



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

**LINEA GUIDA SULLA GESTIONE
DEL NODULO BENIGNO DELLA TIROIDE
CAUSA DI SINTOMI LOCALI**

Edizione 2022



Gestione del nodulo benigno della tiroide causa di sintomi locali

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 6 aprile 2022


LG prodotta dall'Associazione Medici Endocrinologi (AME), in collaborazione con:


- Associazione Italiana della Tiroide (AIT)
- Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN)
- Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED)
- Comitato Associazioni Pazienti Endocrini (CAPE)
- Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI)
- Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica -Divisione Italiana della International Academy of Pathology (SIAPEC-IAP)
- Società Italiana di Endocrinologia (SIE)
- Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica (SIRM)
- Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia (SIUEC)
- Società Italiana Ultrasonografia in Medicina e Biologia (SIUMB)


4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

LINEA GUIDA SULLA GESTIONE DEL NODULO BENIGNO DELLA TIROIDE


CAUSA DI SINTOMI LOCALI*

Associazione Medici Endocrinologi (AME)  Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

Associazione Italiana della Tiroide (AIT)  ASSOCIAZIONE ITALIANA DELLA TIROIDE

Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN) 


Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED) 


Comitato Associazioni Pazienti Endocrini (CAPE) 


Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI) 

Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica -Divisione Italiana della International

Academy of Pathology (SIAPEC-IAP) 

Società Italiana di Endocrinologia (SIE) 

Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica (SIRM) 

Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia (SIUEC) 

Società Italiana Ultrasonografia in Medicina e Biologia (SIUMB) 

* Questa linea guida è dedicata alla memoria di Marco Grandi e Massimo Torlontano

27 COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

28

29 **Componenti del Comitato Tecnico-Scientifico**

30 ○ Roberto Attanasio (AME)

31 ○ Francesco Dotta (SIE)

32 ○ Agostino Paoletta (AME)

33 ○ Enrico Papini (AME)

34 ○ Agnese Persichetti (AME)

35 ○ Alessandro Scoppola (AME)

36 ○ Simona Vecchi (DEP)

37

38 **Componenti del *Panel***

39 ○ Enrico Papini - Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale RM

40 ○ Anna Crescenzi - UOC Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Biomedico,
41 Roma

42 ○ Annamaria D'Amore - UO di Chirurgia Endocrina e Metabolica, Ospedale Gemelli, Roma

43 ○ Anna De Benedictis - Direzione Clinica, *Quality Manager*, Fondazione Universitario Campus Bio-
44 Medico, Roma

45 ○ Maurilio Deandrea - Endocrinologia e Centro per le Malattie della Tiroide, Ospedale Mauriziano
46 "Umberto I", Torino

47 ○ Andrea Frasoldati - SC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, ASL Reggio Emilia

48 ○ Roberto Garberoglio – libero-professionista, Torino

49 ○ Rinaldo Guglielmi – SC di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale RM

50 ○ Giovanni Mauri - Radiologia Interventistica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

51 ○ Celestino Pio Lombardi - UO di Chirurgia Endocrina e Metabolica, Ospedale Gemelli, Roma

52 ○ Rosa Elisa Miceli - Libero professionista, Roma

53 ○ Soraya Puglisi - Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Medicina Interna 1 a Indirizzo
54 Endocrinologico, AOU San Luigi di Orbassano, Università di Torino

- 55 ○ Teresa Rago - Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di
56 Pisa
- 57 ○ Vincenzo Triggiani - SC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Interdisciplinare di
58 Medicina, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”
- 59 ○ Dominique Van Doorne – Responsabile AME per i rapporti con le Associazioni dei Pazienti, Roma
- 60 ○ Domenico Salvatore - Dipartimento di Salute Pubblica, Università di Napoli Federico II
- 61 ○ Paola Polano - Rappresentante Associazione dei Pazienti ATTA Lazio, Roma

62

63 **Gruppo Metodologico**

64 1. **Evidence Review Team**

- 65 ○ Laura Amato (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1, Regione Lazio)
- 66 ○ Fabio Cruciani (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1, Regione Lazio)
- 67 ○ Zuzana Mitrova (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1, Regione Lazio)
- 68 ○ Rosella Saulle (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1, Regione Lazio)
- 69 ○ Simona Vecchi (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1, Regione Lazio)

70

71 2. **Esperto di analisi economiche**

- 72 ○ Michele Basile - Alta Scuola di Economia e *Management* dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica
73 del Sacro Cuore, Roma

74

75 **Revisori**

- 76 ○ Angelo Camaioni - Dipartimento Otorinolaringoiatria, Ospedale S. Giovanni - Addolorata, Roma
- 77 ○ Marco Boniardi - SS di Chirurgia Endocrina – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Milano
- 78 ○ Rossella Elisei - Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di
79 Pisa
- 80 ○ Edoardo Guastamacchia - SC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Interdisciplinare di
81 Medicina, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”
- 82 ○ Giulio Nati - Medico Medicina Generale - Roma
- 83 ○ Tommaso Novo – Infermiere, Presidente ANIED, Torino

- 84 ○ Massimo Salvatori - Dipartimento Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia,
85 Istituto di Medicina Nucleare, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli - IRCCS, Università
86 Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- 87 ○ Stefano Spiezia - UO Chirurgia Endocrina ed Ecoguidata, Ospedale del Mare, Napoli
- 88 ○ Gianfranco Vallone - AOU Federico II, Napoli
- 89 ○ Michele Zini - SC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, ASL Reggio Emilia
- 90 ○ Segreteria organizzativa: Arianna Iacuzzo, Segreteria AME, Udine
- 91
- 92 **Commissione Linee Guida dell'AME**
- 93 ○ Alessandro Scoppola (Coordinatore)
- 94 ○ Agostino Paoletta
- 95 ○ Lino Furlani
- 96 ○ Enrico Papini
- 97 ○ Roberto Attanasio
- 98 ○ Agnese Persichetti
- 99 ○ Irene Samperi

INDICE DEL DOCUMENTO

100		
101	Lista abbreviazioni e acronimi	pg 8
102	Gruppo di sviluppo della LG	pg 11
103	Scopo e obiettivi della linea guida	pg 16
104	Lista sintetica delle raccomandazioni	pg 18
105	1. Introduzione e rationale	pg 19
106	1.1. Definizione di nodulo tiroideo	pg 19
107	1.2. Dati epidemiologici	pg 19
108	1.3. Inquadramento diagnostico	pg 20
109	1.4. Gestione e opzioni terapeutiche	pg 22
110	Bibliografia	pg 26
111	2. Conflitti d'interesse	pg 33
112	3. Finanziamenti	pg 35
113	4. Implicazioni economiche relative alla linea guida e LEA	pg 36
114	5. Implementazione e monitoraggio	pg 39
115	6. Lista delle raccomandazioni e indicazioni per la buona pratica clinica	pg 40
116	7. Metodologia	pg 43
117	8. Analisi della letteratura	pg 48
118	9. Appendici della linea guida	pg 103
119	9.1. Appendice 1 – Quesito clinico e criteri di inclusione	pg 103
120	9.2. Appendice 2 – Strategia di ricerca	pg 106
121	9.3. Appendice 3 – Processo di selezione degli studi	pg 113
122	9.4. Appendice 4 – Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi	pg 116
123	9.5. Appendice 5 – Forest Plot	pg 118
124	9.6. Appendice 6 – Tabelle di evidenza GRADE	pg 135
125	9.7. Appendice 7 – <i>Report</i> di valutazione economica	pg 147
126	9.8. Appendice 8 - Altra documentazione	pg 178
127	• Appendice 8.1: Votazione	pg 178
128	• Appendice 8.2: Dichiarazioni (LEA, ecc)	pg 178

- Appendice 8.3: [AGREE](#) Reporting Checklistpg 179

130 **ACRONIMI E TERMINI**

- 131 **Acronimi**
- 132 **AACE:** *American Association of Clinical*
- 133 *Endocrinology*
- 134 **ACE:** *American College of Endocrinology*
- 135 **ACR:** *American College of Radiology*
- 136 **AIFA:** Agenzia Italiana del Farmaco
- 137 **AIMN:** Associazione Italiana di Medicina
- 138 *Nucleare*
- 139 **AIT:** Associazione Italiana della Tiroide
- 140 **AME:** Associazione Medici Endocrinologi
- 141 **ANIED:** Associazione Nazionale Infermieri in
- 142 *Endocrinologia e Diabetologia*
- 143 **ARAN:** Agenzia per la Rappresentanza Negoziale
- 144 *delle Pubbliche Amministrazioni*
- 145 **ATA:** *American Thyroid Association*
- 146 **CAPE:** Comitato Associazione Pazienti Endocrini
- 147 **CdI:** conflitto di interesse
- 148 **CDSR:** *Cochrane Database of Systematic*
- 149 *Reviews*
- 150 **CI:** *Confidence Interval* (intervallo di confidenza)
- 151 **CINHAL:** *Cumulative Index to Nursing and*
- 152 *Allied Health Literature*
- 153 **CTS:** Comitato Tecnico-Scientifico
- 154 **DEP:** Dipartimento di Epidemiologia
- 155 **DRG:** *diagnosis related group*
- 156 **EMI:** emitiroidectomia
- 157 **ECG:** elettrocardiogramma
- 158
- 159 **EGF:** *epidermal growth factor* (fattore di crescita
- 160 *epidermico)*
- 161 **EI:** emitiroidectomia con istmectomia
- 162 **ERT:** *Evidence Review Team* (gruppo di
- 163 *revisione sistematica)*
- 164 **ETA:** *European Thyroid Association*
- 165 **EU-TIRADS:** *European TIRADS*
- 166 **EQ-5D:** EuroQoL-5D
- 167 **FADOI:** Federazione delle Associazioni dei
- 168 *Dirigenti Ospedalieri Internisti*
- 169 **FNA:** *fine-needle aspiration* (agoaspirato con ago
- 170 *sottile)*
- 171 **FT4:** **tiroxina libera**
- 172 **GRADE:** *Grading of Recommendations*
- 173 *Assessment, Development and Evaluation*
- 174 **HIFU:** *high intensity focused ultrasound*
- 175 *(ultrasuoni focalizzati ad alta intensità)*
- 176 **HRQoL:** *health related QoL* (QoL correlate alla
- 177 *salute)*
- 178 **IGF:** *insulin-like growth factor* (fattore di crescita
- 179 *insulino-simile)*
- 180 **ISS:** Istituto Superiore di Sanità
- 181 **ITT:** *Intention To Treat* (intenzione di
- 182 *trattamento)*
- 183 **LEA:** livelli essenziali di assistenza
- 184 **LG:** linea guida
- 185 **L-T4:** levotiroxina

186	LTA: <i>laser thermoablation</i> (termo-ablazione laser)	215	RLN: <i>recurrent laryngeal nerve</i> (nervo laringeo ricorrente)
187		216	
188	MD: <i>Mean difference</i> (differenza media)	217	RM: risonanza magnetica
189	MESH: <i>Medical Subject Headings</i>	218	RR: Rischio relativo
190	MNG: <i>multinodular goiter</i> (gozzo multinodulare)	219	RS: Revisioni sistematiche
191		220	SDO: scheda di dimissione ospedaliera
192	MWA: <i>microwave ablation</i> (ablazione con microonde)	221	SF-36: <i>The Short Form Health Survey</i>
193		222	SIAPEC-IAP: Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica –
194	NNT: <i>number needed to treat</i> (numero da trattare per ottenere un risultato)	223	Divisione Italiana della <i>International Academy of Pathology</i>
195		224	
196	OIS: <i>optimal information size</i> (dimensione ottimale dell'informazione)	225	
197		226	SIE: Società Italiana di Endocrinologia
198	PEI: <i>percutaneous ethanol injection</i> (alcolizzazione percutanea)	227	SIEMG: Società Italiana di Ecografia in Medicina Generale
199		228	
200	PET: tomografia a emissione di positroni	229	SIMI: Società Italiana di Medicina Interna
201	PICO: Popolazione, Intervento, Comparatore, Outcome (esito)	230	SIOeChCF: Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
202		231	
203	PT: tempo di protrombina	232	
204	PTT: tempo di tromboplastina parziale	233	SIRM: Società Italiana di Radiologia
205	PROM: <i>Patient Reported Outcome Measures</i> (misure di esito riportate dal paziente)	234	SIUEC: Società Italiana Unitaria di Endocrinologia e Chirurgia
206		235	
207	QA team: <i>Quality Assurance team</i> (gruppo di lavoro sulla garanzia di qualità)	236	SIUMB: Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia
208		237	
209	QoL: <i>quality of life</i> (qualità della vita)	238	SMD: <i>Standardized mean difference</i> (differenza media standardizzata)
210	RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> (studio clinico randomizzato controllato)	239	
211		240	SoF: <i>Summary of Findings</i> (riepilogo dei risultati)
212	RFA: <i>radiofrequency ablation</i> (ablazione con radio-frequenza)	241	SSN: Servizio Sanitario Nazionale
213		242	TC: tomografia computerizzata
214		243	TIRADS: <i>Thyroid Imaging Reporting and Data</i>

244	<i>System</i> (sistema di presentazione dei dati	258	Termini
245	relativi alle immagini tiroidee)	259	<i>Allocation concealment</i> : mascheramento della
246	TNT : tiroidectomia <i>near total</i> (quasi totale)	260	sequenza di randomizzazione
247	TSH : tireotropina	261	<i>Attrition bias</i> : descrizione dei dati disponibili dei
248	TST : tiroidectomia subtotale	262	partecipanti persi al <i>follow-up</i> o usciti dallo studio
249	TT : tiroidectomia totale	263	<i>Blinding</i> : cecità
250	ThyPRO : <i>thyroid-related Patient Reported</i>	264	<i>Incomplete outcome data</i> : Incompletezza dei dati
251	<i>Outcome</i> (misure di esito riportate dal	265	sugli esiti
252	paziente relativamente alla tiroide)	266	<i>Other bias</i> : altre distorsioni
253	VAS : <i>visual analog scale</i> (scala visiva analogica)	267	<i>Selective reporting bias</i> : pubblicazione selettiva
254	VC : <i>vocal cord</i> (corda vocale)	268	degli esiti di uno studio sperimentale
255	VHI : <i>Voice Handicap Index</i> (indice di deficit	269	<i>Sequence generation</i> : generazione sequenza di
256	vocale)	270	randomizzazione
257			

271 **GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LG**

272 Il *Panel* di Sviluppo della Linea Guida (LG) è stato costituito secondo criteri di multi-professionalità e multi-
273 disciplinarietà, si è insediato il 29 maggio 2020 e ha sviluppato il quesito PICO in collaborazione con il gruppo
274 metodologico del Dipartimento di Epidemiologia (DEP) del Servizio Sanitario Regionale del Lazio.

275

276 **Società Proponente**

277 Associazione Medici Endocrinologi (AME), in collaborazione con:

- 278 • Associazione Italiana della Tiroide (AIT);
- 279 • Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED);
- 280 • Comitato Associazioni Pazienti Endocrini (C.A.P.E.);
- 281 • Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOD);
- 282 • Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica -Divisione Italiana della *International*
283 *Academy of Pathology* (SIAPEC-IAP);
- 284 • Società Italiana di Endocrinologia (SIE);
- 285 • Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica (SIRM);
- 286 • Società Italiana Ultrasonografia in Medicina e Biologia (SIUMB);
- 287 • Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia (SIUEC);

288

289 **Membri del Comitato Tecnico-Scientifico**

Enrico Papini	AME	Struttura complessa di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)
Roberto Attanasio	AME	Commissione Scientifica AME, Presidente Eletto ICCE, Milano
Francesco Dotta	SIE	UOC Diabetologia, Policlinico “Le Scotte”, Università di Siena
Agostino Paoletta	AME	Endocrinologia, ULSS6 Euganea, Padova
Alessandro Scoppola	AME	Struttura di Endocrinologia, Ospedale S. Spirito, Roma
Agnese Persichetti*	AME	Libero professionista, Roma
* Coordinatore Segreteria Scientifica		

290

Nome	Qualifica	Affiliazione	Società
Enrico Papini	Endocrinologo, <i>Chair</i>	UOC di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)	AME
Laura Amato	<i>Co-Chair</i>	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma 1, Regione Lazio	-
Anna Crescenzi	Anatomo-patologa	UOC Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Biomedico, Roma	SIAPEC
Annamaria D'Amore	Endocrino-Chirurgo	UO di Chirurgia Endocrina e Metabolica, Ospedale Gemelli, Roma	SIUEC
Maurilio Deandrea	Endocrinologo	Endocrinologia e Centro per le Malattie della Tiroide, Ospedale Mauriziano "Umberto I", Torino	AME
Anna De Benedictis	Infermiera, PhD	Direzione Clinica, <i>Quality Manager</i> , Fondazione Universitaria Campus Bio-Medico, Roma	-
Andrea Frasoldati	Endocrinologo	SC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, ASL Reggio Emilia	AME
Marco Grandi †	Endocrinologo	Poliambulatorio Modenese	FADOI
Roberto Garberoglio	Medico Nucleare e Radiologo	Libero professionista, Torino	SIUMB
Rinaldo Guglielmi	Endocrinologo	SC di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)	AME
Celestino Pio Lombardi	Endocrino-Chirurgo	UO di Chirurgia Endocrina e Metabolica, Ospedale Gemelli, Roma	SIUEC

Giovanni Mauri	Radiologo Interventista	Radiologia Interventistica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano	SIRM
Rosa Elisa Miceli	Psicologa clinica- Psicoterapeuta	Libero professionista	-
Paola Polano	Referente Associazione Pazienti	Avvocato, Presidente ATTA Lazio, Roma	CAPE
Soraya Puglisi	Endocrinologo	Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Medicina Interna 1 a Indirizzo Endocrinologico, AOU San Luigi di Orbassano, Università di Torino	AME
Teresa Rago	Endocrinologa	Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa	SIE
Domenico Salvatore	Endocrinologo	Dipartimento di Salute Pubblica, Università di Napoli Federico II	SIE
Vincenzo Triggiani	Endocrinologo	SC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"	AME
Dominique Van Doorne	Endocrinologa, Referente Associazione Pazienti	Libero professionista, Roma	AME

292

293 † Il dottor Marco Grandi ha partecipato alle riunioni del *panel* in modo attivo e propositivo, con la sua
294 professionalità e competenza ha contribuito all'inizio dei lavori di questa linea guida e alle sue fondamenta. È
295 deceduto prima che il documento arrivasse a compimento e il *panel* ne riconosce il merito e il contributo.

296 **Gruppo metodologico**

Michele Basile	Alta Scuola di Economia e <i>Management</i> dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Fabio Cruciani	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio
Zuzana Mitrova	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio
Rosella Saulle	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio
Simona Vecchi	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio

297

298 **Revisori esterni**

299 Dopo la stesura, la LG è stata valutata da un *team* di revisori esperti, che hanno fornito commenti,
300 successivamente analizzati dai membri del *panel*.

Nome	Qualifica	Affiliazione	Società
Marco Boniardi	Endocrino- Chirurgo	SS di Chirurgia Endocrina – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Milano	SIUEC
Angelo Camaioni	Otorino- laringoiatra	Dipartimento Otorinolaringoiatria, Ospedale S. Giovanni - Addolorata, Roma	SIOeChCFO
Rossella Elisei	Endocrinologa	Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa	AIT
Edoardo Guastamacchia	Endocrinologo	SC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”	AME
Giulio Nati	Endocrinologo, Medico Medicina	Libero Professionista, Roma	SIMG

	Generale		
Tommaso Novo	Infermiere	Presidente ANIED, Torino	ANIED
Massimo Salvatori	Medico Nucleare	Dipartimento Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Istituto di Medicina Nucleare, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli - IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma	AIMN
Stefano Spiezia	Endocrino- Chirurgo	UO Chirurgia Endocrina ed Ecoguidata, Ospedale del Mare, Napoli	SIUMB
Gianfranco Vallone	Radiologo	AOU Federico II, Napoli	SIRM
Michele Zini	Endocrinologo	SC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, ASL Reggio Emilia	AME

301

302

303 **Segreteria scientifica**

Agnese Persichetti	Commissione Scientifica AME, Roma
Roberto Attanasio	Commissione Scientifica AME, Milano
Irene Samperi	Endocrinologia, ASL Novara

304

305

306 **Segreteria organizzativa**

Arianna Iacuzzo	Segreteria AME, Udine
-----------------	-----------------------

307

308 **SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA**

309 Scopo della presente LG è produrre raccomandazioni operative per il trattamento dei pazienti adulti con
310 diagnosi di nodulo tiroideo benigno divenuto sintomatico, sulla base delle evidenze disponibili e nel rispetto
311 delle preferenze del paziente, valutando l'ambito e il consumo di risorse per la contestualizzazione più
312 appropriata nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

313 La finalità è migliorare e standardizzare il trattamento del nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali, in
314 base all'evidenza dei dati di letteratura analizzata secondo il metodo GRADE, offrendo ai pazienti la possibilità
315 della migliore cura su tutto il territorio nazionale.

316 Il presente documento prende in esame le opzioni di trattamento per i noduli tiroidei con:

- 317 • evidenza citologica di benignità;
- 318 • isolati o dominanti nel contesto di quadri di gozzo multi-nodulare;
- 319 • clinicamente "sintomatici", cioè responsabili di disturbi di tipo compressivo o estetico.

320 **Non verranno qui considerati** i noduli neoplastici né quelli iperfunzionanti o funzionalmente autonomi, causa
321 di ipertiroidismo franco o subclinico.

322 Il beneficio atteso da questa LG è il miglioramento della qualità delle cure e l'omogeneizzazione delle stesse
323 su tutto il territorio nazionale.

324

325 **Popolazione target.** La popolazione di pazienti adulti con noduli tiroidei benigni all'esame citologico,
326 clinicamente sintomatici, non iperfunzionanti, è il *target* della presente LG, che mira a definire i tempi e le
327 modalità terapeutiche più opportune per la loro gestione clinica. Le preferenze dei pazienti sono state raccolte
328 e verificate mediante la partecipazione al gruppo di elaborazione della LG di una rappresentante delle
329 associazioni Pazienti e della referente AME per i rapporti con tali Associazioni.

330

331 **Destinatari della linea guida**

332 La presente LG è destinata a medici e operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica dei pazienti con nodulo
333 tiroideo benigno, in particolare specialisti in endocrinologia del territorio e di centri di 2° livello, MMG,
334 endocrino-chirurghi, radiologi interventisti.

335 La LG è, inoltre, un riferimento per le Associazione dei Pazienti, per raggiungere una corretta informazione
336 sullo stato dell'arte nella gestione della patologia nodulare tiroidea.

337 **Setting e contesto assistenziale**

338 Gli interventi terapeutici oggetto della LG si attuano a livello ospedaliero, sia in regime di ricovero ordinario
339 sia di *Day-Hospital*.

340 **LISTA SINTETICA DELLE RACCOMANDAZIONI**

Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
---------------------	-----------------	-----------------------------

341

Raccomandazione 1		
Molto bassa	È suggerito l'intervento di emitiroidectomia con istmectomia rispetto alla tiroidectomia totale/ <i>subtotal/near total</i> nei pazienti con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali, in assenza di evidenza di patologia clinicamente significativa a carico del lobo tiroideo controlaterale.	Debole a favore dell'intervento

342

343

Raccomandazione 2		
Molto bassa	È suggerito di considerare la tiroidectomia totale nel paziente con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali in presenza di evidenza di patologia clinicamente significativa a carico del lobo tiroideo controlaterale.	Debole a favore del confronto

344

345

Raccomandazione 3		
Molto bassa	È suggerito di considerare la termo-ablazione come un'opzione terapeutica alternativa alla chirurgia nel paziente con nodulo tiroideo solido benigno, singolo o dominante, causa di sintomi locali.	Debole né a favore né contro

346

347

348 A complemento delle raccomandazioni, è stata formulata e condivisa una serie di indicazioni per la buona
 349 pratica clinica (vedi [capitolo 6](#)).

350 1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

351

352 1.1. Definizione di nodulo tiroideo

353 Con il termine “**nodulo tiroideo**” si intende una lesione all’interno della tiroide che è ben distinta dal
354 parenchima ghiandolare circostante ed è rilevabile con l’ecografia o altra metodica di diagnostica per
355 immagini. La diagnosi è quindi basata sul reperto strumentale e non sulla semplice definizione clinica di
356 formazione palpabile in regione cervicale anteriore dovuta all’ingrossamento localizzato di una porzione della
357 ghiandola tiroidea (come può accadere in casi di tiroidite cronica o di gozzo semplice).

358 Il nodulo tiroideo può presentarsi come lesione isolata o, più frequentemente, nel contesto di una tiroide pluri-
359 nodulare o di un gozzo. Con il termine “gozzo” si intende un aumento di dimensioni della ghiandola tiroidea
360 che può essere “diffuso”, se l’ingrandimento è omogeneo e coinvolge l’intera ghiandola, o “nodulare”, se
361 l’aumento dimensionale è disomogeneo e interessa con lesioni nodulari una o più aree della ghiandola.
362 L’eziopatogenesi del gozzo nodulare è correlata a carenza iodica e/o a predisposizione genetica (1-4). Il
363 principale fattore di crescita tiroidea è il TSH e — considerando che le cellule follicolari tiroidee sono
364 eterogenee e rispondono al TSH in maniera diversa e che lo stimolo del TSH non è continuo ma alterna periodi
365 di maggiore o minore attività in base alle richieste ormonali — le cellule follicolari dotate di maggiore capacità
366 replicativa acquisiscono un vantaggio proliferativo, portando alla formazione di noduli nel contesto del gozzo
367 (5). Inoltre, la carenza iodica sensibilizza la cellula follicolare alla proliferazione anche se i livelli di TSH sono
368 ancora all’interno del *range* di normalità. Altri fattori di crescita, come l’EGF o l’IGF-1 e 2, potrebbero giocare
369 un ruolo nella patogenesi del gozzo nodulare grazie all’azione permissiva del TSH.

370

371 1.2. Dati epidemiologici

372 I noduli tiroidei sono tra le patologie endocrine più comuni e vengono rilevati, mediante il solo esame obiettivo,
373 in circa il 5-7% della popolazione adulta, con prevalenza più elevata nel sesso femminile (6,7). In seguito alle
374 politiche di medicina preventiva, al migliore accesso alle risorse sanitarie e all’utilizzo diffuso delle modalità
375 di *imaging* — quali l’ecografia, la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e la
376 tomografia a emissione di positroni (PET) — il riscontro incidentale di noduli tiroidei avviene con sempre
377 maggiore frequenza, con prevalenza che raggiunge il 50-60% nei soggetti adulti di sesso femminile (8,9).

378 Nell'ambito dei noduli, la prevalenza delle lesioni neoplastiche varia dal 5 al 15%, in rapporto a sesso, età e
379 storia clinica (8,9). La maggior parte dei noduli tiroidei può essere identificata con elevata accuratezza
380 diagnostica come una lesione benigna mediante l'ago-aspirato eco-guidato con ago sottile (FNA) (8-9). I
381 noduli citologicamente benigni, normo-funzionanti e clinicamente asintomatici non richiedono alcun
382 intervento terapeutico (10). Tuttavia, una quota minoritaria ma non trascurabile dei noduli benigni si accresce
383 progressivamente e può divenire causa di disturbi compressivi locali, variabili in rapporto a dimensioni e
384 localizzazione anatomica della lesione (10).

385 La definizione diagnostica e gli interventi terapeutici posti in atto per la patologia nodulare tiroidea
386 rappresentano un costo sanitario elevato e le conseguenze degli eventuali trattamenti possono influire
387 negativamente sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti. Le evidenze rese disponibili dai *database*
388 nordamericani mostrano come nel corso degli anni si sia registrato un incremento progressivo e costante del
389 ricorso alla chirurgia tiroidea (+39% dal 1996 al 2006) (11), con un significativo aumento della quota di
390 tiroideomie totali eseguite per patologia benigna (dal 17.6% del periodo 1993-1997 al 39.4% del periodo
391 2003-2007), a discapito di interventi più conservativi (12). Dati di provenienza europea vanno nella stessa
392 direzione: i registri francesi documentano che quasi il 60% degli interventi di chirurgia tiroidea viene eseguito
393 per patologia nodulare benigna (13), mentre uno studio tedesco mostra che la tiroideomia per patologia
394 tiroidea benigna è giustificato solo nel 30% dei casi da presenza di sintomi compressivi o quadri di
395 ipertiroidismo (14).

396

397 **1.3. Inquadramento diagnostico**

398 Sulla base della definizione sopra riportata, bisogna prevedere il seguente *iter* diagnostico (8,9,15):

- 399 • **Anamnesi.** Attenzione a: familiarità positiva per interventi sulla tiroide, neoplasie tiroidee, patologie
400 sindromiche eredo-genetiche associate a neoplasie tiroidee e storia personale di terapia radiante esterna o
401 di esposizione a *fall-out* nucleare.
- 402 • **Esame obiettivo.** Esteso alla regione cervicale anteriore e alle regioni latero-cervicali per la valutazione
403 dei linfonodi regionali.
- 404 • **Laboratorio.** Misurazione dei livelli di tireotropina (TSH) sierica e, a seguire, ove indicato, delle frazioni
405 libere degli ormoni tiroidei per escludere alterazioni funzionali. Laddove implementato, l'algoritmo *reflex*
406 (dosaggio routinario del TSH e a cascata degli ormoni tiroidei liberi in caso di un suo valore alterato)

407 consente un consistente risparmio di risorse senza perdita di informazioni clinicamente utili. La
408 determinazione della calcitonina consente di escludere, con buona sensibilità e specificità, la presenza di
409 carcinoma midollare tiroideo. Se i livelli di TSH sono inferiori alla norma, è indicata l'esecuzione della
410 scintigrafia tiroidea con ^{99m}Tc, al fine di escludere un nodulo funzionalmente autonomo (nodulo "caldo")
411 (8,9,15), generalmente di natura benigna e non necessitante di tipizzazione citologica. In caso di TSH
412 sierico elevato o di criteri di sospetto clinico, è indicato il completamento del profilo ormonale e auto-
413 anticorpale tiroideo (8,9,15).

414 • **Ecografia tiroidea e della regione cervicale.** Si raccomanda l'esecuzione dell'esame da parte di un
415 operatore con esperienza nello studio della regione cervicale, mediante apparecchiatura dotata di sonde ad
416 alta frequenza (es. 10-15 MHz) per lo studio delle regioni superficiali. La patologia nodulare deve essere
417 descritta nei suoi caratteri ecografici essenziali (dimensioni, composizione, ecogenicità, calcificazioni,
418 vascolarizzazione e rapporti con la capsula tiroidea) e le deve essere assegnata una classe di rischio di
419 malignità, utilizzando i criteri di rischio TIRADS della letteratura (6-9,16-18).

420 • **Esame citologico mediante ago-aspirato.** La scelta se eseguire o meno un ago-aspirato (FNA) della
421 lesione deve basarsi su un algoritmo che integra sospetto clinico, dimensioni del nodulo e livello di rischio
422 ecografico. Per quest'ultimo si rimanda a quanto dettato dalla *Consensus* inter-societaria italiana per la
423 gestione del nodulo e del carcinoma differenziato tiroideo (15,19). Al fine di ottimizzare la qualità e la
424 precisione del prelievo citologico e di ridurre il rischio di eventi avversi, si suggerisce di eseguire la FNA
425 sotto guida ecografica.

426 Per standardizzare la refertazione e la comunicazione delle diagnosi citologiche, sono state proposte
427 diverse classificazioni i cui schemi raggruppano le diagnosi in categorie omogenee per rischio di malignità.
428 Questa stratificazione permette di proporre una o più azioni cliniche per ciascuna classe diagnostica
429 citologica.

