

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DELLE
PATOLOGIE NODULARI TIROIDEE

Ed.	01	
Rev.	00	
Data	03-10-2023	
Redazione	U.O.C. Diabetologia ed Endocrinologia Direttore ff Dr. E. F. Alessi	<i>E. F. Alessi</i>
	Dr. M. A. Sculli	<i>M. A. Sculli</i>
	Dr. S. Ferraro	<i>S. Ferraro</i>
	Case Manager Inf. Franca Alacqua	<i>Franca Alacqua</i>
	U.O.C. Chirurgia Generale e d'Urgenza Direttore Dr. S. M. Costarella	<i>S. M. Costarella</i>
	Dr. G. Carpentieri	<i>G. Carpentieri</i>
	Case Manager Inf. Giuseppe Sapone	<i>Giuseppe Sapone</i>
	U.O.C. Anatomia Patologica Direttore ff Dr. M. Maisano	<i>M. Maisano</i>
	Dr. F. Mazzeo	<i>F. Mazzeo</i>
	Dr. F. M. Plutinò	<i>F. M. Plutinò</i>
	U.O.C. Medicina Nucleare Direttore Dr. G. Restifo	<i>G. Restifo</i>
	Dr. L. Cassalia	<i>L. Cassalia</i>
	U.O.C. Radiologia Direttore Dr. P. Arciello	<i>P. Arciello</i>
	Dr. G. Calabrese	<i>G. Calabrese</i>
Dr. C. Tebala	<i>C. Tebala</i>	
Dr. G. Ielo	<i>G. Ielo</i>	
Verifica	Direttore Sanitario di Presidio	<i>[Signature]</i>
	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	<i>[Signature]</i>
	Direttore U.O.C. Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	<i>[Signature]</i>
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	<i>[Signature]</i>

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DELLE PATOLOGIE NODULARI TIROIDEE

SCOPO/OBIETTIVI

I noduli tiroidei rappresentano una problematica clinica comune.

Negli ultimi anni, la diagnosi di patologia nodulare tiroidea e la diagnosi di carcinomi differenziati della tiroide hanno avuto un netto incremento, grazie all'introduzione di tecniche diagnostiche più raffinate, quali l'ultrasonografia del collo e l'esame citologico per ago sottile (FNAB); tali tecniche hanno permesso l'identificazione di disfunzioni subcliniche o di piccole formazioni nodulari tiroidee non rilevabili all'esame clinico.

Studi epidemiologici hanno riportato che la prevalenza di noduli obiettivamente palpabili è di circa 5% nelle donne e 1% negli uomini, in aree iodosufficienti (1,2). Di contro, l'ecografia tiroidea ad alta risoluzione riesce ad identificare la presenza di noduli nel 19-67% di individui scelti casualmente, con una frequenza maggiore nelle donne e negli anziani (3). L'importanza clinica dei noduli tiroidei riguarda la necessità di escludere la presenza di carcinomi tiroidei che si presentano nel 5-15% dei casi in relazione a sesso, età, storia di esposizione a radiazioni ionizzanti, familiarità ed altri fattori (4,5).

Pertanto si è assistito ad un aumento dei pazienti affetti da patologia nodulare tiroidea, da gestire clinicamente e per i quali è necessario individuare un percorso comune di diagnosi, di trattamento e di successivo follow-up.

Il management del nodulo tiroideo è caratterizzato da una catena di competenze multidisciplinari e non solo l'endocrinologo, ma anche il medico nucleare, il chirurgo, il radiologo, l'otorino, l'anatomo-patologo e il medico di medicina generale hanno un ruolo centrale nello screening, sorveglianza e trattamento.

Il seguente Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del nodulo tiroideo si rende necessario come strumento di "Governo Clinico" che, attraverso un approccio adeguato, consenta di strutturare e integrare le attività e gli interventi di più figure disciplinari specialistiche nel contesto ospedaliero, ai fini della presa in cura del paziente e della riduzione dei tempi di attesa.

Gli obiettivi specifici sono di ottimizzare le rete di servizi esistenti e condividere gli standard professionali e organizzativi, favorendo la tempestività nella diagnosi, nella terapia e nel follow-up.

CAMPO DI APPLICAZIONE

La seguente procedura verrà applicata ogni qual volta, presso le varie UO del GOM, si verifica, nel corso della visita medica il riscontro clinico (alla palpazione e all'ispezione) di formazioni nodulari tiroidee, isolate o nell'ambito di un gozzo multi nodulare e/o strumentale di formazioni nodulari della tiroide, anche in corso di esami diagnostici non rivolti alla tiroide stessa.

