

# TNAPP, un algoritmo web-based, migliora la gestione dei noduli tiroidei nella pratica clinica: risultati di uno studio retrospettivo di validazione



Giuseppe Lisco<sup>1</sup>, Anna De Tullio<sup>1</sup>, Giuseppina Renzulli<sup>2</sup>, Andrea Frasoldati<sup>3</sup>, Rinaldo Guglielmi<sup>4</sup>, Edoardo Guastamacchia<sup>1</sup>, Jeffrey Garber<sup>5</sup>, Enrico Papini<sup>4</sup>, Vincenzo Triggiani<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Scuola di Medicina, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari – 70124, Italia; <sup>2</sup>Dipartimento di Emergenza e Trapianti d'Organo, Sezione di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari - 70124, Italia; <sup>3</sup>Arcispedale Santa Maria Nuova Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – Azienda Sanitaria Locale di Reggio Emilia, Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Reggio Emilia - 42124, Italia; <sup>4</sup>Ospedale Regina Apostolorum, Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Albano Laziale (RM) - 00041, Italia; <sup>5</sup>Harvard Vanguard Medical Associates Harvard Medical School, Endocrine Division, Boston, MA, United States \*Corresponding author: vincenzo.triggiani@uniba.it

## BACKGROUND

Il ricorso alla caratterizzazione citologica dei noduli tiroidei è diventato sempre più frequente nel corso delle ultime decadi, comportando un significativo aumento del numero di procedure non necessarie. Per invertire questa tendenza, è necessaria un'accurata selezione dei noduli tiroidei da aspirare anche attraverso l'impiego di algoritmi (1,2,3).

## OBIETTIVI

Valutare retrospettivamente la prestazione di tre algoritmi (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology/Associazione Medici Endocrinologi, AACE/ACE/AME; American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting & Data System, ACR-TIRADS; TNAPP) simulando un ipotetico scenario in cui essi avrebbero preso la decisione clinica al nostro posto.

## METODI

Thyroid Nodule App (TNAPP) è un algoritmo web interattivo che fornisce indicazioni sulla classe di rischio e successiva gestione dei noduli a partire da caratteristiche cliniche ed ecografiche (<https://aace-thyroid.deontics.com>). Una volta inseriti i dati richiesti, TNAPP fornisce la classificazione del nodulo basandosi sui criteri AACE/ACE/AME e ACR-TIRADS, nonché un consiglio/raccomandazione sulla gestione del paziente (no follow-up, follow-up, agoaspirato consigliato, agoaspirato raccomandato).

Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo e accuratezza complessiva di TNAPP sono stati calcolati in funzione di citologia ed istologia e confrontati con quelli degli algoritmi AACE/ACE/AME e ACR-TIRADS

## RISULTATI

Sono stati valutati 112 pazienti (età 55 anni [10-86], 19% uomini, TSH 1,89 mUI/L [0,3-9]) con 188 noduli (62 palpabili, 19 a consistenza dura), sottoposti ad agoaspirato tiroideo tra gennaio e dicembre 2016 (operatore VT, presso il Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, sezione di Endocrinologia), citologia ed istologia (patologo GR). La descrizione dettagliata delle caratteristiche dei 188 noduli esaminati è riportata in Figura 1.

L'indicazione alla tiroidectomia è stata fornita sulla base del giudizio citologico (indeterminato, sospetto o maligno) in 71 pazienti (63%). I restanti 41 (37%) sono stati sottoposti a tiroidectomia a causa di segni e sintomi compressivi in caso di noduli di grandi dimensioni o gozzo multi-nodulare.

Figura 1. Caratteristiche ecografiche dei 188 noduli esaminati

US variables	Prevalence of the leading characteristics of each US variable (n, %)				
Composition	Completely cystic (3; 1.6%)	Mixed cystic and solid (eccentric mural component) (11; 5.9%)	Solid (174; 92.5%)	-	-
Echogenicity	Hyperechoic (5; 2.6%)	Isoechoic (59; 31.5%)	Anechoic (4; 2.1%)	Hypoechoic or slightly hypoechoic (73; 38.8%)	Profoundly hypoechoic (48; 25%)
Shape	Oval or round (167; 88.8%)	"Taller than wide" (21; 11.2%)	-	-	-
Margins	Smooth or regular (134; 71.3%)	Irregular with protrusion into adjacent thyroid (15; 7.9%)	Spiculate or sharp angles (26; 13.8%)	Ill-defined (13; 6.9%)	-
Echogenic foci	Absent (126; 67%)	Difficult to characterize foci (17; 9%)	Intranodal macrocalcifications (10; 5.3%)	Microcalcifications (35; 18.6%)	Peripheral calcifications (4; 2.1%)
Vascular pattern	Peripheral or low vascularity (131; 69.7%)	Intranodular vascularity (57; 30.3%)	-	-	-

I noduli sono stati classificati citologicamente in accordo ai criteri SIAPeC-IA 2014 come segue: TIR1, 12 (6,4%); TIR2, 47 (25%); TIR3A, 24 (12,8%); TIR3B, 44 (23,4%); TIR4, 19 (10,1%); TIR5, 42 (22,3%).

