

## Significato clinico delle calcificazioni nei noduli tiroidei

F. CONSORTI, C. BENVENUTI, A. BONCOMPAGNI, G. GIOVANNONE, N. MOLES,  
L. SCARDELLA, A. ANTONACI

RIASSUNTO: **Significato clinico delle calcificazioni dei noduli tiroidei.**

F. CONSORTI, C. BENVENUTI, A. BONCOMPAGNI,  
G. GIOVANNONE, N. MOLES, L. SCARDELLA, A. ANTONACI

*Il valore predittivo delle calcificazioni tiroidee ecograficamente accertate e le loro eventuali caratteristiche suggestive di neoplasia sono state studiate in una serie di 175 pazienti operati (30 carcinomi papilliferi, 145 gozzi multinodulari).*

*Le calcificazioni sono risultate molto più frequenti nei tumori che nei gozzi (40% vs 20,7%  $p < 0,05$ ), mentre le loro caratteristiche (dimensioni, numero, posizione nel nodulo e disposizione nel contesto ghiandolare) non sono risultate chiaramente differenti fra tumori e gozzi. La frequenza delle calcificazioni è stata significativamente più alta nei pazienti più anziani (età media  $58,7 \pm 13,3$  per i pazienti con calcificazioni vs  $51,1 \pm 12,7$  per i pazienti senza calcificazioni,  $p < 0,001$ ) e ciò potrebbe implicare che la loro insorgenza sia dipendente dalla durata di malattia.*

*In conclusione, le calcificazioni possono essere un utile indicatore di rischio aumentato, da prendere in considerazione nel processo complessivo di "decision-making" chirurgico.*

SUMMARY: **Clinical meaning of calcifications in thyroid nodules.**

F. CONSORTI, C. BENVENUTI, A. BONCOMPAGNI,  
G. GIOVANNONE, N. MOLES, L. SCARDELLA, A. ANTONACI

*To confirm the predictive value of calcifications in thyroid nodules as a risk factor for malignancy and to detect specific aspects for tumours, in a set of 175 patients - 30 papillary carcinoma (PC) and 145 multinodular goiters (MNG) with dominant nodule - calcifications were detected by ultrasound scan. Calcifications were significantly more frequent in PC than in MNG (40% vs 20,7%  $p < 0,05$ ) but their considered characteristics (size, number, position, location in the gland, sonographic features of the nodule) did not show any particular difference between PC and MNG. The frequency of calcifications in our series was higher in older patients (mean age  $58,7 \pm 13,3$  vs  $51,1 \pm 12,7$  in patients without calcifications,  $p < 0,001$ ) and this could imply that their onset is time-dependent.*

*Calcifications can be a useful indicator of enhanced risk, to be considered in the overall process of surgical decision making.*

KEY WORDS: Thyroid - Calcificazioni.  
Thyroid - Calcifications.

### Premessa

La gestione diagnostica dei noduli tiroidei solitari o del gozzo multinodulare in presenza di un nodulo dominante è ancora argomento controverso.

Le malattie della tiroide hanno un'incidenza più alta dell'atteso (17, 18) e in questo contesto i tumori della tiroide stanno mostrando un *trend* ascendente negli ultimi venti anni. Secondo il programma epidemiologico SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) negli USA, i tumori della tiroide sono passati da una incidenza di 3,6/100.000 nel 1973 a 6/100.000 nel 1998 (12). Questi dati epidemiologici giustificano lo sforzo di confermare o escludere la pre-

senza di una neoplasia, anche se poco frequente, nel contesto viceversa molto comune di una condizione uni- o multinodulare della tiroide. Ciò condurrebbe tra l'altro a ridurre il ricorso ad interventi chirurgici motivati unicamente dal sospetto di malignità.

L'ecografia è di gran lunga la procedura diagnostica più usata poiché è economica, sicura, ampiamente diffusa e molto efficace nel riconoscere la presenza di noduli tiroidei (10), anche se non è molto accurata nel discriminare le lesioni benigne da quelle maligne.

