

Massimo Virgili

La gestione delle patologie benigne della tiroide in radioprotezione medica

Associazione italiana radioprotezione medica (AIRM - Roma)

RIASSUNTO. Nell'uomo due sono le maggiori conseguenze dell'esposizione della tiroide alle radiazioni ionizzanti: ipotiroidismo e neoplasia. La correlazione tra esposizione alle radiazioni ionizzanti e sviluppo di un carcinoma tiroideo è ormai ampiamente comprovata sia da evidenze radioepidemiologiche che dai risultati di indagini radiobiologiche condotte sugli animali. A seguito dell'esposizione a un ampio range di dosi di radiazioni ionizzanti si è anche osservato un aumentato rischio di adenomi e noduli tiroidei in una varietà di popolazioni. Ne deriva la necessità dell'attuazione, in occasione delle visite mediche preventiva e periodiche di radioprotezione medica, di programmi di oncoprevenzione secondaria per la quale viene in questo contesto proposto un aggiornato protocollo diagnostico e ne vengono discussi i criteri. Ne consegue inevitabilmente il confronto, più che con eventuali casi di tumori in eccesso dovuti all'irradiazione professionale, non solo con la cosiddetta patologia tumorale spontanea o naturale, ma soprattutto con le patologie tiroidee benigne, funzionali e/o nodulari, a seguito del rilievo delle quali, tenendo peraltro sempre conto del rischio espositivo professionale alle radiazioni ionizzanti, si configura sempre e comunque un problema di gestione, oggetto della presente trattazione. In merito alla formulazione del giudizio di idoneità, è sempre necessario valutare natura ed entità della tireopatia diagnosticata, confrontandola con il reale rischio lavorativo e tenendo presente la qualificazione professionale del soggetto in esame. La sorveglianza dovrà comunque risultare sempre vantaggiosa per il lavoratore e per la società in generale, in una realistica valutazione del rapporto rischi/benefici.

Parole chiave: sorveglianza medica, radioprotezione medica, protocollo diagnostico, gestione patologie tiroidee benigne nodulari funzionali.

ABSTRACT. *The thyroid gland is one of the most radiosensitive human organs. There are two major unwanted consequences from radiation to the thyroid in humans: hypothyroidism and neoplasia. In the system of dose limitation medical surveillance undoubtedly acquires obligations with regard to early tumor diagnosis (secondary prevention). On the basis of the risk coefficient of radioinduction of tumors established by international organizations, thyroidology should not be neglected. Following a wide range of doses of ionizing radiation, an increased risk of thyroid adenomas and nodules has been also observed in a variety of populations and settings, continuing for decades following exposure. Considerably less findings are available regarding functional thyroid disease including autoimmune diseases. In general, associations for these outcomes were fairly weak and significant radiation effect*

Introduzione

La tiroide è nell'uomo uno degli organi più radiosensibili. Mentre però la correlazione tra esposizione alle radiazioni ionizzanti e sviluppo di un carcinoma tiroideo è ormai ampiamente comprovata sia da evidenze radioepidemiologiche che dai risultati di indagini radiobiologiche condotte sugli animali, poco si sa degli effetti indotti dalle radiazioni per quanto riguarda le patologie tiroidee non maligne.

Tra i diversi studi condotti per la valutazione delle malattie tiroidee non maligne seguite alla esposizione ad un ampio range di radiazioni, è rilevante il più recente, quello di Ron e Brenner (1), che ha preso in esame i risultati dei maggiori studi su:

- pazienti con patologia tumorale trattati con alte dosi di radioterapia;
- pazienti con tireotossicosi trattati con terapia radiometabolica ad alte dosi di ^{131}I ;
- pazienti trattati con radioterapia a dosi da moderate ad alte per patologie benigne;
- individui esposti a basse dosi da radiazioni ambientali;
- individui sopravvissuti alle esplosioni atomiche esposti ad un ampio range di dose.

Sono stati valutati gli effetti delle radiazioni sulla struttura ghiandolare della tiroide (tumori maligni, noduli), gli effetti sulla funzione (iper e ipotiroidismo) e le malattie tiroidee autoimmuni. In correlazione con un range ampio di dosi di radiazioni ionizzanti ricevute dalla tiroide, gli autori hanno osservato un aumentato rischio di adenomi tiroidei e di noduli in una varietà di popolazioni e ambientazioni. Curve dose-risposta di tipo lineare a dosi basse o moderate, anche se uno studio si è rivelato suggestivo per una riduzione del rischio al di sopra di 5 Gy. L'aumento del rischio di tumori benigni si è evidenziato continuare per alcune decadi dopo l'esposizione. Decisamente meno consistente la disponibilità di rilievi riguardanti le malattie tiroidee benigne, in particolare quelle autoimmuni. In generale le associazioni con questi effetti si sono rivelate decisamente deboli e poco significative. Mentre una relazione dose-risposta è stata dimostrata per i noduli benigni e per gli adenomi follicolari della tiroide, gli effetti delle radiazioni sulle malattie tiroidee funzionali sono risultati invece meno evidenti, probabilmente in ragione di una maggiore difficoltà di studio di queste patologie.

were most observed following high dose, particularly for hypothyroidism. Considerably less consistent findings are available regarding functional thyroid diseases including autoimmune diseases. The medical surveillance of exposed workers with thyroid pathology frequently involves delicate problems in particular concerning the differential diagnosis between benign and malignant nodules. In contrast to rare thyroid cancer, thyroid nodules are extremely common particularly among women. Thus, most thyroid nodules are benign, and it is important for a better outcome to identify those are likely to be malignant especially at an early stage. Therefore screening of all exposed workers is proposed since the beginning of their thyroid radiation exposure and an up to date diagnostic protocol is discussed. As a consequence of this justified strategy of secondary prevention a huge amount of thyroid nodules, mostly benign, is found involving problems of management especially from the point of view of medical surveillance of radiation protection. In this paper the author: - 1) Discusses the issues and suggests an up to date approach to diagnosis and management of nodular and functional thyroid diseases - 2) Identifies conditions which representing particular problems require a more restrictive judgement of fitness - 3) Intends to demonstrate that the proposed diagnostic protocol conciliates with due economy providing the right balance between effectiveness and costs, the real requirement of medical surveillance, reducing as far as possible undesirable effects such as damage from excessive protection and patient/physician delay, which is extremely dangerous in the early diagnosis of tumors.

Key words: medical surveillance criteria, radiation protection, secondary prevention, radiopathology, benign thyroid diseases management.

Ad analoghe conclusioni era pervenuto uno studio (Imaizumi I. et al, 2006) (2) teso a valutare le relazioni dose-risposta per i noduli tiroidei e le malattie tiroidee au-

toimmuni nei sopravvissuti alle bombe atomiche giapponesi di Hiroshima e Nagasaki, 55-58 anni dopo l'esposizione a radiazioni ionizzanti. Tale studio aveva confermato nei sopravvissuti alle bombe atomiche una significativa curva dose-risposta di tipo lineare per i noduli tiroidei in generale, includendo i tumori maligni e i noduli benigni. L'associazione invece con le malattie tiroidee autoimmuni si era rivelata decisamente debole e poco significativa.