In accordo all'algoritmo AACE/ACE/AME, 26 noduli sono stati classificati US1 o basso rischio (13,8%), 88 US2 (46,8%), 74 US3 (39,4%). In base a tale classificazione del rischio, l'aspirato tiroideo sarebbe stato raccomandato in 146 dei 188 noduli esaminati (77,7%). In accordo allo score ACR TI-RADS, i noduli sono stati classificati come segue: TR1, 3 (1,6%); TR2, 10 (5,3%); TR3, 48 (25,5%); TR4, 74 (39,4%); TR5, 53 (28,2%). L'aspirato tiroideo sarebbe stato raccomandato solo in 100 dei 188 noduli (53,2%). Il grado di concordanza tra TNAPP e l'algoritmo AACE/ACE/AME è stato elevato sia quando entrambi gli algoritmi consigliavano sia quando sconsigliavano l'aspirato. Il grado di concordanza tra TNAPP e ACR-TIRADS è stato elevato quando entrambi gli algoritmi consigliavano l'aspirato (100%) ma notevolmente inferiore quando entrambi gli algoritmi sconsigliavano l'aspirato (50%).

Figura 2. Valutazione del tasso di concordanza tra gli algoritmi

A		Concordance rate between AACE/ACE/AME and TNAPP
AACE/ACE/AME recommendation (n, %)		
No FNA/follow-up (42, 22.3%)		83.3%
Perform FNA (146, 77.7%)		93.8%
B		Concordance rate between ACR TI-RADS and TNAPP
ACR TI-RADS recommendation (n, %)		
No FNA/follow-up (88, 46.8%)		50%
Perform FNA (100, 53.2%)		100%

La prestazione di TNAPP è stata calcolata prendendo come riferimento sia la citologia che l'istologia. Nel primo caso, sensibilità e specificità sono state del 77,1% e 26,5% rispettivamente; il valore predittivo positivo e negativo sono stati del 60,4% e 44,2% rispettivamente (accuratezza cumulativa 56,5%).

L'accuratezza dei tre algoritmi rispetto all'istologia è stata del 50,5% (AACE/ACE/AME), 61,2% (ACR-TIRADS) e 50,5% (TNAPP). TNAPP e AACE/ACE/AME hanno presentato una migliore sensibilità (83,5% e 82,5%) rispetto ad ACR-TIRADS (67,1%). I tre algoritmi funzionano meglio come predittori negativi (Figure 3,4,5).

Figura 3. Stima dell'accuratezza analitica dell'algoritmo AACE/ACE/AME

AACE/ACE/AME recommendation	Malignant	Benign	Total	
Perform FNA	66	80	146	Positive predictive value 45.2%
No FNA/follow-up	13	29	42	Positive predictive value 45.2%
Total	79	109	188	

Sensitivity 83.5%, specificity 26.6%, overall accuracy 50.5%

Figura 4. Stima dell'accuratezza analitica dell'algoritmo ACR-TIRADS

ACR TI-RADS recommendation	Malignant	Benign	Total	
Perform FNA	53	47	100	Positive predictive value 53%
No FNA/follow-up	26	62	88	Negative predictive value 70.5%
Total	79	109	188	