	Componenti del gruppo di lavoro	
UNITÀ OPERATIVA	REFERENTI	CASE MANAGER
Endocrinologia	Direttore ff Dr. E. F. Alessi	Alacqua Franca
	Dr. M. A. Sculli	
	Dr. C. Ferraro	
Chirurgia Generale	Direttore Dr. S. M. Costarella	Sapone Giuseppe
	Dr. Gianluca Carpentieri	
Anatomia Patologica	Direttore ff Dr. M. Maisano	
	Dr. F. Mazzeo	
	Dr. F. M. Plutino	
Medicina Nucleare	Direttore Dr. G. Restifo	
	Dr. L. Cassalia	
Radiologia	Direttore Dr. P. Arciello	
	Dr. G. Calabrese	
	Dr. C. Tebala	
	Dr. G. Ielo	

Le figure professionali coinvolte sono rappresentate da personale medico e personale infermieristico, già in forza presso il Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli". Ogni componente del PDTA sarà il referente per la centralizzazione in seno alle singole UO dei casi di patologia nodulare tiroidea. L'infermiere/case manager, si occuperà della prenotazione degli opportuni esami clinico strumentali al fine di ottimizzare il percorso terapeutico.

Descrizione dell'iter Diagnostico

UO	Procedure	Modalità di accesso	Tempi previsti di accesso
Endocrinologia	Visita	Agenda pubblica e/o consulenza provenienti da altre UO	
	Ecografia Tiroidea	Agenda esclusiva	Contestualmente alla visita
Medicina nucleare	Scintigrafia tiroidea	Agenda pubblica/esclusiva	entro 7 giorni
Endocrinologia	FNAB	Agenda esclusiva	5-10 gg
Anatomia patologica	Referto citologico	Accesso diretto	7-10 gg
Endocrinologia	Rivalutazione	Agenda esclusiva	Appena in possesso del referto Citologico

Chirurgia	Visita	Agenda esclusiva	5-7 giorni
Radiologia	Stadiazione	Agenda esclusiva	7 giorni
Chirurgia	Programmazione intervento chirurgico	Agenda esclusiva	In relazione al rischio vedi Tab. 3
Anatomia patologica	Referto istologico	Accesso diretto	10-15 gg
Endocrinologia	Rivalutazione post-intervento	Agenda esclusiva	Entro 30 giorni

MATRICE DI RESPONSABILITA'/ ATTIVITA'

Di seguito vengono riportate le figure professionali che intervengono in sequenza temporale nelle attività che sono comprese nella procedura del PDTA diagnostico terapeutico del nodulo tiroideo.

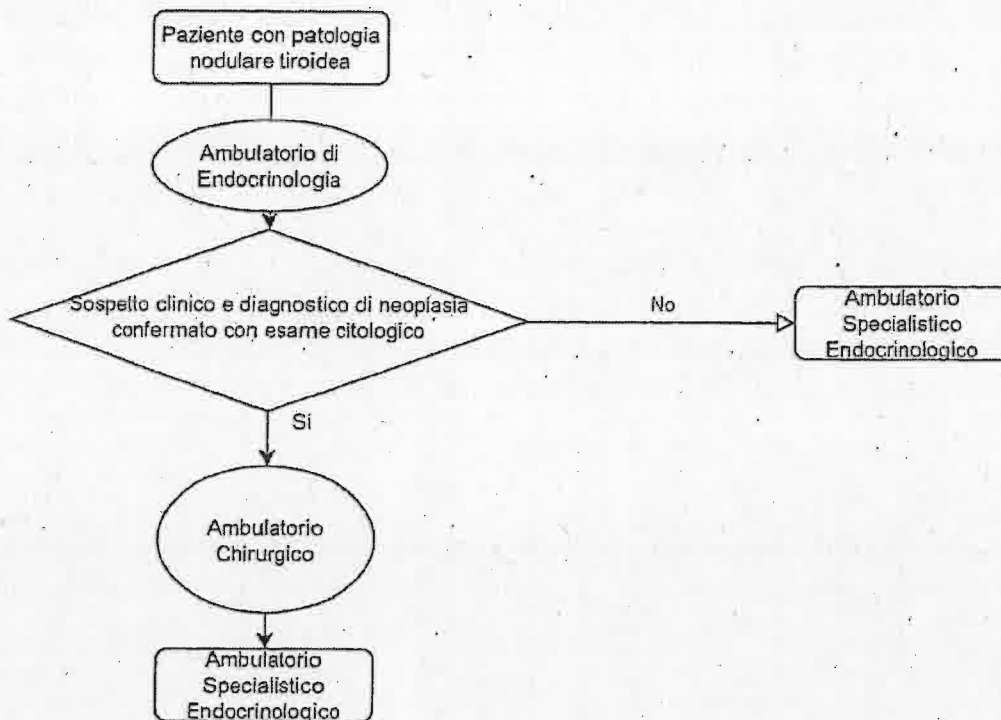
Figure professionali coinvolte nella gestione PDTA.