All'infuori della esposizione alle radiazioni ionizzanti che rappresenta certamente il fattore di rischio meglio definito sia per i tumori benigni che maligni della tiroide, negli studi epidemiologici sono stati evidenziati altri fattori di rischio per lo sviluppo di un carcinoma della tiroide. Tra questi, una anamnesi familiare positiva per carcinoma della tiroide (anomalie genetiche che determinano l'attivazione di un oncogene o l'inattivazione di un antioncogene: mutazioni su geni RAS, GSP, p53, oncogeni RET-PTC-TRK o mutazioni del gene dei recettori del TSH), una anamnesi familiare di poliposi adenomatosa gastrointestinale (Sindrome di Gardner), una preesistente malattia tiroidea (Gozzo, adenoma follicolare, Morbo di Graves, Tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto).

Di altri fattori di rischio potenzialmente cancerogeni, sia endogeni che esogeni, di natura ambientale, dal perclorato ai bifenolipolicloronitrati, è stata dimostrata la capacità di influenzare la funzione tiroidea (3). Sebbene la maggior parte di essi sia associata ad una riduzione dei livelli o dell'attività di ormoni tiroidei, un certo numero di esposizioni ambientali può comportare anche un aumentato rischio di patologia tiroidea autoimmune (Tabella I).

Per il cancro tiroideo radioindotto, nella modellazione del rischio la ICRP ha considerato, oltre al LSS (life span

Tabella I

Potential Carcinogenic Factors of Thyroid Cancer		
	Factor	Source
Exogenous	X-rays	Medical imaging (dental X-ray and CT scans)
	¹³¹ I	Nuclear medicine procedures
	Iodine	Diet, iodine prophylaxis, BRAF ^{V600E} (?)
	Nitrate	Water and diet
	Westernized lifestyle	Undiscovered carcinogens
	Environmental pollutants	Bisphenol A (BPA), polychlorinated biphenyls (PCB), polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)
	Factor	Mechanism
Endogenous	TSH	Thyroid growth stimulation
	Autoimmune Thyroiditis	Increased TSH and oxidative stress
	Obesity and insulin resistance	Hyperinsulinemia promotes cancer, but this factor is not specific for the thyroid

study), i dati di quattro popolazioni esposte alle radiazioni per motivi medici (Ron et al., 1995) (4, 16, 17, 19). I rischi di cancro alla tiroide sono stati ottenuti soltanto con il modello ERR elaborato sulla base di un'analisi combinata dei rischi di cancro da radiazioni della tiroide, tenuto conto della problematicità dell'utilizzo del modello EAR (in considerazione del fatto che la variazione nell'intensità di esami diagnostici ha un notevole effetto sul tasso di cancro tiroidei associati alle radiazioni).

La ICRP *International Commission on Radiological Protection* colloca la tiroide ai più alti livelli di radiosensibilità, proponendo un coefficiente nominale di rischio di 9 casi per 10.000 persone per Sv, riferito alla popolazione in età lavorativa (18-64 anni) (5, 14).

Questa grandezza riguarda la probabilità di andare incontro ad un cancro della tiroide nel corso della propria vita a seguito della esposizione di quest'organo ad un sievert di esposizione equivalente.

Va peraltro rilevato che, per quanto concerne i possibili rischi di cancerogenesi tiroidea nei lavoratori radioesposti, bisogna considerare anche fattori di ordine dosimetrico, vale a dire l'efficienza cancerogena di dosi di alcuni millisievert, ricevute in media in un anno da un lavoratore adulto radioesposto, vale a dire dosi dell'ordine di grandezza del fondo naturale.

In questo scenario di riferimenti radioepidemiologici e radiobiologici, trova fondamento e giustificazione la sorveglianza medica della tiroide, che, in armonia con il principio di ottimizzazione delle raccomandazioni della Commissione Internazionale per le Protezioni Radiologiche (ICRP), è volta a ridurre al livello più basso possibile e comunque ad un livello accettabile la possibilità di rischi stocastici nei lavoratori esposti (Tabella II).

Essa si propone tra i suoi obiettivi una diagnosi precoce ai fini di opportuni interventi terapeutici (oncoprevenzione secondaria e terziaria), la valutazione dell'idoneità al lavoro specifico e le valutazioni medico-legali con

connessi provvedimenti amministrativi in merito all'ipotesi di malattia professionale.

Nell'ambito degli aspetti operativi della sorveglianza medica della radioprotezione, scopo della presente relazione è descrivere un nuovo approccio ai primi due obiettivi, al fine di poter contribuire ad una elaborazione aggiornata delle Linee Guida AIRM per i protocolli diagnostici e per i connessi aspetti valutativi nel lavoro con radiazioni (6), sulla base delle nuove Linee Guida ATA (American Thyroid Association) emanate nel 2015 e pubblicate nel 2016, nonché delle Nuove Linee Guida ACE/AACE/AME redatte nel 2016 allo scopo di ottimizzare la gestione dei noduli tiroidei e del gozzo nella pratica clinica. Le Nuove Linee Guida ATA (2015) (7), riconsiderando tutti gli aspetti della diagnosi e della terapia dei tumori della tiroide, propongono una limitazione delle indicazioni all'ecografia di massa e ripetuta nel tempo, una riduzione del numero delle biopsie e degli interventi chirurgici a carico della tiroide, la diffusione della chirurgia conservativa, la diffusione della possibilità di seguire i tumori di piccole dimensioni senza intervenire. Le Nuove Linee Guida ACE/AACE/AME (2016) (8), affrontando epidemiologia, valutazione clinica e diagnostica, sia ecografica che citologica, si propongono di ottimizzare la gestione dei noduli tiroidei e del gozzo nella pratica clinica.

Considerata la residualità della radiopatologia deterministica, la Sorveglianza Medica della tiroide nei lavoratori radioesposti ha ormai acquisito compiti istituzionali fondamentalmente di tipo oncopreventivo.

Ne deriva la necessità dell'attuazione di programmi di oncoprevenzione secondari, in occasione delle visite mediche preventive e periodiche, rivolte a mettere in evidenza eventuali controindicazioni cliniche al rischio specifico, preesistenti o acquisite, tenendo comunque sempre presente che il principale problema della sorveglianza medica della radioprotezione nel lavoro con rischio di esposizione professionale ad irradiazione esterna o interna

Tabella II

Thyroid and Medical Surveillance for radiation work	
fields of Interest	
Aim an early diagnosis of cancer (consequent management of all thyroid diseases)	
Risk assessment	
Diagnostic tests planning	
Judgement of fitness for radiation work	
Risk assessment related administrative measures as far as occupational disease theory is concerned	

della tiroide è rappresentato appunto dalla possibile insorgenza di un tumore.

Tale approccio di oncoprevenzione secondaria comporta la necessità di intensificare gli esami diagnostici, con conseguente notevole effetto sul tasso di cancro tiroidei associati alle radiazioni.

Ne consegue inevitabilmente il confronto, più che con eventuali casi di tumori in eccesso dovuti all'irradiazione professionale, non solo con la cosiddetta patologia tumorale spontanea o naturale (specialmente microtumore), ma soprattutto con le patologie tiroidee benigne, a seguito del rilievo delle quali, tenendo peraltro sempre conto del rischio espositivo professionale, si configura sempre e comunque un problema di gestione, che è oggetto della presente trattazione.

Programmazione indagini di screening sui lavoratori

Per quanto riguarda la tiroide è ormai acquisito che si tratta di un organo ad elevata radioinducibilità oncogena, con presunta natura lineare della risposta biologica.