430 I sistemi classificativi più accreditati per la refertazione citologica dell'FNA sono il Bethesda *System for*
431 *Reporting Thyroid Cytopathology* (18), il UK *Royal College of Pathologists Thyroid Fine-needle*
432 *Aspiration Diagnostic Classification* (20). Nella pratica clinica si raccomanda l'impiego dell'*Italian*
433 *Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology* del 2014 (15). Nel referto diagnostico
434 dell'FNA, la valutazione citologica deve essere sempre corredata della classe di refertazione. Il referto
435 citologico di nodulo benigno secondo la *Consensus* italiana (TIR2) ha un rischio di malignità pari o

436 inferiore al 3%.

437

438 **1.4. Gestione e opzioni terapeutiche**

439 **Obiettivo** principale nella gestione della patologia nodulare tiroidea è l'identificazione del sottogruppo di
440 lesioni che corrisponde a un tumore tiroideo clinicamente significativo (5-15%) (6). Costituiscono inoltre
441 obiettivi clinicamente rilevanti l'individuazione e il trattamento dei quadri di patologia nodulare benigna
442 responsabili di sintomi da compressione o di alterazioni della funzionalità tiroidea (8,9,21).

443 Il **trattamento standard** per la patologia nodulare tiroidea clinicamente sintomatica è **la chirurgia**. A Kocher
444 (1841-1917) si deve l'introduzione di una tecnica chirurgica caratterizzata da basso tasso di mortalità per i
445 tempi e la definizione di procedure e principi che risultano ancora attuali.

446 Gli interventi chirurgici sulla tiroide si svolgono di regola in anestesia generale e si avvalgono di un accesso
447 cervicotomico. Solo eccezionalmente si rende necessario un accesso sternotomico a causa dell'immersione
448 mediastinica del gozzo. Le **opzioni chirurgiche possibili** prevedono (22):

- 449 • **enucleo-resezione**: l'asportazione del solo nodulo tiroideo è un intervento abbandonato per l'elevata
450 percentuale di complicanze peri- e post-operatorie, soprattutto emorragiche, e per l'elevata probabilità di
451 recidiva;
- 452 • **emitiroidectomia** (lobo-istmectomia): l'asportazione dell'istmo e di un lobo tiroideo svuota
453 completamente la corrispondente emiloggia tiroidea. L'indicazione più frequente è rappresentata dalla
454 patologia nodulare benigna localizzata a un solo lobo ghiandolare. Tale intervento è ritenuto adeguato
455 anche per i carcinomi differenziati con stadiazione pT1 e pT2 (18).
- 456 • **tiroidectomia totale**: l'asportazione di tutto il parenchima ghiandolare trova indicazione nel gozzo multi-
457 nodulare bilaterale, nel morbo di Basedow e nella patologia maligna in stadi più avanzati. La tiroidectomia
458 *near-total*, o subtotale, lascia un piccolo residuo ghiandolare in prossimità dell'ingresso in laringe del
459 nervo laringeo inferiore. Tale scelta può avvenire per entrambi i lobi tiroidei (tiroidectomia subtotale
460 bilaterale) oppure per un solo lato (tiroidectomia di Dunhill).

461 L'approccio chirurgico può avvenire con tecnica "*open*" oppure con approccio "mini-invasivo" e "video-
462 assistito" (23,24). I passaggi chirurgici in sintesi prevedono:

- 463 • preparazione del campo operatorio;
- 464 • cervicotomia e preparazione del lembo sottocutaneo e del platisma;

- 465 • dissezione ed apertura della linea alba cervicale;
- 466 • isolamento, legatura e sezione del polo vascolare tiroideo superiore;
- 467 • lussazione del lobo;
- 468 • dissezione e scheletrizzazione del nervo ricorrente lungo il suo decorso, sino al suo ingresso in laringe;
- 469 • identificazione e preservazione delle paratiroidi superiore e inferiore;
- 470 • in caso di emitiroidectomia, si completa la dissezione del piano tracheale con la liberazione dell'istmo,
- 471 così concludendo la lobo-istmectomia;
- 472 • nel caso della tiroidectomia totale si ripetono i passaggi nel lato contro-laterale;
- 473 • al termine, controllo dell'emostasi e ricostruzione del piano muscolare pre-tiroideo, del sottocute e della
- 474 breccia chirurgica.

475 Revisioni sistematiche della letteratura hanno mostrato che a maggiori volumi di attività del chirurgo sono
476 associati migliori esiti post-operatori e riduzione delle complicanze (25-27). In linea generale, complicanze
477 maggiori sono riportate fino al 5% dei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale (25-27). Tuttavia, a maggiori
478 volumi di attività è associata una riduzione del rischio di complicanze, dei tempi di ospedalizzazione e dei
479 costi associati alle procedure chirurgiche (25-27). Un *cut-off* di 50 tiroidectomie all'anno per singolo chirurgo
480 e di 100 tiroidectomie all'anno per singolo centro sono stati proposti come valore soglia per identificare volumi
481 elevati di chirurgia tiroidea (28).

482 L'emitiroidectomia previene la necessità di una terapia sostitutiva completa ma si associa in genere alla
483 integrazione della funzione tiroidea residua con l'assunzione di levo-tiroxina (L-T4) (29).

484

485 **Trattamenti alternativi alla chirurgia.** Nell'arco degli ultimi decenni sono divenute disponibili diverse
486 procedure mini-invasive non chirurgiche, tutte condotte sotto guida ecografica, finalizzate alla riduzione
487 dimensionale dei noduli benigni e alla risoluzione/attenuazione della sintomatologia ad essi correlata (30,31).

488 È necessario ricordare che il *follow-up* a lungo termine di questi trattamenti si riferisce a un arco di tempo in
489 genere limitato a 5 anni e che, dopo tale epoca, in una minoranza dei casi (10-15%) può verificarsi una parziale
490 ricrescita del nodulo, tale da rendere necessario un ulteriore intervento terapeutico (30,31).

491 Le tecniche mini-invasive sono rappresentate dall'ablazione chimica con etanolo, anche nota come
492 alcolizzazione percutanea (PEI), e dalla termo-ablazione ottenuta mediante impiego di laser (LTA), radio-
493 frequenza (RFA), micro-onde (MWA) e ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU) (31,32).

494 L'**alcolizzazione**, inizialmente introdotta nel trattamento dei noduli funzionalmente autonomi, si è
495 successivamente affermata come la metodica di prima linea nel trattamento dei noduli benigni prevalentemente
496 o completamente cistici (33,34). La tecnica è semplice, rapida, poco costosa e sicura e si basa sullo
497 svuotamento del contenuto fluido della lesione e sulla successiva introduzione di un adeguato volume di
498 etanolo 95% (pari, in genere, al 50% del liquido drenato). Il trattamento può richiedere una o più sedute con
499 risultati efficaci nella maggior parte dei casi ed apprezzabili già nell'arco di alcuni giorni (33,34).

500 La **termo-ablazione** sfrutta gli effetti della necrosi coagulativa derivante dall'esposizione del tessuto tiroideo
501 ad alte temperature. Nel caso dell'ablazione mediante sorgente **laser** (LTA), viene utilizzata energia luminosa
502 erogata al tessuto sotto forma di fasci polarizzati originati da una o più fibre ottiche, distanziate in genere 10
503 mm l'una dall'altra e introdotte nel tessuto attraverso aghi spinali sottili (21G). Le alterazioni tissutali indotte
504 dal calore liberano bolle gassose che vengono rilevate dalla sonda ecografica come segnali iperecogeni. Le
505 fibre (da 1 a 4, in rapporto alle dimensioni del nodulo) possono essere riposizionate (manovra di "pull-back")
506 nel corso della procedura, al fine di coprire una più ampia porzione del tessuto bersaglio (35-37). Nella termo-
507 ablazione mediante **radio-frequenza** (RFA), il calore viene generato da una corrente elettrica (effetto Joule)
508 che raggiunge il tessuto bersaglio grazie all'impiego di elettrodi corrispondenti ad aghi con calibro 18-19 G. Il
509 calore si diffonde rapidamente intorno alla punta attiva dell'ago, il cui ripetuto riposizionamento assicura il
510 trattamento di un volume progressivamente più ampio del nodulo. Anche in questo caso, le alterazioni del
511 tessuto vengono rilevate dall'esame ecografico, mentre il rapido innalzamento dei valori impedenziometrici
512 segnala la necrosi del tessuto trattato (38-40). Il trattamento con **micro-onde** (MWA) utilizza aghi di calibro
513 maggiore (16 G), che fungono da antenne e in genere richiedono l'incisione della cute. Analogamente a quanto
514 avviene per la RFA, gli aghi vengono introdotti mediante approccio trans-istmico, utile a minimizzare il rischio
515 di esposizione al calore dell'area ricorrentiale, e sono successivamente riposizionati per aumentare il volume
516 di tessuto trattato (41-43). Nel caso degli **ultrasuoni focalizzati ad alta intensità** (HIFU), la termo-ablazione
517 sfrutta la trasformazione dell'energia degli ultrasuoni focalizzati in energia termica. In questa procedura non
518 vi è utilizzo di aghi e l'energia viene erogata in più "shot" mirati a coprire frazioni del tessuto bersaglio
519 selezionate mediante mappatura automatizzata. Questa procedura è incruenta e non richiede specifica
520 manualità interventistica (44-46). Nel loro complesso, queste tecniche offrono opzioni terapeutiche efficaci,
521 attuate in ambito di *day-hospital*, per la riduzione del volume dei noduli e dei sintomi locali, senza necessità
522 di anestesia generale. Il rischio di complicanze maggiori permanenti o di perdita di funzionalità tiroidea è, in

523 centri specialistici, molto basso (30, 47).

524

525 **Altre opzioni terapeutiche**

526 La terapia con **levo-tiroxina** (L-T4) è finalizzata a ridurre i livelli di TSH sierico (fattore di crescita per il
527 tessuto tiroideo) e, di conseguenza, le dimensioni e/o la velocità di crescita del nodulo tiroideo, migliorando,
528 nel corso del tempo, i sintomi compressivi locali. La terapia soppressiva **non è oggi raccomandata** sulla base
529 delle evidenze disponibili. Solo in una minoranza dei casi trattati (circa il 15%) è riportata una riduzione di
530 almeno il 50% del volume del nodulo (48, 49). Tale riduzione viene registrata soprattutto in persone giovani
531 con noduli piccoli colloidei alla citologia e in pazienti provenienti da zone con carenza iodica (50). Tanto
532 maggiore è la carenza iodica e tanto più efficace sembra il trattamento con L-T4 rispetto alla sola
533 supplementazione iodica (51). Va ricordato, inoltre, che i possibili effetti positivi della terapia con L-T4 si
534 riducono con la sua sospensione (52). La soppressione dei livelli di TSH in questo ambito non è consigliata
535 dopo i 50 anni per gli effetti potenzialmente sfavorevoli: aumento del rischio di osteoporosi nelle donne in
536 post-menopausa (53), del rischio di aritmie cardiache, come la fibrillazione atriale, e del rischio di morte per
537 cause cardio-vascolari (54,55). Poiché la prevalenza e le dimensioni dei noduli sono correlati positivamente
538 con l'età, la maggior parte dei portatori di nodulo tiroideo non è pertanto candidabile a terapia con L-T4 (56).

539 **Il trattamento con radioiodio (¹³¹I)**, utilizzato come opzione terapeutica di prima linea nel trattamento dei
540 noduli funzionalmente autonomi causa di ipertiroidismo (noduli "tossici" o "pre-tossici") (8,9), non trova
541 attualmente indicazione nel trattamento della patologia nodulare tiroidea normo-funzionante. I risultati del
542 trattamento con ¹³¹I dopo stimolo con rhTSH sono risultati, infatti, non soddisfacenti (57).

543

544 **Scelta e condivisione della modalità di trattamento**

545 A causa dell'elevata prevalenza della patologia nodulare benigna è necessaria l'ottimizzazione degli algoritmi
546 gestionali sulla base del rapporto rischio- e costo-beneficio e del livello di accessibilità alle diverse procedure.

547 Il paziente deve condividere la scelta terapeutica con il suo medico dopo essere stato correttamente informato
548 sul rapporto rischio/beneficio e sull'impatto di ciascuna opzione sulla QoL (58,59). L'importanza della qualità
549 dell'informazione prima di un intervento di emitiroidectomia è stata confermata da uno studio (60), che ha
550 valutato l'ansia prima dell'intervento e il grado di soddisfazione finale in tre gruppi di pazienti che avevano
551 ricevuto le informazioni preliminari con tre modalità diverse. La corretta informazione permette al paziente di

552 misurarsi con aspetti soggettivi che influiscono sulla sua QoL, quali la paura della dipendenza da un farmaco,
553 della necessità di buona aderenza terapeutica e di potenziali effetti collaterali. Rilevanti sono anche l'ansia da
554 procedura chirurgica con relative complicanze, da perdita di controllo durante l'anestesia generale, da dolore
555 post-operatorio e, infine, da possibile cicatrice deturpante del collo.

556 L'assistenza sanitaria centrata sul paziente, che risponde alle preferenze, ai bisogni e ai valori di ogni paziente,
557 è una componente essenziale dei nuovi modelli di assistenza sanitaria incentrati sulla qualità e sul valore delle
558 cure (60-64). L'uso delle *Patient Reported Outcome Measures* (PROM) - misure di esito riportate dai pazienti
559 durante un percorso assistenziale o una sua fase di intervento/trattamento - permette di valutare i parametri
560 soggettivi della QoL. I PROM sono utili a comprendere come la qualità del sistema erogato, al di là degli
561 intenti, si traduca effettivamente in un cambiamento positivo per la salute e la QoL così come percepito dal
562 paziente stesso.

563

564 **Bibliografia**

- 565 1. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid
566 nodules. *Thyroid* 2002, 12: 879-88. <https://doi.org/10.1089/105072502761016502>.
- 567 2. Knudsen N, Heiberg Brix T. Genetic and non-iodine-related factors in the aetiology of nodular goitre. *Best
568 Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014, 28: 495–506. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.02.005>.
- 569 3. Carlé A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best Pract
570 Res Clin Endocrinol Metab* 2014, 28: 465–79. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.01.001>.
- 571 4. Simsir IY, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma.
572 *Med Princ Pract* 2020, 29: 1–295. <https://doi.org/10.1159/000503575>.
- 573 5. Grani G, Bruno R, Lucisano G, Costante G, Meringolo D, Puxeddu E, Torlontano M, Tumino S, Attard
574 M, Lamartina L, Nicolucci A, Cooper DS, Filetti S, Durante C. Temporal changes in thyroid nodule
575 volume: lack of effect on paranodular thyroid tissue volume. *Thyroid* 2017, 27: 1378-84.
576 <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0201>.
- 577 6. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): a user's
578 guide. *Radiology* 2018, 287: 29-36. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017171240>.
- 579 7. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. An ultrasonogram
580 reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol*

- 581 Metab 2009, 94: 1748-51. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>.
- 582 8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines
583 for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid
584 Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016,
585 26: 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
- 586 9. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P;
587 AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. AACE, ACE and AME Medical Guidelines for
588 clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update. *Endocr Pract* 2016,
589 22: 622-39. <https://doi.org/10.4158/EP161208.GL>.
- 590 10. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of
591 thyroid nodules: a review. *JAMA* 2018, 319: 914-24. DOI: [10.1001/jama.2018.0898](https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898).
- 592 11. Ho TWT, Shaheen AA, Dixon E, Harvey A. Utilization of thyroidectomy for benign disease in the United
593 States: a 15-year population-based study. *Am J Surg* 2011, 201: 570-4. DOI:
594 [10.1016/j.amjsurg.2010.12.006](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.12.006).
- 595 12. Sun GH, DeMonner S, Davis MM. Epidemiological and economic trends in inpatient and outpatient
596 thyroidectomy in the United States, 1996-2006. *Thyroid* 2013, 23: 727-33. DOI: [10.1089/thy.2012.0218](https://doi.org/10.1089/thy.2012.0218).
- 597 13. Mathonnet M, Cuerq A, Tresallet C, Thalabard JC, Fery-Lemonnier E, Russ G, et al. What is the care
598 pathway of patients who undergo thyroid surgery in France and its potential pitfalls? A national cohort.
599 *BMJ Open* 2017, 7: e013589. DOI: [10.1136/bmjopen-2016-013589](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013589).
- 600 14. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association
601 guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur*
602 *Thyroid J* 2017, 6: 225-37. <https://doi.org/10.1159/000478927>.
- 603 15. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Orlandi F, Palombini L, Papini E, Zini M,
604 Pontecorvi A, Vitti P. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J*
605 *Endocrinol Invest* 2014, 37: 593–9. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0062-0>.
- 606 16. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS):
607 white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol* 2017, 14: 587–95.
608 <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>.
- 609

- 610 17. Rago T, Cantisani V, Ianni F, Chiovato L, Garberoglio R, Durante C, Frasoldati A, Spiezia S, Farina R,
611 Vallone G, Pontecorvi A, Vitti P. Thyroid ultrasonography reporting: consensus of Italian Thyroid
612 Association (AIT), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Ultrasonography in Medicine
613 and Biology (SIUMB) and Ultrasound Chapter of Italian Society of Medical Radiology (SIRM). *J*
614 *Endocrinol Invest* 2018, 41: 1435-43. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0935-8>.
- 615 18. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017, 27: 1341–
616 6. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>.
- 617 19. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, Boni G, Cannizzaro MA, De Palma M, Durante C, Elisei R, Fadda G,
618 Frasoldati A, Fugazzola L, Guglielmi R, Lombardi CP, Miccoli P, Papini E, Pellegriti G, Pezzullo L,
619 Pontecorvi A, Salvatori M, Seregni E, Vitti P. Italian consensus on diagnosis and treatment of
620 differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018, 41: 849–
621 876. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-018-0884-2>.
- 622 20. Lobo C, McQueen A, Beale T, Kocjan G. The UK Royal College of Pathologists thyroid fine-needle
623 aspiration diagnostic classification is a robust tool for the clinical management of abnormal thyroid
624 nodules. *Acta Cytol* 2011, 55: 499–506. <https://doi.org/10.1159/000333234>.
- 625 21. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004, 351: 1764-71. [DOI: 10.1056/NEJMcp031436](https://doi.org/10.1056/NEJMcp031436).
- 626 [10.1056/NEJMcp031436](https://doi.org/10.1056/NEJMcp031436).
- 627 22. Wheeler MH. The technique of thyroidectomy. *J R Soc Med* 1998, 91 (suppl 33): 12-16. [DOI: 10.1177/014107689809133s04](https://doi.org/10.1177/014107689809133s04).
- 628 [10.1177/014107689809133s04](https://doi.org/10.1177/014107689809133s04).
- 629 23. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Rubino F, Boscherini M, Perilli W. Minimally invasive, totally
630 gasless video-assisted thyroid lobectomy. *Am J Surg* 1999, 177: 342-343. [DOI: 10.1016/s0002-](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)00054-9)
631 [9610\(99\)00054-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)00054-9).
- 632 24. Miccoli P, Berti P, Bendinelli C, Conte M, Fasolini F, Martino E. Minimally invasive video-assisted
633 surgery of the thyroid: a preliminary report. *Langenbecks Arch Surg* 2000, 385: 261-264. [DOI: 10.1007/s004230000141](https://doi.org/10.1007/s004230000141)
634 [10.1007/s004230000141](https://doi.org/10.1007/s004230000141)
- 635 25. Liang TJ, Liu S-I, Mong T-K, Shi H-Y. Associations of volume and thyroidectomy outcomes: a nationwide
636 study with systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016, 155: 65–75. [DOI: 10.1177/0194599816634627](https://doi.org/10.1177/0194599816634627)
637 [10.1177/0194599816634627](https://doi.org/10.1177/0194599816634627).
- 638

- 639 26. Al-Qurayshi Z, Robins R, Hauch A, Randolph GW, Kandil E. Association of surgeon volume with
640 outcomes and cost savings following thyroidectomy. A national forecast. *JAMA Otolaryngol Head Neck*
641 *Surg* 2016, 142: 32-9. [DOI: 10.1001/jamaoto.2015.2503](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.2503).
- 642 27. Aspinall S, Oweis D, Chadwick D. Effect of surgeons' annual operative volume on the risk of permanent
643 hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve palsy and haematoma following thyroidectomy: analysis
644 of United Kingdom registry of endocrine and thyroid surgery (UKRETS). *Langenbeck's Arch Surg* 2019,
645 404: 421-30. [DOI: 10.1007/s00423-019-01798-7](https://doi.org/10.1007/s00423-019-01798-7).
- 646 28. Lorenz K, Raffaeli M, Barczynski M, Lorente-Poch L, Sancho J. Volume, outcomes, and quality standards
647 in thyroid surgery: an evidence-based analysis — European Society of Endocrine Surgeons (ESES)
648 positional statement. *Langenbeck's Surg* 2020, 405: 401–25. [DOI: 10.1007/s00423-020-01907-x](https://doi.org/10.1007/s00423-020-01907-x).
- 649 29. Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, Yao L, Tufano RP. Hemithyroidectomy: a meta-analysis of
650 postoperative need for hormone replacement and complications. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2013,
651 75: 6-17. [DOI: 10.1159/000345498](https://doi.org/10.1159/000345498).
- 652 30. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association clinical practice
653 guideline for the use of image-guided ablation in benign thyroid nodules. *Eur Thyroid J* 2020, 9: 172–185.
654 [DOI: 10.1159/000508484](https://doi.org/10.1159/000508484).
- 655 31. Gharib H, Hegedüs L, Pacella CM, Baek JH, Papini E. Clinical review: Nonsurgical, image-guided,
656 minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 3949-57. [DOI:
657 10.1210/jc.2013-1806](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1806).
- 658 32. Papini E, Pacella CM, Misischi I, Guglielmi R, Bizzarri G, Døssing H, et al. The advent of ultrasound
659 guided ablation techniques in nodular thyroid disease: towards a patient-tailored approach. *Best Pract Res*
660 *Clin Endocrinol Metab* 2014, 28: 601–18. [DOI: 10.1016/j.beem.2014.02.004](https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.02.004).
- 661 33. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid
662 nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. *Thyroid* 1999, 9: 225-33. [DOI:
663 10.1089/thy.1999.9.225](https://doi.org/10.1089/thy.1999.9.225).
- 664 34. Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A, Bizzarri G, Rinaldi R, Graziano FM, et al. Percutaneous ethanol
665 injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. *Thyroid* 2004, 14: 125-31. [DOI:
666 10.1089/105072504322880364](https://doi.org/10.1089/105072504322880364).
- 667

- 668 35. Døssing H, Bennedbaek FN, Hegedüs L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on
669 benign solitary solid cold thyroid nodules - a randomised study. *Eur J Endocrinol* 2005, 152: 341–5. [DOI:
670 10.1530/eje.1.01865](https://doi.org/10.1530/eje.1.01865).
- 671 36. Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Graziano F, Bianchini A, Brufani C, et al. Treatment of benign cold
672 thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or
673 follow-up. *Thyroid* 2007, 17: 229–35. [DOI: 10.1089/thy.2006.0204](https://doi.org/10.1089/thy.2006.0204).
- 674 37. Pacella CM, Mauri G, Achille G, Barbaro D, Bizzarri G, De Feo P, et al. Outcomes and risk factors for
675 complications of laser ablation for thyroid nodules: a multicenter study on 1531 patients. *J Clin Endocrinol
676 Metab* 2015, 100: 3903–10. [DOI: 10.1210/jc.2015-1964](https://doi.org/10.1210/jc.2015-1964).
- 677 38. Park HS, Baek JH, Park AW, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Thyroid radiofrequency ablation: updates on
678 innovative devices and techniques. *Korean J Radiol* 2017, 18: 615-23. [DOI: 10.3348/kjr.2017.18.4.615](https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.4.615).
- 679 39. Deandrea M, Sung JY, Limone P, Mormile A, Garino F, Ragazzoni F, et al. Efficacy and safety of
680 radiofrequency ablation versus observation for nonfunctioning benign thyroid nodules: a randomized
681 controlled international collaborative trial. *Thyroid*. 2015, 25: 890–6. [DOI: 10.1089/thy.2015.0133](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0133).
- 682 40. Cesareo R, Pasqualini V, Simeoni C, Sacchi M, Saralli E, Campagna G, et al. Prospective study of
683 effectiveness of ultrasound-guided radiofrequency ablation versus control group in patients affected by
684 benign thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 460–6. [DOI: 10.1210/jc.2014-2186](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2186).
- 685 41. Yue W, Wang S, Wang B, Xu Q, Yu S, Yonglin Z, et al. Ultrasound guided percutaneous microwave
686 ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 222 patients. *Eur J Radiol*. 2013, 82:
687 e11-6. [DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.07.020](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.07.020).
- 688 42. Wu W, Gong X, Zhou Q, Chen X, Chen X, Shi B. US-guided percutaneous microwave ablation for the
689 treatment of benign thyroid nodules. *Endocr J* 2017, 64: 1079-85. [DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0152](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0152).
- 690 43. Liu YJ, Qian LX, Liu D, Zhao JF. Ultrasound-guided microwave ablation in the treatment of benign
691 thyroid nodules in 435 patients. *Exp Biol Med* 2017, 242: 1515-23. [DOI: 10.1177/1535370217727477](https://doi.org/10.1177/1535370217727477).
- 692 44. Korkusuz H, Sennert M, Fehre N, Happel C, Grünwald F. Local thyroid tissue ablation by high-intensity
693 focused ultrasound: effects on thyroid function and first human feasibility study with hot and cold thyroid
694 nodules. *Int J Hyperthermia* 2014, 30: 480–5. [DOI: 10.3109/02656736.2014.962626](https://doi.org/10.3109/02656736.2014.962626).
- 695 45. Kovatcheva RD, Vlahov JD, Stoinov JI, Zaletel K. Benign solid thyroid nodules: US-guided high-intensity
696 focused ultrasound ablation-initial clinical outcomes. *Radiology* 2015, 276: 597-605. [DOI:](https://doi.org/10.1148/radiol.121114)

- 697 [10.1148/radiol.15141492](https://doi.org/10.1148/radiol.15141492).
- 698 46. Lang BH, Wu ALH. High intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules – a
699 systematic review. *J Ther Ultrasound* 2017, 5: 11. [DOI: 10.1186/s40349-017-0091-1](https://doi.org/10.1186/s40349-017-0091-1).
- 700 47. Orloff LA, Noel JE, Stack BC Jr, Russell MD, Angelos P, Baek JH, et al. Radiofrequency Ablation and
701 Related Ultrasound-Guided Ablation Technologies for Treatment of Benign and Malignant Thyroid
702 Disease: An International Multidisciplinary Consensus Statement of the American Head and Neck Society
703 Endocrine Surgery Section with the Asia Pacific Society of Thyroid Surgery, Associazione Medici
704 Endocrinologi, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, European Thyroid Association,
705 Italian Society of Endocrine Surgery Units, Korean Society of Thyroid Radiology, Latin American
706 Thyroid Society, and Thyroid Nodules Therapies Association. *Head Neck* 2022, 44: 633-60.
707 <https://doi.org/10.1002/hed.26960>.
- 708 48. Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with
709 levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987,
710 317: 70-5. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198707093170202>.
- 711 49. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Tinaldi R, Bacci V, et al. Long-term changes in nodular
712 goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid
713 nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 780-3. [DOI: 10.1210/jcem.83.3.4615](https://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4615).
- 714 50. La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L, et al. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted
715 by initial nodule volume and cytological characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 4385-7.
716 <https://doi.org/10.1210/jcem.81.12.8954046>.
- 717 51. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K; LISA Investigators. Reduction of thyroid nodule
718 volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J*
719 *Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 2786-95. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0356>.
- 720 52. Wémeau JL, Caron P, Schvartz C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with
721 levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable
722 changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J*
723 *Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 4928-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020365>.
- 724 53. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-
725 thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994, 130: 350-6.

- 726 <https://doi.org/10.1530/eje.0.1300350>.
- 727 54. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial
728 fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012, 345: e7895. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7895>.
- 729 55. Laulund AS, Nybo M, Brix TH, Abrahamsen B, Jorgensen HL, Hegedüs L. Duration of thyroid
730 dysfunction correlates with all-cause mortality: the OPENTHYRO Register Cohort. *PLoS One* 2014, 9:
731 e110437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110437>.
- 732 56. Fast S, Bonnema SJ, Hegedüs L. The majority of Danish nontoxic goiter patients are ineligible for
733 levothyroxine suppressive therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 69: 653-8. [https://doi.org/10.1111/j.1365-](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03241.x)
734 [2265.2008.03241.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03241.x).
- 735 57. Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedus L. Long term effects of radioiodine on thyroid function, size and
736 patient satisfaction in non-toxic diffuse goiter. *Eur J Endocrinol* 2004, 150: 439-45. [DOI:](https://doi.org/10.1530/eje.0.1500439)
737 [10.1530/eje.0.1500439](https://doi.org/10.1530/eje.0.1500439).
- 738 58. Bartsch DK, Dotzenrath C, Vorländer C, Zielke A, Weber T, Buhr HJ, et al. Current practice of surgery
739 for benign goitre - An analysis of the prospective DGAV StuDoQ|Thyroid Registry. *J Clin Med* 2019, 8:
740 477–86. [DOI: 10.3390/jcm8040477](https://doi.org/10.3390/jcm8040477).
- 741 59. Bunge M, Mühlhauser I, Steckelberg A. What constitutes evidence-based patient information? Overview
742 of discussed criteria. *Patient Educ Couns* 2020, 78: 316-328. [DOI: 10.1016/j.pec.2009.10.029](https://doi.org/10.1016/j.pec.2009.10.029).
- 743 60. Kasper J, Hoffmann F, Heesen C, Köpke S, Geiger F. MAPPIN'SDM – The multifocal approach to sharing
744 in shared decision making. *PLOS One* 2012, 7: e34849. [DOI: 10.1371/journal.pone.0034849](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034849).
- 745 61. Mayilvaganan S, Shivaprasad C. Comparison of the Efficacy of Three Different Methods of Explaining
746 the Surgical Procedure of Hemithyroidectomy. *Indian J Endocrinol Metab* 2018, 22: 520-524. [DOI:](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_609_17)
747 [10.4103/ijem.IJEM_609_17](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_609_17).
- 748 62. American Institute for Research. Principles for making health care measurement patient-centered. 2017.
749 (<https://www.air.org/sites/default/files/Patient-Centered-Measurement-Principles-April-2017.pdf>)
- 750 63. Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. *Br Med J*
751 2001, 323: 1192. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. [PMID: 25057539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25057539/).
- 752 64. Epstein RM, Street RL. The values and value of patient-centered care. *Ann Fam Med* [2011, 9: 100-103](https://doi.org/10.1136/afm.2011.000103).

753 **2. CONFLITTI DI INTERESSE**

754 ***Policy per la gestione del conflitto di interessi (CdI)***

755 La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della LG sulla Gestione del nodulo benigno
756 della tiroide causa di sintomi locali è finalizzata alla determinazione dei casi di CdI per ciascun quesito clinico
757 e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG.

758 Questa valutazione si basa sulla *policy* per la gestione del CdI nello sviluppo delle LG dell'ISS descritta nel
759 manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, utilizzandone il relativo modulo (appendice
760 5 del manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, aprile 2019) per la dichiarazione dei
761 CdI sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove), il
762 quale descrive nel dettaglio gli specifici conflitti di interesse. La valutazione ha, infatti, tenuto conto della
763 tipologia di interesse, della rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG, del periodo,
764 della durata e posizione dell'esperto.

765 Tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle LG sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti
766 gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della LG. In conformità con quanto previsto dal
767 manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica del Sistema Nazionale LG, tutti i membri del
768 *panel* della LG sulla Gestione del nodulo benigno della tiroide causa di sintomi locali hanno compilato e
769 firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi.