Fase terapeutica Noduli tiroidei	Medico Endocrinologia	Medico di Medicina Nucleare	Medico di Chirurgia ed Endocrinochirurgia	Medico Anatomia Patologica	Medico Radiologia
Gruppo di Lavoro	R	C	C	C	C
Visita Endocrinologica	R	I	I	I	I
Ecografia tiroidea	R	I	I	I	I
Visita Medicina Nucleare	C	R	I	I	I
Agoaspirato	R	I	I	C	I
Lettura esame citologico\istologico	I	I	I	R	I
Radiologia	I	I	I	I	R
Visita Chirurgica-Endocrinochirurgica	I	I	R	I	I
Ricovero\interv. Chirurgico	I	I	R	I	I
Follow up Ambulatorio Endocrinologico	R	I	C	I	I

Leggenda: R responsabile C coinvolto I informato

DIAGRAMMA DI FLUSSO

Nella seguente rappresentazione grafica viene descritta la sequenza delle singole attività all'interno del PDTA con relativi passaggi.



DESCRIZIONE DELL'ATTIVITA'

La visita endocrinologica ambulatoriale, con accesso mediante agenda pubblica o per invio in consulenza da altra U.O., rappresenta il momento preliminare all'inserimento del paziente nel percorso diagnostico-terapeutico.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento clinico diagnostico presso l'ambulatorio dedicato.

Visita endocrinologica

Il corretto iter diagnostico della patologia tiroidea prevede, in prima istanza, un accurata valutazione clinica (anamnesi ed esame obiettivo completo), particolarmente rivolta all'esame della tiroide e dei linfonodi cervicali adiacenti. Elementi anamnestici predittivi di possibile malignità sono costituiti da pregressa irradiazione del capo e del collo o dell'intero corpo (6), storia familiare di carcinoma tiroideo o di cancro tiroideo sindromico (p.e. sindrome di Cowden, poliposi familiare, complesso di Carney,

neoplasie endocrine multiple [MEN] tipo 2, sindrome di Werner) in un familiare di primo grado, esposizione a radiazioni ionizzanti da *fallout* nel corso dell'infanzia o dell'adolescenza (7) e da rapida crescita del gozzo con modificazione del tono della voce. Ulteriori dati obiettivi che suggeriscono possibile malignità sono rappresentati da paralisi delle corde vocali, linfadenopatie latero-cervicali e immobilità del nodulo rispetto ai tessuti circostanti.

Il corretto iter diagnostico per le patologie tiroidee prevede esami necessari per la prima valutazione ed esami finalizzati all'approfondimento diagnostico ed all'indicazione terapeutica.

-Esami di laboratorio

TSH sierico e delle frazioni libere di T3 e T4.

Se il livello di TSH è inferiore ai limiti normali, bisognerebbe eseguire una scintigrafia tiroidea per verificare se il nodulo è ipercaptante (captazione del nodulo maggiore rispetto al tessuto tiroideo circostante), isocaptante o "tiepido" (captazione nodulare uguale al tessuto tiroideo circostante) o ipocaptante (captazione nodulare minore rispetto al tessuto tiroideo circostante). Poiché i noduli iperfunzionanti sono raramente sede di malignità, non è necessario eseguire esame citologico in seguito al riscontro di uno di questi noduli. Qualora sia presente ipertiroidismo clinico o subclinico, è necessario ulteriore approfondimento diagnostico, anche mediante dosaggio TSH-R Ab, AbTPO, AbTg. Il riscontro di TSH elevato, anche nell'ambito di valori ai limiti superiori della norma, è associato ad aumentato rischio di malignità di un nodulo tiroideo e richiede approfondimento mediante dosaggio AbTPO ed AbTg, ai fini di diagnosticare eventuale patologia tiroidea autoimmune (8).

Calcitonina

Il dosaggio routinario della calcitonina nei pazienti affetti da noduli tiroidei ha il vantaggio di favorire la diagnosi precoce del carcinoma midollare della tiroide e di conseguenza di associarsi ad una migliorata sopravvivenza a 10 anni dei pazienti affetti da questa patologia (9).

Tireoglobulina

I livelli di tireoglobulina Tg correlano con le dimensioni della tiroide piuttosto che con i caratteri morfologici delle lesioni tiroidee. La determinazione della Tg non aggiunge informazioni significative e non è raccomandata ai fini dell'inquadramento diagnostico dei noduli tiroidei.

PTH e calcemia in casi selezionati per escludere patologie delle paratiroidi.