Appare pertanto giustificato in questa ottica un approccio particolare nella sorveglianza medica della radioprotezione che deve comprendere oltre all'esame clinico anche specifiche indagini complementari, distinte in due gruppi (9).

- Indagini di base (prescrizioni).
- Indagini di approfondimenti diagnostico (consigli diagnostici).

Le indagini di base (Tabella III) sono caratterizzate da assenza di invasività e di rischi, possono essere considerate necessarie al giudizio di idoneità. Possono pertanto essere prescritte dal medico di radioprotezione e divenire obbligatorie sia per il lavoratore che per il datore di lavoro, il quale deve sostenerne il relativo onere.

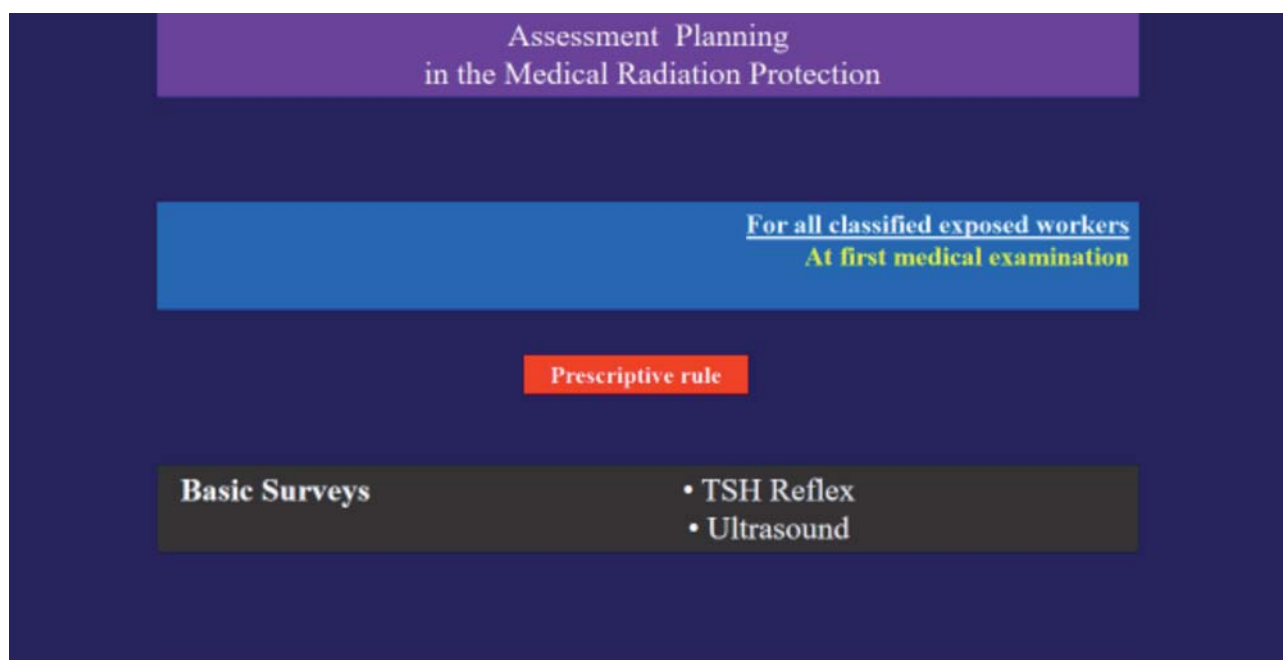
Il dosaggio del TSH Reflex consente di evidenziare condizioni di ipotiroidismo e di ipertiroidismo, anche subcliniche, che potrebbero avere una importante ricaduta nei lavoratori esposti a rischio di contaminazione interna da I-131 o da I-123, in ragione di un rischio maggiore di dose agli epitelii sensibili della tiroide in caso di assunzione accidentale di radioiodio, singola o ripetuta.

Questo rischio potrebbe realizzarsi sia in caso di iperfunzione tiroidea in ragione di una maggiore captazione (anche se l'eliminazione è in genere rapida) sia in caso di ipofunzione tiroidea in ragione di una eliminazione lenta (anche se la captazione è minore). In entrambi i casi si potrebbe realizzare un minor grado di protezione rispetto agli standard radioprotezionistici previsti per l'individuo eutiroidico.

L'interpretazione dei risultati dovrà tener conto di condizioni extratiroidee che possono modificare i risultati dei test, quali interferenze farmacologiche (assunzione di composti iodati (amiodarone, litio, ecc.), ormone tiroideo (eutirox e simili) oppure condizioni francamente patologiche (per es. disfunzioni ipofisarie).

Il dosaggio del TSH ci fornisce l'indicatore più specifico, sensibile e precoce dello stato funzionale tiroideo. Il dosaggio di FT4 che non risente delle variazioni delle proteine di trasporto degli ormoni tiroidei è un indicatore dell'attività secretoria della tiroide, per effetto del feed-back negativo esistente tra ormoni e TSH. Nelle fasi iniziali dell'ipotiroidismo il TSH è aumentato mentre FT4 è ancora a norma. L'associazione dei due test dà informazioni complementari sulla secrezione di T4 e sulla sua azione di feed-back, eliminando eventuali errori diagnostici dovuti all'interpretazione del TSH, per quanto tale metodica sia molto affidabile e permetta di diagnosticare i casi di ipotiroidismo in cui il TSH è aumentato e FT4 è ancora normale. I casi di più difficile interpretazione potrebbero rendere necessario un consulto specialistico.

Tabella III



L'ecografia a fronte di un rilievo palpatorio del 4-7%, permette il riscontro di noduli non palpabili nel 50-60% degli individui. Nella maggior parte dei casi tali noduli sono di piccole dimensioni e nel 90-95% dei casi rimangono benigni.

Negli ultimi anni, proprio in ragione della migliorata sensibilità della tecnica diagnostica ultrasonografica e della sua facilitata applicazione, c'è stato un deciso aumento dell'incidenza di noduli tiroidei, seguito da un parallelo aumento dei carcinomi tiroidei, seppure non associato ad un aumento del tasso di mortalità. Ascertainment bias e sistematica applicazione dell'ecografia sono probabilmente i due fattori di questa epidemia di microcarcinomi, tumori con diametro minore di 1 centimetro. L'aumento dell'incidenza nella popolazione, evidenziato in vari studi negli ultimi anni, potrebbe essere tuttavia, solo apparente: non ci sarebbe oggi un maggior numero di individui affetti da patologia tumorale tiroide rispetto a poche decadi fa, ma solo un maggior numero di individui con diagnosi di tumore.

Si pone comunque un problema di diagnosi differenziale tra patologia nodulare benigna e patologia nodulare maligna.

I protocolli diagnostici sono peraltro ben codificati e aggiornati, in particolare le Linee Guida ATA (American Thyroid Association), emanate nel 2015 e pubblicate nel 2016, nonché le Nuove Linee Guida ACE/AACE/AME, redatte nel 2016. Esse sono un aggiornato punto di riferimento diagnostico e terapeutico e vengono anche in questa sede considerate per il loro contributo valutativo e gestionale della patologia nodulare tiroidea.