Alcuni lavori recenti hanno sottolineato il valore di alcuni segni ultrasonografici per la diagnosi di malignità (9), concentrandosi in particolare sulla presenza di calcificazioni nei noduli tiroidei (7). Lo scopo di questo studio è di confermare questo ultimo rilievo, precisando gli aspetti delle calcificazioni che possono indicare in modo ancora più specifico la natura maligna della lesione.

## Pazienti e metodi

Sono stati inclusi nello studio 196 pazienti, operati per gozzo multinodulare (GMN) con nodulo dominante o per carcinoma papillifero (CP). Per tutti i pazienti l'iter diagnostico e l'intervento chirurgico sono stati condotti dalla stessa équipe multidisciplinare. L'ecografia è stata eseguita prima dell'intervento con strumento Esaote AU4 *Idea*® equipaggiato con una sonda 7.5 MHz. Ventuno pazienti sono stati esclusi, poiché l'esame istologico definitivo non ha confermato la diagnosi di GMN o CP; si trattava di 9 adenomi follicolari, 3 carcinomi follicolari e 9 tiroiditi di Hashimoto. Complessivamente sono stati considerati dunque 175 pazienti, di cui 140 donne e 35 uomini, di età media 58,18 anni e variata fra 22 e 88 anni.

La casistica comprendeva 30 CP e 145 GMN. In 16 dei 30 CP (53.3%) vi erano uno o più noduli oltre quello clinicamente sospetto, mentre 130 dei 145 GMN (89.6%) erano chiaramente multinodulari. Nei rimanenti 15 casi si osservava un nodulo singolo, riconosciuto però dall'anatomopatologo come l'unica espressione macroscopica di una malattia multinodulare sottostante. I CP sono stati studiati secondo il TNM come segue: 14 T1, 9 T2 e 4 T4. Quattro pazienti dimostravano coinvolgimento linfonodale.

Sono state infine registrate sia la presenza di calcificazioni ecograficamente evidenti sia le caratteristiche ecografiche dei noduli considerati. Più in particolare una calcificazione è stata considerata "minuta" o "micro" se aveva un diametro non superiore ai 2 mm. Le calcificazioni nodulari di dimensioni maggiori, così come quelle a guscio, sono state raggruppate sotto il termine unico di "grossolane".

L'analisi statistica è stata eseguita con un pacchetto statistico per personal computer (SPSS per Windows ver 10,1, *SPSS Inc.*). Le frequenze sono state comparate con test chi quadrato con correzione di Yates e con test esatto di Fisher, mentre il test t di Student è stato usato per confrontare le medie.

## Risultati

Sono state riscontrate calcificazioni nel 24% di tutti i casi e la loro presenza è risultata significativamente più frequente nei CP che nei GMN (Tab. 1). La specificità delle calcificazioni come indicatore di CP è risultata del 79%, mentre molto più bassa era la sensibilità (40%). Parimenti, ad un elevato valore predittivo negativo (85%) si fronteggiava un basso valore predittivo positivo (29%).

Le caratteristiche ecografiche delle calcificazioni non hanno mostrato differenza fra CP e GMN (Tab. 2).

L'età media dei pazienti con calcificazioni è risultata significativamente più alta rispetto a quella dei pazienti senza calcificazioni ( $58,7 \pm 13,3$  vs  $51,1 \pm 12,7$ ; t-test:  $p < 0.001$ ). Questa differenza è stata confermata anche dalla stratificazione della presenza delle calcificazioni per gruppi di età: i pazienti di età 40 anni avevano una frequenza inferiore, con un rischio relativo per CP di 1,03 (C.I. 0,15-6,8) vs 2,5 (C.I. 1,2-5,2) per i pazienti di età superiore ai 40 anni (Tab. 3).

Nei pazienti affetti da CP le calcificazioni sono state riscontrate più spesso nei tumori T2-4 (8/16, 50%) che nei tumori T1 (4/14, 28,6%), anche se questa differenza non è statisticamente significativa.

Infine, non sono state riscontrate correlazioni fra la presenza di calcificazioni e le caratteristiche ecografiche considerate, come i margini, l'ecogenicità e la struttura dei noduli. A quest'ultimo proposito i noduli sede di carcinoma papillifero hanno comun-

TABELLA 1 - FREQUENZA DEL REPERTO ECOGRAFICO DI CALCIFICAZIONI NEI CARCINOMI PAPILLIFERI E NEI GOZZI MULTINODULARI.