-Ecografia tiroidea, con valutazione color doppler della tiroide

Deve essere eseguita in tutti i pazienti con sospetto clinico di nodulo tiroideo e nei casi di riscontro radiologico incidentale (TC, RM e al). L'esecuzione viene programmata c/o la U.O.C. Diabetologia ed Endocrinologia (agenda pubblica, agenda esclusiva, PAC 13 malattie endocrine).

L'ecografia è il metodo più sensibile per identificare le formazioni nodulari della tiroide, misurarne le dimensioni e definirne la struttura. Questo esame rappresenta il "gold standard" diagnostico per la definizione della patologia nodulare tiroidea e deve precedere ogni altra valutazione strumentale. L'esito consente al clinico di programmare il successivo iter diagnostico (10).

Il referto ecografico deve fornire informazioni globali sulla ghiandola e per quanto riguarda i noduli consente di classificare i noduli in alto/medio/basso/bassissimo rischio di cancro in base ai seguenti criteri (Tabella 1 e Fig 1):

- Micro calcificazioni

- Ipoecogenicità
- Margini-irregolari
- Morfologia del nodulo (shapetallerthanwid)
- Evidenza di estensione extracapsulare
- Vascolarizzazione intra-nodulare

Importante è la ricerca di linfadenopatie laterocervicali sospette.

Tabella 1.

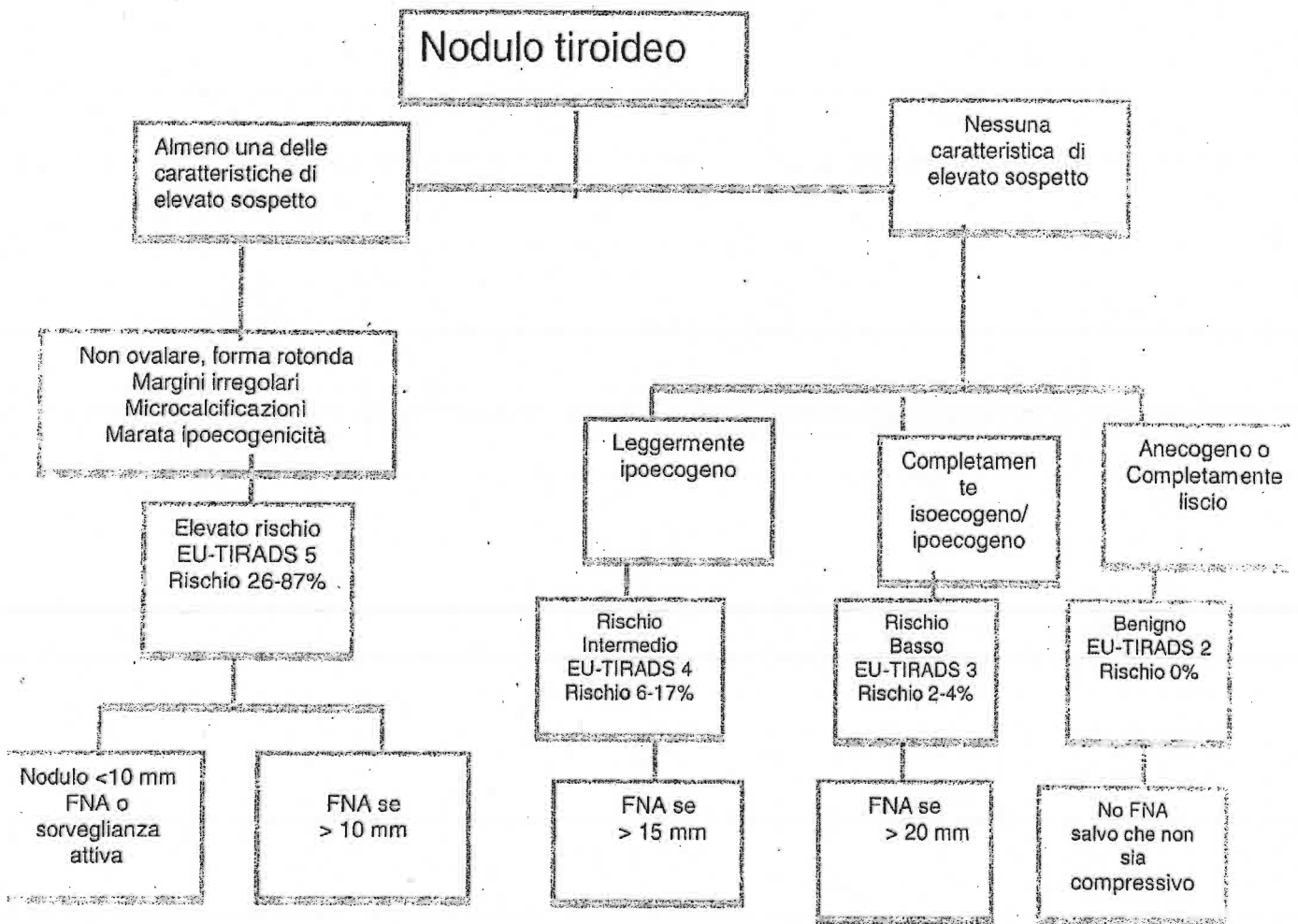
EU-TIRADS Categorie di rischio di malignità all'esame ecografico