770 Le dichiarazioni degli interessi dei membri sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di
771 CdI, potenziale o rilevante, relativamente ai quesiti. A tutti i partecipanti è stata richiesta la dichiarazione dei
772 CdI all'accettazione dell'incarico, alle votazioni delle raccomandazioni e all'approvazione del documento
773 finale. Le condizioni di potenziale CdI dei componenti dei gruppi di lavoro sono state auto-certificate e sono
774 rese pubbliche unitamente agli atti della LG. L'eventuale decisione di "acclarato conflitto d'interesse" è stata
775 presa dalla Segreteria Scientifica.

776 Nel caso di acclarati CdI, il componente del *panel* non ha avuto diritto di voto, almeno per gli aspetti nei quali
777 il CdI avrebbe potuto influenzarne le decisioni.

778 I CdI che sono stati dichiarati nelle diverse fasi del processo sono riportati nella tabella riassuntiva.

779

Panel della LG	
Enrico Papini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Laura Amato	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Anna Crescenzi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Annamaria D'Amore	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maurilio Deandrea	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Anna De Benedictis	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Andrea Frasoldati	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marco Grandi †	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Roberto Garberoglio	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rinaldo Guglielmi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Celestino Pio Lombardi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giovanni Mauri	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rosa Elisa Miceli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Paola Polano	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Soraya Puglisi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Teresa Rago	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Domenico Salvatore	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Vincenzo Triggiani	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Dominique Van Doorne	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Gruppo metodologico	
Michele Basile	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Fabio Cruciani	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Zuzana Mitrova	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Rosella Saulle	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Simona Vecchi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

782

783 **Revisori esterni**

784 Dopo la stesura, la LG è stata valutata da un *team* di revisori esperti, che hanno fornito commenti,
785 successivamente analizzati dai membri del *panel*.

786

Revisori	
Marco Boniardi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Angelo Camaioni	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rossella Elisei	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Edoardo Guastamacchia	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giulio Nati	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Tommaso Novo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Massimo Salvatori	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Stefano Spiezia	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Gianfranco Vallone	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Michele Zini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

787

788

789 **3. FINANZIAMENTI**

790 Le LG dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME) non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in
791 particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto delle raccomandazioni. Il
792 finanziamento è stato sostenuto interamente dall'AME, in quanto primo promotore del progetto. La LG è stata
793 realizzata in piena autonomia ad opera del *panel* insieme agli esperti e *stake-holder*, in merito ai contenuti
794 specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

795 4. IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA

796 La valutazione economica è stata eseguita da un esperto di farmaco-economia, partendo da una *survey* tra i
797 componenti del *panel*, pienamente rappresentativi delle diverse discipline e regioni italiane (vedi *report*
798 economico all'appendice 7).

799 Mentre l'emitiroidectomia è conosciuta da lungo tempo ed è un'azione terapeutica standardizzata, la terapia
800 mini-invasiva con termo-ablazione è di più recente introduzione, meno standardizzata e necessita di un
801 percorso di formazione specifico degli operatori per essere proposta diffusamente sul territorio nazionale.

802 In relazione ai risultati dell'analisi economica, questa LG probabilmente non porterà ad aumento dei costi di
803 gestione della patologia, ma non è stata operata una valutazione sistematica degli aspetti connessi con la sua
804 implementazione.

805 Solo il 25% degli interventi di tiroidectomia sono attualmente dovuti a patologia maligna, come risulta da due
806 vaste casistiche recentemente prodotte dai centri di chirurgia della tiroide in Francia (1) e Germania (2). In
807 Italia negli ultimi 20 anni sono state eseguite in media ogni anno circa 40.000 tiroidectomie (tra totali e
808 parziali), di cui circa 10.000 sono state motivate dalla presenza di patologia maligna (3). I dati mostrati nello
809 studio di Pierannunzio D et al (3) sono stati ottenuti dalla valutazione delle Schede di Dimissione Ospedaliera
810 (SDO). Tale raccolta, come ben espresso nello studio, purtroppo presenta alcune limitazioni:

- 811 • la precisione con cui vengono compilate le SDO;
- 812 • la mancanza in alcuni casi della diagnosi istologica al momento della compilazione;
- 813 • la limitazione delle informazioni cliniche presenti sulla SDO (dove sono riportate la diagnosi principale,
814 le comorbilità significative, se influenzanti la diagnosi principale, e le procedure eseguite). Sono invece
815 assenti le informazioni relative al numero di noduli presenti, alle loro dimensioni e alle caratteristiche
816 ecografiche e scintigrafiche e le informazioni riguardanti i dati di laboratorio;
- 817 • sono compresi nella valutazione gli interventi eseguiti in strutture private accreditate, ma non gli interventi
818 “completamente” privati (indipendentemente dal fatto che il pagamento venga effettuato direttamente dal
819 paziente o tramite una copertura assicurativa).

820 Sulla base dell'esperienza clinica presso i centri specialistici di appartenenza, i componenti del *panel* ritengono
821 che un terzo degli operati per patologia benigna siano affetti da gozzo uni-nodulare o da gozzo multi-nodulare
822 con un nodulo francamente dominante che motiva l'intervento a causa degli effetti compressivi. Pertanto, il
823 numero di pazienti idonei ad essere valutati per un trattamento ablativo percutaneo potrebbe variare da 8.000

824 a 10.000/anno.

825 Il numero di trattamenti eseguibili negli anni immediatamente successivi alla pubblicazione della presente LG
826 sul portale dell'ISS sarà inferiore a quanto potenzialmente stimato, perché i centri in cui l'ablazione è
827 eseguibile non sono al momento adeguatamente rappresentati su tutto il territorio nazionale. È, quindi,
828 stimabile un numero variabile di trattamenti annuali, dai 3000 già al momento erogabili sulla base dell'offerta
829 assistenziale, fino ai circa 9.000 potenzialmente effettuabili sulla base del numero di pazienti con
830 caratteristiche di idoneità.

831 Secondo le stime evincibili dalla presente LG, il risparmio per ciascun singolo trattamento ablativo in
832 sostituzione dell'emitiroidectomia è stimabile in 2651 euro (costo medio dell'emitiroidectomia di 4211 euro a
833 fronte del costo medio di un trattamento ablativo di 1560 euro). Per tale motivo, il risparmio stimato in termini
834 di costi per il SSN oscillerebbe da un minimo di 7.953.000 euro/anno iniziale a 23.859.000 euro/anno a regime,
835 quando l'offerta assistenziale potrà soddisfare completamente la domanda.

836 In realtà il rimborso per l'emitiroidectomia, come per qualsiasi altra prestazione nelle Strutture Ospedaliere
837 Pubbliche o Convenzionate, non è a piè di lista (costi sostenuti nelle specifiche circostanze) ma "controllato"
838 sulla base di una stima fissata dagli Enti Regolatori. Esiste un rimborso massimo erogabile da parte delle
839 Regioni alle Strutture Ospedaliere, regolato dal Decreto del Ministero della Salute del 18 ottobre 2012
840 riguardante "Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di
841 riabilitazione e di lungo-degenza post-acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale", pubblicato sul
842 Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, n. 23 del 28 gennaio 2013. In tale Decreto l'intervento
843 chirurgico di emitiroidectomia (ICD9-CM 06.2, 06.3, 06.51) produce il DRG 290, con un rimborso massimo
844 di 3340 euro per il ricovero ordinario. Si deve notare che le prestazioni interventistiche di ablazione percutanea
845 non sono ancora "codificate" da tale Decreto come prestazione terapeutica erogabile. Nella pratica clinica, la
846 maggior parte delle Strutture Ospedaliere ha codificato la prestazione come "altro intervento chirurgico sulla
847 tiroide" (codice ICD9-CM 06.98), da eseguire in regime di ricovero diurno. Per tale prestazione il Decreto del
848 Ministero della Salute del 2012 prevede un rimborso di 1373 euro (rimborso per DRG 290 erogato in regime
849 di ricovero diurno). Applicando pertanto i costi previsti dal SSN, la differenza tra le due prestazioni è di 1967
850 euro in meno per le procedure ablativo. Pertanto, la stima del risparmio per il SSN prevede una forbice da
851 5.901.000 (3000 pazienti che si stima siano trattabili al momento) a 17.703.000 euro (se tutti i pazienti idonei
852 potessero essere trattati).

853 È opportuno segnalare alcuni limiti nella precisione del calcolo dei costi che dovranno essere verificati nel
854 corso della pratica clinica:

- 855 • alcuni costi possono variare in rapporto alla fluttuazione dei prezzi del materiale d'uso impiegato per la
856 termo-ablazione e per la chirurgia;
- 857 • la percentuale di rischio di recidiva per le procedure ablativie con necessità di ulteriore trattamento riportata
858 in letteratura (e considerata in questa analisi) è di circa il 15%, ma è possibile che nel mondo reale sia più
859 alta, perché non effettuata solo in centri con specifica specializzazione;
- 860 • l'analisi dei costi considera lo stesso *follow-up* in termini temporali per i 3 interventi considerati (le due
861 procedure chirurgiche e quelle termo-ablativie). Questo porta a una sotto-stima dei costi per le procedure
862 ablativie. Un nodulo trattato con procedure ablativie dovrebbe andare incontro a controllo ecografico
863 ripetuto, come suggerito dalle LG cliniche: a 1, 6 e 12 mesi dal trattamento e poi annualmente, in caso di
864 nodulo singolo; anche più frequentemente se è stato trattato un nodulo dominante nell'ambito di un gozzo
865 multi-nodulare. Nel caso di emitiroidectomia, l'ecografia del lobo residuo indenne può essere effettuata
866 cautelativamente a un anno e poi con le stesse modalità impiegate per un soggetto affetto da ipotiroidismo;
- 867 • il costo della terapia con L-T4 e di altre terapie sostitutive richiesto in caso di complicanze croniche della
868 chirurgia e il costo del monitoraggio e dei controlli da esse indotti necessitano di una verifica nel tempo;
- 869 • nell'analisi dei costi degli interventi chirurgici, il costo reale del personale è probabilmente sotto-stimato,
870 perché non è stato considerato il ribaltamento dei tempi non produttivi tra un intervento e l'altro (per
871 esempio, tempi di vestizione e svestizione, informazione sulle modalità di intervento e sulle possibili
872 complicanze, acquisizione del consenso informato, pulizia della sala operatoria, controllo del paziente in
873 fase di risveglio dall'anestesia, ecc).

874 È ipotizzabile che l'adozione delle raccomandazioni della presente LG sarà seguita da una modificazione nella
875 generazione dei LEA nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale. È, infatti, prevedibile una riduzione del
876 numero annuale di interventi chirurgici in regime di ricovero ordinario per patologia nodulare benigna (al
877 momento causa prevalente di tiroidectomia) a favore di trattamenti mini-invasivi eseguiti in regime di ricovero
878 diurno, senza necessità di sala operatoria. Tale modifica dovrebbe inoltre generare una riduzione del tasso di
879 occupazione dei posti-letto chirurgici e una più rapida accessibilità ai reparti chirurgici specialistici per gli
880 interventi oncologici.

881 È, infine, ipotizzabile una riduzione dei costi indiretti legati alla necessità di terapia sostitutiva a lungo termine
882 per l'ipotiroidismo post-chirurgico e per l'insorgenza di possibili complicanze chirurgiche.

883

884 **Bibliografia**

- 885 1. Mathonnet M, Cuerq A, Tresallet C, et al. What is the care pathway of patients who undergo thyroid
886 surgery in France and its potential pitfalls? A national cohort. *BMJ Open* 2017, 7: e013589. [DOI:
887 10.1136/bmjopen-2016-013589](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013589).
- 888 2. Bartsch DK, Dotzenrath C, Vorländer C, et al. Current practice of surgery for benign goitre - An analysis
889 of the prospective DGAV StuDoQ|Thyroid Registry. *J Clin Med* 2019, 8: 477–86. [DOI:
890 10.3390/jcm8040477](https://doi.org/10.3390/jcm8040477).
- 891 3. Pierannunzio D, Fedeli U, Francisci S, et al. Thyroidectomies in Italy: A population-based national
892 analysis from 2001 to 2018. *Thyroid* 2022, 32: 263-72. [DOI: 10.1089/thy.2021.0531](https://doi.org/10.1089/thy.2021.0531).

893

894

895 **5. IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO**

896 **Implementazione**

897 La diffusione ed implementazione della LG trae vantaggio dall'ampia partecipazione di numerose Società
898 Scientifiche e Associazioni di Pazienti. La LG sarà diffusa tramite media, pubblicata sul sito del SNLG-ISS,
899 dell'AME e delle altre società scientifiche partecipanti. Verrà presentata nei principali convegni nazionali ed
900 internazionali. Sarà promossa un'azione di diffusione presso gli Ordini dei Medici, anche mediante corsi di
901 aggiornamento ECM. Saranno istituiti corsi di Alta Formazione Universitaria, aventi oggetto la gestione del
902 nodulo benigno della tiroide causa di sintomi locali.

903 Si avrà cura di predisporre una pubblicazione per la diffusione della LG, per renderla accessibile a un ampio
904 spettro della popolazione interessata. In particolare, saranno prodotti articoli scientifici e divulgativi inerenti le
905 raccomandazioni per la pratica clinica e quelle per la ricerca.

906

907 **Applicabilità**

908 Il *panel* ritiene che i principali fattori facilitanti possano essere la ricerca da parte del paziente di una procedura
909 (emitiroidectomia o trattamento mini-invasivo non chirurgico) percepita come meno invasiva e la valutazione,

910 correttamente informativa, da parte del medico di riferimento delle opzioni terapeutiche più adeguate alle
911 circostanze cliniche in oggetto e alle preferenze del paziente.

912 L'ostacolo maggiore evidenziato nel corso dello sviluppo della LG è stato la necessità di identificare un adeguato
913 numero di centri qualificati, in cui operi personale dedicato e competente, che possa garantire la rapida
914 implementazione delle raccomandazioni. L'istituzione di corsi di Alta Formazione Universitaria e di *stage*
915 pratici presso centri con specifica competenza, unita a una chiara definizione normativa dell'impiego delle
916 diverse opzioni terapeutiche disponibili, consentirà la graduale estensione dell'applicazione della presente LG.

917

918 **Monitoraggio**

919 Verrà condotto un *audit* periodico annuale, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti,
920 per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente LG.

921 Specifici indicatori clinici saranno il numero di interventi chirurgici annui per patologia benigna e il rapporto
922 fra interventi di lobo-istmectomia, trattamenti mini-invasivi non chirurgici e interventi di tiroidectomia totale
923 per nodulo tiroideo singolo o dominante.

924 Il DRG sotto osservazione sarà, a tale scopo, il 290.

925

926

927 **6. LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA**

928 Nel paziente con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali, la scelta dell'opzione terapeutica deve basarsi
929 sul quadro clinico, sulle risorse disponibili e sulle preferenze espresse dal paziente. Nella scelta tra i trattamenti
930 disponibili deve essere tenuto in considerazione l'impatto sulla QoL del paziente, in particolare nei casi dove
931 l'evidenza clinica non è fortemente a favore di una procedura specifica.

932 Pertanto, nell'ambito dello sviluppo della linea guida per il trattamento dei pazienti con diagnosi di nodulo
933 tiroideo benigno sintomatico, il *Panel* ha formulato tre raccomandazioni, relative al seguente quesito clinico:

934 **Nel trattamento dei pazienti con noduli tiroidei benigni sintomatici, qual è l'efficacia**
935 **dell'emitiroidectomia con istmectomia rispetto all'intervento chirurgico di tiroidectomia totale, alla**
936 **terapia ablativa sotto guida ecografica, ad altri interventi non invasivi o a nessun trattamento?**

937 Per ciascuno dei diversi trattamenti identificati in letteratura, il *Panel* ha formulato le seguenti
938 raccomandazioni:

Qualità delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Domanda 1. Nel trattamento dei pazienti con nodulo tiroideo benigno sintomatico, qual è l'efficacia dell'emitiroidectomia con istmectomia rispetto ad un intervento di tiroidectomia totale?		
Molto bassa	È suggerito l'intervento di emitiroidectomia con istmectomia rispetto alla tiroidectomia totale/ <i>subtotal/near total</i> nei pazienti con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali in assenza di evidenza di patologia clinicamente significativa a carico del lobo tiroideo controlaterale.	Debole a favore dell'intervento
Molto bassa	È suggerito di considerare la tiroidectomia totale nel paziente con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali in presenza di evidenza di patologia clinicamente significativa a carico del lobo tiroideo controlaterale.	Debole a favore del confronto

940

Domanda 2. Nel trattamento dei pazienti con nodulo tiroideo benigno sintomatico, qual è l'efficacia dell'emitiroidectomia con istmectomia rispetto ad un intervento di terapia ablativa sotto guida ecografica?		
Molto bassa	È suggerito di considerare la termo-ablazione come un'opzione terapeutica alternativa alla chirurgia nel paziente con nodulo tiroideo solido benigno, singolo o dominante, causa di sintomi locali.	Debole né a favore né contro

941

942 Una descrizione più dettagliata delle singole raccomandazioni è presentata successivamente nel documento,
 943 separatamente per ognuno dei quesiti affrontati.

944

945 **Indicazioni per la buona pratica clinica**

946 Le seguenti indicazioni esprimono le opinioni dei componenti del *panel*, complementari alle raccomandazioni,
 947 per le quali non sono stati trovati studi di confronto diretto fra le diverse opzioni terapeutiche. Tali indicazioni
 948 sul trattamento dei noduli tiroidei sintomatici sono, tuttavia, basate su un'ampia esperienza clinica e hanno

- 949 trovato il consenso unanime dei partecipanti alla stesura della LG. Per tali motivi, esse vengono fornite come
950 elementi di indirizzo per la buona pratica assistenziale.
- 951 1. La scelta dell'opzione terapeutica nei pazienti con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali deve
952 essere preceduta da una sicura definizione dei caratteri citologici e da un'attenta valutazione ecografica
953 del collo.
 - 954 2. Il trattamento TSH-soppressivo con L-T4 non è indicato come opzione terapeutica di *routine* nel paziente
955 con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali per la sua scarsa efficacia e i potenziali effetti
956 collaterali.
 - 957 3. La terapia con radioiodio, con o senza trattamento preliminare con TSH ricombinante, non è indicata come
958 opzione terapeutica nel paziente con nodulo tiroideo benigno non iperfunzionante che sia causa di sintomi
959 locali, per la scarsa efficacia, la lenta riduzione dei sintomi, gli effetti collaterali e la perdita della funzione
960 tiroidea.
 - 961 4. L'alcolizzazione è da considerare come opzione terapeutica preferenziale nel paziente con nodulo
962 tiroideo benigno singolo o dominante a struttura cistica o prevalentemente cistica causa di sintomi locali.
 - 963 5. Le tecniche termo-ablative sotto guida ecografica sono specificamente indicate come opzione terapeutica
964 in regime di ricovero diurno nei pazienti con nodulo tiroideo benigno solido causa di sintomi locali che
965 presentino comorbilità severe, accresciuto rischio di complicanze chirurgiche o che rifiutino la
966 tiroidectomia.
 - 967 6. Tutte le procedure ablative sotto guida ecografica (alcolizzazione percutanea o termo-ablazione con le
968 differenti tecniche disponibili) nei pazienti con noduli tiroidei possono essere svolte con sicurezza in
969 regime di *day-hospital*, ove le circostanze cliniche individuali non impongano il ricovero ospedaliero.

970 7. METODOLOGIA

971 Questa sezione riporta in dettaglio i metodi e il processo seguito per la revisione della letteratura per rispondere
972 al quesito clinico identificato dal *Panel* e per lo sviluppo delle raccomandazioni. I metodi utilizzati seguono il
973 Manuale Metodologico per la produzione di LG di pratica clinica sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità,
974 versione febbraio 2019 (https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf). I
975 contenuti della LG sono stati riportati in accordo alla checklist AGREE (*The Appraisal of Guidelines for*
976 *REsearch & Evaluation*) ([https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-Checklist-2016.pdf)
977 [Checklist-2016.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-Checklist-2016.pdf)).

978

979 **Sviluppo del quesito clinico**

980 In base alle indicazioni del Comitato Tecnico-Scientifico e dei *Developer*, il gruppo ErT ha elaborato una
981 prima versione del quesito clinico relativo al trattamento dei pazienti con noduli tiroidei benigni sintomatici e
982 lo ha inviato al *Panel* per eventuali suggerimenti e modifiche. A seguito di una discussione, via *web*, tra il
983 *Panel*, il CTS e il gruppo ErT, il quesito clinico è stato rielaborato in una versione finale utilizzando l'approccio
984 PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) e sono stati definiti i criteri di inclusione ed esclusione
985 (si veda [Appendice 1](#)).

986

987 **Selezione degli esiti**

988 Nel corso della definizione del quesito clinico è stato chiesto al *Panel* di identificare gli esiti clinici ritenuti
989 rilevanti. Successivamente, è stato richiesto al *Panel* di esprimere un giudizio di importanza degli esiti,
990 considerando una scala da 0 a 9:

- 991 • 0-3 punti: esiti poco rilevanti,
- 992 • 4-6 punti: esiti importanti, ma non critici
- 993 • 7-9 punti: esiti critici.

994 Solo gli esiti definiti critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e
995 nella formulazione delle raccomandazioni.

996 **Ricerca della letteratura**

997 La ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati *Cochrane Database of Systematic*
998 *Reviews* (CDSR), *Cochrane Controlled Register of Trials* (CENTRAL), MEDLINE, Embase, CINAHL e *Web*
999 *of Science*, con ultima ricerca eseguita il 13 ottobre 2020. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche
1000 strategie di ricerca, utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. In [Appendice 2](#) sono riportati i dettagli
1001 di ogni strategia.

1002 Sono state effettuate ricerche separate per l'identificazione di studi che valutavano:

- 1003 1. efficacia e sicurezza dei trattamenti in studio (Revisioni Sistematiche – RS –, studi clinici randomizzati
1004 controllati – RCT – e studi osservazionali con gruppo di controllo);
- 1005 2. accettabilità, fattibilità ed equità e valori (RS di studi osservazionali, studi osservazionali e studi
1006 qualitativi).

1007 Ulteriori studi sono stati ricercati nei riferimenti bibliografici degli studi rilevanti reperiti attraverso le banche
1008 dati elettroniche.

1009

1010 **Revisione sistematica della letteratura**

- 1011 • I *record* ottenuti dalla ricerca bibliografica sono stati selezionati sulla base di titolo e *abstract*. Degli
1012 articoli potenzialmente rilevanti sono stati recuperati il testo in *extenso* e valutata l'eleggibilità in base ai
1013 criteri di inclusione ed esclusione riportati in [Appendice 1](#).
- 1014 • Per ogni articolo ritenuto pertinente sono stati estratti i dati relativi al disegno di studio, alle caratteristiche
1015 della popolazione in studio, alle caratteristiche dei trattamenti, agli esiti studiati e i risultati.
- 1016 • Due autori hanno valutato indipendentemente il rischio di *bias* degli studi inclusi, utilizzando i criteri della
1017 Cochrane (1) per gli studi randomizzati e la *checklist* Newcastle-Ottawa *Scale* (2) per gli studi di coorte.
- 1018 • Dove possibile, i dati sono stati combinati in un'analisi statistica (metanalisi) e presentati come *forest plot*.
1019 Se non disponibili, i risultati sono stati sintetizzati in modo narrativo.

1020

1021 **Valutazione della qualità delle prove**

- 1022 • Per ogni esito ritenuto critico è stata valutata la certezza nella qualità delle prove utilizzando i criteri
1023 GRADE (3,4). I risultati della valutazione sono stati riportati in tabelle di evidenza GRADE rispetto alle
1024 seguenti dimensioni: disegno di studio, rischi di *bias* degli studi inclusi, incoerenza (eterogeneità dei

1025 risultati dei singoli studi), non trasferibilità dei risultati, imprecisione e pubblicazione selettiva degli studi.

1026 • Al termine della valutazione la qualità/certezza delle prove può risultare:

1027 ○ alta: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;

1028 ○ moderata: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;

1029 ○ bassa: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima
1030 dell'effetto;

1031 ○ molto bassa: la stima dell'effetto è molto incerta.

1032

1033 **Sviluppo delle raccomandazioni**

1034 In occasione di diversi incontri via *web*, il gruppo ErT e l'esperto di analisi economiche hanno presentato al

1035 *Panel*:

1036 • la lista e le caratteristiche degli studi identificati, la lista degli studi esclusi, insieme ai motivi di esclusione;

1037 • l'*Evidence to Decision (EtD) framework*, strumenti utili per la formulazione delle raccomandazioni, dove
1038 per ogni confronto sono state riportate delle tabelle di sintesi (*summary of findings, SOF*) con i risultati
1039 delle metanalisi e la valutazione della qualità delle prove e i risultati della ricerca della letteratura per
1040 accettabilità, fattibilità ed equità e valori;

1041 • il *report* sull'analisi economica sui trattamenti considerati nel quesito clinico.

1042 Sulla base delle prove disponibili, della valutazione del rapporto benefici/rischi, della qualità complessiva delle
1043 prove, delle preferenze e valori espressi dal paziente durante le riunioni e dell'uso delle risorse, il *Panel* ha
1044 proposto una bozza delle raccomandazioni, esprimendo un giudizio sulla forza delle raccomandazioni tramite
1045 votazione ([Appendice 8.1](#)), integrate con eventuali giustificazioni a supporto e priorità per la ricerca. Il testo
1046 delle raccomandazioni è stato discusso tra i membri del *Panel* attraverso un metodo informale, fino al
1047 raggiungimento di una versione finale condivisa.

1048 La raccomandazione si distingue in “forte” o “debole” (o condizionata), in cui la direzionalità a favore o contro
1049 l'uso del trattamento viene stabilita sulla base del bilancio tra gli effetti positivi (o benefici) e negativi (o
1050 dannosi) dell'intervento stesso.

1051 La tabella di seguito illustra le implicazioni delle raccomandazioni.

Forza della raccomandazione	Forte	Debole o condizionata
Per i clinici	La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire la raccomandazione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni).	Si devono considerare in modo completo e attento i valori e le preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta. Gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi ma c'è ancora rilevante incertezza.
Per i pazienti	La quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte agisce diversamente.	Una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato, ma una buona percentuale agisce diversamente.
Per i ricercatori	La raccomandazione è supportata da prove affidabili o altri argomenti convincenti; difficilmente ulteriori studi possono cambiare i risultati. In alcune occasioni una raccomandazione forte può essere basata anche su prove con certezza bassa o molto bassa. In questi casi ulteriori studi potrebbero fornire informazioni importanti e modificare la raccomandazione.	La raccomandazione potrebbe essere modificata da studi successivi. Potrebbero essere utili giustificazioni o note per la raccomandazione, per includere considerazioni o commenti aggiuntivi per spiegare la scelta della “condizionalità” della raccomandazione.

1053

1054

1055

1056

In caso di assenza di studi di confronto diretto fra le opzioni terapeutiche o in mancanza di sufficienti prove a supporto, il *Panel* ha formulato delle “Indicazioni per la buona pratica clinica” sulla base dell’esperienza clinica dei membri del *Panel* e di un loro elevato grado di consenso e tenendo in considerazione le preferenze

1057 del paziente, gli esiti attesi dei trattamenti, la accessibilità alle risorse e l'impatto sui LEA.

1058

1059 **Revisione esterna**

1060 Una bozza della LG è stata inviata a un gruppo multi-disciplinare di esperti per un'approfondita revisione. I
1061 revisori esterni hanno fatto pervenire le proprie osservazioni in merito al contenuto e all'interpretazione delle
1062 prove a supporto delle raccomandazioni. La finalità della revisione esterna è stata migliorare la qualità della
1063 LG, implementandone anche la chiarezza espositiva. I revisori hanno espresso giudizi sintetici, correzioni di
1064 parti del documento con critiche e suggerimenti. Dopo ulteriore valutazione da parte del *Panel*, le osservazioni
1065 degli esperti sono state integrate nel testo finale.

1066

1067 **Aggiornamento**

1068 Le raccomandazioni contenute nella presente LG hanno validità per un massimo di tre anni dalla data di
1069 pubblicazione. Al termine dei tre anni, il gruppo di produzione della LG effettuerà una revisione sistematica
1070 della letteratura per verificare la disponibilità di nuove evidenze che possano influenzare la forza e la direzione
1071 delle raccomandazioni. Sarà responsabilità del CTS dell'AME ricontattare le Società Scientifiche che hanno
1072 partecipato all'elaborazione di questa LG e procedere a un aggiornamento totale o parziale della stessa.
1073 Particolare riferimento verrà fatto alle modalità di intervento chirurgico sulla tiroide, al ruolo del trattamento
1074 con metodiche mini-invasive e alle modalità di diagnosi e monitoraggio nel tempo della patologia nodulare
1075 tiroidea.

1076

1077 **Bibliografia**

- 1078 1. Higgins JPT, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*
1079 2011, 343: d54928. [DOI: 10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928).
- 1080 2. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of
1081 Nonrandomised Studies in Meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. Available at
1082 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed 17 feb 2018).
- 1083 3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on
1084 rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008, 336: 924-6. [DOI:
1085 10.1136/bmj.39489.470347.AD](https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD).

1086 4. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and
1087 summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011; 64: 383-94. [DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026).

1088

1089

1090 **8. ANALISI DELLA LETTERATURA**

1091

1092 **QUESITO CLINICO: Nel trattamento dei pazienti con noduli tiroidei benigni sintomatici, qual è**
1093 **l'efficacia dell'emitiroidectomia con istmectomia rispetto all'intervento chirurgico di tiroidectomia**
1094 **totale, alla terapia ablativa, ad altri interventi non invasivi o a nessun trattamento?**

1095

1096 **SINTESI DEGLI STUDI**

1097 La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di due studi randomizzati controllati (RCT)
1098 (1,2) e 12 studi di coorte con gruppo di controllo, prospettici e retrospettivi (3-14) che rispondevano ai criteri
1099 di inclusione riportati in [Appendice 1](#). Gli studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di interventi chirurgici
1100 e non chirurgici per il trattamento di noduli tiroidei benigni. In particolare, gli studi hanno considerato:

- 1101 • emitiroidectomia rispetto a tiroidectomia totale o subtotale o *near-total*;
- 1102 • emitiroidectomia rispetto a terapia ablativa con micro-onde (MWA), con radio-frequenza (RFA), con
1103 ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU).

1104 Non sono stati reperiti studi che confrontavano l'emitiroidectomia rispetto alla terapia TSH-soppressiva o
1105 semi-soppressiva con L-T4, alla supplementazione iodica, agli integratori alimentari, alla terapia radio-
1106 metabolica (¹³¹I) o con nessun intervento.

1107 Il processo di selezione degli studi e i risultati della valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi
1108 sono riportati in [Appendice 3](#) e [4](#).

1109

1110 **Confronto emitiroidectomia rispetto a tiroidectomia totale o subtotale o *near-total***

1111 Il processo di selezione degli studi ha portato all'identificazione di un RCT (1) e otto studi osservazionali (2-
1112 9), che hanno valutato l'intervento di emitiroidectomia rispetto all'intervento di tiroidectomia totale o subtotale
1113 o *near-total* in pazienti con diagnosi di gozzo non tossico uni- o multi-nodulare in 6 studi, di nodulo tiroideo
1114 benigno o gozzo non tossico multi-nodulare in due studi, di gozzo eutiroideo uni- o multi-nodulare in uno

1115 studio.
1116 Tre studi (3,7,9) non hanno specificato se l'intervento di emitiroidectomia è stato o meno associato a
1117 istmectomia. In tre studi (3,6,9) non veniva specificato se i pazienti avevano sintomi compressivi correlati alla
1118 presenza del nodulo o del gozzo multi-nodulare.

