: Multivitaminici contenenti iodio (per 7-10 giorni), T3 (10-14 giorni), T4 (3-4 settimane), soluzioni sature di iodio (2-3 settimane), medicazioni topiche a base di iodio (2-3 settimane)
- 3) In pazienti con oftalmopatia valutare opportunità di iniziare terapia cortisonica.
- 4) In pazienti con tireotossicosi indotta da amiodarone o che abbiano assunto composti contenenti iodio (mezzi di contrasto radiologici) si può procedere con la terapia radiometabolica a patto di aver sospeso i farmaci interferenti per un periodo sufficientemente lungo (per amiodarone per esempio anche fino a 2 anni). A tal fine il dosaggio urinario dell'escrezione dello iodio può essere utile.
- 5) Potrebbe essere utile iniziare terapia con beta-bloccanti (es. Propanololo), la cui dose va adattata in base al quadro clinico
- 6) In donne in età fertile, deve essere eseguito il dosaggio ematico di Beta-HCG in genere nelle 48 ore prima della terapia.
- 7) Per pazienti in età fertile (maschi e femmine) evitare il concepimento nei 6 mesi successivi alla terapia
- 8) In alcuni centri, in analogia alle linee guida per il carcinoma tiroideo potrebbe essere richiesta una dieta iodo-priva (in particolare sale iodato, prodotti caseari, pesce e crostacei con eccezione del tonno, cioccolato al latte, fegato e tacchino proteine della soia ecc).



Il radioiodio a scopo terapeutico viene somministrato per via orale (in capsule o in forma liquida).

È richiesto digiuno da almeno 6 ore da proseguire per almeno 4 ore dopo l'assunzione della terapia radiometabolica con ^{131}I per facilitare l'assorbimento intestinale.

In Italia, la radioiodio-terapia per patologie benigne iperfunzionanti della tiroide viene generalmente eseguita in regime ambulatoriale, purché l'attività somministrata sia pari o inferiore a 600 MBq (Allegato 1, parte II del DLG 187/2000). Se l'attività calcolata da somministrare è maggiore di 600 MBq, è necessario il ricovero in regime protetto con sistema di smaltimento dei rifiuti radioattivi (Allegato I, parte II, comma 6 del DLG 187/2000).

Dopo la somministrazione di radioiodio-terapia e prima della dimissione devono essere fornite le norme comportamentali ai fini radio-protezionistici in forma scritta.

La gestione del paziente dopo terapia radiometabolica è affidata ai Centri di I/II livello.

Dopo 4-5 giorni dalla terapia con radioiodio il paziente, su indicazione del medico nucleare, riprendere l'assunzione della terapia con tireostatico in genere alla stessa dose assunta prima della sospensione. Si raccomanda al paziente di eseguire controllo di funzione tiroidea dopo circa 45-50 gg dalla terapia radiometabolica con rivalutazione endocrinologica nel centro di I/II livello.

In caso di persistenza di ipertiroidismo, si può considerare la ripetizione della terapia, in genere a 6-7 mesi dalla prima somministrazione.

In caso invece di eutiroidismo dopo il trattamento è consigliabile eseguire, a cadenza annuale, rivalutazione della funzione tiroidea, per valutare l'eventuale insorgenza di ipotiroidismo, da correggere con la terapia sostitutiva.



E. Appendice

E1. Classi di priorità delle prestazioni

U (Urgente)

entro 24 ore dalla richiesta (pazienti le cui condizioni di salute potrebbero aggravarsi rapidamente tanto da diventare emergenza o compromettere lo stato di salute)

B (Breve)

entro i 10 giorni dalla richiesta (pazienti le cui condizioni di salute comportano un intenso dolore, gravi disfunzioni, grave disabilità, senza tendenza ad aggravarsi rapidamente al punto da diventare emergenti, né l'attesa può compromettere lo stato di salute)

D (Differibile)

differibile a 30 giorni (a cui possono aggiungersi altri 30 gg per il 10% delle prestazioni) per le prime visite (pazienti le cui condizioni di salute presentano minimo dolore, disfunzione o disabilità e non manifestano tendenza ad aggravarsi né l'attesa può compromettere lo stato di salute)

P (Programmabile)

programmabile non urgente (pazienti che non presentano dolore, disfunzione o disabilità)

E2. Classi di priorità della visita endocrinologica per il nodo tiroideo

U (Urgente)

Non si ritiene indicata una visita endocrinologica urgente in quanto la gestione migliore per questi pazienti avviene in Pronto Soccorso.

B (breve)

Nodo con caratteristiche sospette ecografiche e sintomatologia correlata (disfonia, disfagia o dispnea)

D (differibile)

Nodo tiroideo associato a caratteristiche ecografiche di sospetto

P (programmabile)

Nodo tiroideo senza elementi ecografici di sospetto



E3. Quadri clinici particolari

E3a. Gozzo multinodulare

Premessa: il potenziale di malignità è identico nei nodi singoli o multipli.

Nel gozzo multinodulare la decisione di sottoporre a FNA i nodi va considerata in base alla stratificazione ultrasonografica di rischio, come nel caso del nodo singolo.