Categoria	Caratteristiche	Rischio di malignità %
EU-TIRADS 1 : normale	Assenza di noduli	Nessuna
EU-TIRADS 2 : benigna	Cisti pura	0
EU-TIRADS 3 : rischio basso	Ovoidale Liscio ipoecogeno/iperecogeno Non caratteristiche di elevato sospetto	2-4%
EU-TIRADS 4 : rischio intermedio	Ovoidale, liscio leggermente ipoecogeno Non caratteristiche di elevato sospetto	6-17%
EU-TIRADS 5: rischio elevato	Almeno 1 delle seguenti caratteristiche di elevato sospetto: Forma irregolare Margini irregolarità Microcalcificazioni Marcata ipoecogenicità (solido)	26-87%

EU-TIRADS European Thyroid Imaging Reporting and data system; US, ultrasound.

Fig. 1.

Algoritmo di stratificazione del rischio di malignità (EU-TIRADS) e di decisione esecuzione FNAB



-Scintigrafia tiroidea

È l'unico esame strumentale in grado di fornire indicazioni sulle caratteristiche funzionali della tiroide o di una sua parte (11,12). Viene effettuata c/o la U.O.C. Medicina Nucleare, con accesso mediante agenda pubblica o agenda esclusiva condivisa.

I traccianti radioattivi utilizzati sono il tecnezio (Tc-99m pertecnetato) o lo iodio 123.

Indicazioni

- Gozzo voluminoso con sospetto impegno retrosternale
- Per distinguere le tireotossicosi ad alta captazione da quelle a bassa (tiroiditi, saturazione iodica).

-Esame citologico su ago aspirato (FNAB)

Dopo la valutazione ecografica si programmerà presso la UOC di Endocrinologia tramite agenda esclusiva condivisa. L'esame citologico su ago aspirato rappresenta la tecnica più accurata ed efficace per la diagnosi di natura benigna o maligna dei noduli tiroidei in fase pre-chirurgica. Il referto deve essere descrittivo e concludersi con l'attribuzione del citologico ad una categoria diagnostica ben definita e identificabile con un codice numerico (SIAPEC 2014) Tab.2. Lo studio citologico può essere integrato dall'impiego di marcatori immunocitochimica (13). Ogni paziente deve fornire il proprio consenso informato all'esecuzione dell'esame citologico.

Tabella 2.

Classificazione Citologica Consensus Italiana SIAPEC - IAP 2014

TIR 1	Non diagnostico
TIR 1C	Non diagnostico - cistico
TIR 2	Lesione Benigna
TIR 3A	Basso rischio/Lesione Indeterminata
TIR 3B	Alto rischio/Lesione Indeterminata
TIR 4	Sospetta Lesione Malignità
TIR 5	Lesione Maligna

Rivalutazione specialistica endocrinologica dopo FNA

Obiettivo della rivalutazione clinica è prendere visione dell'esito dell'esame citologico e definire il successivo percorso diagnostico terapeutico alla luce del quadro clinico complessivo.

Tutti i pazienti con TIR 4-5 saranno indirizzati all'intervento chirurgico, i pazienti con TIR 3 saranno valutati (Fig. 2).

Follow-up dei noduli tiroidei benigni /non sospetti

Controllo annuale ecografico e del TSH. La frequenza dei controlli può essere ridotta in presenza di una situazione persistentemente stabile.

Sono necessari periodici controlli ecografici per verificare l'eventuale crescita e/o cambiamento strutturale del nodulo tiroideo.

L'esame ago aspirato va ripetuto solo in caso di sospetto clinico e/o ecografico di neoplasia (Fig 2).

Terapia Medica

La terapia dei noduli tiroidei benigni dipende oltre che dalla loro natura e dalle loro caratteristiche anche dall'età del paziente e dalla presenza di patologie concomitanti.

La maggior parte dei noduli benigni non funzionanti non richiedono trattamento. In alcuni casi selezionati una terapia farmacologica soppressiva con levotiroxina (LT4) può essere d'aiuto nel cercare di prevenire l'accrescimento dei noduli tiroidei.