1119 Per gli esiti considerati critici e importanti dal *panel*, i dati sono stati analizzati e i risultati sono stati sintetizzati
1120 nei *forest plot*, nelle tabelle di evidenza GRADE (si veda [Appendice 5 e 6](#)) e nella tabella Etd 1.

1121

1122 **Esito “Risoluzione dei sintomi e segni locali”:** non sono stati identificati studi che hanno preso in esame
1123 questo esito.

1124

1125 **Esito “Complicanze peri-procedurali maggiori”:** è stato valutato in due studi (8,10), ma i dati disponibili
1126 non hanno consentito una sintesi quantitativa.

1127 In particolare, lo studio di Mourad (10) su 28 pazienti mette a confronto la lobo-istmectomia con la chirurgia
1128 totale (entrambe con tecnica chirurgica mini-invasiva video-assistita) e riporta tre eventi (10.7%) di
1129 conversione alla chirurgia convenzionale a causa di sanguinamento locale. Contestualmente, in quattro
1130 pazienti, si sono verificate complicanze post-operatorie, incluso un ematoma precoce che ha richiesto emostasi
1131 chirurgica video-assistita, così come raucedine post-operatoria (nel 4% dei casi) e paralisi transitoria delle
1132 corde vocali (nel 4% dei casi). L'autore non riporta in quale dei gruppi a confronto si sono verificati gli eventi.

1133 Lo studio di Simsek-Celik (8) su 332 pazienti riporta due eventi di sanguinamento nei casi in cui la tiroide era
1134 posizionata in sede retro-sternale. L'autore non specifica in quale dei gruppi a confronto sono avvenuti tali
1135 eventi. Vengono, inoltre, riportati tre casi di lesione transitoria o permanente del nervo laringeo superiore, 5
1136 casi di lesione transitoria e 5 casi di lesione permanente del nervo laringeo ricorrente. Anche in questo caso
1137 non viene specificato in quale dei gruppi a confronto si sono verificati gli eventi.

1138

1139 **Altri Esiti.** Un RCT (1) ha valutato l'incidenza di **complicanze peri-procedurali minori** (dolore locale
1140 persistente non controllato da analgesici non oppioidi, sintomi e segni da ipocalcemia acuta, infezione,
1141 deiscenza o ustione della ferita, lesione del dotto linfatico). Lo studio, condotto su 90 partecipanti, riporta che
1142 l'emitiroidectomia, rispetto alla procedura di Dunhill, diminuisce il rischio di ipocalcemia sintomatica
1143 transitoria (RR 0.91, IC95% 0.06-14.18) e il rischio di ipocalcemia biochimica transitoria (RR 0.23, IC95%

1144 0.07-0.76). Nessun evento di infezione, deiscenza o ustione della ferita o lesione del dotto linfatico è stato
1145 osservato nei due gruppi a confronto.

1146 Cinque studi osservazionali con 1390 pazienti (4,5,7,8,10) mostrano che l'emitiroidectomia, rispetto alla
1147 tiroidectomia totale/subtotale/*near total*, diminuisce sensibilmente il rischio di ipocalcemia acuta transitoria
1148 (RR 0.12, IC95% 0.06-0.25). Uno studio (8) riporta inoltre due eventi di infezione nel sito di incisione, ma
1149 non viene specificato il gruppo in studio.

1150 Nessuno studio ha riportato casi di dolore locale persistente.

1151

1152 **Confronto emitiroidectomia con istmectomia rispetto a terapia ablativa**

1153 Un RCT (2) e 4 studi osservazionali (11-14) hanno valutato l'emitiroidectomia rispetto alla terapia ablativa.
1154 In uno studio non è stato specificato se l'intervento di emitiroidectomia è stato o meno associato a istmectomia
1155 (14). Le terapie ablativie mini-invasive considerate negli studi sono state l'ablazione con micro-onde (MWA)
1156 (12), l'ablazione con radio-frequenza (RFA) (14) e l'ablazione focalizzata ad alta intensità (HIFU) (11,13).
1157 Per gli esiti considerati critici e importanti dal *panel*, i dati sono stati analizzati e i risultati sono stati sintetizzati
1158 nei *forest plot*, nelle tabelle di evidenza GRADE (si veda Appendice 5 e [6](#)) e nella tabella EtD 2.

1159

1160 Due studi (2,14) hanno indagato la **qualità della vita**, ma i dati disponibili non hanno consentito una sintesi
1161 quantitativa. Si riportano i risultati in maniera narrativa.

1162 In un RCT (2), la QoL è stata valutata misurando diverse dimensioni dello stato di salute tramite il questionario
1163 *The Short Form Health Survey (SF-36)*. A 6 mesi di *follow-up* è stato osservato un miglioramento nella salute
1164 generale, nella vitalità e nella salute mentale dei pazienti sottoposti a MWA rispetto al gruppo sottoposto a
1165 intervento chirurgico. Nel confronto con la popolazione generale, i pazienti assegnati all'intervento chirurgico
1166 hanno raggiunto punteggi inferiori all'SF-36, mentre nessuna differenza è stata evidenziata tra i pazienti
1167 sottoposti ad ablazione e la popolazione generale, con punteggi perlopiù sovrapponibili. Il gruppo sottoposto
1168 a intervento chirurgico ha ottenuto un punteggio di salute mentale poco più elevato rispetto alla popolazione
1169 generale, ma inferiore al punteggio raggiunto dal gruppo sottoposto ad ablazione.

1170 Nello studio osservazionale condotto da Yue nel 2016 (14), i pazienti trattati con RFA (n = 108) hanno
1171 ottenuto, a 6 mesi di *follow-up*, un miglioramento significativo nei punteggi della scala HRQoL, rispetto ai
1172 trattati con emitiroidectomia (n = 108), in particolare nella salute generale (68.5 vs 66.7, P = 0.029), nella

1173 vitalità (71.3 vs 67.5, P < 0.001) e nella salute mentale (80.9 vs 79.3, P = 0.038).

1174 Non sono stati identificati studi che hanno valutato la risoluzione non definitiva del problema (rischio di re-
1175 intervento).

1176

1177 **Altri esiti.** Uno studio RCT (2) evidenzia che, nei due gruppi a confronto, non sono stati osservati dolore locale
1178 persistente (non controllato da analgesici non oppioidi) o sintomi e segni da ipocalcemia acuta o infezione,
1179 deiscenza o ustione della ferita o lesione del dotto linfatico.

1180 Uno studio osservazionale (12) su 101 pazienti mostra che l'emitiroidectomia rispetto all'ablazione potrebbe
1181 aumentare sensibilmente il rischio di incorrere in ipocalcemia acuta nel post-intervento (RR 13.61, IC95%
1182 0.80-232.14).

1183 Tre studi (11,12,13), con un totale di 401 pazienti, mostrano che l'emitiroidectomia rispetto all'ablazione
1184 potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di ustione o infezione della ferita (RR 4.54, IC95% 0.22-92.2).

1185

1186 **Bibliografia**

- 1187 1. Sancho JJ, Prieto R, Dueñas JP, Ribera C, Ripollés J, Larrad A, Sitges-Serra A. A randomized trial of
1188 hemithyroidectomy versus Dunhill for the surgical management of asymmetrical multinodular goiter. *Ann*
1189 *Surg* 2012, 256: 846-52. [DOI: 10.1097/SLA.0b013e318272df62](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318272df62).
- 1190 2. Zhi X, Zhao N, Liu Y, Liu JB, Teng C, Qian L. Microwave ablation compared to thyroidectomy to treat
1191 benign thyroid nodules. *Int J Hyperthermia* 2018, 34: 644-652. [DOI: 10.1080/02656736.2018.1456677](https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1456677).
- 1192 3. Vaiman M, Nagibin A, Olevson J. Complications in primary and completed thyroidectomy. *Surgery Today*
1193 2010, 40: 114-8. [DOI: 10.1007/s00595-008-4027-9](https://doi.org/10.1007/s00595-008-4027-9).
- 1194 4. Scerrino G, Salamone G, Farulla MA, Romano G, Salamone S, Pompei G, Buscemi G. Non-toxic
1195 multinodular goitre: which surgery? *Ann Ital Chir* 2001, LXXII: 6.
- 1196 5. Bauer PS, Murray S, Clark N, Pontes DS, Sippel RS, Chen H. Unilateral thyroidectomy for the treatment
1197 of benign multinodular goiter. *J Surgical Res* 2013, 184: 514-8. [DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.045](https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.04.045).
- 1198 6. Cossu ML, Palermo M, Coppola M, Fais E, Ruggiu M, Noya G. Total thyroidectomy in surgical treatment
1199 of euthyroid goiter. *Minerva Chir* 1999, 54: 859-62.
- 1200 7. Tabriz N, Uslar VN, Tabriz I, Weyhe D. Quality of life is not affected by thyroid surgery in nontoxic
1201 benign goitre in long-term surveillance-A prospective observational study. *Endocrinol Diabetes Metab*

- 1202 2020, 3: e00115. [DOI: 10.1002/edm2.115](https://doi.org/10.1002/edm2.115).
- 1203 8. Simsek Celik A, Erdem H, Guzey D, Celebi F, Celik A, Birol S, Kaplan R. The factors related with
1204 postoperative complications in benign nodular thyroid surgery. *Indian J Surg* 2011, 73: 32-6. [DOI:](https://doi.org/10.1007/s12262-010-0172-7)
1205 [10.1007/s12262-010-0172-7](https://doi.org/10.1007/s12262-010-0172-7).
- 1206 9. Vaiman M, Nagibin A, Hagag P, et al. Hypothyroidism following partial thyroidectomy. *Otolaryngol Head*
1207 *Neck Surg* Jan 2008, 138: 98-100. [DOI: 10.1016/j.otohns.2007.09.015](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.09.015).
- 1208 10. Mourad M, Saab N, Malaise J, et al. Minimally invasive video-assisted approach for partial and total
1209 thyroidectomy: initial experience. *Surg Endosc* 2001, 15: 1108-11. [DOI: 10.1007/s004640090018](https://doi.org/10.1007/s004640090018).
- 1210 11. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM. Single-session high intensity focussed ablation (HIFU) versus open
1211 cervical hemithyroidectomy for benign thyroid nodule: analysis on early efficacy, safety and voice quality.
1212 *Int J Hyperthermia* 2017, 33: 868-74. [DOI: 10.1080/02656736.2017.1305127](https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1305127).
- 1213 12. Dong P, Wu XL, Sui GQ, Luo Q, Du JR, Wang H, Teng DK. The efficacy and safety of microwave
1214 ablation versus lobectomy for the treatment of benign thyroid nodules greater than 4 cm. *Endocrine* 2021,
1215 71: 113-121. [DOI: 10.1007/s12020-020-02338-w](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02338-w)
- 1216 13. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM, Woo YC, Chiu KWH. A propensity-matched analysis of clinical
1217 outcomes between open thyroid lobectomy and high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of
1218 benign thyroid nodules. *Surgery* 2019, 165: 85-91. [DOI: 10.1016/j.surg.2018.05.080](https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.080).
- 1219 14. Yue WW, Wang SR, Li XL, Xu HX, Lu F, Sun LP, Guo LH, He YP, Wang D, Yin ZQ. Quality of life and
1220 cost-effectiveness of radiofrequency ablation versus open surgery for benign thyroid nodules: a
1221 retrospective cohort study. *Sci Rep* 2016, 6: 37838. [DOI: 10.1038/srep37838](https://doi.org/10.1038/srep37838)

1222 **Evidence to Decision Framework 1. Trattamento della patologia tiroidea nodulare benigna**

1223

L'Emitiroidectomia con istmectomia rispetto alla Tiroidectomia può essere utilizzata per la gestione del nodulo tiroideo benigno o gozzo plurinodulare, non iperfunzionante?	
POPOLAZIONE:	Pazienti adulti con nodulo tiroideo benigno o gozzo pluri-nodulare, non iperfunzionante, causa di sintomi locali
INTERVENTO:	Emitiroidectomia con istmectomia
CONFRONTO:	Tiroidectomia totale o subtotale o <i>near-total</i>
ESITI PRINCIPALI:	Risoluzione dei sintomi e segni locali; risoluzione definitiva del problema (rischio di re-intervento); complicanze peri-procedurali maggiori; complicanze peri-procedurali minori; eventi avversi; complicanze croniche; qualità della vita
SETTING:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	SSN: Professionisti sanitari coinvolti nella gestione del paziente con nodulo tiroideo benigno non tossico sintomatico

1224

1225 **VALUTAZIONE**

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Si veda introduzione e rationale	

1226

1227

1228

Effetti desiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non lo so	SoF. Emitiroidectomia con istmectomia rispetto a tiroidectomia totale/subtotale/near total						
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	
		Rischio con tiroidectomia totale o subtotale o near-total	Rischio con emitiroidectomia con istmectomia				
	Risoluzione non definitiva del problema (rischio di re-intervento per recidiva di malattia), valutato come numero di pazienti con noduli al termine del <i>follow-up</i> . Confronto: EMI vs TST Follow-up medio: 5 anni	209 per 1.000	873 per 1.000 (483 a 1.000)	RR 4.17 (2.31-7.53)	90 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,c}	
	Risoluzione non definitiva del problema (Rischio di re-intervento per recidiva di malattia) valutato con ecografia tiroidea (+ TSH, FT4, TT3, tomografia computerizzata e radioisotopi in casi sospetti) Confronto: EMI+IST vs TT/TST/TNT Follow-up: intervallo 3 anni a 10 anni	76 per 1.000	358 per 1.000 (319 a 401)	RR 4.69 (4.18-5.26)	7934 (3 studi osservazionali) ^{2,3,4}	⊕⊕○○ BASSA ^d	

1229

	Risoluzione non definitiva del problema (rischio di re-intervento per trasformazione del residuo tiroideo in tumore maligno), valutato con ecografia, TSH, FT4 e TT3. Tomografia computerizzata e valutazione con radioisotopi in casi sospetti Confronto: EMI vs TST/TNT Follow-up medio: 7.9 anni	11 per 1.000	12 per 1.000 (6 a 24)	RR 1.11 (0.57-2.14)	3470 (1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,e,f}	
	Complicanze peri-procedurali maggiori (sanguinamento locale con re-intervento). Confronto: EMI+IST vs TST. Follow-up: post-intervento giorni	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	90 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	
	Complicanze peri-procedurali maggiori (sanguinamento locale con re-intervento). Confronto: EMI+IST vs TST. Follow-up: avvenuto 7 ore successive all'intervento	16 per 1.000	11 per 1.000 (0 a 269)	RR 0.72 (0.03-17.22)	93 (1 studio osservazionale) ³	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,e,h}	
	Complicanze peri-procedurali maggiori (decesso), Confronto: EMI+IST vs TT/TST	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	283 (2 studi osservazionali) ^{3,5}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{h,i}	
	Complicanze croniche (disfonia permanente, danno funzionale a carico delle strutture nervose cervicali). Confronto: EMI+IST vs TST Follow-up medio: 55 mesi	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	90 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	

	Complicanze croniche (disfonia permanente/danno funzionale a carico delle strutture nervose) valutato con laringoscopia indiretta (Vaiman 2010). Confronto: EMI+IST/E vs TT/TST/TNT	15 per 1.000	9 per 1.000 (5 a 17)	RR 0.59 (0.31-1.11)	8048 (4 studi osservazionali) ^{2,4,5,6}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^j	
	Complicanze croniche (ipotiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva) valutato con: TSH, FT3, FT4 (+ valutazione ecografica). Confronto: EMI+IST vs TST (procedura di Dunhill) Follow-up medio: 55 mesi	953 per 1.000	296 per 1.000 (191 a 467)	RR 0.31 (0.20-0.49)	90 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA _{a,b}	
	Complicanze croniche (ipotiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva) valutato con TSH, FT3, FT4 (+ valutazione ecografica) Confronto: EMI+IST vs TT/TST/TNT. Follow-up medio: 3.5 anni	917 per 1.000	174 per 1.000 (147 a 211)	RR 0.19 (0.16-0.23)	754 (2 studi osservazionali) ^{3,4}	⊕⊕⊕○ MODERATA _d	
	Complicanze croniche (ipoparatiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva) valutato con: livelli sierici di paratormone, Ca e P Confronto: EMI+IST vs TST Follow-up medio: 55 mesi	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	90 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	

	<p>Complicanze croniche (ipoparatiroidismo permanente necessità di terapia sostitutiva) valutato con calcio sierico (in n.1 studio; nr). Confronto: EMI+IST/E vs TT/TST/TNT Follow-up: intervallo 1 anno a 7.9 anni</p>	30 per 1.000	13 per 1.000 (8 a 22)	RR 0.45 (0.27-0.74)	8380 (5 studi osservazionali) ^{2,4,5,6,7}	⊕⊕○○ BASSA ^j	
	<p>Mortalità totale-non specifica a 30 gg. Confronto: EMI+IST vs TT/TST</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	194 (1 studio osservazionale) ³	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,e,g}	
	<p>Qualità della vita vari domini (N. persone con miglioramento del punteggio dal pre al post-intervento) valutato con: EuroQoL-5D (EQ-5D). Confronto: EMI vs TT Follow-up medio: 1 anno</p>	300 per 1.000	207 per 1.000 (117 a 369)	RR 0.69 (0.39-1.23)	153 (1 studio osservazionale) ⁶	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,h,k}	
	<p>Qualità della vita vari domini, valutato come numero di persone con peggioramento dal pre al post-intervento, valutato con: EuroQoL-5D. Confronto: EMI vs TT Follow-up medio: 1 anno</p>	144 per 1.000	143 per 1.000 (65 a 313)	RR 0.99 (0.45-2.17)	153 (1 studio osservazionale) ⁶	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,h,k}	

Spiegazioni

- a. Abbassato di un livello per *trial* a rischio non chiaro per "performance bias", "detection bias", "reporting bias" e per "other bias"; a rischio elevato per "attrition bias"
- b. Non applicabile per la presenza di un solo studio nell'esito considerato
- c. Abbassato di un livello perché il campione studiato ha una bassa numerosità campionaria (campione di ~50-100) e l'OIS non è raggiunto
- d. Punteggio medio (*Checkist Newcastle*): 6.5
- e. Punteggio (*Checklist Newcastle*): 6
- f. Abbassato di un livello perché c'è un ampio intervallo di confidenza, che comprende sia apprezzabili benefici che danni, e l'OIS non è raggiunto
- g. Abbassato di due livelli per bassa numerosità campionaria (campione ~100) e perché l'OIS non è raggiunto
- h. Abbassato di due livelli per l'ampio intervallo di confidenza, che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni, e perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione ~50-250) e l'OIS non è raggiunto
- i. Punteggio medio (*Checkist Newcastle*): 5
- j. Punteggio medio (*Checkist Newcastle*): 5.5
- k. Punteggio (*Checkist Newcastle*): 5

Bibliografia

1. Sancho JJ, Prieto R, Dueñas JP, Ribera C, Ripollés J, Larrad A, Sitges-Serra A. A randomized trial of hemithyroidectomy versus Dunhill for the surgical management of asymmetrical multinodular goiter. *Ann Surg* 2012, 256: 846-52. DOI: [10.1097/SLA.0b013e318272df62](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318272df62).
2. Vaiman M, Nagibin A, Olevson J. Complications in primary and completed thyroidectomy. *Surgery Today* 2010, 40: 114-8. DOI: [10.1007/s00595-008-4027-9](https://doi.org/10.1007/s00595-008-4027-9).
3. Scerrino G, Salamone G, Farulla MA, Romano G, Salamone S, Pompei G, Buscemi G. Non-toxic multinodular goitre: which surgery? *Ann Ital Chir* 2001, LXXII: 6.
4. Bauer PS, Murray S, Clark N, Pontes DS, Sippel RS, Chen H. Unilateral thyroidectomy for the treatment of benign multinodular goiter. *J Surgical Res* 2013, 184: 514-8. DOI: [10.1016/j.jss.2013.04.045](https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.04.045).
5. Cossu ML, Palermo M, Coppola M, Fais E, Ruggiu M, Noya G. Total thyroidectomy in surgical treatment of euthyroid goiter. *Minerva Chir* 1999, 54: 859-62.
6. Tabriz N, Uslar VN, Tabriz I, Weyhe D. Quality of life is not affected by thyroid surgery in nontoxic benign goitre in long-term surveillance-A prospective observational study. *Endocrinol Diabetes Metab* 2020, 3: e00115. DOI: [10.1002/edm2.115](https://doi.org/10.1002/edm2.115).
7. Simsek Celik A, Erdem H, Guzey D, Celebi F, Celik A, Birol S, Kaplan R. The factors related with postoperative complications in benign nodular thyroid surgery. *Indian J Surg* 2011, 73: 32-6. DOI: [10.1007/s12262-010-0172-7](https://doi.org/10.1007/s12262-010-0172-7).

Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	SoF. Emitiroidectomia con istmectomia rispetto alla Tiroidectomia totale/subtotale/near-total					
		Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Esiti	Rischio con tiroidectomia totale o subtotale o near-total	Rischio con emitiroidectomia con istmectomia			
Risoluzione non definitiva del problema (Rischio di re-intervento per recidiva di malattia), valutato come numero di pazienti con noduli al termine del <i>follow-up</i> . Follow-up medio: 5 anni	209 per 1.000	873 per 1.000 (483 a 1.000)	RR 4.17 (2.31-7.53)	90 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,c}	
Risoluzione non definitiva del problema (Rischio di re-intervento per recidiva di malattia), valutato con ecografia tiroidea (+ TSH, FT4, TT3, tomografia computerizzata e radioisotopi in casi sospetti) Confronto: EMI+IST vs TT/TST/TNT Follow-up: intervallo 3-10 anni	76 per 1.000	358 per 1.000 (319 a 401)	RR 4.69 (4.18-5.26)	7933 (3 studi osservazionali) _{2,3,4}	⊕⊕○○ BASSA ^d	

<p>Risoluzione non definitiva del problema (rischio di re-intervento per trasformazione del residuo tiroideo in tumore maligno), valutato con ecografia, TSH, FT4 e TT3. Tomografia computerizzata e valutazione con radioisotopi in casi sospetti Confronto: EMI vs TST/TNT Follow-up medio: 7.9 anni</p>	11 per 1.000	12 per 1.000 (6 a 24)	RR 1.11 (0.57-2.14)	3470 (1 studio osservazionale) 2	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,e,f}
<p>Complicanze peri-procedurali maggiori (sanguinamento locale con re-intervento). Confronto: EMI+IST vs TST (procedura di Dunhill) Follow-up post-intervento: giorni</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	90 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,g}
<p>Complicanze peri-procedurali maggiori (sanguinamento locale con re-intervento). Confronto: EMI+IST vs TST Follow-up: nelle 7 ore successive all'intervento</p>	16 per 1.000	11 per 1.000 (0 a 269)	RR 0.72 (0.03-17.22)	93 (1 studio osservazionale) 3	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,e,h}
<p>Complicanze peri-procedurali maggiori (decesso) Confronto: EMI+IST vs TT/TST</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	283 (2 studi osservazionali) 3,5	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{h,i}
<p>Complicanze croniche (disfonia permanente, danno funzionale a carico delle strutture nervose cervicali). Confronto: EMI+IST vs TST (procedura di Dunhill) Follow-up medio: 55 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	90 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,g}

<p>Complicanze croniche (disfonia permanente/danno funzionale a carico delle strutture nervose), valutato con laringoscopia indiretta (Vaiman 2010) Confronto: EMI+IST/E vs TT/TST/TNT</p>	15 per 1.000	9 per 1.000 (5 a 17)	RR 0.59 (0.31-1.11)	8048 (4 studi osservazionali) 2,4,5,6	⊕○○○ MOLTO BASSA ^j
<p>Complicanze croniche (ipotiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva), valutato con TSH, FT3, FT4 (+ valutazione ecografica) Confronto: EMI+IST vs TST (procedura di Dunhill) Follow-up medio: 55 mesi</p>	953 per 1.000	296 per 1.000 (191 a 467)	RR 0.31 (0.20-0.49)	90 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}
<p>Complicanze croniche (ipotiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva), valutato con TSH, FT3, FT4 (+ valutazione ecografica) Confronto: EMI+IST vs TT/TST/TNT Follow-up medio: 3.5 anni</p>	917 per 1.000	174 per 1.000 (147 a 211)	RR 0.19 (0.16-0.23)	754 (2 studi osservazionali) 3,4	⊕⊕⊕○ MODERATA ^d
<p>Complicanze croniche (ipoparatiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva), valutato con livelli sierici di paratormone, Ca, e P Confronto: EMI+IST vs TST (procedura di Dunhill) Follow-up medio: 55 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	90 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,g}

<p>Complicanze croniche (ipoparatiroidismo permanente necessità di terapia sostitutiva), valutato con calcio sierico (in n.1 studio; nr) Confronto: EMI+IST / E vs TT/TST/TNT Follow-up: intervallo 1-7.9 anni</p>	30 per 1.000	13 per 1.000 (8 a 22)	RR 0.45 (0.27-0.74)	8380 (5 studi osservazionali) 2,4,5,6,7	⊕⊕○○ BASSA ^j
<p>Mortalità complessiva-non specifica a 30 gg Confronto: EMI+IST vs TT/TST</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	194 (1 studio osservazionale) 3	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,e,g}
<p>Qualità della vita con vari domini (N. persone con miglioramento del punteggio dal pre al post-intervento), valutato con: EuroQoL-5D (EQ-5D) Confronto: EMI vs TT Follow-up medio: 1 anno</p>	300 per 1.000	207 per 1.000 (117 a 369)	RR 0.69 (0.39-1.23)	153 (1 studio osservazionale) 6	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,h,k}
<p>Qualità della vita con vari domini, valutato come numero di persone con peggioramento dal pre- al post-intervento, valutato con EuroQoL-5D Confronto: EMI vs TT Follow-up medio: 1 anno</p>	144 per 1.000	143 per 1.000 (65 a 313)	RR 0.99 (0.45-2.17)	153 (1 studio osservazionale) 6	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,h,k}
<p>Spiegazioni</p> <ol style="list-style-type: none"> Abbassato di un livello per <i>trial</i> a rischio non chiaro per "<i>performance bias</i>", "<i>detection bias</i>", "<i>reporting bias</i>" e per "<i>other bias</i>"; a rischio elevato per "<i>attrition bias</i>" Non applicabile per la presenza di un solo studio nell'esito considerato Abbassato di un livello perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione di ~ 50-100) e l'OIS non è raggiunto Punteggio medio (<i>Checklist Newcastle</i>): 6.5 Punteggio (<i>Checklist Newcastle</i>): 6 Abbassato di un livello perché c'è un ampio intervallo di confidenza, che comprende sia apprezzabili benefici che danni 					

- e l'OIS non è raggiunto
- g. Abbassato di due livelli per bassa numerosità (campione ~ 100) e perchè l'OIS non è raggiunto
 - h. Abbassato di due livelli per l'ampio intervallo di confidenza, che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni, e perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione ~ 50-250) e l'OIS non è raggiunto
 - i. Punteggio medio (*Checklist Newcastle*): 5
 - j. Punteggio medio (*Checklist Newcastle*): 5.5
 - k. Punteggio (*Checklist Newcastle*): 5

Bibliografia

1. Sancho JJ, Prieto R, Dueñas JP, Ribera C, Ripollés J, Larrad A, Sitges-Serra A. A randomized trial of hemithyroidectomy versus Dunhill for the surgical management of asymmetrical multinodular goiter. *Ann Surg* 2012, 256: 846-52. DOI: [10.1097/SLA.0b013e318272df62](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318272df62).
2. Vaiman M, Nagibin A, Olevson J. Complications in primary and completed thyroidectomy. *Surgery Today* 2010, 40: 114-8. DOI: [10.1007/s00595-008-4027-9](https://doi.org/10.1007/s00595-008-4027-9).
3. Scerrino G, Salamone G, Farulla MA, Romano G, Salamone S, Pompei G, Buscemi G. Non-toxic multinodular goitre: which surgery? *Ann Ital Chir* 2001, LXXII: 6.
4. Bauer PS, Murray S, Clark N, Pontes DS, Sippel RS, Chen H. Unilateral thyroidectomy for the treatment of benign multinodular goiter. *J Surgical Res* 2013, 184: 514-8. DOI: [10.1016/j.jss.2013.04.045](https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.04.045).
5. Cossu ML, Palermo M, Coppola M, Fais E, Ruggiu M, Noya G. Total thyroidectomy in surgical treatment of euthyroid goiter. *Minerva Chir* 1999, 54: 859-62.
6. Tabriz N, Uslar VN, Tabriz I, Weyhe D. Quality of life is not affected by thyroid surgery in nontoxic benign goitre in long-term surveillance-A prospective observational study. *Endocrinol Diabetes Metab* 2020, 3: e00115. DOI: [10.1002/edm2.115](https://doi.org/10.1002/edm2.115).
7. Simsek Celik A, Erdem H, Guzey D, Celebi F, Celik A, Birol S, Kaplan R. The factors related with postoperative complications in benign nodular thyroid surgery. *Indian J Surg* 2011, 73: 32-6. DOI: [10.1007/s12262-010-0172-7](https://doi.org/10.1007/s12262-010-0172-7).

Qualità delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Il numero di studi che hanno valutato gli esiti considerati nella revisione è molto limitato.</p> <p>Negli RCT, il rischio di distorsione è stato giudicato serio per <i>bias</i> di selezione (mascheramento nell'allocazione dei partecipanti all'intervento), per assenza di cecità rispetto all'intervento sia da parte dei partecipanti che dei valutatori (<i>performance</i> e <i>detection bias</i>), per <i>attrition bias</i> (alto numero di <i>drop-out</i>) e per la pubblicazione selettiva degli esiti.</p> <p>Negli studi osservazionali, il rischio di distorsione, valutato con la scala di Newcastle Ottawa, è stato giudicato serio per la selezione dei pazienti e la mancanza di cecità nella valutazione degli esiti.</p> <p>Sia per gli studi RCT che per gli osservazionali, la qualità delle prove è stata abbassata principalmente per limiti nella conduzione dello studio e per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti sia nei trial che negli studi osservazionali.</p> <p>Per alcuni studi osservazionali la certezza delle prove è aumentata quando l'effetto era ampio ($RR > 2.0$ o < 0.5 in presenza di almeno 2 studi e senza possibili effetti confondenti) o molto ampio ($RR > 5.0$ o < 0.2).</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è "molto bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).</p>	

1233

Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ incertezza importante ○ variabilità ○ probabilmente incertezza importante o variabilità ○ probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ nessuna incertezza importante o variabilità 	<p>Dalla ricerca della letteratura sono stati identificati due studi (11,12) che hanno valutato i valori attribuibili agli esiti dell'intervento chirurgico.</p> <p>Ahmadi 2020 (11) aveva come obiettivo di quantificare l'impatto percepito, in termini di benefici e rischi, del trattamento di lobectomia o di tiroidectomia totale per il trattamento di tumore alla tiroide o di nodulo tiroideo benigno. Per rispondere a questo obiettivo è stata condotta una <i>survey</i>, definita come "<i>discrete choice experiment</i>", che ha coinvolto 150 adulti (età media 58 anni, 82% donne). Il 16% del campione in esame aveva una diagnosi di carcinoma intra-tiroideo differenziato < 4 cm senza evidenza clinica di malattia loco-regionale e linfadenopatia e l'84% una diagnosi di nodulo tiroideo che richiedeva un intervento chirurgico di lobectomia o tiroidectomia totale. Sulla base di una revisione della letteratura scientifica e di una discussione tra esperti clinici</p>	

sono stati individuati i livelli di rischio attribuibili correlati alle complicanze chirurgiche per gli interventi chirurgici di emitiroidectomia o in alternativa di tiroidectomia totale (si veda tabella 1). Ai partecipanti con diagnosi di nodulo tiroideo è stato chiesto di immaginare una situazione in cui fosse stato loro diagnosticato un carcinoma intra-tiroideo (come sopra definito) e di scegliere tra le due opzioni chirurgiche facendo riferimento al differente livello di rischio per i seguenti esiti associati all'estensione del trattamento:

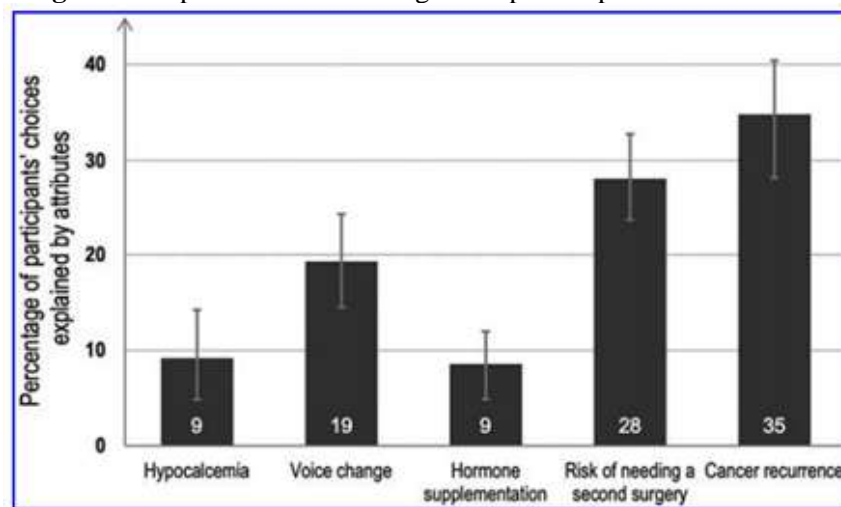
- danni alle strutture nervose con cambiamenti della voce (1%, 9%, 14%),
- ipocalcemia (0%, 3%, 8%),
- rischio di essere sottoposti a un secondo intervento chirurgico di totalizzazione (0%, 40%),
- recidiva del cancro a 5 anni (1%, 3%, 7%)
- necessità di un'integrazione giornaliera di ormoni tiroidei (sì, no).