L'esame ecografico deve assoggettarsi ad un rigido protocollo di indagine al fine di rilevare, attraverso un'attenta analisi strutturale, forme nodulari con caratteri sospetti di malignità da sottoporre a tipizzazione citologica. Cardini di tale protocollo sono: 1) studio della ecogenicità nodulare; 2) studio dei contorni rivolto a definire i limiti del nodulo (presenza /assenza di aloni periferici, rapporti con le strutture adiacenti); 3) valutazione della localizzazione topografica e dei rapporti con strutture vascolari e la capsula; 4) studio delle microcalcificazioni con analisi differenziale rispetto agli spot iperecogeni legati alla componente microcistica colloidale, frequentemente presente nei noduli di gozzo; 5) eventuali aspetti elastosonografici.

La diagnosi di malignità del nodulo tiroideo rimane affidata all'esame citologico su agoaspirato (FNAC). Sono stati pertanto stabiliti dei cut-off operativi per l'esecuzione della FNAB che tengono conto di vari elementi ma anche delle caratteristiche ultrasonografiche del nodulo, secondo le recenti Linee Guida (2015) dell'American Thyroid Association (ATA). Importante è l'accurata conoscenza da parte dell'ecografista dei parametri di valutazione del nodulo e soprattutto dei caratteri predittivi di malignità. Detti parametri ed elementi di sospetto devono essere attentamente valutati, dal momento che consentono di inquadrare il nodulo secondo le nuove Linee guida AACE/ACE/AME 2016 in una delle tre categorie:

- A basso rischio (1%).
- A rischio intermedio (5-15%).
- Ad alto rischio (50-90%).

L'ecografia di fronte a un nodulo con uno o più caratteri sospetti, può consentire dunque una stratificazione del potenziale rischio di malignità. Ciò permette di supportare il clinico nel selezionare i casi da indirizzare allo studio citologico e ridurre il numero di procedure invasive inutili. Il modello di refertazione TI-RADS, di uso ampiamente validato, consente oggi agli specialisti di parlare un linguaggio comune, standardizzato. Il modello, su scala di valori da 6 a 1 permette di graduare il sospetto di carcinoma (massimo in 6 e 5), segnalando i noduli da inviare direttamente alla FNAB o indicando il comportamento migliore da seguire nei casi di più difficile lettura. All'ecografia è affidata inoltre nel follow-up la valutazione di eventuali modificazioni della morfo-struttura e delle dimensioni nel tempo di noduli inizialmente senza caratteri predittivi di malignità o con esame citologico dubbio, al fine di ridurre i casi di malignità sfuggiti all'esame citologico.

Le indagini di approfondimento diagnostico:

- Scintigrafia tiroidea.
- Esame citologico per agoaspirazione (FNAC).

Queste indagini devono essere rinviate alla competenza specialistica, come consigli diagnostici. Esse risultano certamente utili per la salute del lavoratore, ma restano facoltative sia per il lavoratore stesso che per il datore di lavoro, il quale non è tenuto a sostenerne l'onere.

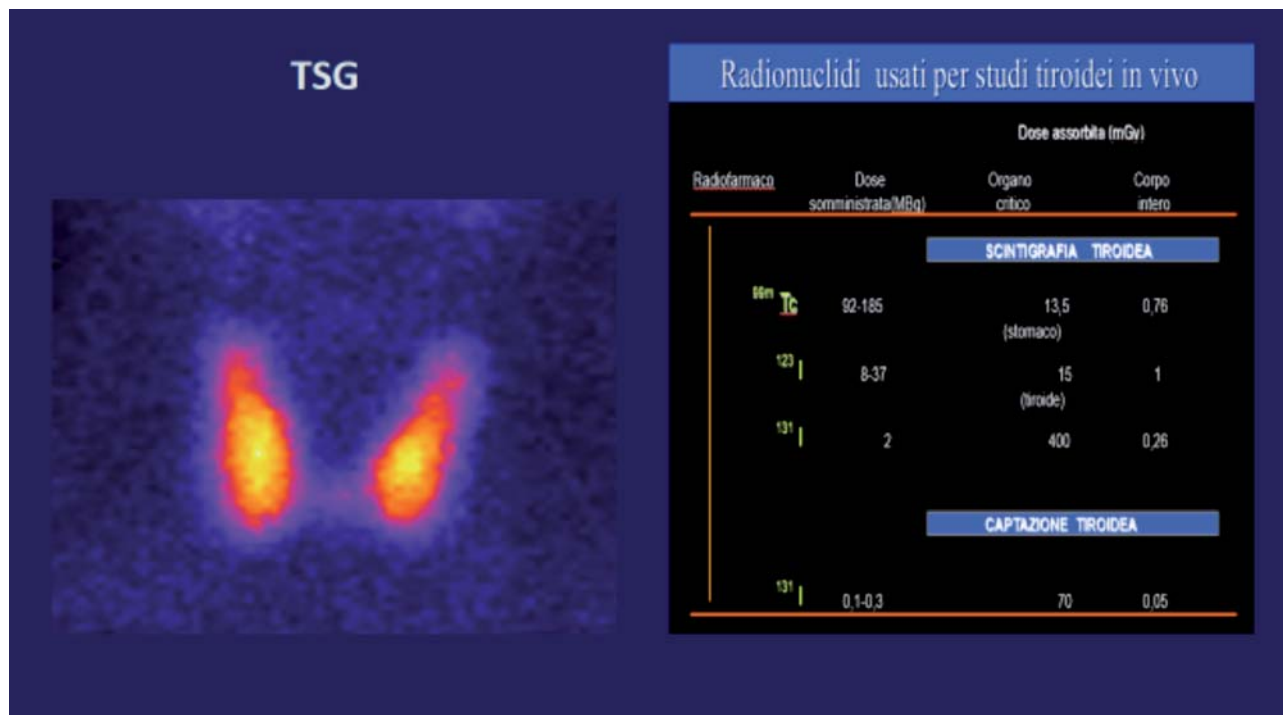
La Scintigrafia della tiroide ha lo scopo non residuale di valutare l'estensione del tessuto tiroideo, di individuare eventuali gozzi intratoracici e di riconoscere disomogeneità funzionali del parenchima tiroideo ed in questi casi i radionuclidi si rendono insostituibili. Si tratta quindi di scegliere quale radionuclide impiegare.

In passato non si poneva alcun problema dato che l'unico radioisotopo a disposizione era lo iodio-131, ma da molti anni è stato introdotto il radiotecnecio 99m che è un radioelemento a vita breve e che emette esclusivamente radiazioni gamma per cui la tiroide viene ad assorbire bassi tassi di radiazione e più di recente lo iodio-123, con un periodo di emivita breve ed emissione di radiazioni solo elettromagnetiche di energia comparabile a quella del radiotecnecio (Tabella IV).

Il radiotecnecio non permette di effettuare il test di captazione tiroidea ed inoltre l'indagine deve essere eseguita dopo 2-3 ore dalla sua introduzione per via venosa non solo per il suo breve periodo di emivita, ma anche perché esso tende a ritornare in circolo; l'esecuzione dell'esame in tempi precoci fa sì che il radionuclide sia presente nelle ghiandole salivari il che costituisce un fattore di disturbo se si desidera rilevare la captazione a livello di eventuali linfonodi in sede sottomandibolare, che siano di sospetta natura metastatica.