In caso di gozzo nodulare tossico o adenoma tossico (iperfunzionante) la terapia medica prevede l'utilizzo di farmaci tireostatici (metimazolo, propiltiuracile), che non sempre, però, permettono la risoluzione permanente dell'ipertiroidismo; in tal caso la terapia medico-nucleare con iodio radioattivo (I^{131}) e la terapia chirurgica rappresentano la terapia di elezione.

Terapia Chirurgica

La tiroidectomia parziale o totale può essere indicata qualora i noduli tiroidei causino sintomi di natura compressiva, ovvero difficoltà a deglutire e/o a respirare ed in caso di gozzo nodulare tossico o adenoma tossico (iperfunzionante) in cui la terapia medica non sia stata risolutiva e come alternativa alla terapia medico-nucleare, in base alle caratteristiche ed alle preferenze del paziente.

Per la valutazione chirurgica il paziente viene indirizzato c/o la UOC Chirurgia Generale/Endocrinochirurgia, con accesso all'ambulatorio dedicato preferibilmente mediante agenda esclusiva condivisa.

Dopo tiroidectomia totale per qualsiasi causa, la terapia sostitutiva con levotiroxina è lo standard di cura per il trattamento dell'ipotiroidismo acquisito. A questo punto il paziente verrà reindirizzato presso la UOC di Endocrinologia entro 30 gg. Ogni paziente deve fornire il proprio consenso informato.

PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON PATOLOGIA TIROIDEA NODULARE SOSPETTA DI MALIGNITÀ

Pazienti con patologia nodulare tiroidea sospetta per malignità (TIR 3 B, TIR 4, TIR 5) saranno sottoposti a trattamento chirurgico secondo le linee guida vigenti e verranno, pertanto, inviati c/o la UOC Chirurgia Generale/Endocrinochirurgia, all'ambulatorio dedicato.

Chirurgia della tiroide

Il chirurgo prende incarico il paziente inviato come da accordi attraverso il percorso dedicato e secondo i tempi concordati. Si occuperà di informare il paziente sul tipo di intervento che sarà eseguito e sulle possibili complicanze, inoltre inserisce il paziente nella lista di attesa chirurgica, secondo i tempi illustrati nella Tab. 3. Ogni paziente deve fornire il proprio consenso informato.

Il tipo di intervento chirurgico (tiroidectomia totale/near total; loboistmectomia; linfadenectomia dei compartimenti centrale e laterali) dipenderà principalmente dall'esito della FNAB. (17)

La tiroidectomia totale/near total è l'intervento di scelta in caso di sospetto pre- o intra-operatorio di estensione extratiroidea, incluso il coinvolgimento dei linfonodi cervicali. In soggetti con patologia confinata alla tiroide, la lobo-istmectomia è indicata in caso di carcinomi localizzati ad un singolo lobo e può essere effettuata per tumori del diametro compreso fra 1 e 4 cm. La dissezione del compartimento centrale del collo deve essere eseguita in pazienti con coinvolgimento clinico di linfodi (FNAB morfologicamente positivo e /o dosaggio TG su liquido di lavaggio). Nei soggetti con carcinoma differenziato della tiroide senza coinvolgimento linfonodale clinicamente evidente in casi di tumore primitivo in fase avanzata (T3 o T4; classificazione TNM appendice B) può essere praticata la dissezione profilattica del compartimento centrale (ipsi- o bilaterale). Nel caso di tumori di piccole dimensioni non invasivi, carcinomi papilliferi con linfonodi negativi e per la maggior parte dei carcinomi follicolari, può essere praticata la Tiroidectomia totale o quasi-totale senza dissezione profilattica del compartimento centrale. La dissezione del compartimento laterocervicale va eseguita nei pazienti in cui la biopsia linfonodale abbia dimostrato la presenza di malattia metastatica a tale livello, o in caso di sospetto ecografico e successiva visualizzazione intraoperatoria.

TAB 3 Tempi di ammissione alla chirurgia

CLASSE A ricovero entro 15-20 giorni dalla diagnosi
K anaplastico (immediato entro qualche giorno)
TIR 5 con citologia positiva per midollare
K papillare/follicolare con metastasi loco-regionali o a distanza
CLASSE B ricovero entro 30 giorni dalla diagnosi
TIR5
TIR4
CLASSE C ricovero entro 40 giorni dalla diagnosi
TIR5
TIR4
TIR3B

Refertazione esame istologico

-Rivalutazione specialistica endocrinologica dopo istologico

Una volta in possesso del referto istologico i pazienti operati per neoplasia tiroidea dovranno essere sottoposti a visita endocrinologica (ed eventuale rivalutazione collegiale con chirurgo, medico nucleare) per definire il successivo iter terapeutico, determinato dal tipo di intervento praticato, dal tipo di istologico del tumore e dallo staging. Nel caso in cui la diagnosi istologica sia di carcinoma anaplastico della tiroide o di carcinoma midollare della tiroide, i pazienti verranno indirizzati alla UOC Oncologia, per la presa in carico e follow up.