Sensitivity 67.1%, specificity 70.5%, overall accuracy 61.2%

Figura 5. Stima dell'accuratezza analitica di TNAPP

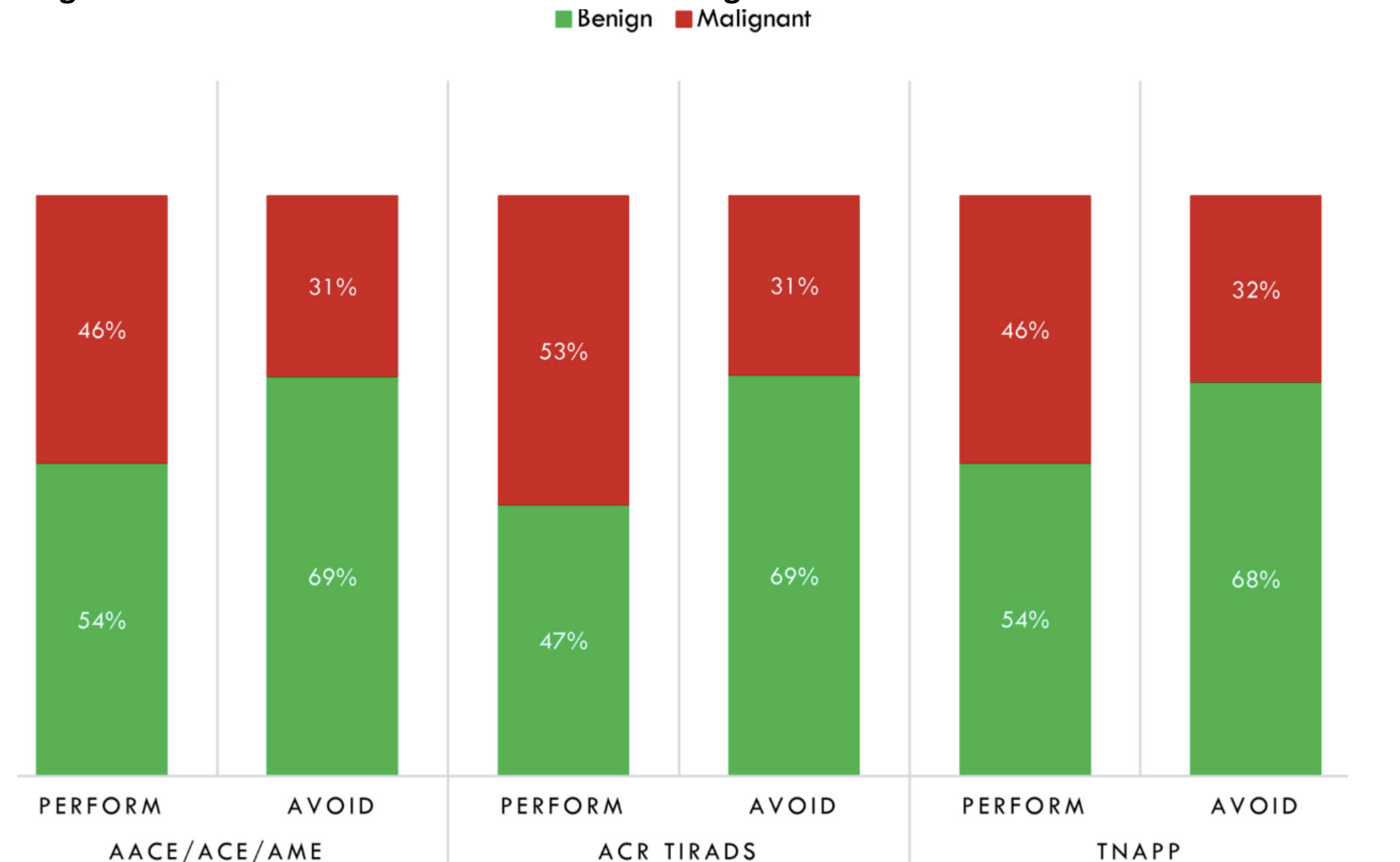
TNAPP recommendation	Malignant	Benign	Total	
Perform FNA	65	79	144	Positive predictive value 45.1%
No FNA/follow-up	14	30	44	Negative predictive value 68.2%
Total	79	109	188	

Sensitivity 82.3%, specificity 27.5%, overall accuracy 50.5%

L'accuratezza clinica dei tre algoritmi è stata infine calcolata in funzione dei risultati citologici ed istologici, confermando che circa il 70% dei noduli che non sarebbero stati sottoposti ad agoaspirato in accordo ai loro verdetti, avrebbe avuto un'istologia non-maligna (Figura 6).

ACR-TIRADS non avrebbe consentito di identificare 26 noduli con istologia maligna (14 microcarcinomi). Dodici carcinomi non sarebbero stati identificati da AACE/ACE/AME (11 microcarcinomi) e 14 non sarebbero stati identificati da TNAPP (13 microcarcinomi).

Figura 6. Stima dell'accuratezza clinica dei tre algoritmi



## DISCUSSIONE

TNAPP è un algoritmo affidabile, di relativamente semplice utilizzo che può migliorare la selezione di noduli tiroidei da sottoporre ad agoaspirato rispetto ad un approccio meno selettivo. Analogamente all'algoritmo AACE/ACE/AME, TNAPP lavora meglio come predittore negativo limitando efficacemente il numero di aspirati non necessari.

D'altro canto, i tre algoritmi (ACR-TIRADS meglio rispetto a TNAPP e AACE/ACE/AME) appaiono meno accurati nella selezione di noduli da sottoporre a chirurgia nel sospetto di malignità. Il determinate di questa minore capacità discriminativa potrebbe essere attribuita al fattore dimensionale (diametro maggiore) dato che un diametro superiore a 20 mm diventa di default il principale criterio per il quale viene raccomandato l'agoaspirato indipendentemente da altre caratteristiche ecografiche sospette.

## CONCLUSIONE

Ulteriori studi sono necessari per confermare e guidare lo sviluppo di future interazioni tra differenti sistemi di classificazione dei noduli tiroidei per ridurre ulteriormente il ricorso a procedure diagnostiche e terapeutiche non necessarie, senza rischiare di mancare una diagnosi precoce per carcinomi clinicamente significativi