Dal punto di vista radioprotezionistico i vantaggi sono scarsi, perché è vero che la dose di radiazione assorbita dalla tiroide è modesta, ma, considerato che la quantità di radionuclide che viene iniettata è di 740 Mbq, la dose assorbita dall'intero organismo è tutt'altro che trascurabile, senza considerare che l'operatore che inietta il radioprodotto si irradia in misura non indifferente in ragione del numero di esami che vengono eseguiti. Si deve pertanto ri-

Tabella IV



tenere che per la scintigrafia tiroidea sia giustificato il ricorso allo iodio-123 che ha come unico svantaggio nei confronti del Tc-99m il suo costo elevato, ma che permette di eseguire l'esame scintigrafico in tempi più tardivi e di valutare il tasso di captazione. Nel caso in cui non si potesse disporre di questo radioisotopo dello iodio, è sufficiente richiedere la scintigrafia nei casi di assoluta necessità facendo ricorso anche al ¹³¹I.

Al fine di un corretto inquadramento diagnostico della tireopatia resta l'indicazione alla scintigrafia:

- nel sospetto di gozzi cervicotoracici od intratoracici ed in questi casi è indispensabile che venga segnato sullo scintigramma il margine superiore dello sterno;
- nei pazienti nei quali esista il sospetto di anomalie congenite della tiroide;
- in caso di gozzo uni o multinodulare, sarà in grado di svelare se il nodulo o i noduli sono ipofunzionanti (nodi freddi) o iperfunzionanti (nodi caldi). La diagnosi di un nodo funzionante della tiroide non è infatti possibile senza il ricorso alla scintigrafia perché i dosaggi ormonali saranno alterati solo se si tratta di un nodo tossico né l'ecografia è in grado di fornire precisi ragguagli sulla funzione dei noduli;
- davanti al rilievo di un TSH basso o soppresso;
- nel gozzo multinodulare con TSH entro i limiti della norma, associata all'indagine ecografica, nella selezione dei noduli da sottoporre ad esame citologico per agoaspirazione;
- al di fuori dei gozzi nodulari la scintigrafia potrà essere richiesta anche in pazienti che presentano crisi di tachicardia parossistica e nei quali si possono escludere gli altri momenti patogenetici: in questi casi l'esame scintigrafico può evidenziare o direttamente o dopo test di soppressione con L-T3 un piccolo nodulo iper-

rattivo che può rappresentare la causa delle crisi di tachicardia.

FNAC: la diagnosi di natura è affidata all'esame citologico per agoaspirazione. In Italia la classificazione più diffusa è quella approvata dalle Società Italiane di Endocrinologia (AIT, AME e SIE) e di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPEC-IAP), basata su 5 categorie (TIR1-TIR5) e 2 sottocategorie (TIR 3A, TIR 3B), aggiornata nel 2017. L'arricchimento della modalità di refertazione citologica in Italia nel passaggio da una classificazione a 5 categorie ad una classificazione a 7 categorie ha avuto lo scopo di ottimizzare la caratterizzazione citologica e nel contempo di migliorare la comunicazione tra anatomo-patologi e clinici.

La Tac si rivela utile nei gozzi a marcata impronta compressiva, quando la barriera ossea sternale impedisce una completa visualizzazione ecografica della tiroide, per una valutazione della posizione pre o post vascolare dei noduli nel mediastino superiore o nel sospetto di invasione di strutture situate nel mediastino.

Riassumendo:

Ad un paziente con patologia nodulare, di riscontro palpatorio e/o ecografico, deve essere dosato il TSH (13).

Se il TSH è ridotto o si è in presenza di un gozzo multinodulare, si rende necessaria un esame scintigrafico per evitare una FNAB (Fine-needle aspiration biopsy) in caso di nodulo caldo.

Se il nodulo risulta freddo alla scintigrafia la FNAB potrà dare una risposta di malignità, di neoplasia follicolare, di benignità o insoddisfacente.

Se la FNAB non si rivelerà diagnostica dovrà essere eventualmente ripetuta, previa rivalutazione ecografica al fine eventuale di evidenziare caratteri predittivi di malignità.

Se il reperto citologico mostra che il nodulo è benigno, non è indicata alcuna terapia ma solo follow-up clinico ed ecografico a cadenza almeno annuale.

Se il nodulo aumenta di dimensioni è indicata eventualmente la ripetizione della FNAB per verificare la diagnosi di benignità; a questo proposito è bene rilevare che la maggior parte dei noduli benigni della tiroide rimangono tali non evolvendo verso la malignità. La loro crescita è stata fino ad ora considerata un possibile carattere predittivo di malignità, ma dati recenti inducono a ritenere che la crescita delle dimensioni dei noduli tiroidei verosimilmente non è più strettamente legata ad una loro evoluzione maligna, per cui le ATA 2016 raccomandano un follow-up conservativo dei noduli benigni, asintomatici.

Se si è in presenza di una neoplasia follicolare, si esegue una scintigrafia con radioiodio.

Se l'esame scintigrafico morfo-funzionale mette in evidenza un nodulo caldo, il paziente viene semplicemente osservato per assicurarsi che non si sviluppi un franco ipertiroidismo nel futuro.

Patologia benigna tiroidea funzionale e/o nodulare

Veniamo pertanto a prendere in esame i capitoli della patologia tiroidea benigna:

- gozzo;
- ipotiroidismo;
- ipertiroidismo.

Il gozzo semplice è una tireopatia consistente in un aumento di volume della ghiandola; inizialmente armonico ma che successivamente può diventare uninodulare o multinodulare, pur conservando, il più spesso, normali parametri di funzione tiroidea. L'evoluzione nodulare comporta necessariamente una diagnosi di natura dei noduli.

L'ipotiroidismo può essere congenito o acquisito. L'ipotiroidismo congenito, tenuto conto della obbligatorietà di eseguire un controllo del tasso di TSH alla nascita, non rappresenta oggi più un problema in quanto si può istituire l'opoterapia subito dopo il suo rilievo evitando così le serie conseguenze di questa affezione.

L'ipotiroidismo acquisito può essere iatrogeno o spontaneo: il primo può essere a sua volta temporaneo se si rimuove la causa che lo ha determinato (assunzione di anti-tiroidei di sintesi o di iodio a forti dosi), o permanente (chirurgico o come complicanza del trattamento con radioiodio). L'ipotiroidismo spontaneo riconosce una patogenesi autoimmune e richiede pertanto il dosaggio degli anticorpi antitireoperossidasi e antitireoglobulina.

Esiste infine un ipotiroidismo secondario legato alla ridotta secrezione del TSH primitiva per difetto delle cellule basofile dell'ipofisi anteriore, o per difetto di TRH cioè di quel fattore ipotalamico che stimola l'ipofisi: in quest'ultima condizione si parla di ipotiroidismo terziario.

Tutte queste patologie benigne della tiroide traggono beneficio dalla somministrazione di ormoni tiroidei a dosi sostitutive ed a tempo indefinito salvo i casi di ipotiroidismo iatrogeno da eccesso di iodio (ad esempio amiodarone) in cui la somministrazione può cessare non appena

sia eliminata la pleora iodica che ha determinato l'ipotiroidismo (10).

L'ipertiroidismo rimanda alla diagnosi di sindromi ipertiroidiche, nodulari e non, che vengono così classificate:

- Morbo di Flajani-Basedow o malattia di Graves' caratterizzato da esoftalmo, dermopatia oltre ai classici sintomi di ipercreazione di ormoni.
- Adenoma o adenomatosi tossica in cui si manifestano solo i sintomi legati all'elevato tasso di ormoni circolanti.
- Carcinomi tiroidei metastatizzati che producono quantità elevate di ormoni tiroidei.
- Da tumori secernenti TSH.
- Ipertiroidismo factitio da assunzione di dosi elevate di ormoni tiroidei in genere a scopo dimagrante.
- Ipertiroidismo nelle tiroiditi subacute e croniche.