Nel caso i nodi non presentino caratteristiche sospette si possono adottare 2 strategie: FNA su quelli > 2 cm o effettuare follow-up solamente ecografico

E3b. Nodi tiroidei in gravidanza

La gestione dei nodi tiroidei in gravidanza è appannaggio dei Centri di II livello.

Non è noto se i noduli riscontrati durante la gravidanza siano a maggior rischio neoplastico; possono peraltro aumentare di dimensioni, sebbene questo non implichi trasformazione neoplastica.

La gravidanza non altera le caratteristiche cellulari microscopiche e quindi è sempre valida la classificazione citologica standard.

Nelle pazienti con TSH normale o alto, lo FNA può essere effettuato solo in nodi ad alto rischio ecografico e/o in presenza di linfadenomegalie sospette e forte preoccupazione della paziente, considerando la stratificazione del rischio ultrasonografico, dimensionale e clinico.

Nelle pazienti con TSH al di sotto del range di normalità, oltre la 16a settimana di gestazione, è preferibile attendere il parto ed eseguire FNA nei nodi (iso- o ipo-captanti) sempre in base alla stratificazione di rischio del nodo.

Se l'esito di FNA risulti indeterminato in gravidanza, si consiglia di proseguire con monitoraggio clinico-ecografico e rimandare il controllo dopo il parto o l'allattamento.

Se FNA risulta sospetto e/o diagnostico per carcinoma tiroideo, utile somministrare L-tiroxina con intento di portare il TSH fra 0.3 e 1 e monitorare ecograficamente, rimandando la chirurgia al post-partum, sempre in assenza di evolutività clinica ed ecografica.

**E4. Indicatori di efficacia del PDTA**

AREA	INDICATORE	ESEMPIO MINIMUM STANDARD	ESEMPIO TARGET
Diagnosi	% di pazienti con nodi < 2 cm definiti "a basso rischio" che eseguono FNA	≤15%	<10%
Diagnosi	% di pazienti con nodi < 1 cm definiti "a basso rischio" o "a rischio intermedio" che eseguono FNA	<5%	0%
Diagnosi	% di pazienti senza patologia nodulare tiroidea che eseguono dosaggio di calcitonina	≤3%	0%
Diagnosi	% di FNA con esito di malignità (TIR-4/5)	10-15%	20%
Diagnosi	% di FNA non diagnostici (TIR-1)	< 20%	10%
Diagnosi	Tempo di attesa per referto citologico	<10 gg	3-10 gg
Diagnosi	Riduzione % del numero totale di FNA rispetto all'anno precedente	10-20%	20%
Follow-up	% di pazienti con nodi con conferma citologica di benignità (TIR-2) che eseguono ecografia di follow-up ad intervalli < 24 mesi	30%	0%
Terapia	% di pazienti sottoposti a terapia radiometabolica con nodi > 3 cm	<10%	<3%

**E5. Note Bibliografiche**

- Are C Ann Surg Oncol 2007; 14(11): 3210-3215
Are C Ann Surg Oncol 2007; 14(1): 239-247
Belfiore A Am J Med 1992; 93: 363-369
Bertagna F World J Surg 2011; 35: 1146-1147
Burguera B Endocrinol Met Clin North Am 2000; 29: 187-203
Campenni A Thyroid 2016; 26: 1101-1109
Chen W Nucl Med Commun 2009; 30: 240-244
Cibas ES Thyroid 2017 27(11): 1341-1346
de Geus-Oei LF J Nucl Med 2006; 47: 770-775
Delbridge I ANZ J Surg 2006; 76: 381- 386
Dendreis D Thyroid 2012; Feb 22 (2): 165-172
Durante C JAMA 2015, 313: 926-935
Eloy JA AJNR (Am J Neuroradiol) 2009; 30 (Aug): 1431-1434
Frates MC Radiology 2005; 237 (3), 794-800
Garvey WT Endocr Pract. 2016; 22 Suppl 3:1-203
Gharib H Endocr Pract. 2016; 22(5):622-39
Giovannella L Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43: 1018-1026
Gordon BA AJR 1997; 169:1675 – 1680
Haugen BR Thyroid 2016 Jan;26(1):1-133
Hossein G Endocrine Practice 2016 22: Supplement 1, 1-60
Hurtado-Lopez LM Eur J Nucl Med Imaging 2008; 35: 1173-1178
Leidin-Bruckner G Clin Endocrinol 2012; 76: 749-758
Liu Y Ann Nucl Med 2009; 23: 17-23
Mansi L. Q. J Nucl Med Mol Imaging 2004; 48: 82-95
Meir DA, Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 291-313
Meller J Eur J Nucl Med Vol 29 (supp 2) Ago 2002 – S425-438
Mian C J Clin Endocrinol Metab 2014;99(5):1656–1664
Mitchell JC Surgery 2005; 138: 1166-1174
Nardi F J Endocrinol Invest 2014; 37(6) 593–599
Nikiforov YE J Clin Endocrinol Met 2011; 96(11) 3390-7
Nishimori H Can J Surg 2011; 54: 83-88 NCCN Guideline, Version 2.2015
Pacini F J Endocrinol Invest. 2018;41(7):849-876