Tabella 1. Livelli di rischio attribuibili agli interventi

<i>Attribute</i>	<i>Levels</i>
Risk of hypocalcemia	None 3/100 (3%) 8/100 (8%)
Risk of voice change	1/100 (1%) 9/100 (9%) 14/100 (14%)
Need for thyroid hormone supplementation	No thyroid medication Daily hormone pill
Risk of needing a second surgery	None 40/100 (40%)
Risk of 5-year cancer recurrence	1/100 (1%) 3/100 (3%) 7/100 (7%)

Risultati: Il rischio di recidiva di cancro alla tiroide e il rischio di subire un secondo intervento chirurgico di totalizzazione hanno avuto il più forte impatto nella preferenza dei partecipanti per le opzioni di trattamento. Mediamente, i pazienti hanno preferito il più basso rischio di essere sottoposti a un secondo intervento chirurgico per recidiva di cancro (il 35% del campione) o per possibili complicanze chirurgiche (il 28% del campione) e di subire danni alle strutture nervose (il 19% della popolazione in studio). Il rischio di ipocalcemia e la necessità di una terapia sostitutiva ormonale tiroidea hanno avuto il minimo impatto sulla preferenza dei partecipanti per le opzioni di trattamento (9% del campione) (figura 1).

Figura 1. Importanza attribuita agli esiti per le opzioni di trattamento



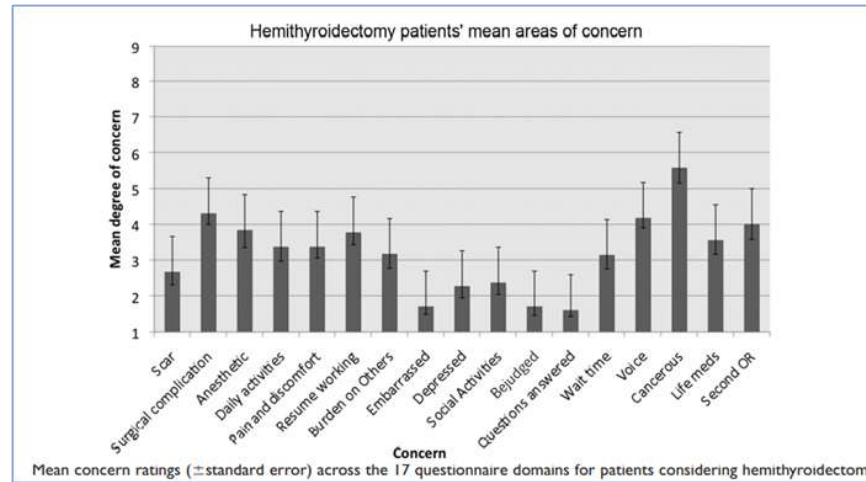
Tenendo conto dei rischi post-operatori complessivi, in media, i pazienti hanno preferito l'intervento di tiroidectomia totale alla lobectomia, principalmente per evitare di sottoporsi a un secondo intervento chirurgico (cioè di completamento, dopo lobectomia iniziale), a meno che il rischio di subire un secondo intervento chirurgico di totalizzazione si mantenesse < 30%. È stata, inoltre, valutata la disponibilità dei pazienti ad accettare un aumento del rischio, > 1%, di recidiva del cancro della tiroide a 5 anni: nel bilancio benefici-danni, i partecipanti erano disposti ad accettare in media un rischio del 4.1% di recidiva se il rischio di essere sottoposto a un secondo intervento chirurgico, dopo quello primario di lobectomia, si riduceva dal 40% al 10%. Infine, i partecipanti avrebbero accettato un rischio dell'1.6% di recidiva del cancro alla tiroide se il rischio di ipocalcemia si riduceva dal 3% allo 0% e un rischio del 2.6% di recidiva del cancro alla tiroide se il rischio di cambiamento nella voce si riduceva dal 9% all'1%.

Brandt 2012 (12) ha condotto uno studio con l'obiettivo di validare uno strumento di valutazione pre-operatoria per migliorare la comunicazione con i pazienti che sarebbero stati sottoposti ad un intervento di emitiroidectomia per diagnosi di nodulo tiroideo. Allo studio hanno partecipato 30 soggetti (età media 54 anni, 80% donne), con diagnosi alla biopsia di lesione follicolare (n = 11), di lesione a cellule di Hürthle (n = 6), di lesione a rischio intermedio (n = 4) e di nodulo benigno (n = 9). Il questionario consisteva di una serie di domande a cui l'intervistato poteva rispondere in una scala da 1 "nessuna preoccupazione" a 9 "forti preoccupazioni".

Risultati: In fase pre-operatoria, la preoccupazione più frequente è stata l'eventuale presenza di cancro e le complicanze chirurgiche ed anestetiche (figura 1). Inoltre, da un'analisi stratificata per genere, è emerso che le

donne erano più preoccupate per l'aspetto estetico, cioè per la visibilità della cicatrice chirurgica ($p = 0.028$), mentre gli uomini erano più preoccupati per le eventuali difficoltà nella ripresa delle attività quotidiane ($p = 0.026$).

Figura 1. Tipo e grado medio di preoccupazione per gli esiti e i rischi associati all'intervento di emitiroidectomia



Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né il trattamento ○ Probabilmente favorisce il trattamento ○ Favorisce il trattamento ○ Varia ○ Non so 	<p>Le prove sull'effetto dell'intervento dell'emitiroidectomia con istmectomia rispetto alla tiroidectomia totale/subtotale/<i>near total</i> sono molto incerte, eccetto che per alcuni esiti considerati, per i quali la certezza delle prove è risultata BASSA per i seguenti esiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • risoluzione NON definitiva del problema (rischio di re-intervento per recidiva di malattia in pazienti con presenza di noduli al termine del <i>follow-up</i>): l'emitiroidectomia rispetto alla TST (procedura di Dunhill) e rispetto alla TT/TST/TNT, potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di un re-intervento per recidiva di malattia (dati derivanti dallo studio RCT e da quelli osservazionali); • ipoparatiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva: l'emitiroidectomia rispetto alla TT/TST/TNT potrebbe ridurre sensibilmente l'ipoparatiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva. <p>La certezza delle prove è risultata MODERATA per il seguente esito:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipotiroidismo permanente che necessita di terapia sostitutiva: l'emitiroidectomia, in confronto alla procedura di Dunhill e in confronto alla TT/TST/TNT, probabilmente riduce sensibilmente il rischio di ipotiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva. 	

Risorse necessarie		
Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	<p>Si veda <i>report</i> di valutazione economica in Appendice 7</p>	

1237

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	Si veda <i>report</i> di valutazione economica in Appendice 7	

1238

Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né il trattamento <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il trattamento <input type="radio"/> Favorisce il trattamento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Si veda <i>report</i> di valutazione economica in Appendice 7	

1239

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>Dalla ricerca sistematica della letteratura effettuata sulle banche dati Cochrane <i>Database of Systematic Reviews</i> (CDSR), Cochrane <i>Controlled Register of Trials</i> (CENTRAL), MEDLINE, Embase, CINAHL e <i>Web of Science</i>, aggiornata al 13 ottobre 2020 e senza limiti per disegno di studio, sono state identificate 5050 citazioni. Dei 2880 <i>record</i> rimanenti dopo l'eliminazione dei duplicati, 123 <i>record</i> sono stati valutati per l'eleggibilità. È stato identificato un solo studio che riportava i dati relativi all'equità relativi alla patologia nodulare benigna sintomatica iperfunzionante trattata con emitiroidectomia (13).</p> <p>Bansal 2018, uno studio prospettico condotto da gennaio 2013 a luglio 2014 a Lucknow, India. L'obiettivo era analizzare se l'intervento di emitiroidectomia eseguito in <i>day-hospital</i>/degenza breve può essere eseguito in modo efficace e se un chirurgo tirocinante può eseguirlo in sicurezza. Lo studio ha confrontato un gruppo di pazienti sottoposti a emitiroidectomia con degenza breve rispetto a un gruppo costituito da pazienti (N = 52), che, pur soddisfacendo i criteri di inclusione, non hanno subito un intervento chirurgico con degenza breve. Gli esiti studiati sono stati i tassi di complicanze, i costi-benefici e la soddisfazione dei pazienti.</p> <p>Risultati. Tra i due interventi è stata osservata una differenza significativa in termini di costi, espressi come INR (<i>International Normalized Ratio</i>): 10409 (\pm 1355) nel gruppo chirurgia con degenza breve vs 14041 (\pm4220) nel gruppo di controllo ($p < 0.001$). I pazienti più giovani con basso livello socio-economico erano più inclini all'intervento chirurgico con degenza breve, mentre non si è osservata nessuna differenza significativa tra i due gruppi in termini di punteggio di dimissione post-anestetica (PADS), tassi di complicanze e soddisfazione dei pazienti. Nell'analisi dei sottogruppi, il tempo di esecuzione dell'intervento era maggiore quando eseguito dal tirocinante, ma non sono stati osservati esiti peggiori. Gli autori concludono che la tiroidectomia con degenza breve rappresenta un'alternativa più economica e può essere eseguita in sicurezza da chirurghi tirocinanti anche in un contesto di risorse limitate.</p>	

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali <i>stakeholders</i> ?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>Dalla ricerca sistematica della letteratura effettuata sulle banche dati <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (CDSR), <i>Cochrane Controlled Register of Trials</i> (CENTRAL), MEDLINE, Embase, CINAHL e <i>Web of Science</i>, aggiornata al 13 ottobre 2020 e senza limiti per disegno di studio, abbiamo recuperato 5050 citazioni. Dei 2880 <i>record</i> rimanenti dopo l'eliminazione dei duplicati, 123 pubblicazioni sono state valutate per l'eleggibilità. Sette studi (14-17,19,20) riportavano dati sull'accettabilità dell'intervento di emitiroidectomia nei pazienti con patologia nodulare benigna iperfunzionante. È stato inoltre considerato uno studio randomizzato controllato già considerato nella revisione di efficacia e sicurezza (18).</p> <p>Accettabilità dei pazienti</p> <p>Dong 2020 (14), studio retrospettivo, che valuta l'efficacia e la sicurezza dell'ablazione a micro-onde (MWA) rispetto alla lobectomia in 101 pazienti con noduli tiroidei benigni > 4 cm. Risultati. A 12 mesi, 32/48 pazienti (66.6%) del gruppo assegnato al trattamento con MWA valutavano i risultati estetici come "eccellenti", 13 come "buoni" e solo 3 pazienti valutavano i risultati come "accettabili". Sei dei 53 pazienti (11%) del gruppo lobectomia assegnavano ai risultati cosmetici il giudizio "eccellente", 25 li ritenevano "buoni", 20 "accettabili" e 2 "scarsi". I risultati erano significativamente diversi tra i due gruppi ($P < 0.001$).</p> <p>Lang 2019 (15), studio retrospettivo che confronta 154 pazienti (77 per gruppo) sottoposti a intervento di termo-ablazione con ultrasuoni ad alta intensità (HIFU) o a lobectomia per noduli tiroidei benigni. Tutti i pazienti hanno completato il questionario <i>Voice Handicap Index</i> (VHI-30) prima dell'intervento, a 3 e 6 mesi dopo il trattamento. VHI-30 è un questionario auto-somministrato per misurare l'impatto di un disturbo della voce sulle funzioni vocali, la capacità fisica vocale e l'emotività. Risultati. A 6 mesi di <i>follow-up</i> il punteggio VHI-30 non era statisticamente diverso tra i due gruppi di trattamento rispetto al basale: gruppo HIFU media 8.6, DS 12.2, vs gruppo chirurgico media 9.4, DS 15.6 ($p = 0.739$).</p> <p>Bansal 2018 (13), studio prospettico condotto in India con l'obiettivo di analizzare se l'intervento di emitiroidectomia eseguito in day-hospital/degenza breve può essere eseguito in modo efficace e se il chirurgo tirocinante può eseguirlo in sicurezza. Il gruppo di intervento (N = 58) includeva pazienti sottoposti a emitiroidectomia con degenza breve, mentre il gruppo di controllo (N = 52) era costituito da pazienti che, pur soddisfacendo i criteri di inclusione, non avevano subito un intervento chirurgico con degenza breve. Gli esiti studiati erano i tassi di complicanze, i costi-benefici e la soddisfazione de pazienti. Risultati. Lo studio non ha evidenziato una differenza significativa in termini di soddisfazione del paziente basata sulla durata dell'ospedalizzazione: l'81% del gruppo degenza breve e l'80.7% nel gruppo di controllo lo riteneva appropriato, mentre il 18.9% del gruppo degenza breve riteneva che il ricovero sarebbe dovuto essere più prolungato rispetto al 19.2% del gruppo di controllo.</p>	

Bernardi 2018 (16), *survey* telefonica che confronta la soddisfazione di 126 pazienti con nodulo tiroideo benigno, trattati con termo-ablazione a radiofrequenza (RFA) o con emitiroidectomia. Il questionario era composto da tre domande relative a: (1) soddisfazione della risoluzione dei sintomi legati ai noduli; (2) soddisfazione dei risultati cosmetici; (3) soddisfazione della procedura. **Risultati.** La maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi rispondeva di essere pienamente soddisfatta della risoluzione dei sintomi. Escludendo i pazienti asintomatici, la percentuale di pazienti pienamente soddisfatti nel gruppo emitiroidectomia diventava significativamente superiore rispetto a quella del gruppo assegnato a RFA (96% vs 81%). La percentuale di pazienti solo parzialmente soddisfatti era significativamente superiore nel gruppo RFA rispetto al gruppo emitiroidectomia (18% vs 4%). Per quanto riguarda i risultati cosmetici, la percentuale di pazienti del gruppo RFA pienamente soddisfatti era significativamente più alta rispetto al gruppo emitiroidectomia (92% vs 69%). Nessuna differenza tra i gruppi in termini di soddisfazione complessiva della procedura sebbene l'intervento di emitiroidectomia fosse associato tendenzialmente a una maggiore percentuale di pazienti pienamente soddisfatti.

Mayilvaganan 2018 (17) valuta l'efficacia di tre diversi metodi per spiegare la procedura di emitiroidectomia a 60 pazienti con nodulo tiroideo benigno. I diversi metodi (video animato, diagramma e modello 3D), l'intera esperienza ospedaliera e la procedura chirurgica sono stati valutati utilizzando un questionario di soddisfazione composto da 16 domande. **Risultati.** I pazienti che guardavano i video animati riportavano un livello di soddisfazione significativamente più alto rispetto a quello degli altri due gruppi ($p < 0.01$). Complessivamente, 15 pazienti che guardavano il video animato e 13 pazienti che ricevevano istruzioni utilizzando il modello 3D riferivano che le loro esigenze informative erano state soddisfatte da questa modalità di formazione. Solo 10 pazienti nel gruppo del diagramma ritenevano che i loro dubbi fossero stati affrontati. Il 75%, il 50% e il 65% dei pazienti, rispettivamente, del gruppo video animato, di quello del diagramma e di quello dei modelli 3D riferivano di sentirsi meno ansiosi riguardo alla procedura. Nessuna differenza tra i gruppi per l'esperienza complessiva relativa alla degenza in ospedale ed alla procedura.

Zhi 2018 (18), RCT, confronta il grado di soddisfazione di 28 pazienti sottoposti a MWA e 24 sottoposti a emitiroidectomia per nodulo tiroideo benigno. **Risultati.** Dei 24 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, l'83.3% giudicava i risultati cosmetici "eccellenti", il 12.5% "buoni" e un paziente (4.2%) giudicava tale risultato "accettabile" a causa delle cicatrici. I risultati relativi alla qualità della vita (QoL), ottenuti con il questionario SF-36, mostravano che rispetto ai pazienti del gruppo chirurgico, quelli sottoposti a MWA avevano migliori risultati in termini di salute generale, vitalità e salute mentale. A 6 mesi, rispetto alla popolazione generale, i pazienti del gruppo MWA non mostravano differenze, mentre i pazienti del gruppo di chirurgia avevano punteggi più bassi per la salute generale e la salute mentale. A 12 mesi i risultati non differivano molto: il gruppo chirurgico aveva punteggi leggermente superiori in termini di salute mentale, ma ancora inferiori rispetto alla MWA.

Yue 2016 (19), studio retrospettivo che confronta la QoL in 108 pazienti con nodulo tiroideo benigno sottoposti a RFA o emitiroidectomia. **Risultati.** Al questionario SF-36 i pazienti nel gruppo RFA riportavano una QoL significativamente migliore rispetto ai pazienti trattati con emitiroidectomia per i domini relativi alla salute generale (68.5 vs 66.7, $p = 0.029$), vitalità (71.3 vs 67.5, $p < 0.001$) e salute mentale (80.9 vs 79.3, $P = 0.038$) a 6 mesi di *follow-up*.

Watt 2014 (20) ha valutato la sensibilità dello strumento *thyroid-related PRO* (ThyPRO) per misurare la QoL correlata

	<p>alla tiroide rispetto alla sensibilità dello strumento generico SF-36. A un campione di 435 pazienti, in trattamento per patologie benigne della tiroide, sono stati somministrati il ThyPRO e l'SF-36 al basale e 6 mesi dopo l'inizio del trattamento. È stata valutata la sensibilità degli strumenti in tre gruppi di pazienti: pazienti con ipertiroidismo (n = 66) e ipotiroidismo (n = 84) resi eutiroidei dopo terapia medica e pazienti con gozzo non tossico eutiroideo rilevabile clinicamente, trattato con chirurgia o iodio radioattivo (n = 62). I cambiamenti relativi alla QoL sono stati valutati in termini di dimensione dell'effetto e confrontati con i cambiamenti previsti da clinici esperti. Risultati. Nei pazienti con iper- e ipotiroidismo, il ThyPRO ha dimostrato una buona sensibilità su tutti gli aspetti legati alla QoL. Nei pazienti in trattamento per gozzo non tossico, in contrasto con le previsioni dei medici, la sensibilità dello strumento è stata buona per i sintomi fisici e mentali e la qualità di vita complessiva, ma non per l'impatto sulla vita sociale e l'insoddisfazione dovuta a problemi cosmetici.</p>	
--	--	--

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>Fattibilità da parte dei clinici</p> <p>Dalla ricerca sistematica della letteratura effettuata sulle banche dati Cochrane <i>Database of Systematic Reviews</i> (CDSR), Cochrane <i>Controlled Register of Trials</i> (CENTRAL), MEDLINE, Embase, CINAHL e <i>Web of Science</i> senza limiti temporali con ultima ricerca al 13 ottobre 2020 e senza limiti per disegno di studio, abbiamo recuperato 5050 citazioni. Dei 2880 record rimanenti dopo l'eliminazione dei duplicati, 123 pubblicazioni sono state valutate per l'eleggibilità. Solo una revisione sistematica (21) riportava dati relativi alla fattibilità della emitiroidectomia per il trattamento della patologia nodulare benigna sintomatica iperfunzionante e uno studio incluso nel dominio dell'equità (13). Sono stati inoltre considerati alcuni studi già considerati sull'efficacia e sicurezza dei trattamenti (5,6,14,15,18).</p> <p>Barczynski 2019 (21) è una revisione della letteratura che ha valutato i risultati di 8 studi su vari metodi di resezione per gozzo tiroideo multi-nodulare non tossico (MNG), in particolare sull'emitiroidectomia nel trattamento del gozzo nodulare asimmetrico eutiroideo benigno (MNG). I risultati mostrano che, a seconda dell'estensione della malattia e delle preferenze del singolo chirurgo, era possibile eseguire una tiroidectomia unilaterale o bilaterale. La tiroidectomia totale poteva essere l'approccio chirurgico preferito dai chirurghi con volumi elevati, al fine di ridurre il rischio di malattia recidivante e la necessità di un futuro intervento. In particolare, la revisione individuava alcuni criteri a favore dell'emitiroidectomia o della tiroidectomia totale per AMNG.</p> <p><i>Criteri a favore dell'emitiroidectomia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • basso rischio di recidiva clinicamente evidente (piccolo lobo controlaterale, una o poche lesioni subcliniche 	

	<p>controlaterali, nessuna storia familiare di gozzo nodulare, nessuna carenza di iodio, nessuna evidenza di cancro);</p> <ul style="list-style-type: none"> • paziente in gran parte asintomatico; • pre-esistente paralisi omolaterale RLN; • stato di salute generale compromesso (malattia cardio-polmonare, età avanzata, breve aspettativa di vita); • fattori di rischio personali (uso professionale della voce, scarsa motivazione per la terapia sostitutiva con tiroxina per tutta la vita). <p><i>Criteri a favore della tiroidectomia totale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • alto rischio di recidive clinicamente evidenti (lobo controlaterale grande, noduli tiroidei controlaterali palpabili, storia familiare di gozzo nodulare, carenza di iodio, rischio di cancro, donna giovane con progetto di diverse gravidanze); • tiroidite con ipotiroidismo subclinico o clinicamente palese; • preferenze personali. <p>Dong 2020 (14) ha riportato che i tempi dell'intervento rispettivamente per MWA e per emitiroidectomia erano di 59.6 (25) e 109.6 (37.2) minuti, mostrando una differenza significativa in favore della MWA ($p = 0.000$) e lo stesso valeva per la durata della degenza con 1.5 (0.5) giorni per MWA e 7.3 (2.3) per la chirurgia ($p = 0.000$).</p> <p>Analogamente Zhi 2018 (18) ha riportato che il gruppo MWA rispetto al gruppo chirurgico ha risultati migliori sia per la durata della degenza, 0.05 (0.00) verso 4.04 (0.79) giorni ($p < 0.001$), che per il tempo dell'intervento, 20.4 (7.2) verso 106.5 (20.5) minuti ($p < 0.001$).</p> <p>In Tabriz 2020 (5) i tempi di intervento variavano per donne e uomini per l'emitiroidectomia tra 45.2 e 60.1 minuti, rispettivamente, e per la tiroidectomia totale tra 63.5 e 91.6 minuti, rispettivamente.</p> <p>In Lang 2019 (15) il gruppo HIFU ha avuto tempi medi di intervento significativamente più rapidi rispetto alla lobectomia: 53 (6) verso 86 (12) minuti ($p < 0.001$) e anche la durata media della degenza ospedaliera è stata inferiore nel gruppo HIFU (0.1 giorni contro 1 giorno, $p < 0.001$).</p> <p>Bansal 2018 (13) ha riportato che il tempo di intervento era maggiore negli interventi eseguiti dai tirocinanti rispetto ai chirurghi (124.89 verso 108.77 minuti, $p = 0.051$).</p> <p>Vaiman 2008 (6) ha confrontato la durata di ospedalizzazione negli interventi di emitiroidectomia (ET), tiroidectomia <i>near total</i> (NT) e <i>subtotale</i> (ST) in due ospedali, uno israeliano e uno russo. La durata media dei ricoveri era di 2.9 giorni per ET, 3.3 giorni per NT e 3.1 giorni per ST nell'ospedale israeliano e 17.4, 19.2 e 19 giorni, rispettivamente, nell'ospedale russo. Tali differenze nella durata del ricovero tra i due centri medici riflettevano l'organizzazione ospedaliera.</p> <p>Mourad 2001 (11) ha riportato una prima esperienza dell'utilizzo della tiroidectomia parziale e totale con un approccio video-assistito in 17 pazienti con nodulo tiroideo e 11 con gozzo multi-nodulare. I tempi operatori medi erano di 102.5 (17) minuti per le lobectomie e 150 (8.2) minuti per le tiroidectomie totali.</p>	
--	---	--

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Variano	Non lo so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

	GIUDIZI						
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

1246

1247

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Raccomandazione 1	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	Raccomandazione 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

1248

1249

CONCLUSIONI

Raccomandazione
<p>Raccomandazione 1. È suggerito l'intervento di emitiroidectomia con istmectomia rispetto alla tiroidectomia totale/<i>subtotal/near total</i> nei pazienti con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali, in assenza di evidenza di patologia clinicamente significativa a carico del lobo tiroideo controlaterale [Raccomandazione debole (condizionata) a favore dell'intervento basata su una qualità delle prove molto bassa].</p> <p>Raccomandazione 2. È suggerito di considerare la tiroidectomia totale nel paziente con nodulo tiroideo benigno causa di sintomi locali in presenza di evidenza di patologia clinicamente significativa a carico del lobo tiroideo controlaterale [Raccomandazione debole (condizionata) contro l'intervento basata su una qualità delle prove molto bassa].</p>

1250

Giustificazione
Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

BIBLIOGRAFIA

1. Ho TW, et al. Utilization of thyroidectomy for benign disease in the United States: a 15-year population-based study. Am J Surg 2011, 201: 570-4. DOI: [10.1016/j.amjsurg.2010.12.006](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.12.006).
2. Sancho JJ, Prieto R, Dueñas JP, Ribera C, Ripollés J, Larrad A, Sitges-Serra A. A randomized trial of hemithyroidectomy versus Dunhill for the surgical management of asymmetrical multinodular goiter. Ann Surg 2012, 256: 846-52. DOI: [10.1097/SLA.0b013e318272df62](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318272df62).
3. Mourad M, Saab N, Malaise J, et al. Minimally invasive video-assisted approach for partial and total thyroidectomy: initial experience. Surg Endosc 2001, 15: 1108-11. DOI: [10.1007/s004640090018](https://doi.org/10.1007/s004640090018).
4. Vaiman M, Nagibin A, Olevson J. Complications in primary and completed thyroidectomy. Surgery Today 2010, 40: 114-8. DOI: [10.1007/s00595-008-4027-9](https://doi.org/10.1007/s00595-008-4027-9).
5. Tabriz N, Uslar VN, Tabriz I, Weyhe D. Quality of life is not affected by thyroid surgery in nontoxic benign goitre in long-term surveillance-A prospective observational study. Endocrinol Diabetes Metab 2020, 3: e00115. DOI: [10.1002/edm2.115](https://doi.org/10.1002/edm2.115).
6. Vaiman M, Nagibin A, Hagag P, et al. Hypothyroidism following partial thyroidectomy. Otolaryngol Head Neck Surg Jan 2008, 138: 98-100. DOI: [10.1016/j.otohns.2007.09.015](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.09.015).
7. Cossu ML, Palermo M, Coppola M, Fais E, Ruggiu M, Noya G. Total thyroidectomy in surgical treatment of euthyroid goiter. Minerva Chir 1999, 54: 859-62.

- 1268 8. Simsek Celik A, Erdem H, Guzey D, Celebi F, Celik A, Birol S, Kaplan R. The factors related with postoperative complications in benign nodular thyroid surgery. Indian
1269 J Surg 2011, 73: 32-6. [DOI: 10.1007/s12262-010-0172-7](https://doi.org/10.1007/s12262-010-0172-7).
- 1270 9. Bauer PS, Murray S, Clark N, Pontes DS, Sippel RS, Chen H. Unilateral thyroidectomy for the treatment of benign multinodular goiter. J Surgical Res 2013, 184: 514-
1271 8. [DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.045](https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.04.045).
- 1272 10. Scerrino G, Salamone G, Farulla MA, Romano G, Salamone S, Pompei G, Buscemi G. Non-toxic multinodular goitre: which surgery? Ann Ital Chir [2001, LXXII: 6](https://doi.org/10.1007/s12262-010-0172-7).
- 1273 11. Ahmadi S, Gonzalez JM, Talbott M, et al. Patient preferences around extent of surgery in low-risk thyroid cancer: a discrete choice experiment. Thyroid 2020, 30: 1044-
1274 1052. [DOI: 10.1089/thy.2019.0590](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0590).
- 1275 12. Brandt MG, Franklin JH, Osborn HA, Fung K, Yoo J, Doyle PC. The Western Surgical Concern Inventory-Thyroid: development and initial validation. Otolaryngol
1276 Head Neck Surg 2012, 147: 227-32. [DOI: 10.1177/0194599812443041](https://doi.org/10.1177/0194599812443041).
- 1277 13. Bansal N, Yadav SK, Mishra SK, et al. Short stay thyroid surgery: can we replicate the same in low resource setting? J Thyroid Res 2018, 2018: 4910961. [DOI:
1278 10.1155/2018/4910961](https://doi.org/10.1155/2018/4910961).
- 1279 14. Dong P, Wu XL, Sui GQ, Luo Q, Du JR, Wang H, Teng DK. The efficacy and safety of microwave ablation versus lobectomy for the treatment of benign thyroid nodules
1280 greater than 4 cm. Endocrine 2021, 71: 113-121. [DOI: 10.1007/s12020-020-02338-w](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02338-w)
- 1281 15. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM, Woo YC, Chiu KWH. A propensity-matched analysis of clinical outcomes between open thyroid lobectomy and high-intensity
1282 focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules. Surgery 2019, 165: 85-91. [DOI: 10.1016/j.surg.2018.05.080](https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.080).
- 1283 16. Bernardi S, Dobrinja C, Carere A, et al. Patient satisfaction after thyroid RFA versus surgery for benign thyroid nodules: a telephone survey. Int J Hyperthermia 2018,
1284 35: 150-158. [DOI: 10.1080/02656736.2018.1487590](https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1487590).
- 1285 17. Mayilvaganan S, Shivaprasad C. Comparison of the Efficacy of Three Different Methods of Explaining the Surgical Procedure of Hemithyroidectomy. Indian J
1286 Endocrinol Metab 2018, 22: 520-524. [DOI: 10.4103/ijem.IJEM_609_17](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_609_17).
- 1287 18. Zhi X, Zhao N, Liu Y, Liu JB, Teng C, Qian L. Microwave ablation compared to thyroidectomy to treat benign thyroid nodules. Int J Hyperthermia 2018, 34: 644-652.
1288 [DOI: 10.1080/02656736.2018.1456677](https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1456677).
- 1289 19. Yue WW, Wang SR, Li XL, Xu HX, Lu F, Sun LP, Guo LH, He YP, Wang D, Yin ZQ. Quality of life and cost-effectiveness of radiofrequency ablation versus open
1290 surgery for benign thyroid nodules: a retrospective cohort study. Sci Rep 2016, 6: 37838. [DOI: 10.1038/srep37838](https://doi.org/10.1038/srep37838)
- 1291 20. Watt T, Cramon P, Hegedus L, et al. The thyroid-related quality of life measure ThyPRO has good responsiveness and ability to detect relevant treatment effects. J Clin
1292 Endocrinol Metab 2014, 99: 3708-17. [DOI: 10.1210/jc.2014-1322](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1322).
- 1293 21. Barczynski M, Stopa-Barczynska M. Hemithyroidectomy for benign euthyroid asymmetric nodular goitre. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019, 33: 101288.
1294 [DOI: 10.1016/j.beem.2019.06.004](https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.06.004).