La terapia del morbo di Flajani-Basedow la cui patogenesi è autoimmune, è orientata a ridurre l'iperproduzione di ormoni tiroidei o mediante assunzione di farmaci tireostatici, o asportando la quasi totalità del tessuto tiroideo, o somministrando dosi terapeutiche di radioiodio. La chirurgia viene riservata ai gozzi molto voluminosi per i quali la terapia farmacologica o quella con radioiodio risultano inattuabili, sia per il rischio di un ulteriore aumento del gozzo (antitiroidei), sia per la necessità di somministrare dosi troppo elevate di radioiodio, tenendo conto del fatto che la dose somministrata viene valutata sulla base del peso della ghiandola e della sua capacità a captare iodio.

Le sindromi ipertiroidiche, a carattere nodulare e non, possono richiedere a seconda di casi per la loro diagnosi l'effettuazione di indagini complementari strumentali (test di captazione tiroidea, scintigrafia) e laboratoristiche, diverse a seconda dei casi, che è opportuno rimandare alla competenza specialistica.

La patologia nodulare tiroidea

Sul piano istologico, un nodulo della tiroide può corrispondere a diverse patologie benigne e maligne: cisti, nodulo colloidale, adenoma follicolare, carcinoma (papillare, follicolare, midollare, anaplastico, linfomi) o può essere espressione di processi infiammatori (come i noduli formati da infiltrati linfocitari della tiroidite cronica autoimmune nella sua variante nodulare o i noduli osservabili nelle fasi iniziali della tiroidite subacuta, che in realtà sono granulomi legati al processo infiammatorio), o di aree di iperplasia spontanea o secondaria a tiroidectomia parziale, spesso associate a vario grado di alterazioni involutive.

Oggi giorno una attenzione sempre crescente viene rivolta ai tumori della tiroide, in ragione del fatto che pur essendo la loro incidenza relativamente rara, circa l'1% di tutti i tumori maligni, risulta invece frequente la patologia nodulare della tiroide.

Nei paesi in cui è stata introdotta una adeguata iodoprofilassi per la correzione della carenza iodica, come negli Stati Uniti, la patologia nodulare tiroidea clinicamente si manifesta nel 4-7% della popolazione generale.

Nei paesi invece gravati da carenza iodica causa di endemia gozzigena la frequenza di patologia nodulare è decisamente superiore (11).

Il cancro della tiroide presenta attualmente in Italia una incidenza di circa 40 nuovi casi per 100.000, con 16.000 nuove diagnosi l'anno, ma la frequenza di noduli tiroidei che non arrivano alla rilevanza clinica, individuabili solo per mezzo dell'esame ecografico, supera il 50% nelle donne oltre i 60 anni di età.

La maggior parte dei noduli tiroidei sono benigni e tenendo conto che la mortalità legata al cancro della tiroide è molto bassa e che solo una piccola frazione (2-3%) di essi è maligna, si configura la assoluta necessità di una limitazione della terapia chirurgica attraverso una rigorosa selezione pre-chirurgica.

È pertanto importante identificare le lesioni nodulari che possono essere potenzialmente maligne non solo nel modo più razionale, ma anche dal punto di vista del rapporto costo-benefici.

Gestione delle patologie nodulari benigne in radioprotezione medica

Veniamo a prendere in esame le patologie nodulari della tiroide di maggiore interesse radioprotezionistico (Tabella V).

Tireotossicosi da adenoma o adenomatosi tossica

Trattasi di sindromi ipertiroidee in cui si manifestano solo i sintomi legati all'elevato tasso di ormoni circolanti. I noduli caldi non richiedono una diagnosi di natura citologica, essendo per lo più benigni. La terapia radiometabolica e la terapia chirurgica sono sicuramente le terapie di elezione per l'adenoma e soprattutto per l'adenomatosi tossica, affezioni per le quali la terapia con farmaci tireostatici ha solo un effetto temporaneo. La gestione di tali

patologie benigne in radioprotezione medica non comportanti particolari problemi.

Noduli tiroidei benigni

I noduli tiroidei citologicamente benigni richiedono un monitoraggio clinico di bassa intensità ma non devono sfuggire al controllo in ragione del rischio di falsi negativi e/o di trasformazione.

Si ritiene necessario un monitoraggio clinico ed ecografico ogni 12 mesi. La diagnosi precoce di trasformazione maligna si basa sull'evidenza di caratteri ecografici predittivi di malignità che suggeriscono la ripetizione dell'esame citologico ecoguidato.

Noduli a citologia indeterminata

Rimane tuttora irrisolto il problema della gestione dei noduli della tiroide a citologia indeterminata. Il 20% dei noduli tiroidei sottoposti ad esame citologico danno un esito non sicuramente benigno e non sicuramente maligno per cui si fa spesso ricorso all'intervento chirurgico solo a scopo diagnostico, causando evidenti disagi al paziente. A seguito della tiroidectomia oltre il 70% di suddetti noduli risultano benigni per cui si è alla ricerca di metodi che possano aiutare a ridurre interventi chirurgici inutili. Secondo le più recenti linee guida internazionali (AACE-ACE-AME 2016) la gestione dei noduli tiroidei citologicamente indeterminati deve essere pianificata in base alla sotto-classificazione citologica, ai dati clinici e alle caratteristiche ecografiche.

La ricerca di mutazioni di BRAF,RET/PTC e, possibilmente PAX8/PPAR γ e RAS, è da prendere in considerazione se i relativi test sono disponibili. A causa dell'evidenza scientifica insufficiente e del limitato follow-up, non si raccomanda né a favore né contro l'uso nella pratica cli-

Tabella V

Thyroid and Medical Surveillance for radiation work Nodular Thyroid Diseases
Thyrotoxicosis (Toxic Adenoma and Toxic Multinodular Goiter)
Benign Thyroid nodules
Undetermined at low risk Thyroid nodules
Undetermined at high risk Thyroid nodules
Thyroid micronodules (increasing incidence of microcarcinomas)

nica dei gene expression classifiers (GEC). Attualmente, ad eccezione di mutazioni come la BRAFV600E, che ha valore predittivo prossimo al 100% per il carcinoma papillifero della tiroide, l'evidenza scientifica è insufficiente per raccomandare a favore o contro l'uso dei test molecolari per determinare l'estensione dell'atto chirurgico.

Le raccomandazioni delle suddette linee guida prevedono strategie terapeutiche diverse per i noduli con citologia TIR 3A e per i noduli con citologia TIR 3B.

Per i noduli con citologia TIR 3A si riportano le seguenti raccomandazioni:

- Considerare la gestione conservativa nel caso nel caso di criteri favorevoli riguardanti la storia personale e familiare, le dimensioni della lesione e i caratteri di rischio ecografici ed elastografici.
- Ripetere la FNA per un'ulteriore valutazione citologica e rivalutare il campione con un citopatologo esperto.
- Si può prendere in considerazione la CNB (Core Needle Biopsy) per un prelievo micro-istologico, ma il suo uso di routine non è raccomandato, poiché il suo ruolo non è ancora definito in modo conclusivo nelle lesioni indeterminate.
- Non si raccomanda né a favore né contro la determinazione di routine dei marcatori molecolari in questa categoria.