	<i>Carcinoma papillifero (%)</i>	<i>Gozzo multinodulare (%)</i>	<i>Totale (%)</i>
Presenza di calcificazioni	12 (40)	30 (20,7)	42 (24)
Assenza di calcificazioni	18 (60)	115 (79,3)	135 (76)
Totale	30 (100)	145 (100)	175 (100)

*Chi-quadrato con correzione di Yates:  $p = 0,043$ ; RR = 2,11 (C.I. 1,11 - 4,01).*

TABELLA 2 - DISTRIBUZIONI DELLE CARATTERISTICHE DELLE CALCIFICAZIONI FRA CARCINOMI PAPILLIFERI E GOZZI MULTINODULARI.

<i>Caratteristiche delle calcificazioni</i>		<i>Carcinoma papillifero (%)</i>	<i>Gozzo multinodulare (%)</i>
Dimensioni*	grossolane	8 (66,7)	17 (56,7)
	fini	4 (33,3)	13 (43,3)
Numero*	multiple	9 (75)	27 (90)
	uniche	3 (25)	3 (10)
Posizione del nodulo*	centrale	10 (83,3)	23 (76,7)
	periferica	2 (16,7)	7 (23,3)
Numero di localizzazioni	solo nel nodulo	10 (83,3)	20 (66,7)
	disperse nella ghiandola	2 (16,7)	10 (33,3)

\* test esatto di Fisher n.s.

TABELLA 3 - FREQUENZA DELLE CALCIFICAZIONI STRATIFICATE PER GRUPPI DI ETÀ

Gruppi di età/calcificazioni		Ca. papillifero (%)	Gozzo multinodulare (%)
40 anni*	Presenza di calcificazioni	1 (14,3)	4 (13,8)
	Assenza di calcificazioni	6 (85,7)	25 (86,2)
> 40 anni**	Presenza di calcificazioni	11 (47,8)	26 (22,4)
	Assenza di calcificazioni	12 (52,2)	90 (77,6)

\* Test esatto di Fisher n.s.

que mostrato più spesso margini mal definiti (83,3%), struttura solida (93,3%) e *pattern* ecografico ipoecogeno (83,3%).

## Discussione e conclusioni

Nel nostro studio il reperto ecografico di calcificazioni è stato significativamente più frequente nei CP che nei GMN ed il rischio relativo di carcinoma in nodulo con calcificazioni è risultato raddoppiato. Tuttavia, poiché il gozzo è molto più frequente dei carcinomi, il valore predittivo clinico legato alle calcificazioni è piuttosto basso, in quanto il numero assoluto di falsi positivi nei pazienti con GMN sorpassa il numero dei veri positivi.

L'ecografia è di gran lunga il più affidabile strumento diagnostico per i noduli tiroidei, come dimostrano anche diverse "survey" internazionali (1, 14). Nonostante ciò, l'ecografia manca di specificità, non consentendo sempre una agevole differenziazione dei noduli benigni da quelli maligni.

Diversi Autori hanno investigato le caratteristiche ecografiche dei noduli tiroidei (2, 9, 15, 16, 19) e si è raggiunto un consenso stabile sul valore predittivo di neoplasia di alcuni segni ecografici, come ipoecogenicità, struttura solida, assenza dell'alone e presenza di calcificazioni. Tuttavia nessuno di questi segni, a sé stante, è abbastanza specifico da essere completamente attendibile e la loro associazione, mentre innalza la specificità, riduce la sensibilità, aumentando il numero dei falsi positivi (11).

Come già ricordato, le calcificazioni sono uno dei segni diagnostici che aumentano il sospetto di malignità (7), ma questo è stato stabilito solo rispetto al criterio della loro assenza o presenza. In effetti talora le differenze di dimensione sono citate come possibile determinante, ma non c'è accordo sul fatto che le

microcalcificazioni siano più indicative (11, 15) delle calcificazioni nodulari (2, 9).