Terapia Radiometabolica

La terapia radio metabolica del carcinoma differenziato della tiroide si basa sulla somministrazione di ioduro di Sodio I^{131} , per l'irraggiamento selettivo di:

- Residui tiroidei post tiroidectomia (trattamento adiuvante)
- Malattia residua post tiroidectomia
- Recidiva locale

- Linfonodi loco regionali metastatici
- Metastasi a distanza
- Trattare microscopiche lesioni tumorali non visualizzabili
- Aumentare la sensibilità e la specificità degli esami di follow up, in particolare del dosaggio della tireoglobulina grazie all'eliminazione dei residui tiroidei
- Effettuare una sensibile scintigrafia diagnostica totale corporea post terapia (che può evidenziare metastasi in precedenza occulte).

INDICATORI

Questi gli indicatori per monitorizzare e valutare l'attività del PDTA:

N° FNAB

N° Ecografie

N° di interventi

N° istologici

I dati saranno rilevati dal case manager, medico endocrinologo e medico chirurgo.

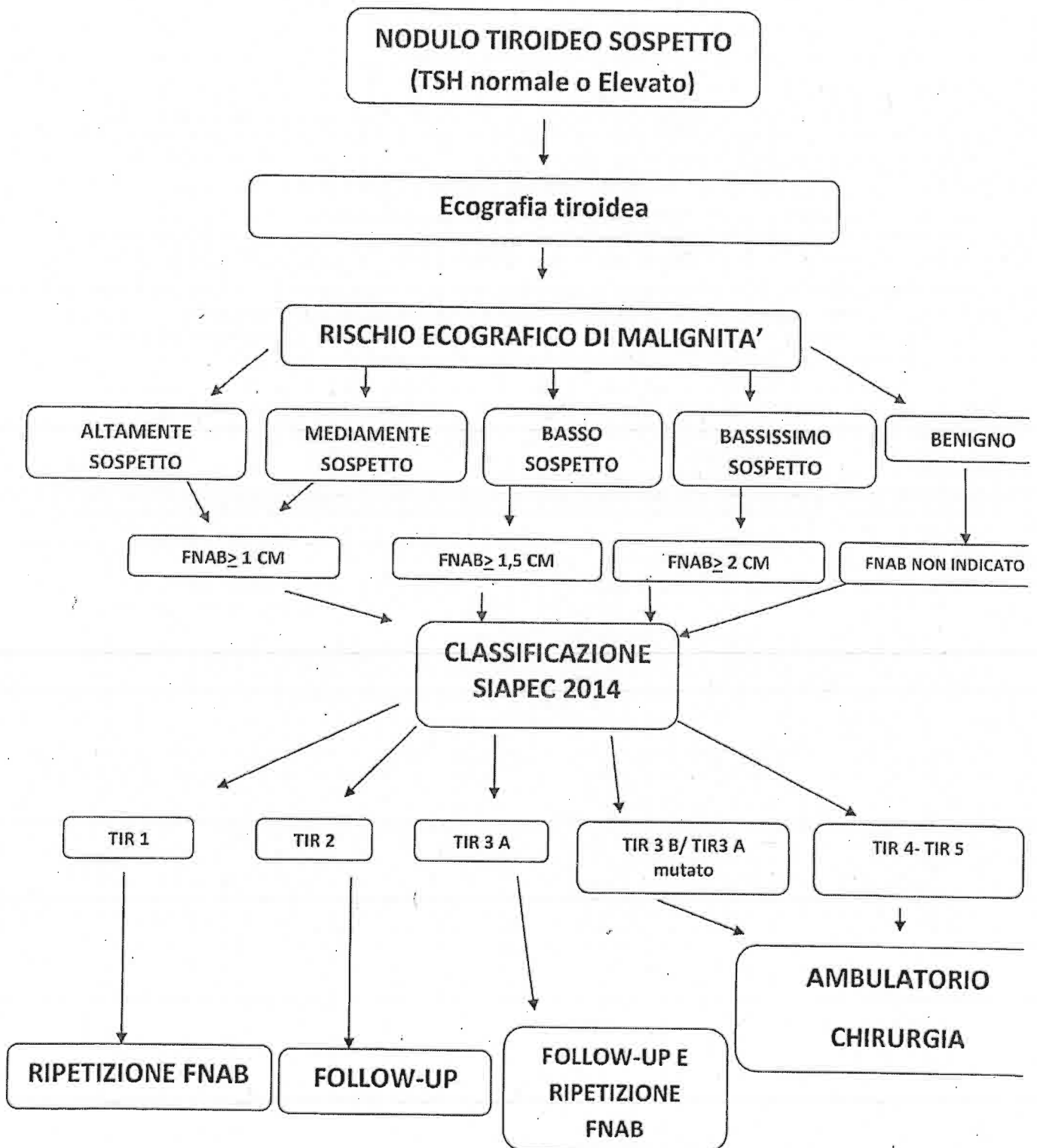
La frequenza di elaborazione e di valutazione avverrà ogni 6 mesi.