Per i noduli con citologia TIR 3B si riportano le seguenti raccomandazioni:

- Si raccomanda la chirurgia (lobo-istmectomia) per la maggior parte delle lesioni.
- La tiroidectomia totale può essere eseguita in base al contesto clinico, alla coesistenza di noduli nel lobo tiroideo controlaterale e alla preferenza del paziente.
- L'uso dell'esame istologico estemporaneo non è raccomandato nella routine clinica.
- Considerare uno stretto follow-up clinico in una minoranza di casi con caratteri clinici ed ecografici favorevoli, ma solo dopo una valutazione multidisciplinare e la valutazione con il paziente delle varie opzioni terapeutiche.

Se si è in presenza di un basso rischio di malignità (nodulo con diametro inferiore o uguale a 1 cm di consistenza molle in soggetto più anziano), si può monitorare il paziente con ripetute FNAB in caso di incremento volumetrico della lesione.

L'applicazione di questi criteri diagnostici, sulla base delle indicazioni delle attuali linee guida, già citate, consente una marcata riduzione di interventi chirurgici per patologia nodulare benigna ed un deciso incremento della prevalenza dei tumori maligni al momento dell'intervento. Consente inoltre un abbattimento notevole dei costi di gestione della patologia nodulare, senza ritardi nel porre la diagnosi e nell'indirizzare il paziente con un cancro tiroideo verso la terapia più adeguata.

Micronoduli

All'applicazione sistematica dell'indagine ecografica è legata la possibilità di scoprire lesioni micronodulari di di-

mensioni inferiori al centimetro, la cui individuazione è sempre più frequente. Nella maggior parte dei casi questi noduli non hanno significato clinico e, in assenza di altri segni di sospetto di malignità, non richiedono trattamento alcuno. Un follow-up clinico ed ecografico è per essi la strategia migliore. Nella restante parte di casi essi annidano lesioni microcarcinomatose, slatentizzate appunto in ragione di una applicazione sistematica dell'ecografia tiroidea.

A tal proposito è bene considerare che il fenomeno della epidemia di microcarcinomi, evoca un doppio ordine di riflessioni: da un lato esso costituisce indubbiamente un importante progresso nella prevenzione; dall'altro fa sorgere fondati dubbi in merito all'appropriatezza di sottoporre pazienti a basso rischio allo stesso trattamento riservato tradizionalmente a neoplasie più avanzate, esponendo conseguentemente i pazienti a possibili complicanze e ad effetti indesiderati probabilmente non indispensabili.

In merito al primo punto indubbiamente di maggiore rilevanza radioprotezionistica, pare opportuno mettere in evidenza che, laddove l'epidemia di microcarcinomi tiroidei sancisce un evidente progresso nella prevenzione, se ne deve dedurre la necessità di dover applicare sistematicamente la tecnica ecografia in tutti i lavoratori radioesposti in un programma di screening mirato di oncoprevenzione secondaria.

Tali considerazioni confermano la necessità di una revisione delle Linee Guida AIRM in campo tireologico. Esse richiedono tuttora la giustificazione dell'indagine ecografica sulla base del quadro anamnestico, dell'osservazione obiettiva, di eventuali precedenti diagnostici. La valutazione morfo-strutturale ecografica della tiroide risulta pertanto inserita nel quadro degli accertamenti che il medico di radioprotezione attiva solo se le condizioni anamnestiche e cliniche lo richiedono.

Tale approccio necessita di essere modificato, alla luce delle considerazioni su esposte, nel senso che la valutazione ecografica di pertinenza radioprotezionistica andrà effettuata *non più a discrezione del medico di radioprotezione*, in funzione del tipo e dei livelli del rischio, e sulla base del quadro anamnestico ed obiettivo del singolo lavoratore, ma *su tutti i lavoratori radioesposti*, al momento della visita medica preventiva.

In merito al secondo punto è da recenti studi emersa la proposta di una strategia di sorveglianza attiva dei microcarcinomi della tiroide in alternativa al tradizionale trattamento chirurgico, con rivalutazione più ravvicinata semestrale invece che annuale, in linea con le Linee Guida ATA (2015) e le Linee Guida AACE/ACE/AME 2016.

In tema di approccio metodologico al giudizio di idoneità, tale strategia di sorveglianza attiva dei microcarcinomi della tiroide non sembra di facile applicazione in ambito radioprotezionistico per evidenti implicazioni di ordine medico-legale.

Si ritiene che la soluzione chirurgica, seguita eventualmente da terapia radiometabolica, sempre e comunque su indicazione degli specialisti di riferimento, rimanga quella più rispondente a criteri ed aspetti valutativi e di gestione di ordine radioprotezionistico.

C'è da considerare che il rilievo di una lesione micro-tumorale in un lavoratore esposto a radiazioni ionizzanti

costituisce sempre e comunque una condizione meioragica di maggiore suscettibilità ad una evoluzione più sfavorevole, con evidenti ricadute anche medico-legali da cui il Medico di Radioprotezione non può non essere investito.

Da ultimo si fa rilevare che il rilevamento clinico di una patologia generica, in questo caso tumorale, rappresenta per il Medico di Radioprotezione anche l'inizio di uno sforzo di ricerca eziologica per esigenze connesse con ragioni non solo di ordine clinico, terapeutico, prognostico, ma anche di ordine medico-legale. Tale esigenza di ordine medico-legale è sempre presente nell'attività di medicina del lavoro, ambito in cui l'individuazione del nesso causale tra l'attività lavorativa e la malattia costituisce un preciso obbligo medico nei confronti dell'autorità giudiziaria, dell'Istituto assicuratore e degli Organismi preposti ai rilevamenti epidemiologici ed alle valutazioni di rischio.

Protocollo diagnostico ed operativo in radioprotezione medica

Al fine di facilitare il compito del medico autorizzato nella sua pratica operativa finalizzata alla sorveglianza della tiroide si ritiene utile proporre un protocollo operativo (Tabella VI) (20).

Si ritiene altresì utile proporre un protocollo operativo per la gestione delle patologie nodulari benigne della tiroide informato dei criteri valutativi su enunciati (Tabella VII).

Pur nella loro estrema semplificazione, si ritiene possano tornare di utilità nella pratica operativa del medico di radioprotezione, rappresentando comunque un aggiornato punto di riferimento.

Giudizio di idoneità

In merito alla formulazione del giudizio di idoneità, è sempre necessario valutare natura ed entità della tireopatia diagnosticata, confrontandola con il reale rischio lavorativo e tenendo presente la qualificazione professionale del soggetto in esame.

Nella gestione della patologie tiroidee citologicamente benigne ben difficilmente si presentano casi che potrebbero comportare un giudizio di non idoneità. Nella quasi totalità dei casi si tratta di giudizi con limitazioni e/o prescrizioni.

Per quanto riguarda la valutazione di lesioni nodulari citologicamente indeterminate è bene evitare decisioni eccessivamente cautelative per non far insorgere il sospetto di ispirarsi più a considerazioni di autoprotezione medico legale che a reali esigenze di radioprotezione del soggetto. Si ritiene sufficientemente cautelativo anche in questi casi un giudizio con limitazioni e/o prescrizioni. Sarà bene comunque far seguire l'applicazione di un follow-up clinico ed ecografico più attento ed, eventualmente, laddove l'indagine ecografica ne ravvisi l'indicazione, acquisire una nuova valutazione citologica diagnostica di natura.