Le calcificazioni possono assumere aspetti diversi e abbiamo valutato se esistessero caratteristiche maggiormente predittive per CP. L'atteggiamento più tipico che abbiamo potuto osservare, non statisticamente significativo ma a nostro avviso indicativo, è di localizzazione centrale, con calcificazione unica e presente solo nel nodulo sospetto, piuttosto che disperse anche in altre sedi della ghiandola. Le calcificazioni più grossolane, "a guscio d'uovo", sono sempre state associate a gozzo. Parimenti il rilievo, invero raro, di calcificazioni finissime, minori di 2 mm, si è sempre associato al CP. Tali calcificazioni sono sotto il potere di risoluzione dell'ecografia e si manifestano con un fascio di conetti d'ombra, noto come "effetto pioggia" (13). Probabilmente sono da riferire a corpi psammomatosi, anche se la presenza di tali formazioni è stata segnalata anche nei preparati citologici su FNAB da gozzi multinodulari (3) e ciò potrebbe spiegare la presenza nella nostra serie di microcalcificazioni anche nel gruppo dei GMN.

La frequenza di calcificazioni nel gruppo in studio si è dimostrata infine correlata alle dimensioni del tumore espresse dal T, anche se questa correlazione non ha raggiunto la significatività statistica.

In conclusione, abbiamo potuto confermare che le calcificazioni sono più frequenti nei CP, ma questo rilievo ha un valore predittivo troppo basso per essere completamente affidabile. Tuttavia può essere un indicatore di aumentato rischio da prendere in considerazione come elemento nel processo complessivo di "decision-making".

Una classificazione delle calcificazioni che tenga conto anche dei loro meccanismi patogenetici (6, 8) potrebbe nel futuro condurre ad identificare alcuni *patterns* più sicuramente predittivi per carcinoma papillifero.

## Bibliografia

1. Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedüs L: Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. Clin Endocrinol 1999; 50 : 357.
2. Brkljacic B, Cuk V, Tomic-Brzac H, Bence-Zigman Z, Delic-Brkljacic D, Drinkovic I: Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids. J Clin Ultrasound 1994; 22 : 71-6.
3. Ellison E, Lapuerta P, Martin SE: Psammoma bodies in fine-

- needle aspirates of the thyroid: predictive value for papillary carcinoma. *Cancer* 1998; 25: 84, 169-75.
4. Haber RS: Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer. *Endocr Pract*, 1980; 6 : 396-400.
  5. Hegedus L: Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001; 30 : 339-60.
  6. Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M: The origin and significance of thyroid psammoma bodies. *Lab Invest* 1980; 43 : 287-46.
  7. Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachhalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, Karavias DD, Androulakis JA, Vagenakis AG: Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. *J Clin Ultrasound* 2000; 28 : 347-52.
  8. Kim KM: Apoptosis and calcification. *Scanning Microsc*, 1995; 9 : 1137-75.
  9. Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, Yamashita H.: Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. *Arch. Surg* 2001; 136 : 334-7.
  10. Rago T, Chiovato L, Aghini-Lombardi F, Grasso L, Pinchera A, Vitti P: Non-palpable thyroid nodules in a borderline iodine-sufficient area: detection by ultrasonography and follow-up. *J Endocrinol Invest* 2001; 24 : 770-6.
  11. Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, Viacava P, Bogazzi F, Martino E, Pinchera A.: Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in "cold" thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; 138 : 41-6.
  12. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998. Section 25 "Thyroid". [http://seer.cancer.gov/Publications/CSR1973\\_1998/thyroid.pdf](http://seer.cancer.gov/Publications/CSR1973_1998/thyroid.pdf).
  13. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E: Ultrasonography of the neck. *Radiol Clin North Am* 1992; 30 : 941-54.
  14. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD: Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:333-9.
  15. Takashima S, Fukuda H, Nomura N, Kishimoto H, Kim T, Kobayashi T: Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1995; 23 :179-84.
  16. Takashima S, Matsuzuka F, Nagareda T, Tomiyama N, Kozuka T: Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with U.S. *Radiology* 1992; 185:125-30.
  17. Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M: Medeiros Neto G Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid* 1995; 5:273-6.
  18. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge FAU et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43 : 55-68.
  19. Watters DA, Ahuja AT, Evans RM, Chick W, King WW, Metreweli C, Li AK: Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *Am J Surg* 1992; 164 : 654-7.
-