

## **Ghid de diagnostic și terapie al nodulilor tiroidieni pentru România.**

Ministerul Sănătății

Nodulul tiroidian reprezintă o delimitare distinctă a parenchimului tiroidian față de țesutul tiroidian vecin, evidențiată clinic vizual sau prin palpare și/sau ecografic. Expresia clinică poate fi sesizată de pacient sau un cadru medical, în cursul unui examen clinic de rutină al regiunii cervicale.

În ultimele 2 decade, utilizarea pe scară largă a ultrasonografiei pentru evaluarea tiroidei și regiunii cervicale a determinat o creștere dramatică a prevalenței nodulilor tiroidieni clinic nepalpabili, estimată între 20 și 76% în populația generală. Mai mult, 20-48% din pacienții cu un singur nodul tiroidian palpabil au noduli suplimentari la evaluarea ecografică, fapt ce determină actual o epidemie de noduli tiroidieni, cu impact asupra practicii medicale. Nodulii tiroidieni sunt mai frecvenți la persoanele în vârstă, la femei, în zonele de carență de iod și la cei cu istoric de expunere la radiații.

Nodulul tiroidian poate apare în cadrul mai multor boli:

### *Benigne*

1. Gușa multinodulară
2. Tiroidita Hashimoto
3. Chisturi simple / hemoragice
4. Adenom folicular
5. Tiroidita subacută

### *Maligne*

1. Carcinom papilar
2. Carcinom folicular
3. Carcinom cu celule Hurtle
4. Cancer medular
5. Cancer anaplazic
6. Limfom malign primar tiroidian
7. Metastaze tiroidiene ale altor cancere

Ghidul de față abordează problema nodulilor tiroidieni benigni, patologia malignă a tiroidei fiind abordată separat. Importanța clinică a nodulilor tiroidieni, în afara unor cazuri rare de simptome compresive locale sau hiperfuncție tiroidiană este necesitatea primară de a exclude prezența leziunilor tiroidiene maligne, care reprezintă circa 5% din toți nodulii tiroidieni, independent de mărime.

Datorită prevalenței mari a gușii uni- sau multinodulare, nu este posibil economic și nici necesar să se evalueze toți nodulii, sau majoritatea acestora, după un protocol complet de evaluare morfo-funcțională. De aceea este necesar să dezvoltăm și să urmărim o strategie rezonabilă și cost-eficientă pentru diagnosticul și terapia nodulilor tiroidieni.

## Criterii de diagnostic

*Anamneza:* momentul apariției / observării acestuia, progresia nodulului până la momentul consultului; nodulii tiroidieni apăruiți în copilărie și adolescență au rata de malignitate dublă față de cei apăruiți în perioada adultă. Riscul de cancer tiroidian este de asemenea mai mare la bătrâni și la bărbați, aceștia necesitând o evaluare mai atentă.

- Anamneza trebuie să cuprindă următoarele informații (*Recomandare C*):
  - Istoric familial de boli tiroidiene
  - Antecedente de afecțiuni sau iradiere la nivel cervical
  - Creșterea unei formațiuni cervicale
  - Disfonia, disfagia sau dispneea
  - Localizarea, consistența și dimensiunea nodulului
  - Sensibilitatea sau durerea cervicală
  - Adenopatia cervicală
  - Simptome de hipo sau hipertiroidism

*Simptome:* precum senzația de sufocare, disfagia, disfonia, sensibilitatea sau durerea cervicală anterioară pot fi percepute ca fiind legate de tiroidă, însă în cele mai multe cazuri sunt determinate de afecțiuni non-tiroidiene, în context de sindrom anxios. Durerea bruscă se datorează de obicei unei hemoragii apărute într-un chist. Totuși, la pacienții la care apare o creștere rapidă a dimensiunilor unui nodul tiroidian, trebuie întotdeauna luat în discuție un carcinom anaplastic sau un limfom primar malign tiroidian.

*Semne:* În ciuda valorii predictive slabe a palpării și a variațiilor mari intra- și interobservaționale, trebuie întotdeauna efectuată inspecția și palparea atentă a tiroidei, precum și a regiunilor antero- și laterocervicale. Compresia structurilor anatomice vitale de la nivel cervical și toracic superior (traheea și esofagul) apare de obicei la o minoritate de pacienți de vârstă medie sau bătrâni cu istoric de gușa veche multinodulară. Dezvoltarea gușii spre mediastinul anterior poate determina ocluzie parțială a aperturii toracice, ducând uneori la obstrucția circulației venoase, astfel încât dacă pacientul este rugat să ridice brațele deasupra capului, această manevră îngustând și mai mult apertura toracică va duce în câteva minute la distensia venelor jugulare interne și apariția pletorei faciale (semnul Pemberton).