In generale la formulazione del giudizio di idoneità dovrebbe comunque sempre essere fondata su due ordini di parametri: clinici e di rischio lavorativo.

Essa richiede un approccio complesso che mal si presta a qualsiasi forma di tabellazione, ma necessita di una valutazione caso per caso, tenendo anche presenti i criteri tecnico-professionali, socio-economici e psicologici che sono caratteristici di ciascun individuo nel suo contesto lavorativo.

Tabella VI

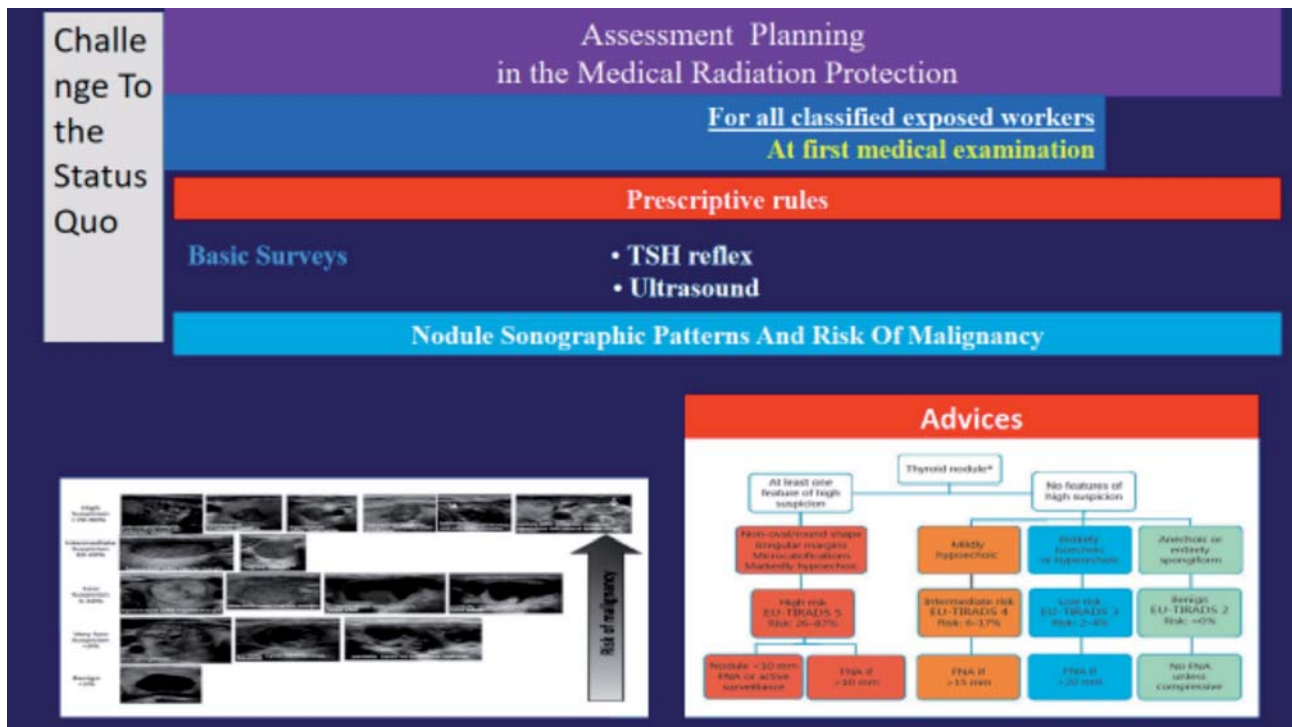


Tabella VII

Challenge To the Status Quo	Assessment Planning in the Medical Radiation Protection	
	For all classified exposed workers At first medical examination	
	Basic Surveys	Prescriptive rule
		<ul style="list-style-type: none"> • TSH • Ultrasound
	Nodule Sonographic Patterns And Risk Of Malignancy	
	IN CASE OF	
	• No nodule	US every 2-3 years
	• Nodule not meeting FNA size cut off (FNA is not required)	US every year
	• Benign US pattern (FNA is not required)	US every year
	• FNA Benign	US every year

Bibliografia

- Non-malignant thyroid diseases after a wide range of radiation exposures. Elaine Ron, Alina Brenner Published in Radiation research DOI:10.1667/RR1953.1,2010
- Imaizumi M, et al. Radiation Dose-Response Relationships for Thyroid Nodules and Autoimmune Thyroid Diseases in Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors 55-58 Years After Radiation Exposure. In JAMA 2006; Vol 295, No 9.
- Gregory A. Brent, Environmental Exposures and Autoimmune Thyroid Disease Thyroid, 2010; 20(7): 755-762.
- Ron EI, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD Jr.5 Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995 Mar; 141(3): 259-77.
- ICRP Publication 103: The recommendation Commission on Radiological Protection Annals of the ICRP, 2008; Vol 37: 2-4.
- Virgili M, Strambi E, Trenta G, Moccaldi R. La sorveglianza della tiroide nel lavoro con radiazioni, in Atti IV Congresso de proteccion radiologica de paises europeos del mediterraneo occidental. Barcelona, 1998.
- American Thyroid Association Management Guideline, For Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, 2015.
- AACE/ACE/AME Medical Guidelines for Clinical Practice For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules, Update 2016.
- Strambi E, Virgili M. Thyroid nodules and medical fitness for radiation work: a case survey. In Atti International Congress IRPA 10th, Montreal, 1992.
- Baschieri I. Fisiologia, patologie della tiroide, strumenti e criteri diagnostici. AIRM 1999; 29: 17-25.
- Pacini F, Pinchera A, et al. Tumori della tiroide. Mediserve 2003; 116: 71-77.
- Consensus statement AIT, AME, SIE, SIAPEC IAP for the classification and reporting of thyroid cytology, 2014.
- Virgili M, Strambi E, Trenta G. The Thyroid: medical surveillance of exposed workers. In Atti Internazional Congress IRPA 10th, Hiroshima, Japan 2000.
- Davis S, Kopechy KJ, Hamilton TE, Onstad L. Hanford, Thyroid Disease Study Team 2204 Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis and Hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the Hanford nuclear site. JAMA 292: 2600-2613 [PubMed] [Google Scholar].
- Mazzaferrri EL. Management of a solitary thyroid nodule. New Engl J Mes 1993; 328: 553-9.
- Kindler S, Roser M, Below H, Hoffman W, Kohllmann T, Kramer A, Kirsch G, Volzke H. Thyroid disorders in employees of a nuclear plant. Thyroid 2006; 16: 2009-2017 [PubMed] [Google Scholar].
- Boice JD. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. JAMA 29: 1060-1063.
- Virgili M, Strambi E, Moccaldi R. The Thyroid: Medical Surveillance Of Exposed Workers. In Atti International Conference on radiation and medicine, Montpellier, France, 1995.
- Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors. 2004; 161: 622-632.
- Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L, Maranghi M, Falcone R, Ramundo V, Cantisani V, Filetti S, Durante C. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: towards the "right" TIRADS. In: The Journal of Clinical Endocrinology And Metabolism. ISSN 0021-972X. 2019; 104: 1, pp. 95-102.

Corrispondenza: Massimo Virgili, AIRM - Roma, info@massimovirgili.it