I requisiti, gli standard e gli impegni presi nel redigere il PDTA rispettano le indicazioni della legislazione e normative vigenti nazionale e regionale.

Fasi dell'assistenza

Il paziente (ed i parenti se autorizzati) deve ottenere una chiara, adeguata e sollecita informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e giudizio ponderato sulle possibili implicazioni sulla qualità della vita.

Ogni paziente deve fornire il proprio consenso informato.



BIBLIOGRAFIA

1. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA 1977 The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7:481-493.
2. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR 1968 The significance of non toxic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 69:537-540.
3. Tan GH, Gharib H 1997 Thyroid incidentalomas: management approaches to non palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 126:226-231.
4. Hegedus L 2004 Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764-1771.
5. Mandel SJ 2004A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA* 292:2632-2642.
6. Choi JY, Lee KS, Kim HJ, Shim YM, Kwon OJ, Park K, Baek CH, Chung JH, Lee KH, Kim BT 2006 Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET=CT: clinical significance and improve characterization. *J Nucl Med* 47:609-615.
7. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie' G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF, Boice JD, Schoch HG, Sale GE, Storb R, Travis WD, Kolb HJ, Gale RP, Passweg JR 1997 Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 336:897-904.
8. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik E, Molinaro E, Agate, L, Romei C, Shavrova E, Cherstvoy ED, Ivashkevitch Y, Kuchinskaya E, Schlumberger M, Ronga G, Filesi M, Pinchera A 1997 Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3563-3569.
9. Elisei R et al *J. Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:163-168.
10. Russ G et al *Eur Thyroid J* 2017;6:225-237 Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of thyroid nodules in adults: The EU Tirads
11. Kahaly G.J. et al 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines For The Management of Graves Hiperthyroidism -*Eur Thyroid J* 2018;7:167-186
12. Bartalena L, Et Al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines For The Management Of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018, 7: 55-66
13. Paschke R. et al 2017 European Thyroid Association (ETA) Guidelines regarding thiroid nodule Molecular fine needle aspiration cytology diagnostics *Eur Thyroid J* 2017;6:115-129 *Journal Of Endocrinological Investigation*; July 2018, Volume 41, Issue 7, Pp 849-876; Italian Consensus On Diagnosis And Treatment Of Differentiated Thyroid Cancer: Joint Statements Of Six Italian Societies; F. Pacini, F. Basolo, R. Bellantone, G. Boni, M. A. Cannizzaro, M. De Palma, C. Durante, R. Elisei, G. Fadda, A. Frasoldati, L. Fugazzola, R. Guglielmi, C. P. Lombardi, P. Miccoli, E. Papini, G. Pellegriti, L. Pezzullo, A. Pontecorvi, M. Salvatori, E. Seregini, P. Vitti
15. Guidelines For The Treatment Of Hypothyroidism Prepared By The American Thyroid Association Task Force On Thyroid Hormone Replacement; Jacqueline Jonklaas, Antonio C. Bianco, Andrew J. Bauer, Kenneth D. Burman, Anne R. Cappola, Francesco S. Celi, David S. Cooper, Brian W. Kim, Robin P. Peeters, M. Sara Rosenthal, And Anna M. Sawka, *THYROID*, Volume 24, Number 12, 2014, ³ American Thyroid Association
16. Gharib H, Papini E, Garber Jr, Duick Ds, Harrell Rm, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; Aace/Ace/Ame Task Force On Thyroid Nodules. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules - 2016 Update. *Endocr Pract.* 2016 May;22(5):622-39. Doi: 10.4158/Ep161208.Gl.
17. Consensus Statement- Diagnostic, therapeutic and health-care management protocol in thyroid surgery: position statement of Italian Association of Endocrine Surgery Units (U.E.C. CLUB). L. Rosato, C. De Crea, R. Bellantone, M.L. Brandi, G. De Toma, S. Filetti, P. Miccoli, F. Pacini, M. R. Pelizzo, A. Pontecorvi, N. Avenia, L. De Pasquale, M. G. Chiofalo, A. Gurrado, N. Innaro, G. La Valle, C. P. Lombardi, P. L. Marini, G. Mondini, B. Mullineris, L. Pezzullo, M. Raffaelli, M. Testini, M. De Palma. *J. Endocrinol Invest* 2015.