Când apar în absența unei guși mari, simptomele de compresie traheala (tuse și disfonie) sugerează o leziune malignă. Pacienții cu o creștere rapidă a unei formațiuni masive solide tiroidiene, asociată cu pareza de corzi vocale trebuie să fie supuși intervenției chirurgicale, chiar dacă rezultatul examenului citologic este benign (*Recomandare C*).

- Întotdeauna evaluați citologic un nodul solitar, ferm sau dur. Riscul de cancer este similar între un nodul solitar și o gușa multinodulară (*Recomandare B*)
- Factori care sugerează creșterea riscului de potențial malign
  - Antecedente de iradiere la nivelul capului și gâtului
  - AHC de cancer medular tiroidian sau MEN2
  - Vârsta < 20 ani sau > 70 ani
  - Sexul masculin
  - Nodul cu dimensiuni în creștere
  - Nodul ferm sau dur, cu limite rău delimitate la palpare
  - Adenopatie latero-cervicală
  - Nodul fixat pe țesuturile adiacente
  - Disfonie, disfagie, tuse

Nodulii tiroidieni pot fi asociați cu hipotiroidism subclinic sau manifest. Hipertiroidismul este sugestiv pentru o leziune benignă pentru ca nodulii autonomi tiroidieni sunt aproape întotdeauna benigne și nu necesită evaluare citologică ulterioară. Gușa toxică polinodulară poate, pe de altă parte, să conțină atât zone hiperfuncționale (benigne), cât și zone “reci” scintigrafic (cu potențial malign), iar nodulii tiroidieni la pacienții cu boala Graves sunt considerați a fi maligni în 9 % din cazuri.

Evaluarea paraclinică a nodulului tiroidian include, în ordine, evaluarea imagistică cel mai frecvent prin ecografie tiroidiană, citologia prin puncție-aspirație cu ac fin, scintigrama tiroidiană și teste funcționale tiroidiene.

### ***Evaluarea imagistică a tiroidei***

- Evaluarea ecografică nu este recomandată (*Recomandare C*): ca metodă de screening în populația generală; la pacienții cu tiroida normală la palpare și cu risc scăzut pentru cancerul tiroidian.

Este recomandată (*Recomandare C*): pentru pacienții cu risc crescut (AHC de cancer familial tiroidian, MEN2 sau iradiere externă); pentru toți pacienții cu noduli palpabili sau gușa polinodulară; pentru cei cu adenopatie sugestivă pentru o leziune malignă.

- Criteriile de raportare ecografică (*Recomandare C*):

Descrieți poziția, forma, mărimea, marginile, conținutul, ecogenitatea și când este posibil, pattern-ul vascular al nodulului. Identificați nodulul la risc pentru malignitate și încadrați-l într-un scor de risc bazat pe caracteristicile ecografice.

Identificați nodulii pentru biopsie prin puncție-aspirație cu ac fin

- Nu indicați puncție-aspirație cu ac fin ghidată ecografic la nodulii < 10 mm dacă nu există caractere ecografice de suspiciune sau elemente anamnestice de risc înalt (*Recomandare C*)
- Indicați puncție-aspirație cu ac fin ghidată ecografic indiferent de mărimea nodulului la pacienții cu istoric de iradiere cervicală sau AHC de cancer medular tiroidian sau MEN2 (*Recomandare C*)
- Puncția-aspirație cu ac fin ghidată ecografic trebuie să se bazeze pe caracteristicile ecografice (*Recomandare B*)
- Puncția-aspirație cu ac fin ghidată ecografic trebuie efectuată în cazul tuturor nodulilor  $\geq 10$  mm, cu margini neregulate, cu circulație intranodulară haotică, formă mai mult înaltă decât lată sau microcalcificări (*Recomandare B*)
- Elementele ecografice sugestive pentru invazia extracapsulară sau metastaze în ganglionii limfatici cervicali reclamă un examen citologic cât mai rapid, indiferent de mărimea nodulilor (*Recomandare B*)
- În leziunile nodulare complexe, realizați puncția-aspirație cu ac fin ghidată ecografic din componentă solidă, înainte de evacuarea componentei fluide a nodulului (*Recomandare C*)
- Incidentaloamele tiroidiene trebuie urmărite ecografic la 6-12 luni și apoi periodic (*Recomandare C*)
- RMN și CT nu sunt indicate ca examene de rutină în evaluarea nodulilor tiroidieni (*Recomandare C*)

***Puncția-aspirație cu ac fin*** este pasul următor în evaluarea nodulilor tiroidieni (etapa citopatologică) (*Recomandare A*)