1295 **Evidence to Decision Framework 2. Trattamento della patologia tiroidea nodulare benigna**

L'Emitiroidectomia con istmectomia vs la terapia ablativa può essere utilizzata per la gestione del nodulo tiroideo benigno o gozzo plurinodulare, non iperfunzionante?	
POPOLAZIONE:	Pazienti adulti con nodulo tiroideo benigno o gozzo pluri-nodulare, non iperfunzionante, causa di sintomi locali
INTERVENTO:	Emitiroidectomia con istmectomia
CONFRONTO:	Terapia ablativa: ablazione con etanolo, termo-ablazione con laser, termo-ablazione con radio-frequenza, termo-ablazione con ultrasuoni focalizzati, termo-ablazione con micro-onde
ESITI PRINCIPALI:	Risoluzione dei sintomi e segni locali; risoluzione definitiva del problema (rischio di re-intervento); complicanze peri-procedurali maggiori; complicanze peri-procedurali minori; eventi avversi; complicanze croniche; qualità della vita
SETTING:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	SSN: professionisti sanitari coinvolti nella gestione del paziente con nodulo tiroideo benigno non tossico sintomatico

1296

1297 **VALUTAZIONE**

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probabilmente no • Probabilmente sì • Sì • Varia • Non so 	Si veda introduzione e rationale	

1298

<ul style="list-style-type: none"> • Irrilevanti • Piccoli • Moderati • Grandi • Variano • Non lo so 	SoF. Intervento di emitiroidectomia con istmectomia rispetto a terapia ablativa					
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
		Rischio con terapia ablativa	Rischio con emitiroidectomia con istmectomia			
	<p>Risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi, valutato con il numero di persone che indicano un miglioramento alla VAS (punteggio: 0-10)</p> <p>Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde</p> <p>Follow-up medio: 12 mesi</p>	357 per 1.000	457 per 1.000 (236 a 8-86)	RR 1.28 (0.66-2.48)	52 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}
	<p>Risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi, valutato con il numero di persone che riportano un miglioramento lieve, moderato, significativo.</p> <p>Confronto: EMI vs termo-ablazione con HIFU</p> <p>Follow-up medio: 6 mesi</p>	907 per 1.000	907 per 1.000 (807 a 1.000)	RR 1.00 (0.89-1.12)	146 (1 studio osservazionale) ₂	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,d}
	<p>Risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi, valutato con n. persone che riportano un miglioramento significativo/ eccellente.</p> <p>Confronto: EMI vs termo-ablazione con HIFU</p> <p>Follow-up medio: 6 mesi</p>	674 per 1.000	391 per 1.000 (283 a 533)	RR 0.58 (0.42-0.79)	146 (1 studio osservazionale) ₂	⊕⊕○○ BASSA ^b

	Risoluzione dei sintomi locali compressivi, valutato con: VAS (punteggio 0-10; punteggi maggiori indicano peggioramento) Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde Follow-up medio: 12 mesi	-	SMD 0.14 SD maggiore (0.25 inferiore a 0.53 maggiore)	-	101 (1 studio osservazionale) 3	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,e}	
	Risoluzione dei sintomi e segni locali estetici (tumefazione: "punteggio cosmetico") valutato dal medico (1: nessuna massa palpabile; 2: massa invisibile ma palpabile; 3: massa visibile alla deglutizione; 4: massa evidente) Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde Follow-up medio: 12 mesi	-	SMD 0.2 SD inferiore (0.59 inferiore a 0.19 maggiore)	-	101 (1 studio osservazionale) 3	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,e}	
	Complicanze peri-procedurali maggiori (sanguinamento tale da dover sottoporre il paziente a re-intervento/decesso) Confronto: termo-ablazione con micro-onde Follow-up medio: 5 giorni	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	52 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,f}	
	Complicanze peri-procedurali maggiori (sanguinamento tale da dover sottoporre il paziente a re-intervento nelle 3 ore successive all'intervento) Confronto: EMI vs termo-ablazione con HIFU	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	154 (1 studio osservazionale) 4	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c}	

	Eventi avversi (dolore peri-procedurale) Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde Follow-up medio: 5 giorni	71 per 1.000	916 per 1.000 (240 a 1.000)	RR 12.83 (3.36-49.06)	52 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	
	Eventi avversi (dolore peri-procedurale). Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde	83 per 1.000	849 per 1.000 (330 a 1.000)	RR 10.19 (3.96-26.22)	101 (1 studio osservazionale) ₃	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,g}	
	Complicanze croniche (danno estetico permanente: cicatrice post-operatoria > 3 cm) Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde Follow-up medio: 18 mesi	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	Non stimabile Nel gruppo di intervento 24/24 eventi di complicanza rispetto a 0/28 nel gruppo di controllo	52 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	
	Complicanze croniche (danno estetico permanente) Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde valutato con incisione media in cm Follow-up medio: 12 mesi	-	MD 7.2 SD maggiore (6.77 maggiore a 7.63 maggiore)	-	101 (1 studio osservazionale) ₃	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,h}	

	<p>Complicanze croniche (danno estetico permanente), valutato con N. pazienti che ritengono di avere avuto risultati non eccellenti con compromissione del risultato estetico finale</p> <p>Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde</p> <p>Follow-up medio: 18 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	Non stimabile	52 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
	<p>Complicanze croniche (danno estetico permanente) valutato dal medico come N. pazienti con risultato estetico scarso (1 = nessuna massa palpabile; 2 = massa invisibile ma palpabile; 3 = massa visibile alla deglutizione; 4 = massa evidente)</p> <p>Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde</p> <p>Follow-up medio: 12 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	Non stimabile	101 (1 studio osservazionale) ₃	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c}	
	<p>Complicanze croniche (danno estetico permanente) valutato dal medico come N. pazienti con risultato estetico scarso/accettabile (1 = nessuna massa palpabile; 2 = massa invisibile ma palpabile; 3 = massa visibile alla deglutizione; 4 = massa evidente)</p> <p>Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde</p> <p>Follow-up medio: 12 mesi</p>	63 per 1.000	415 per 1.000 (133 a 1.000)	RR 6.64 (2.12-20.79)	101 (1 studio osservazionale) ₃	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,e}	

	<p>Complicanze croniche (risultato estetico con miglioramento) valutato dal medico come N. pazienti con risultato eccellente/buono (1 = nessuna massa palpabile; 2 = massa invisibile ma palpabile; 3 = massa visibile alla deglutizione; 4 = massa evidente) Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde Follow-up medio: 12 mesi</p>	938 per 1.000	581 per 1.000 (459 a 741)	RR 0.62 (0.49-0.79)	101 (1 studio osservazionale) 3	⊕⊕○○ BASSA ^b	
	<p>Complicanze croniche (esiti avversi permanenti: disfonia, ipotiroidismo con necessità di terapia sostitutiva, mortalità a 30 gg). Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde Follow-up medio: 18 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	52 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,f}	
	<p>Complicanze croniche (disfonia, danno funzionale a carico delle strutture nervose cervicali), valutato con ecografia trans-cutanea delle corde vocali (VC) (+ esame laringoscopico se necessario) Confronto: EMI vs termo-ablazione con micro-onde o con HIFU Follow-up: intervallo 3 mesi a 6 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	401 (3 studi osservazionali) 2,3,4	⊕○○○ MOLTO BASSA ⁱ	

	<p>Complicanze croniche (ipotiroidismo permanente che necessita di terapia sostitutiva), valutato con esami biochimici: bassa concentrazione FT4 (< 12 pmol/L, normale 12–23 pmol/L) Confronto: EMI vs termo-ablazione con HIFU/termo-ablazione con micro-onde Follow-up: intervallo da 1 mese a 6 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	401 (3 studi osservazionali) 2,3,4	⊕⊕⊕○ MODERATA j	
<p>* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95%). Legenda CI: <i>Confidence interval</i>; RR: <i>Risk ratio</i>; SMD: <i>Standardised mean difference</i>; MD: <i>Mean difference</i></p>							
<p>La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group Qualità alta: siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato Qualità moderata: siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto; l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso Qualità bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata, l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato Qualità molto bassa: abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto, l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato</p>							

	<p><i>Spiegazioni</i></p> <ol style="list-style-type: none"> a. Abbassato di due livelli per trial a rischio non chiaro per "<i>performance bias</i>", "<i>detection bias</i>" e per "other bias"; a rischio elevato per "<i>allocation bias</i>", "<i>attrition bias</i>" e "<i>reporting bias</i>" b. Non applicabile per la presenza di un solo studio nell'esito considerato c. Abbassato di due livelli perché c'è un ampio intervallo di confidenza, che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni e perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione che include ~50-100) e l'OIS non è raggiunto d. Abbassato di un livello perché l'intervallo di confidenza comprende sia benefici che danni e perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione che include ~50-100) e. Abbassato di un livello per gli ampi intervalli di confidenza e perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione di ~ 100-200) f. Abbassato di due livelli per bassa numerosità (campione ~ 50) e l'OIS non è raggiunto g. Abbassato di un livello perché c'è un ampio intervallo di confidenza e il campione studiato ha una bassa numerosità (campione di ~ 50) e l'OIS non è raggiunto h. Abbassato di un livello per bassa numerosità (campione di ~ 100) i. Abbassato di un livello perché l'OIS non è raggiunto e il campione non è sufficientemente numeroso j. Abbassato di un livello perché c'è un ampio intervallo di confidenza e perché l'OIS non è raggiunto <p>Bibliografia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zhi X, Zhao N, Liu Y, Liu JB, Teng C, Qian L. Microwave ablation compared to thyroidectomy to treat benign thyroid nodules. <i>Int J Hyperthermia</i> 2018, 34: 644-652. DOI: 10.1080/02656736.2018.1456677. 2. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM. Single-session high intensity focussed ablation (HIFU) versus open cervical hemithyroidectomy for benign thyroid nodule: analysis on early efficacy, safety and voice quality. <i>Int J Hyperthermia</i> 2017, 33: 868-74. DOI: 10.1080/02656736.2017.1305127. 3. Dong P, Wu XL, Sui GQ, Luo Q, Du JR, Wang H, Teng DK. The efficacy and safety of microwave ablation versus lobectomy for the treatment of benign thyroid nodules greater than 4 cm. <i>Endocrine</i> 2021, 71: 113-121. DOI: 10.1007/s12020-020-02338-w 4. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM, Woo YC, Chiu KWH. A propensity-matched analysis of clinical outcomes between open thyroid lobectomy and high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules. <i>Surgery</i> 2019, 165: 85-91. DOI: 10.1016/j.surg.2018.05.080. 	
--	---	--

Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> • Grandi • Moderati • Piccoli • Irrilevanti • Variano • Non so 	SoF. Intervento di emitiroidectomia con istmectomia rispetto a terapia ablativa						
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)		Certezza delle prove (GRADE)
		Rischio con terapia ablativa	Rischio con emi-tiroidectomia con istmectomia				
		Risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi, valutato con il numero di persone che indicano un miglioramento alla VAS (punteggio: 0-10) Confronto: termo-ablazione con micro-onde Follow-up medio: 12 mesi	357 per 1.000				
Risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi, valutato con il numero di persone che riportano un miglioramento lieve, moderato, significativo Confronto: termo-ablazione con ultrasuoni focalizzati (HIFU) Follow-up medio: 6 mesi	907 per 1.000	907 per 1.000 (807 a 1.000)	RR 1.00 (0.89-1.12)	146 (1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,d}		

<p>Risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi, valutato con n. persone che riportano un miglioramento significativo/ eccellente Confronto: termo-ablazione con ultrasuoni focalizzati (HIFU) Follow-up medio: 6 mesi</p>	674 per 1.000	391 per 1.000 (283 a 533)	RR 0.58 (0.42-0.79)	146 (1 studio osservazionale) ²	⊕⊕○○ BASSA ^b
<p>Risoluzione dei sintomi locali compressivi, valutato con VAS (punteggio 0-10; punteggi maggiori indicano peggioramento) Confronto: termo-ablazione con microonde Follow-up medio: 12 mesi</p>	-	SMD 0.14 SD maggiore (0.25 inferiore a 0.53 maggiore)	-	101 (1 studio osservazionale) ³	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,e}
<p>Risoluzione dei sintomi e segni locali estetici: tumefazione ("punteggio cosmetico"), valutato dal medico (1: nessuna massa palpabile; 2: massa invisibile ma palpabile; 3: massa visibile alla deglutizione; 4: massa evidente) Confronto: termo-ablazione con microonde Follow-up medio: 12 mesi</p>	-	SMD 0.2 SD inferiore (0.59 inferiore a 0.19 maggiore)	-	101 (1 studio osservazionale) ³	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,e}
<p>Complicanze peri-procedurali maggiori: sanguinamento tale da dover sottoporre il paziente a re-intervento/decesso Confronto: termo-ablazione con microonde Follow-up medio: 5 giorni</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	52 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,f}

<p>Complicanze peri-procedurali maggiori: sanguinamento tale da dover sottoporre il paziente a re-intervento nelle 3 ore successive all'intervento Confronto: termo-ablazione con ultrasuoni focalizzati (HIFU)</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	154 (1 studio osservazionale) ⁴	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c}
<p>Eventi avversi: dolore peri-procedurale Confronto: termo-ablazione con microonde Follow-up medio: 5 giorni</p>	71 per 1.000	916 per 1.000 (240 a 1.000)	RR 12.83 (3.36-49.06)	52 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,g}
<p>Eventi avversi: dolore peri-procedurale Confronto: termo-ablazione con microonde</p>	83 per 1.000	849 per 1.000 (330 a 1.000)	RR 10.19 (3.96-26.22)	101 (1 studio osservazionale) ³	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,g}
<p>Complicanze croniche: danno estetico permanente (cicatrice post-operatoria > 3 cm) Confronto: termo-ablazione con microonde Follow-up medio: 18 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	52 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,g}
<p>Complicanze croniche: danno estetico permanente, valutato con Incisione media in cm Confronto: termo-ablazione con microonde Follow-up medio: 12 mesi</p>		MD 7.2 SD maggiore (6.77 maggiore a 7.63 maggiore)	-	101 (1 studio osservazionale) ³	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,h}

<p>Complicanze croniche: danno estetico permanente, valutato con N. pazienti che ritengono di avere avuto risultati non eccellenti, con compromissione del risultato estetico finale Confronto: termo-ablazione con microonde Follow-up medio: 18 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	52 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}
<p>Complicanze croniche: danno estetico permanente, valutato dal medico come N. pazienti con risultato estetico scarso (punteggio 1 = nessuna massa palpabile; 2 = massa invisibile ma palpabile; 3 = massa visibile alla deglutizione; 4 = massa evidente) Confronto: termo-ablazione con microonde Follow-up medio: 12 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	101 (1 studio osservazionale) ³	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c}
<p>Complicanze croniche: danno estetico permanente, valutato dal medico come N. pazienti con risultato estetico scarso/accettabile: (punteggio 1 = nessuna massa palpabile; 2 = massa invisibile ma palpabile; 3 = massa visibile alla deglutizione; 4 = massa evidente) Confronto: termo-ablazione con microonde Follow-up medio: 12 mesi</p>	63 per 1.000	415 per 1.000 (133 a 1.000)	RR 6.64 (2.12-20.79)	101 (1 studio osservazionale) ³	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,e}

<p>Complicanze croniche: risultato estetico con miglioramento, valutato dal medico come N. pazienti con risultato eccellente/buono (1 = nessuna massa palpabile; 2 = massa invisibile ma palpabile; 3 = massa visibile alla deglutizione; 4 = massa evidente) Confronto: termo-ablazione con microonde Follow-up medio: 12 mesi</p>	938 per 1.000	581 per 1.000 (459 a 741)	RR 0.62 (0.49-0.79)	101 (1 studio osservazionale) ³	⊕⊕○○ BASSA ^b
<p>Complicanze croniche: esiti avversi permanenti (disfonia, ipotiroidismo con necessità di terapia sostitutiva, mortalità a 30 gg) Confronto: termo-ablazione con microonde Follow-up medio: 18 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	52 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,f}
<p>Complicanze croniche: disfonia, danno funzionale a carico delle strutture nervose cervicali, valutato con ecografia transcutanea delle corde vocali (VC) (+ esame laringoscopico se necessario) Confronto: termo-ablazione con microonde o termo-ablazione con ultrasuoni focalizzati (HIFU) Follow-up: intervallo 3-6 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	401 (3 studi osservazionali) ^{2,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ⁱ

<p>Complicanze croniche: ipotiroidismo permanente che necessita di terapia sostitutiva, valutato con esami biochimici (bassa concentrazione FT4 < 12 pmol/L - normale 12–23 pmol/L; Nr in altri studi) Confronto: termo-ablazione con ultrasuoni focalizzati (HIFU)/termo ablazione con micro-onde Follow-up: intervallo 1-6 mesi</p>	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	401 (3 studi osservazionali) ^{2,3,4}	⊕⊕⊕○ MODERAT A ^J
<p>Spiegazioni</p> <ol style="list-style-type: none"> Abbassato di due livelli per <i>trial</i> a rischio non chiaro per "<i>performance bias</i>", "<i>detection bias</i>" e per "<i>other bias</i>"; a rischio elevato per "<i>allocation bias</i>" "<i>attrition bias</i>" e "<i>reporting bias</i>" Non applicabile per la presenza di un solo studio nell'esito considerato Abbassato di due livelli perché c'è un ampio intervallo di confidenza, che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni, e perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione che include ~50-100) e l'OIS non è raggiunto Abbassato di un livello perché l'intervallo di confidenza comprende sia benefici che danni e perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione che include ~50-100) Abbassato di un livello per gli ampi intervalli di confidenza e perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione di ~ 100-200) Abbassato di due livelli per bassa numerosità (campione ~ 50) e l'OIS non è raggiunto Abbassato di un livello perché c'è un ampio intervallo di confidenza e il campione studiato ha una bassa numerosità (campione di ~ 50) e l'OIS non è raggiunto Abbassato di un livello per bassa numerosità (campione di ~ 100) Abbassato di un livello perché l'OIS non è raggiunto e il campione non è sufficientemente numeroso Abbassato di un livello perché c'è un ampio intervallo di confidenza e perché l'OIS non è raggiunto <p>Bibliografia</p> <ol style="list-style-type: none"> Zhi X, Zhao N, Liu Y, Liu JB, Teng C, Qian L. Microwave ablation compared to thyroidectomy to treat benign thyroid nodules. <i>Int J Hyperthermia</i> 2018, 34: 644-652. DOI: 10.1080/02656736.2018.1456677. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM. Single-session high intensity focussed ablation (HIFU) versus open cervical hemithyroidectomy for benign thyroid nodule: analysis on early efficacy, safety, and voice quality. <i>Int J Hyperthermia</i> 2017, 33: 868-74. DOI: 10.1080/02656736.2017.1305127. Dong P, Wu XL, Sui GQ, Luo Q, Du JR, Wang H, Teng DK. The efficacy and safety of microwave ablation versus lobectomy for the treatment of benign thyroid nodules greater than 4 cm. <i>Endocrine</i> 2021, 71: 113-121. DOI: 10.1007/s12020-020-02338-w. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM, Woo YC, Chiu KWH. A propensity-matched analysis of clinical outcomes between open 					

	thyroid lobectomy and high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules. Surgery 2019, 165: 85-91. DOI: 10.1016/j.surg.2018.05.080 .	
--	--	--

Qualità delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> • Molto bassa • Bassa • Moderata • Alta • Nessuno studio incluso 	<p>Il numero di studi che hanno valutato gli esiti considerati nella revisione è molto limitato.</p> <p>Negli RCT, il rischio di distorsione è stato giudicato serio per <i>bias</i> di selezione (mascheramento nell'allocatione dei partecipanti all'intervento), per assenza di cecità rispetto all'intervento sia da parte dei partecipanti che dei valutatori (<i>performance</i> e <i>detection bias</i>), per <i>attrition bias</i> (alto numero di <i>drop-out</i>) e per la pubblicazione selettiva degli esiti.</p> <p>Negli studi osservazionali, il rischio di distorsione, valutato con la scala di Newcastle Ottawa, è stato giudicato serio per la selezione dei pazienti e la mancanza di cecità nella valutazione degli esiti.</p> <p>Sia per gli studi RCT che per gli osservazionali, la qualità delle prove è stata abbassata principalmente per limiti nella conduzione dello studio e per imprecisione, dato il basso numero di partecipanti sia nei trial che negli studi osservazionali.</p> <p>Per alcuni studi osservazionali la certezza delle prove è aumentata quando l'effetto era ampio (RR > 2.0 o < 0.5 in presenza di almeno 2 studi e senza possibili effetti confondenti) o molto ampio (RR > 5.0 o < 0.2).</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è "molto bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).</p>	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> • incertezza importante • variabilità • probabilmente incertezza importante o variabilità • probabilmente non importante incertezza o variabilità • nessuna incertezza importante o variabilità 	<p>Dalla ricerca della letteratura non sono stati identificati studi pertinenti rispetto all'intervento di terapia ablativa.</p>	

Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> • Favorisce il confronto • Probabilmente favorisce il confronto • Non favorisce né il confronto né il trattamento • Probabilmente favorisce il trattamento • Favorisce il trattamento • Varia • Non so 	<p>Le prove sull'effetto dell'intervento di emitiroidectomia con istmectomia rispetto alla terapia termo-ablativa sono molto incerte, eccetto che per alcuni esiti considerati, per i quali la certezza delle prove è risulta bassa o moderata.</p> <p>In particolare, la certezza delle prove è risultata BASSA per i seguenti esiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi (costrizione cervicale, disfagia, tosse, disfonia, difficoltà respiratoria), misurata come numero di persone con miglioramento significativo/eccellente dei sintomi ostruttivi e compressivi: secondo uno studio osservazionale, l'emitiroidectomia rispetto alla termo-ablazione potrebbe avere una minore efficacia nel miglioramento significativo dei sintomi, con rischio moderato di non ottenere la risoluzione dei sintomi e segni locali ostruttivi e compressivi; • risultato estetico con miglioramento giudicato eccellente/buono: secondo uno studio osservazionale, l'emitiroidectomia rispetto alla termo-ablazione potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di insoddisfazione per risultato estetico non eccellente/buono. <p>La certezza delle prove è risultata MODERATA per i seguenti esiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipotiroidismo permanente che necessita di terapia sostitutiva: l'emitiroidectomia I/E/lobectomia rispetto alla termo-ablazione probabilmente aumenta sensibilmente il rischio di ipotiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva. 	

1306

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> • Costi molto elevati • Costi moderati • Costi e risparmi irrilevanti • Risparmi moderati • Risparmi elevati • Varia • Non so 	Si veda <i>report</i> di valutazione economica in Appendice 7	

1307

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> • Molto bassa • Bassa • Moderata • Alta • Nessuno studio incluso 	Si veda <i>report</i> di valutazione economica in Appendice 7	

1308

1309

Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> • Favorisce il confronto • Probabilmente favorisce il confronto • Non favorisce né il confronto né il trattamento • Probabilmente favorisce il trattamento • Favorisce il trattamento • Varia • Non so 	Si veda <i>report</i> di valutazione economica in Appendice 7	

1310

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> • Riduce l'equità • Probabilmente riduce l'equità • Probabilmente nessun impatto • Probabilmente migliora l'equità • Migliora l'equità • Varia • Non so 	Dalla ricerca della letteratura non sono stati identificati studi pertinenti rispetto all'intervento di terapia ablativa.	

1311

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali <i>stakeholders</i> ?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probabilmente no • Probabilmente sì • Sì • Varia • Non so 	<p>Dalla ricerca sistematica della letteratura effettuata sulle banche dati Cochrane <i>Database of Systematic Reviews</i> (CDSR), Cochrane <i>Controlled Register of Trials</i> (CENTRAL), MEDLINE, Embase, CINAHL e <i>Web of Science</i>, aggiornata al 13 ottobre 2020 e senza limiti per disegno di studio, abbiamo recuperato 5050 citazioni. Dei 2880 record rimanenti dopo l'eliminazione dei duplicati, sono state valutate 123 pubblicazioni per l'eleggibilità. Quattro studi (3,4,5,7) riportavano dati sull'accettabilità dell'intervento di termo-ablazione nei pazienti con patologia nodulare benigna iperfunzionante. È stato inoltre considerato uno studio randomizzato controllato già considerato nella revisione di efficacia e sicurezza (2).</p> <p>Accettabilità dei pazienti</p> <p>Dong 2020 (3), studio retrospettivo, che valuta l'efficacia e la sicurezza dell'ablazione a micro-onde (MWA) rispetto alla lobectomia in 101 pazienti con noduli tiroidei benigni > 4 cm. Risultati. A 12 mesi, 32/48 pazienti (66.6%) del gruppo assegnato al trattamento con MWA valutavano i risultati estetici come "eccellenti", 13 come "buoni" e solo 3 pazienti valutavano i risultati come "accettabili". Sei dei 53 pazienti (11%) del gruppo lobectomia assegnavano ai risultati cosmetici il giudizio "eccellente", 25 li ritenevano "buoni", 20 "accettabili" e 2 "scarsi". I risultati erano significativamente diversi tra i due gruppi ($P < 0.001$).</p> <p>Lang 2019 (5), studio retrospettivo che confronta 154 pazienti (77 per gruppo) sottoposti a intervento di termo-ablazione con ultrasuoni ad alta intensità (HIFU) o a lobectomia per noduli tiroidei benigni. Tutti i pazienti hanno completato il questionario <i>Voice Handicap Index</i> (VHI-30) prima dell'intervento, a 3 e 6 mesi dopo il trattamento. VHI-30 è un questionario auto-somministrato per misurare l'impatto di un disturbo della voce sulle funzioni vocali, la capacità fisica vocale e l'emotività. Risultati. A 6 mesi di <i>follow-up</i> il punteggio VHI-30 non era statisticamente diverso tra i due gruppi di trattamento rispetto al basale: gruppo HIFU media 8.6, DS 12.2, vs gruppo chirurgico media 9.4, DS 15.6 ($p = 0.739$).</p> <p>Bernardi 2018 (7), <i>survey</i> telefonica che confronta la soddisfazione di 126 pazienti con nodulo tiroideo benigno, trattati con termo-ablazione a radiofrequenza (RFA) o con emitiroidectomia. Il questionario era composto da tre domande relative a: (1) soddisfazione della risoluzione dei sintomi legati ai noduli; (2) soddisfazione dei risultati cosmetici; (3) soddisfazione della procedura. Risultati. La maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi rispondeva di essere pienamente soddisfatta della risoluzione dei sintomi. Escludendo i pazienti asintomatici, la percentuale di pazienti pienamente soddisfatti nel gruppo emitiroidectomia diventava significativamente superiore rispetto a quella del gruppo assegnato a RFA (96% vs 81%). La percentuale di pazienti solo parzialmente soddisfatti era significativamente superiore nel gruppo RFA rispetto al gruppo emitiroidectomia (18% vs 4%). Per quanto riguarda i risultati cosmetici, la percentuale di pazienti del gruppo RFA pienamente soddisfatti era significativamente più alta rispetto al gruppo</p>	

	<p>emitiroidectomia (92% vs 69%). Nessuna differenza tra i gruppi in termini di soddisfazione complessiva della procedura sebbene l'intervento di emitiroidectomia fosse associato tendenzialmente a una maggiore percentuale di pazienti pienamente soddisfatti.</p> <p>Zhi 2018 (2), RCT, confronta il grado di soddisfazione di 28 pazienti sottoposti a MWA e 24 sottoposti a emitiroidectomia per nodulo tiroideo benigno. Risultati. Dei 24 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, l'83.3% giudicava i risultati cosmetici "eccellenti", il 12.5% "buoni" e un paziente (4.2%) giudicava tale risultato "accettabile" a causa delle cicatrici. I risultati relativi alla qualità della vita (QoL), ottenuti con il questionario SF-36, mostravano che rispetto ai pazienti del gruppo chirurgico, quelli sottoposti a MWA avevano migliori risultati in termini di salute generale, vitalità e salute mentale. A 6 mesi, rispetto alla popolazione generale, i pazienti del gruppo MWA non mostravano differenze, mentre i pazienti del gruppo di chirurgia avevano punteggi più bassi per la salute generale e la salute mentale. A 12 mesi i risultati non differivano molto: il gruppo chirurgico aveva punteggi leggermente superiori in termini di salute mentale, ma ancora inferiori rispetto alla MWA.</p> <p>Yue 2016 (4), studio retrospettivo che confronta la QoL in 108 pazienti con nodulo tiroideo benigno sottoposti a RFA o emitiroidectomia. Risultati. Al questionario SF-36 i pazienti nel gruppo RFA riportavano una QoL significativamente migliore rispetto ai pazienti trattati con emitiroidectomia per i domini relativi alla salute generale (68.5 vs 66.7, $p = 0.029$), vitalità (71.3 vs 67.5, $p < 0.001$) e salute mentale (80.9 vs 79.3, $P = 0.038$) a 6 mesi di <i>follow-up</i>.</p>	
--	---	--

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> • No • Probabilmente no • Probabilmente sì • Sì • Varia • Non so 	<p>Fattibilità da parte dei clinici</p> <p>Dalla ricerca sistematica della letteratura effettuata sulle banche dati Cochrane <i>Database of Systematic Reviews</i> (CDSR), Cochrane <i>Controlled Register of Trials</i> (CENTRAL), MEDLINE, Embase, CINAHL e <i>Web of Science</i> senza limiti temporali con ultima ricerca al 13 ottobre 2020 e senza limiti per disegno di studio, abbiamo recuperato 5050 citazioni. Dei 2880 record rimanenti dopo l'eliminazione dei duplicati, 123 pubblicazioni sono state valutate per l'eleggibilità. Tre studi sono stati considerati rilevanti per il tema sulla fattibilità della terapia ablativa (2,3,6).</p> <p>Dong 2020 (3), ha riportato che i tempi dell'intervento per l'ablazione a micro-onde (MWA) e per l'emitiroidectomia erano, rispettivamente, di 59.6 (25) e 109.6 (37,2) minuti, mostrando una differenza significativa in favore della MWA ($p = 0.000$) e lo stesso valeva per la durata della degenza con 1.5 (0.5) giorni per MWA e 7.3 (2.3) giorni per la chirurgia ($p = 0.000$).</p> <p>Analogamente, Zhi 2018 (2) ha riportato che il gruppo MWA rispetto al gruppo chirurgico ha risultati migliori sia per la durata della degenza, 0.05 (0.00) verso 4.04 (0.79) giorni ($p < 0.001$), che per il tempo dell'intervento, 20.4 (7.2) verso</p>	

	106.5 (20.5) minuti (p < 0.001). In Lang 2019 (6) il gruppo di ablazione ad ultrasuoni (HIFU) ha avuto tempi medi di intervento significativamente più rapidi rispetto alla lobectomia: 53 (6) verso 86 (12) minuti (p < 0.001); anche la durata media della degenza ospedaliera è stata inferiore nel gruppo HIFU (0.1 giorni contro 1 giorno, p < 0.001).	
--	---	--

1314

1315

RIASSUNTO DEI GIUDIZI: EMITIROIDECTOMIA (intervento) vs TERAPIA ABLATIVA (confronto)

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non lo so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Non lo so	Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non lo so

1316

1317 **TIPO DI RACCOMANDAZIONE**

Forte raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata a favore sia dell'intervento che del confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Forte raccomandazione a favore dell'intervento
○	○	x	○	○

1318

1319 **CONCLUSIONI**

Raccomandazione
Raccomandazione 3. È suggerito di considerare la termo-ablazione come un'opzione terapeutica alternativa alla chirurgia nel paziente con nodulo tiroideo solido benigno, singolo o dominante, causa di sintomi locali [Raccomandazione debole (condizionata), né a favore né contro basata su qualità delle prove molto bassa].
Giustificazione
Le prove disponibili sull'impatto dell'intervento di emitiroidectomia vs termo-ablazione sulla QoL dei pazienti sono scarse, di bassa qualità metodologica, condotte su un campione di pazienti piccolo. Il <i>panel</i> concorda su raccomandazione debole né a favore né contro. Tuttavia, il <i>panel</i> ritiene che l'assistenza sanitaria centrata sul paziente, che risponde alle preferenze, ai bisogni e ai valori di ogni individuo, sia una componente essenziale dei nuovi modelli di assistenza sanitaria incentrati sulla qualità e sul valore delle cure.
Bibliografia
1. Cesareo R, Tabacco G, Naciu AM, et al. Long-term efficacy and safety of percutaneous ethanol injection (PEI) in cystic thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2021, DOI: 10.1111/cen.14530 .