- Biopsia tiroidiană prin puncție-aspirație cu ac fin este o metodă de încredere și sigură, care face parte integrantă din evaluarea unui nodul tiroidian
- Managementul clinic al nodulilor tiroidieni trebuie să se facă în concordanță cu rezultatele ecografiei și ale puncției-aspirației cu ac fin
- Frotiurile trebuie evaluate de un anatomopatolog specializat în leziunile tiroidiene
- Capcane diagnostice:
  - Rezultatele fals negative se datorează de obicei unor frotiuri inadecvat recoltate.
  - Rezultatele fals pozitive se datorează de obicei unor elemente de “suspiciune”.
  - Zonele “gri” ale rapoartelor citologice sunt carcinoamele foliculare, carcinomul cu celule Hurtle și elementele citologice sugestive, dar nu diagnostice pentru carcinomul papilar

- Standardizarea terminologiei va îmbunătăți actul medical. Diagnosticul citologic ar trebuie să se încadreze în una din cele 4 categorii: benign, malign, suspect și non-diagnostic
- *Inadecvat*, necorespunzător, non-diagnostic: frotiuri fără sau cu puține celule
- *Benign sau negativ*: noduli coloizi, tiroidita Hashimoto, chisturi, tiroidite
- *Suspect sau nedeterminat*: rezultat citologic care sugerează o leziune malignă dar nu îndeplinește toate criteriile pentru un diagnostic de certitudine, aici fiind inclus carcinomul folicular, carcinomul cu celule Hurtle și carcinoamele papilare atipice
- *Malign sau pozitiv*: cancere tiroidiene primare sau secundare (metastatice).

#### *Indicații privind repetarea puncției unui nodul tiroidian*

- Urmărirea unui nodul benign
- Creșterea nodulului
- Refacerea chistului
- Nodul tiroidian > 4 cm
- Puncție-aspirație cu ac fin cu rezultat inițial non-diagnostic
- Nodulul nu se micșorează după tratamentul de supresie cu levotiroxină

#### *Scintigrafia tiroidiană* este indicată în următoarele situații (*Recomandare B*):

- Nodul tiroidian solitar sau gușa polinodulară cu TSH supresat; puncția-aspirație cu ac fin nu mai este necesară
- Gușa mare polinodulară cu extensie substernală (gușa plonjantă)
- Căutarea de țesut tiroidian ectopic (de exemplu *struma ovarii* sau tiroida sublinguală)
- În hipertiroidismul subclinic pentru a identifica țesut tiroidian ocult hiperfuncțional

#### *Teste pentru funcția tiroidiană*

- Se dozează întâi TSH-ul cu o metodă de generația a III a (*Recomandare B*)
- Dacă TSH < 0,5 μU/ml, dozați fracțiile libere ale T<sub>4</sub> și T<sub>3</sub>; dacă TSH > 5 μU/ml, dozați T<sub>4</sub> liber și ATPO (*Recomandare C*)
- Dozarea de rutină a tireoglobulinei nu este recomandată pentru diagnosticul nodulilor tiroidieni sau a gușii polinodulare
- Calcitonina serică trebuie măsurată doar dacă puncția-aspirație cu ac fin sau istoricul familial ridică suspiciunea de carcinom medular tiroidian (*Recomandare B*)

## Tratament

Tratamentul nodulilor tiroidieni se face în funcție de rezultatul ecografiei și al biopsiei prin puncție-aspirație cu ac fin.

### *Rezultat pozitiv (malign) la biopsia prin puncție-aspirație*

- Pentru un nodul tiroidian cu rezultat pozitiv (malign) la biopsia prin puncție-aspirație cu ac fin se recomandă tratament chirurgical; discutați posibilele complicații și obțineți un consult chirurgical, de preferat la un chirurg cu experiență în chirurgia endocrină (*Recomandare B*)
- Pentru cei mai mulți pacienți, în special cu carcinoame diferențiate cu dimensiuni > 1 cm, boli familiale sau la cei cu leziuni multifocale, invazie capsulară sau ganglionară evidențiate clinic sau ecografic, se indică tiroidectomie totală sau cvasitotală. Ganglionii limfatici din compartimentul central al gâtului (nivelul 6), trebuie excizați, mai ales dacă chirurgul are pregătire și experiența specifice pentru tehnicile de chirurgie tiroidiană (*Recomandare C*)

### *Indicarea terapiei cu levotiroxină pentru nodulii cu citologie negativă la puncție-aspirație cu ac fin*

- Terapia de supresie cu levotiroxină se indică în următoarele cazuri (*Recomandare C*):
  - Pacienți din arii geografice cu deficit iodat
  - Pacienți tineri cu noduli tiroidieni de mici dimensiuni
  - Guși nodulare fără elemente de autonomizare
- Terapia de supresie cu levotiroxină trebuie evitată în special în următoarele condiții (*Recomandare C*):
  - Noduli și guși mari, în special când se asociază și cu elemente de autonomizare
  - Leziuni clinic suspecte sau cu rezultat citologic nedeterminat
  - Femei în postmenopauză și bărbați > 60 ani
  - Pacienți cu osteoporoză sau boli sistemice
  - Pacienți cu boli cardiovasculare
- Monitorizare la 3-6 luni:
  - Tratamentul cu levotiroxină induce scăderea dimensiunilor nodulilor tiroidieni numai într-o minoritate de cazuri (*Recomandare B*)