2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016, 26: 1-133. [DOI: 10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020).
3. Bennedbæk FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5773-5777. [DOI: 10.1210/jc.2003-031000](https://doi.org/10.1210/jc.2003-031000).
4. Baek JH, Ha EJ, Choi YJ, et al. Radiofrequency versus ethanol ablation for treating predominantly cystic thyroid nodules: a randomized clinical trial. *Korean J Radiol* 2015, 16: 1332-1340. [DOI: 10.3348/kjr.2015.16.6.1332](https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.6.1332).
5. Deandrea M, Trimboli P, Creanza A, et al. Long-term follow-up of cystic thyroid nodules treated with percutaneous ethanol injection (PEI) using two different approaches. *Eur J Endocrinol* 2020, 163: 489-495. [DOI: 10.1530/EJE-20-0213](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0213).
6. Park HS, Yim Y, Baek JH, et al. Ethanol ablation as a treatment strategy for benign cystic thyroid nodules: a comparison of the ethanol retention and aspiration techniques. *Ultrasonography* 2019, 38: 166-171. [DOI: 10.14366/usg.18033](https://doi.org/10.14366/usg.18033).
7. Valcavi R, Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 2004, 10: 269-275. [DOI: 10.4158/EP.10.3.269](https://doi.org/10.4158/EP.10.3.269).
8. Sung JY, Baek JH, Kim KS, et al. Single-session treatment of benign cystic thyroid nodules with ethanol versus radiofrequency ablation: a prospective randomized study. *Radiology* 2013, 269: 293-300. [DOI: 10.1148/radiol.13122134](https://doi.org/10.1148/radiol.13122134).

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

Dovrebbero essere condotti studi che valutano l'impatto della terapia ablativa su misure di esito riportate dai pazienti durante un percorso assistenziale o una sua fase - intervento/trattamento ("*Patient Reported Outcome Measures*" PROM). I PROM sono utili a comprendere come la qualità del sistema erogato, al di là degli intenti, si traduca effettivamente in un cambiamento positivo per la salute e la QoL così come percepito dal paziente stesso.

BIBLIOGRAFIA

1. Ho TW, et al. Utilization of thyroidectomy for benign disease in the United States: a 15-year population-based study. *Am J Surg* 2011, 201: 570-4. [DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.12.006](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.12.006).
2. Zhi X, Zhao N, Liu Y, Liu JB, Teng C, Qian L. Microwave ablation compared to thyroidectomy to treat benign thyroid nodules. *Int J Hyperthermia* 2018, 34: 644-652. [DOI: 10.1080/02656736.2018.1456677](https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1456677).
3. Dong P, Wu XL, Sui GQ, Luo Q, Du JR, Wang H, Teng DK. The efficacy and safety of microwave ablation versus lobectomy for the treatment of benign thyroid nodules greater than 4 cm. *Endocrine* 2021, 71: 113-121. [DOI: 10.1007/s12020-020-02338-w](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02338-w).
4. Yue WW, Wang SR, Li XL, Xu HX, Lu F, Sun LP, Guo LH, He YP, Wang D, Yin ZQ. Quality of life and cost-effectiveness of radiofrequency ablation versus open surgery for benign thyroid nodules: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2016, 6: 37838. [DOI: 10.1038/srep37838](https://doi.org/10.1038/srep37838).
5. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM, Woo YC, Chiu KWH. A propensity-matched analysis of clinical outcomes between open thyroid lobectomy and high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules. *Surgery* 2019, 165: 85-91. [DOI: 10.1016/j.surg.2018.05.080](https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.080).
6. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM. Single-session high intensity focussed ablation (HIFU) versus open cervical hemithyroidectomy for benign thyroid nodule: analysis on early efficacy, safety, and voice quality. *Int J Hyperthermia* 2017, 33: 868-74. [DOI: 10.1080/02656736.2017.1305127](https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1305127).
7. Bernardi S, Dobrinja C, Carere A, et al. Patient satisfaction after thyroid RFA versus surgery for benign thyroid nodules: a telephone survey. *Int J Hyperthermia* 2018, 35: 150-158. [DOI: 10.1080/02656736.2018.1487590](https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1487590).

1339 **9. APPENDICI DELLA LG**

1340

1341 **Appendice 1 – Quesito clinico e criteri di inclusione**

1342

1343 **QUESITO CLINICO: Nel trattamento dei pazienti con noduli tiroidei benigni sintomatici, qual è**
1344 **l'efficacia dell'emitiroidectomia con istmectomia rispetto all'intervento chirurgico di tiroidectomia**
1345 **totale, alla terapia ablativa, ad altri interventi non invasivi o a nessun trattamento?**

1346

1347 **Popolazione:** soggetti adulti, età ≥ 18 anni (escluse donne in gravidanza) con diagnosi di noduli tiroidei benigni
1348 sintomatici.

1349

1350 **Intervento: emitiroidectomia con istmectomia.**

1351

1352 **Confronto:**

1353 **a) intervento chirurgico di tiroidectomia totale (inclusa la subtotale e la “near total”), inclusa la**
1354 **procedura di Dunhill (lobectomia totale unilaterale + lobectomia subtotale controlaterale);**

1355 **b) terapia ablativa guidata da *imaging*:**

1356

- ablazione con etanolo;

1357

- termo-ablazione con laser;

1358

- termo-ablazione con radio-frequenza;

1359

- termo-ablazione con ultrasuoni focalizzati;

1360

- termo-ablazione con micro-onde;

1361

c) alternativa terapeutica non invasiva:

1362

- terapia TSH-soppressiva o semi-soppressiva con L-T4;

1363

- supplementazione iodica;

1364

- integratori alimentari;

1365

- terapia radio-metabolica (^{131}I);

1366

d) nessun intervento (osservazione).

1367

- 1368 **Esiti**
- 1369 **1. Risoluzione dei sintomi e segni locali:**
- 1370 • compressivi (costrizione cervicale, disfagia, tosse, disfonia, difficoltà respiratoria, dolore);
- 1371 • estetici (tumefazione locale).
- 1372 **2. Risoluzione definitiva del problema** (rischio di re-intervento).
- 1373 **3. Complicanze peri-procedurali maggiori:**
- 1374 • decesso;
- 1375 • sanguinamento locale con re-intervento;
- 1376 • lesioni acute di strutture vitali cervicali.
- 1377 **4. Complicanze peri-procedurali minori:**
- 1378 • dolore locale persistente (non controllato da analgesici non oppioidi);
- 1379 • sintomi e segni da ipocalcemia acuta;
- 1380 • infezione, deiscenza o ustione della ferita;
- 1381 • lesione dotto linfatico.
- 1382 **5. Side effects:**
- 1383 • effetti avversi da anestesia (locale o generale);
- 1384 • dolore peri-procedurale;
- 1385 • assenza del lavoro;
- 1386 **6. Complicanze croniche:**
- 1387 • mortalità a 30 giorni;
- 1388 • tracheostomia per paralisi ricorrente bilaterale;
- 1389 • disfonia permanente;
- 1390 • ipotiroidismo (necessità di terapia sostitutiva);
- 1391 • ipoparatiroidismo permanente (necessità di terapia sostitutiva);
- 1392 • danno estetico permanente;
- 1393 • danno funzionale (a carico delle strutture nervose cervicali).
- 1394

1395 **7. Qualità della vita:**

- 1396 • disagio relazionale e lavorativo;
- 1397 • percezione del proprio aspetto;
- 1398 • auto-stima;
- 1399 • necessità di aderenza terapeutica;
- 1400 • ansia da sintomi locali e generali.

1401

1402 **Disegno di studio.** Revisioni sistematiche e metanalisi di studi randomizzati controllati o singoli studi
1403 randomizzati controllati. Se non disponibili, sono stati ricercati studi osservazionali con gruppo di confronto.

1404

1405 **Criteri di esclusione**

1406 Non sono stati inclusi studi che confrontano:

- 1407 • diverse tecniche chirurgiche di tiroidectomia (endoscopica vs open, minimamente invasiva vs
1408 convenzionale);
- 1409 • popolazione con diagnosi di disfunzione tiroidea (tiroidite di Hashimoto, morbo di Graves);
- 1410 • popolazione con diagnosi di nodulo ipertossico.

1411

1412 **Appendice 2 - Strategia di ricerca**

1413

1414 **Database:** The Cochrane Library

1415 **Data della ricerca:** Issue 6, 2020

1416 #1 MeSH descriptor: [Thyroid Nodule] explode all trees

1417 #2 MeSH descriptor: [Goiter, Nodular] this term only

1418 #3 (thyroi* NEAR (nod* or incidentalom* or goiter)):ti,ab,kw

1419 #4 ((goiter* or goitre*) near (nodul* or multinodul* or multi nodul* or nontoxic or non toxic)):ti,ab,kw

1420 #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

1421 #6 MeSH descriptor: [Thyroidectomy] explode all trees

1422 #7 thyroidectom*:ti,ab

1423 #8 surgery:ti,ab,kw

1424 #9 #6 OR #7 OR #8

1425 #10 #5 AND #9

1426

1427

1428 **Database:** Ovid MEDLINE(R)

1429 **Data della ricerca:** 1946 to June 08, 2020

1430 1 exp Thyroid Nodule/

1431 2 exp Goiter, Nodular/

1432 3 (thyroi* adj6 (nod* or incidentalom* or goiter)).tw,ot.

1433 4 ((goiter* or goitre*) adj6 (nodul* or multinodul* or multi nodul* or nontoxic or non toxic)).tw.

1434 5 ((thyroid adj3 (neoplasm or tumor)) and benign).tw.

1435 6 Thyroidectomy/

1436 7 thyroidectom*.tw.

1437 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5

1438 9 6 or 7

1439 10 8 and 9

1440 Filtro per Revisioni sistematiche

- 1441 11 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic
1442 review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
1443 12 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or
1444 overview*))).ti,ab,kf,kw.
1445 13 ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or
1446 overview*))).ti,ab,kf,kw.
1447 14 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3
1448 analy*))).ti,ab,kf,kw.
1449 15 (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
1450 16 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
1451 17 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
1452 18 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
1453 19 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-
1454 medical technology assessment*).mp,hw.
1455 20 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
1456 21 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
1457 22 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
1458 23 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
1459 24 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.
1460 25 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24
1461 26 10 and 25
1462 27 ((clinical adj3 pathways) or (practice adj3 parameter) or (practice adj3 parameters)).ti,ab,kw. or
1463 algorithms/ or care pathway.ti,ab,kw. or care pathways.ti,ab,kw. or clinical protocols/ or Consensus/ or
1464 Consensus Development Conference.pt. or Consensus Development Conference, NIH.pt. or Consensus
1465 Development Conferences as Topic/ or Consensus Development Conferences, NIH as Topic/ or critical
1466 pathway/ or guidance.ti,ab. or guideline*.ti. or guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ or
1467 Health Planning Guidelines/ or practice guideline/
1468 28 10 and 27
1469 29 26 or 28

1470 Filtro per RCT
1471 30 randomized controlled trial.pt.
1472 31 controlled clinical trial.pt.
1473 32 random*.ab.
1474 33 placebo.ab.
1475 34 clinical trials as topic.sh.
1476 35 random allocation.sh.
1477 36 trial.ti.
1478 37 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
1479 38 exp animals/ not humans.sh.
1480 39 37 not 38
1481 40 29 AND 10
1482 41 39 AND 10
1483
1484

1485 **Database: Embase**

1486 **Data alla ricerca: 1974 to 2020 June 08**

1487 1 Thyroid Nodule/
1488 2 Nodular goiter/
1489 3 (thyroi* adj6 (nod* or incidentalom* or goiter)).tw,ot.
1490 4 ((goiter* or goitre*) adj6 (nodul* or multinodul* or multi nodul* or nontoxic or non toxic)).tw.
1491 5 ((thyroid adj3 (neoplasm or tumor)) and benign).tw.
1492 6 Thyroidectomy/
1493 7 thyroidectom*.tw.
1494 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5
1495 9 6 or 7
1496 10 8 and 9
1497 *Filtro per revisioni sistematiche*
1498 11 "systematic review"/ or meta analysis/

1499 12 "meta analysis (topic)"/

1500 13 "systematic review (topic)"/

1501 14 biomedical technology assessment/

1502 15 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.

1503 16 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or

1504 overview*))).ti,ab.

1505 17 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3

1506 analy*)).ti,ab.

1507 18 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.

1508 19 (handsearch* or hand search*).ti,ab.

1509 20 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.

1510 21 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or

1511 technology appraisal*).ti,ab.

1512 22 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.

1513 23 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-

1514 medical technology assessment*).mp,hw.

1515 24 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.

1516 25 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.

1517 26 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.

1518 27 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.

1519 28 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.

1520 29 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28

1521 30 10 and 29

1522 31 exp clinical pathway/

1523 32 exp clinical protocol/

1524 33 exp consensus/

1525 34 exp consensus development conference/

1526 35 exp consensus development conferences as topic/

1527 36 critical pathways/

1528 37 guidelines as topic/
1529 38 exp practice guideline/
1530 39 practice guidelines as topic/
1531 40 health planning guidelines/
1532 41 (position statement* or policy statement* or practice parameter* or best practice*).ti.
1533 42 (standards or guideline or guidelines).ti,kw.
1534 43 ((practice or treatment* or clinical) adj guideline*).ab.
1535 44 consensus*.ti,kw.
1536 45 ((critical or clinical or practice) adj2 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)).ti,ab,kw.
1537 46 recommendat*.ti.
1538 47 (care adj2 (standard or path or paths or pathway or pathways or map or maps or plan or plans)).ti,ab,kw.
1539 48 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47
1540 49 10 and 48
1541 50 30 or 49
1542 51 50 AND 10
1543 *Filtro per RCT*
1544 52 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or
1545 Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
1546 53 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or
1547 mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or
1548 distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.
1549 54 52 or 53
1550 55 10 and 54
1551

1552 **Database:** Web of Science

1553 #1 TS= clinical trial* OR TS=research design OR TS=comparative stud* OR TS=evaluation stud*

1554 OR TS=controlled trial* OR TS=follow-up stud* OR TS=prospective stud* OR TS=random*

1555 OR TS=placebo* OR TS=(single blind*) OR TS=(double blind*)

1556 #2 TS=(thyroi* NEAR/6 (nod* or incidentalom* or goiter))

1557 #3 TS=((goiter* or goitre*) NEAR/6 (nodul* or multinodul* or nontoxic or "non toxic"))

1558 #4 #2 OR #3

1559 #5 TI=thyroidectom*

1560 #6 #1 AND #4 AND #5

1561

1562

1563 **Database:** CINAHL (EBSCO)

1564 **Data della ricerca:** 1974 to 2020 June 16

1565 *Filtro per revisioni sistematiche*

1566 S1 ((MH "Random Assignment") or (MH "Random Sample+") or (MH "Crossover Design") or (MH

1567 "Clinical Trials+") or (MH "Comparative Studies") or (MH "Control (Research)+") or (MH "Control

1568 Group") or (MH "Factorial Design") or (MH "Quasi-Experimental Studies+") or (MH "Placebos") or

1569 (MH "Meta Analysis") or (MH "Sample Size") or (MH "Research, Nursing") or (MH "Research

1570 Question") or (MH "Research Methodology+") or (MH "Evaluation Research+") or (MH "Concurrent

1571 Prospective Studies") or (MH "Prospective Studies") or (MH "Nursing Practice, Research-Based") or

1572 (MH "Solomon Four-Group Design") or (MH "One-Shot Case Study") or (MH "Pretest-Posttest

1573 Design+") or (MH "Static Group Comparison") or (MH "Study Design") or (MH "Clinical Research+"))

1574 or (clinical nursing research or random* or cross?over or placebo* or control* or factorial or sham* or

1575 meta?analy* or systematic review* or blind* or mask* or trial*)

1576 S2 (MH "Thyroid Nodule")

1577 S3 TI ((thyroi* N6 (nod* or incidentalom* or goiter))) OR AB ((thyroi* N6 (nod* or incidentalom* or

1578 goiter)))

1579 S4 TI (((goiter* or goitre*) N6 (nodul* or multinodul* or multi nodul* or nontoxic or non toxic))) OR AB (

1580 ((goiter* or goitre*) N6 (nodul* or multinodul* or multi nodul* or nontoxic or non toxic)))

1581 S5 S2 OR S3 OR S4
1582 S6 (MM "Thyroidectomy")
1583 S7 TI Thyroidectom* OR AB Thyroidectom*
1584 S8 S6 OR S7
1585 S9 S5 AND S8
1586 S10 S1 AND S5 AND S8

1587

1588

1589 **Database: Web of Science**

1590 **Data della ricerca: 1997 to October 13, 2020**

1591 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years

1592 # 10 #9 AND #3

1593 # 9 #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4

1594 # 8 TS=(lobectomy NEAR/2 (thyroi* or goiter* or goitre*)

1595 # 7 TS="Thyroid Lobectomy"

1596 # 6 TS=Isthmectomy

1597 # 5 TS=hemithyroidectomy

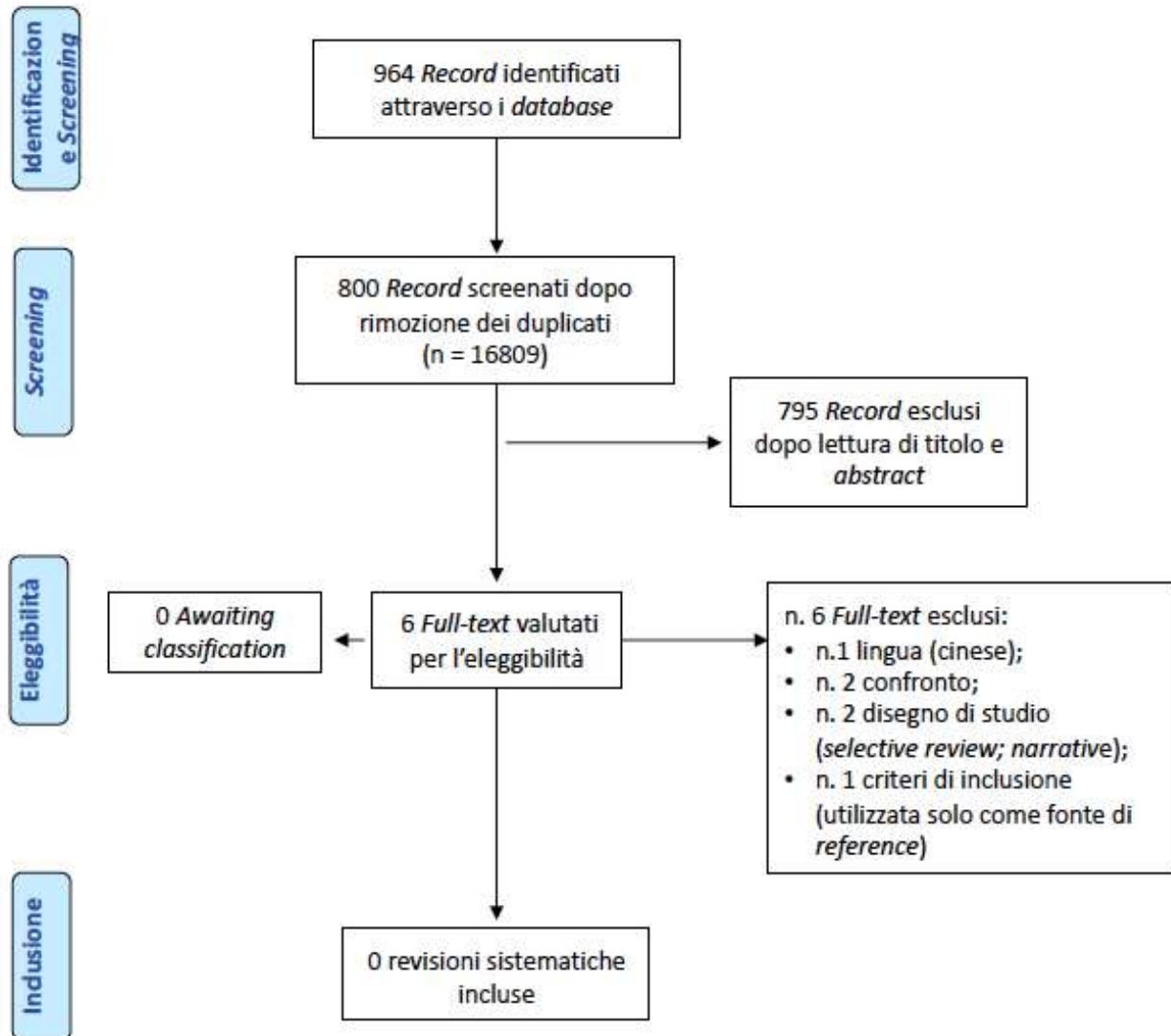
1598 # 4 TS=(partial NEAR/2 thyroidectom*)

1599 # 3 #2 OR #1

1600 # 2 TS=((goiter* or goitre*) NEAR/6 (nodul* or multinodul* or nontoxic or "non toxic")

1601 # 1 TS=(thyroi* NEAR/6 (nod* or incidentalom* or goiter))

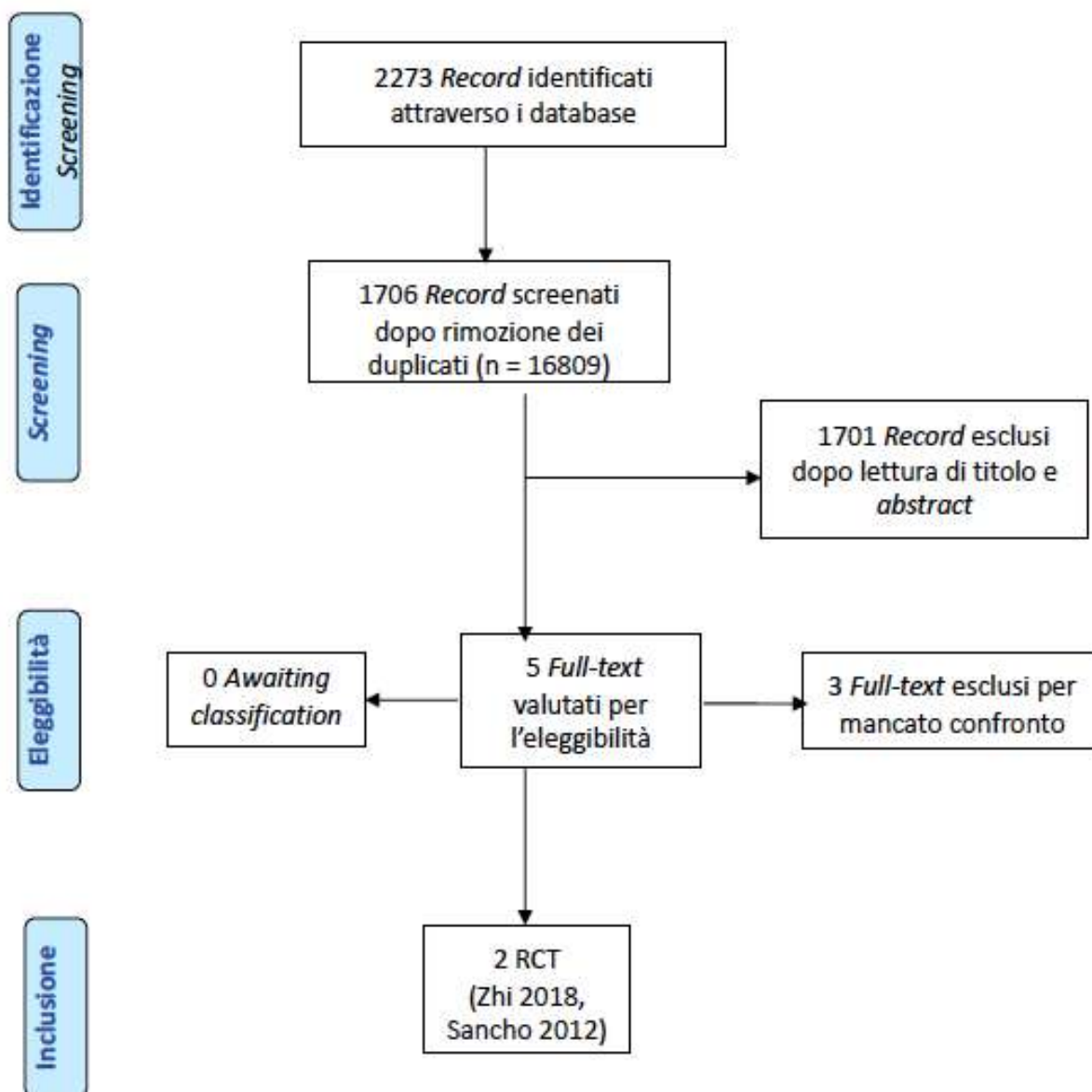
Figura 1. Processo di selezione di revisioni sistematiche



1608

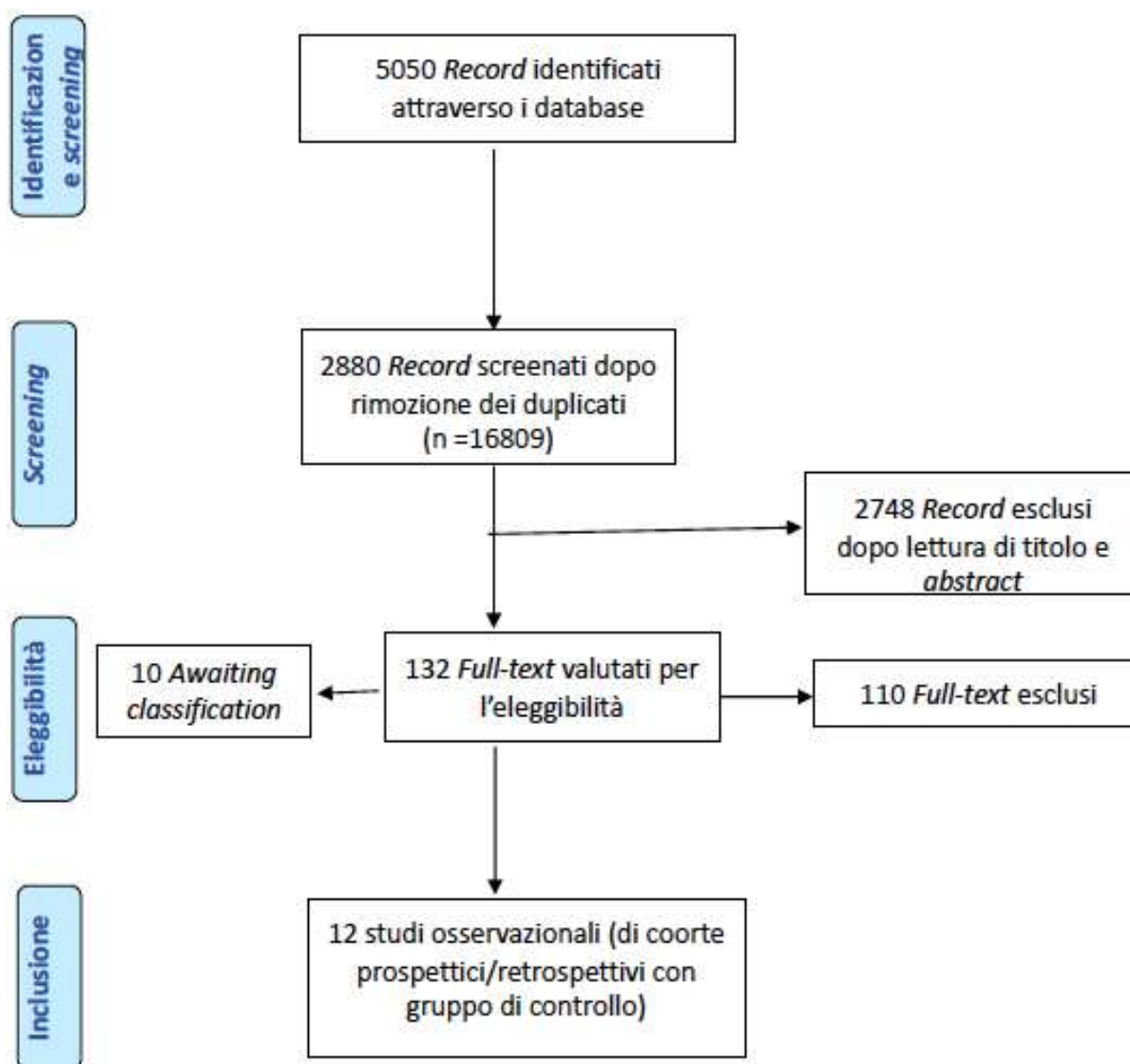
Figura 2. Processo di selezione di RCT

1609



1610

1611 **Figura 3. Processo di selezione degli studi osservazionali di coorte (retrospettivi/prospettici) con**
1612 **gruppo di controllo**



1614

RCT (Cochrane Tool)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (subjective)	Blinding of outcome assessment (objective outcome) (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Sancho 2012 RCT	+	+	?	?	?	-	?	?
Zhi 2018 RCT	+	-	?	?	?	-	-	?