- Terapia de supresie cu levotiroxină pe termen lung se poate asocia cu scăderea densității minerale osoase și cu aritmii la pacienții în vârstă și femeile în postmenopauză (*Recomandare B*)
- Terapia cu levotiroxină nu trebuie să producă niciodată o supresie completă ( $TSH < 0,1\mu U/ml$ ) (*Recomandare C*)
- După întreruperea terapiei cu levotiroxină nodulii reîncep să crească (*Recomandare C*)
- Dacă dimensiunea nodulului scade, terapia cu levotiroxină trebuie continuată pe termen lung (*Recomandare D*)
- Dacă dimensiunile nodulului cresc sub terapia cu levotiroxină, trebuie luată în considerare reaspirația nodulului și chiar tratamentul chirurgical (*Recomandare D*)

*Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al nodulilor tiroidieni benigni cuprind:*

- Simptome locale asociate
- Nodul mare toxic, gușa polinodulară hipertiroidizată
- Creșterea în dimensiuni a nodulului
- Rezultat malign sau suspect la biopsia prin puncție-aspirație cu ac fin
  - Lobectomia tiroidiană implică lobectomie totală sau cvasitotală cu sau fără istmectomie; dacă trebuie completat cu o tiroidectomie, aceasta este mai ușor de realizat tehnic dacă istmul a fost în prealabil rezecat
  - Pentru un nodul solitar benign, lobectomia plus istmectomia sunt suficiente; dacă nodulii sunt bilaterali este indicată tiroidectomia cvasitotală
  - O tiroidă care se extinde retrosternal poate fi aproape întotdeauna rezecată printr-un abord cervical, numai rareori este necesară sternotomia mediană pentru a putea realiza o lobectomie sau o tiroidectomie totală

*Tratamentul cu radioiod la pacienții cu noduli tiroidieni*

- Tratamentul cu radioiod este indicat la pacienții cu guși mici (volum < 100ml), fără leziuni suspecte de malignitate, la cei cu tiroidectomie în antecedente și la cei cu risc chirurgical (*Recomandare B*)
- Tratamentul cu radioiod nu este de primă intenție la cei cu fenomene compresive, în cazul nodulilor mari care ar necesita doze mari de radioiod și care ar putea fi rezistenți la tratament sau dacă se dorește o rezolvare rapidă a tireotoxicozei (*Recomandare C*)
- Tratamentul cu radioiod este eficient și sigur. Nu există nici o asociație clinic semnificativă cu creșterea riscului de cancer și leucemie (*Recomandare B*)
- Administrați cu precauție la persoanele în vârstă, în special la cei cu boli cardiace (*Recomandare C*)

- Tratamentul cu radioiod este contraindicat în sarcină și lactație; efectuați întotdeauna un test de sarcină înainte de terapia cu radioiod la femeile în perioada fertilă (*Recomandare A*)
- Evitați folosirea agenților de contrast iodați sau a medicamentelor ce conțin iod înainte de administrarea radioiodului; opriți tratamentul cu antitiroidiene de sinteză cu cel puțin 3 săptămâni înainte, reluați-l după 3-5 zile de la administrarea iodului radioactiv (*Recomandare C*)
- Urmărirea pacienților constă în: monitorizarea nivelurilor serice de TSH, T<sub>4</sub> liber, T<sub>3</sub> liber; se poate da o nouă doză peste 3-6 luni dacă TSH-ul rămâne < 0,1 μU/ml (*Recomandare C*)

*Recomandări legate de nodulii tiroidieni din cursul sarcinii*

- Nu s-a dovedit că tratamentul cu levotiroxină în cursul sarcinii este eficient în reducerea dimensiunilor și în stoparea evoluției nodulilor tiroidieni, de aceea terapia cu levotiroxină în timpul sarcinii nu este indicată (*Recomandare C*)
- Monitorizarea unui nodul tiroidian care crește în cursul sarcinii se face prin puncție-aspirație cu ac fin și prin ecografie (*Recomandare C*)

Dacă diagnosticul citologic de carcinom tiroidian se pune în timpul trimestrului I sau II de sarcină, pacienta ar trebui operată în cursul celui de-al III-lea trimestru, când riscurile anestezice sunt minime. Dacă diagnosticul citologic este pus în trimestrul III de sarcină, tratamentul chirurgical poate fi amânat imediat postpartum (*Recomandare C*)