Studi osservazionali (Newcastle-Ottawa Scale)

	Selezione (max 4 stelle)	Comparabilità (max 2 stelle)	Esiti (max 3 stelle)	Totale
Bauer 2013	****		***	7
Cossu 1999	**		**	4
Dong 2020	**		**	4
Lang 2019	****		**	6
Lang 2017	****		***	7
Mourad 2001	****		***	7
Scerrino 2001	**		**	4

Simsekcelik 2010	****		***	7
Yue 2016	****	**	**	8
Tabriz 2020	*	*	**	4
Vaiman 2008	***		***	6
Vaiman 2010	***		***	6

1621

1622 **Appendice 5. Forest plot**

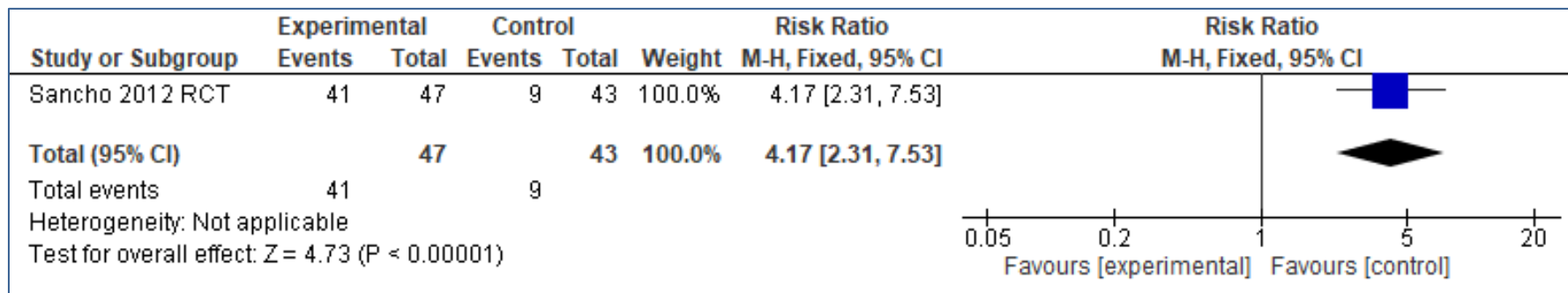
1623

Forest plot: confronto EMI+IST vs TST

1624

Esito: Risoluzione non definitiva del problema (rischio di re-intervento per recidiva di malattia: N. pazienti con noduli al termine del *follow-up*).

1625



1626

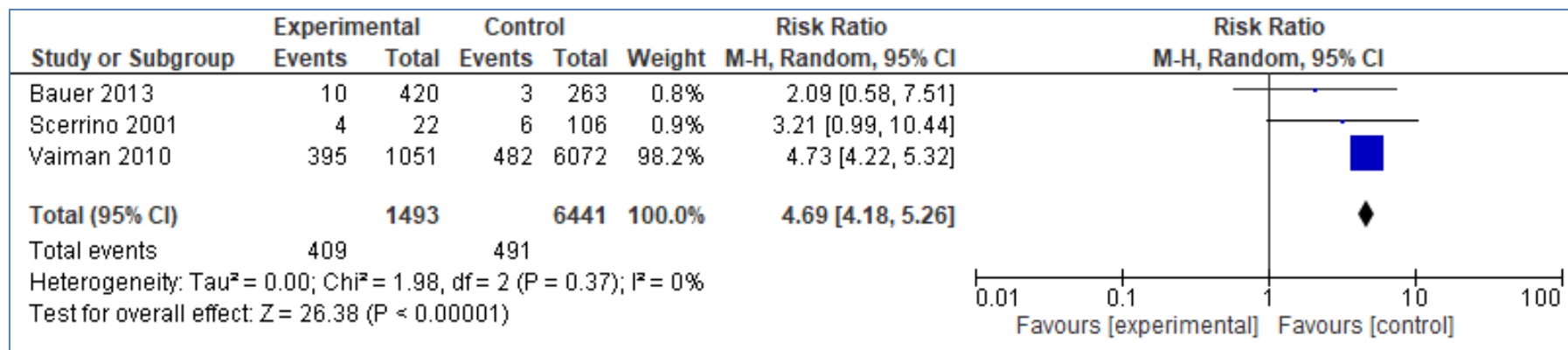
1627

Forest plot: confronto EMI+IST vs TT/TST/TNT (*follow-up*: da 3 anni a 10 anni)

1628

Esito: Risoluzione non definitiva del problema (rischio di re-intervento per recidiva di malattia)

1629



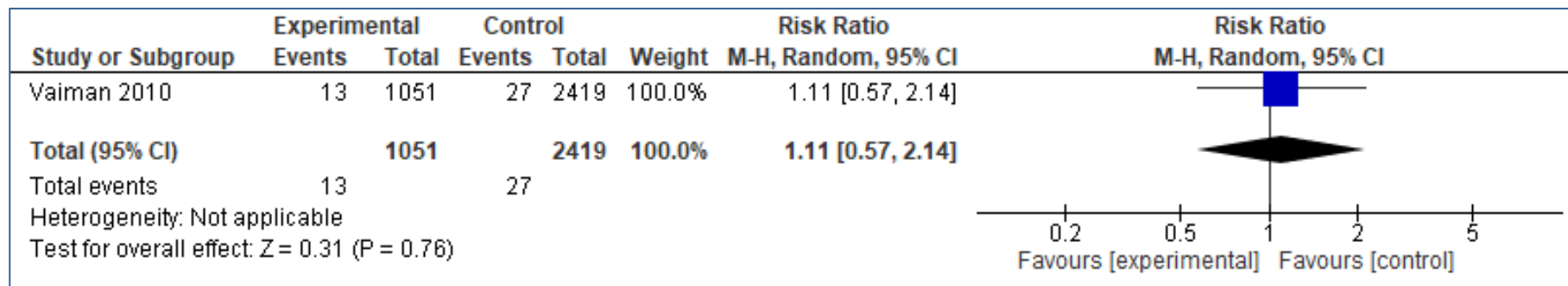
1630

1631

Forest plot: confronto EMI vs TST/TNT (follow-up medio: 7.9 anni)

1632

Esito: Risoluzione non definitiva del problema (rischio di re-intervento per trasformazione del residuo tiroideo in tumore maligno).



1633

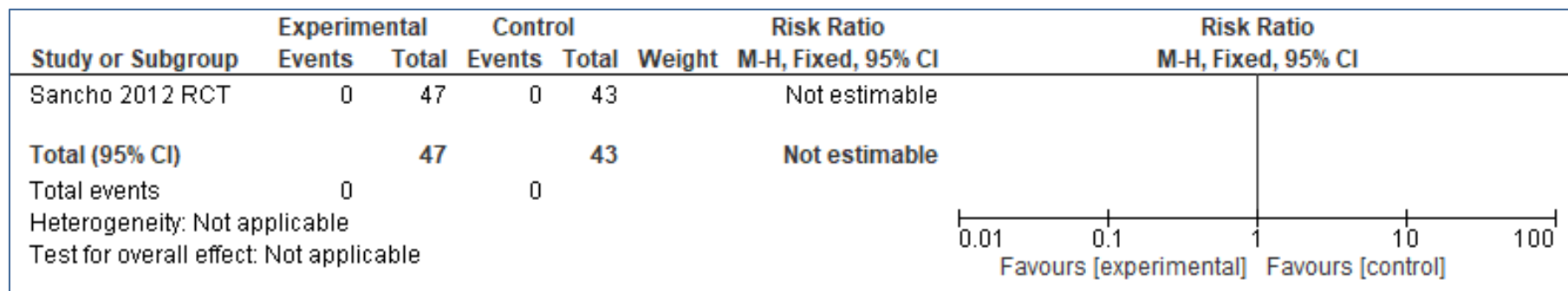
1634

1635

Forest plot: confronto EMI+IST vs TST (procedura di Dunhill) (follow-up post-intervento giorni)

1636

Esito: Complicanze peri-procedurali maggiori (sanguinamento locale con re-intervento).



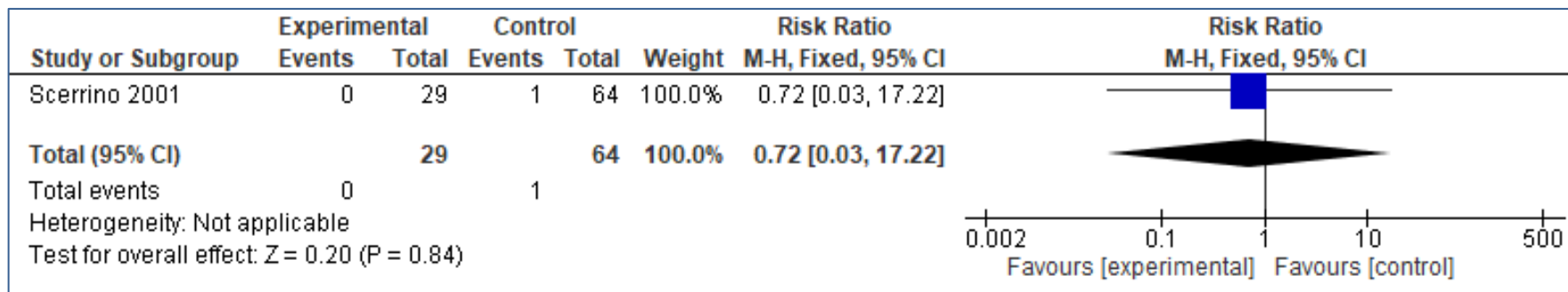
1637

1638

Forest plot: confronto EMI+IST vs TST

1639

Esito: Complicanze peri-procedurali maggiori (sanguinamento locale con re-intervento alla 7° ora dall'intervento).



1640

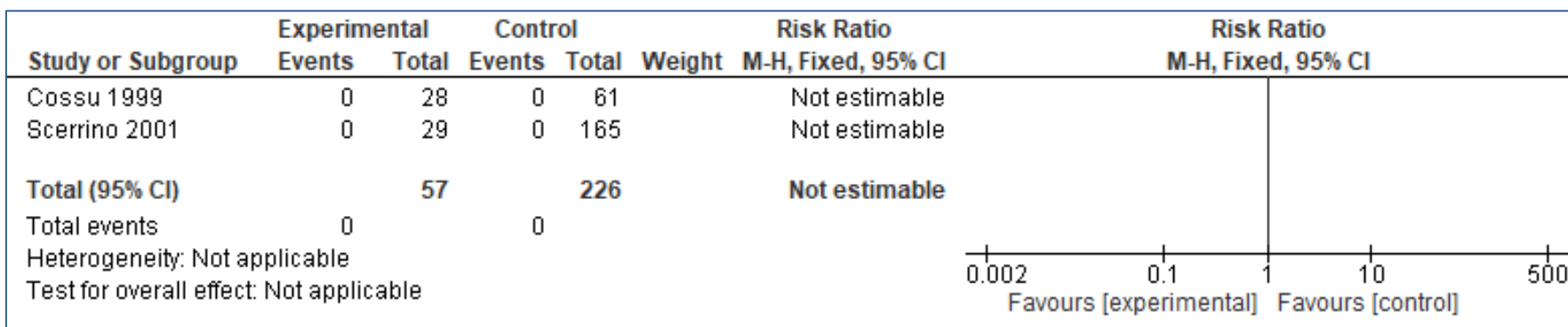
1641

1642

Forest plot: confronto EMI+IST vs TT/TST

1643

Esito: Complicanze peri-procedurali maggiori (decesso).



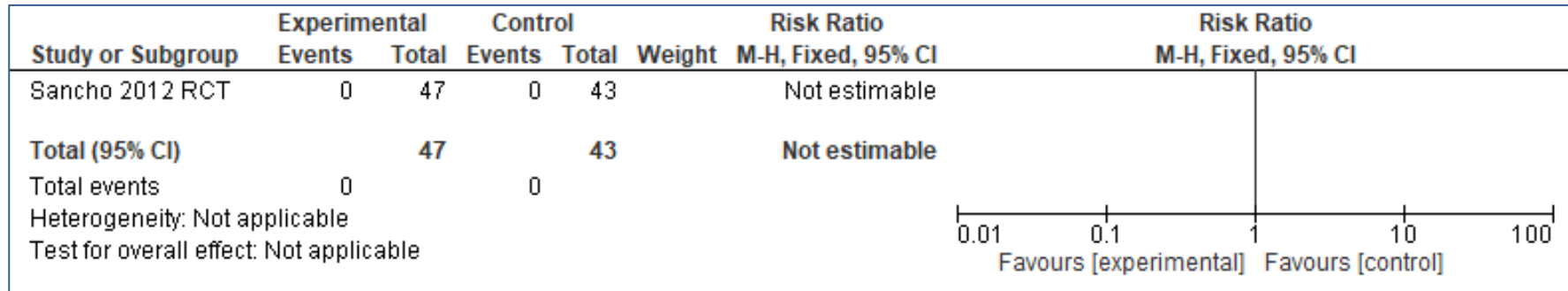
1644

1645

Forest plot: confronto EMI+IST vs TST (procedura di Dunhill) (follow-up medio: 55 mesi)

1646

Esito: Complicanze croniche (disfonia permanente, danno funzionale a carico delle strutture nervose cervicali)



1647

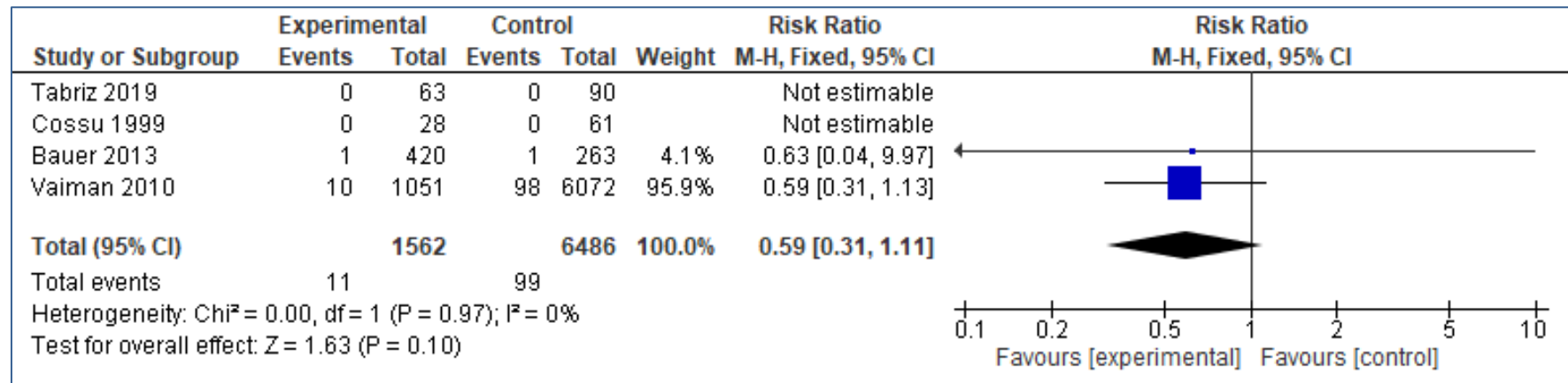
1648

1649

Forest plot: confronto EMI+IST /E vs TT/TST/TNT

1650

Esito: Complicanze croniche (disfonia permanente/danno funzionale a carico delle strutture nervose cervicali, valutato con laringoscopia indiretta)



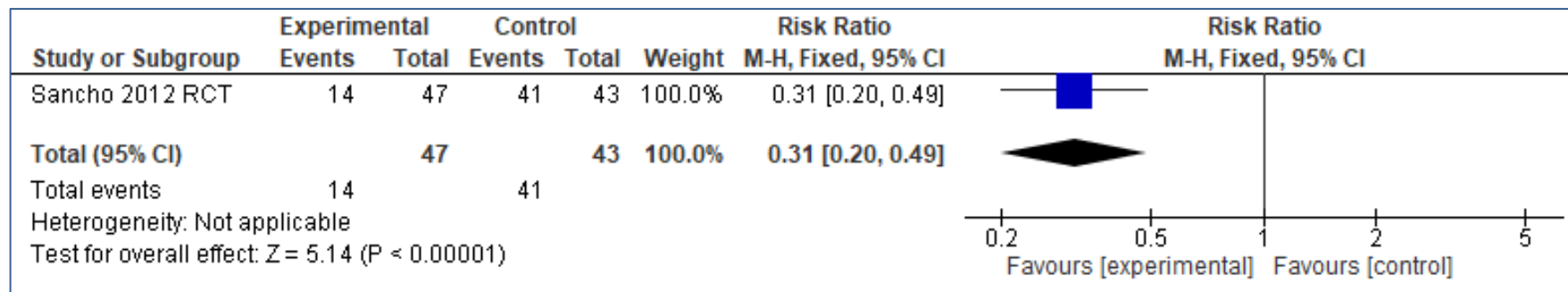
1651

1652

Forest plot confronto EMI+IST vs TST (procedura di Dunhill) (follow-up medio: 55 mesi)

1653

Esito: Complicanze croniche (ipotiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva).



1654

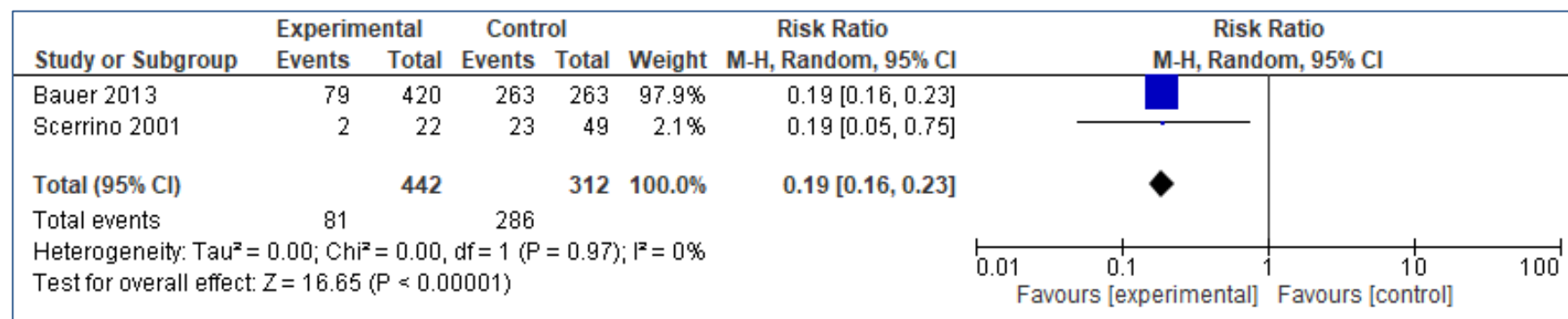
1655

1656

Forest plot confronto EMI+IST vs TT/TST/TNT (follow-up medio: 3.5 anni)

1657

Esito: Complicanze croniche (ipotiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva)



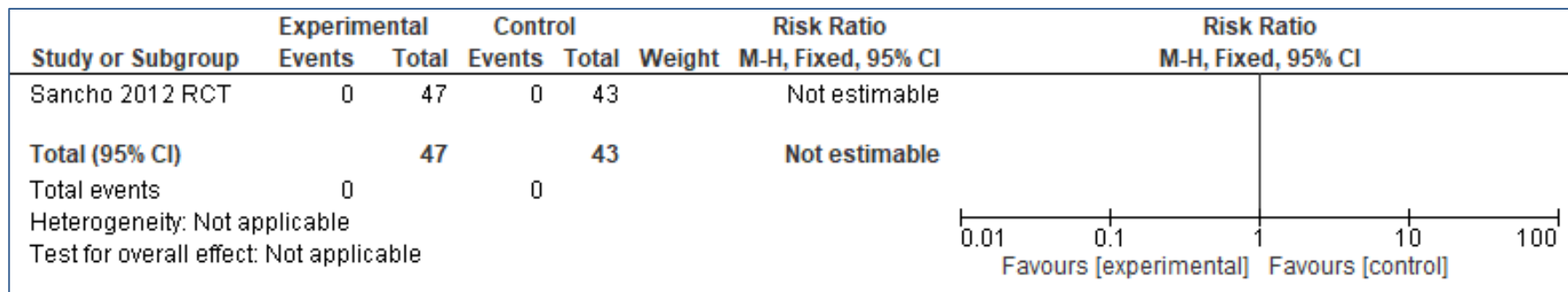
1658

1659

Forest plot confronto EMI+IST vs TST (procedura di Dunhill) (follow-up medio: 55 mesi)

1660

Esito: Complicanze croniche (ipoparatiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva)



1661

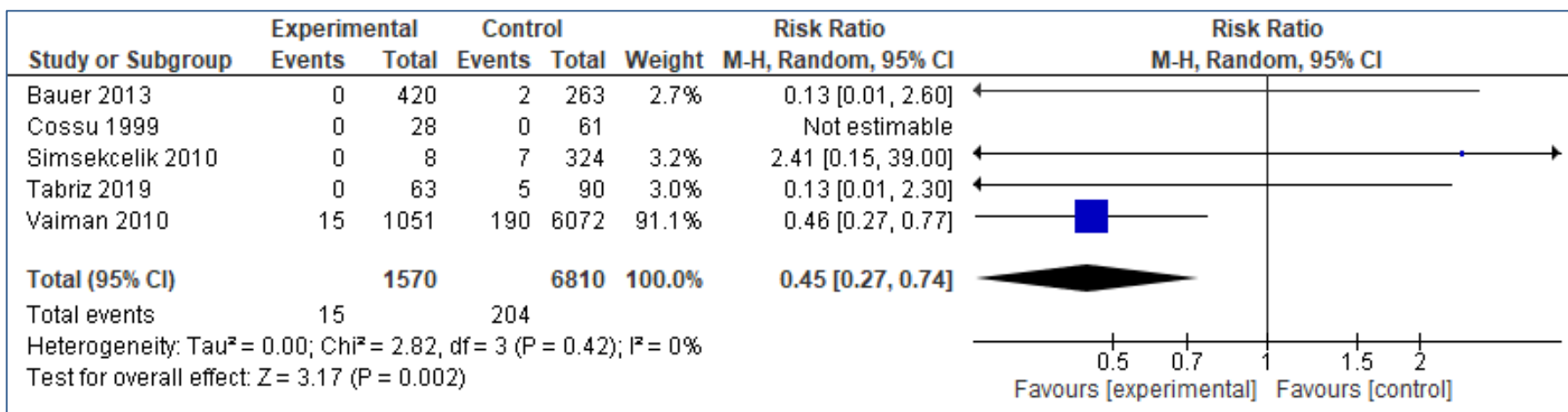
1662

1663

Forest plot confronto EMI+IST/E vs TT/TST/TNT (follow-up: range da 1 anno a 7.9 anni)

1664

Esito: Complicanze croniche (ipoparatiroidismo permanente necessità di terapia sostitutiva).



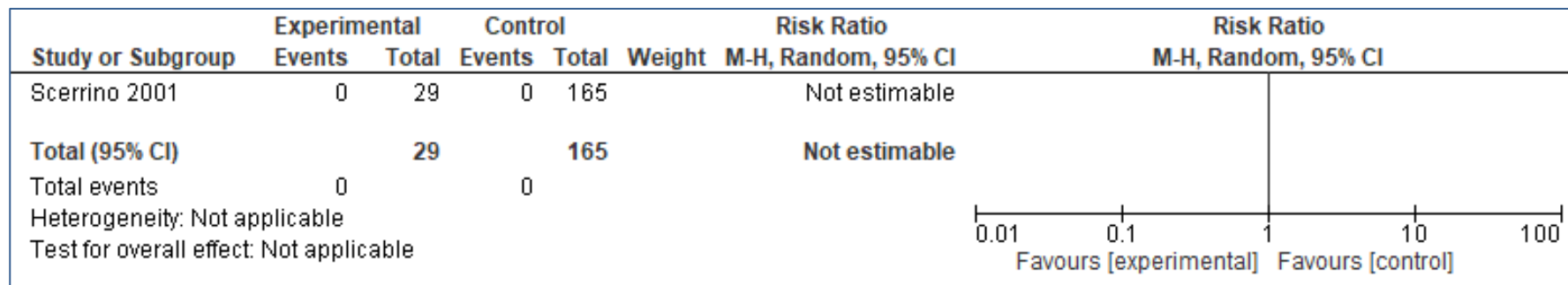
1665

1666

Forest plot confronto EMI+IST vs TT/TST

1667

Esito: Complicanze croniche (mortalità totale non specifica a 30 gg).



1668

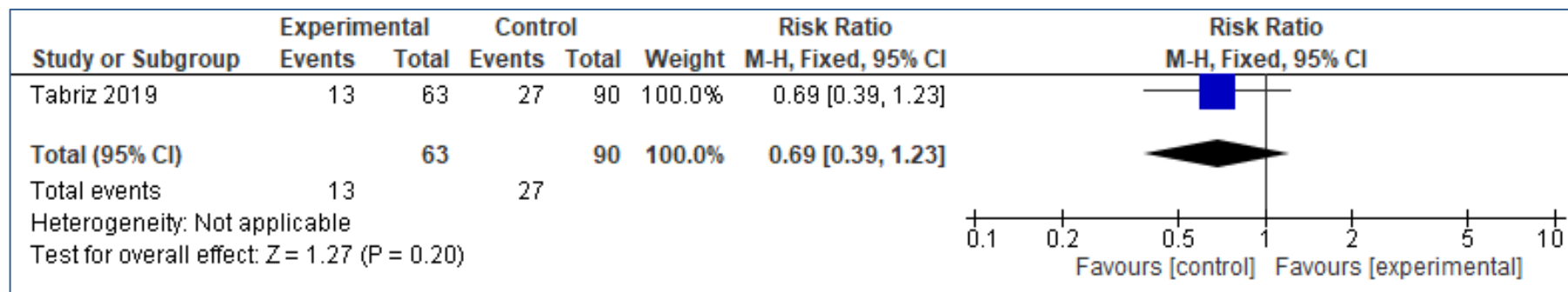
1669

1670

Forest plot confronto EMI vs TT (follow-up medio: 1 anno)

1671

Esito: Qualità della vita (N. persone con miglioramento del punteggio dal pre- al post-intervento).



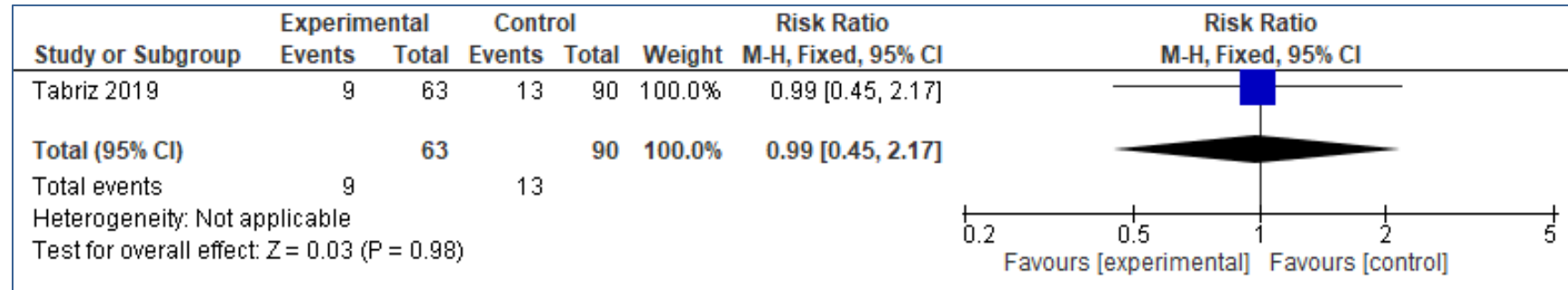
1672

1673

Forest plot confronto EMI vs TT (follow-up medio: 1 anno)

1674

Esito: Qualità della vita (N. persone con peggioramento del punteggio dal pre- al post-intervento, valutato con EuroQoL-5D - EQ-5D)



1675

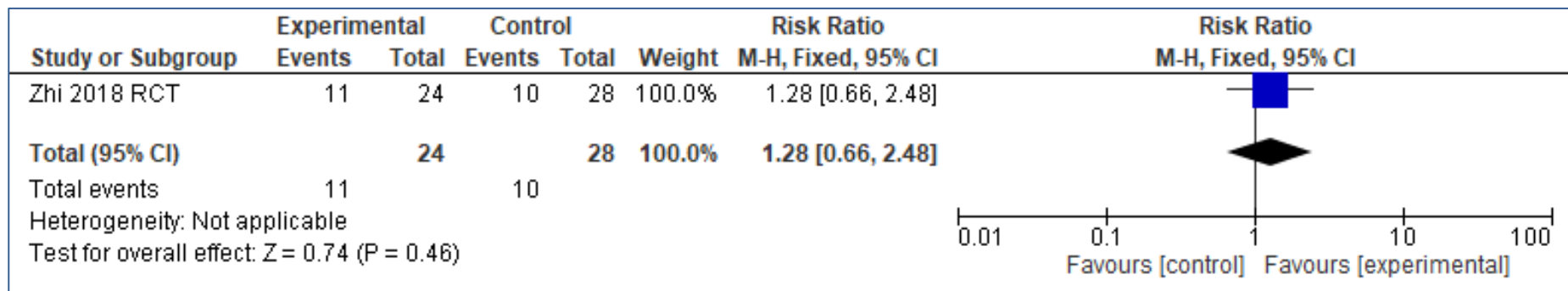
1676

1677

Forest Plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA (follow-up medio: 12 mesi)

1678

Esito: Risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi



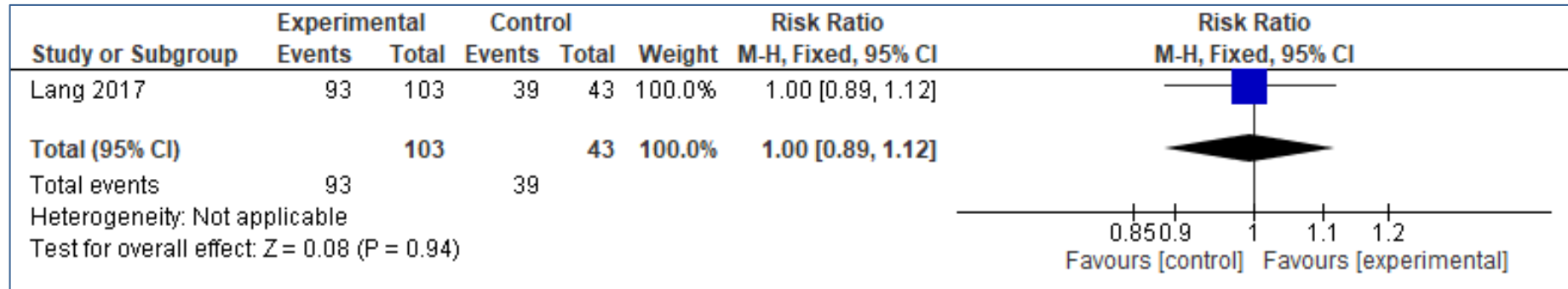
1679

1680

Forest Plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con HIFU (follow-up medio: 6 mesi)

1681

Esito: Risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi (N. persone con qualsiasi miglioramento: lieve, moderato, significativo)



1682

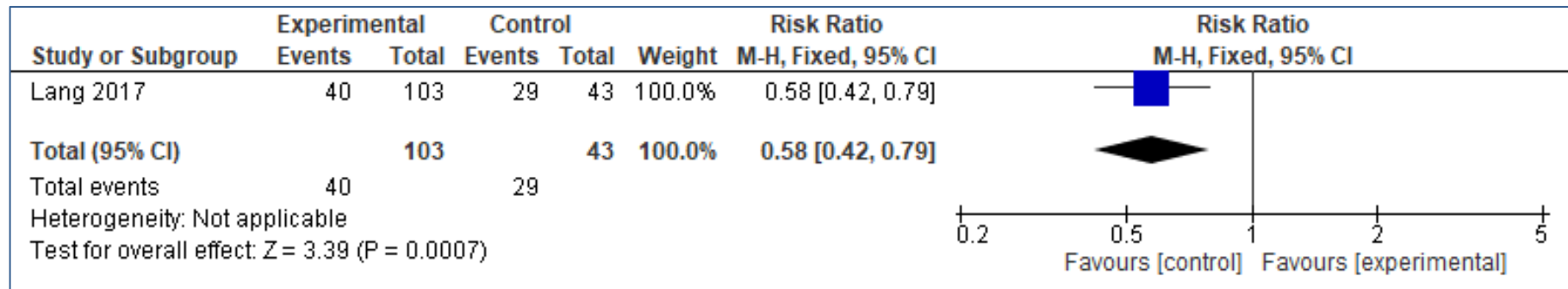
1683

1684

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con HIFU (follow-up medio: 6 mesi)

1685

Esito: Risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi (N. persone con miglioramento significativo/eccellente).



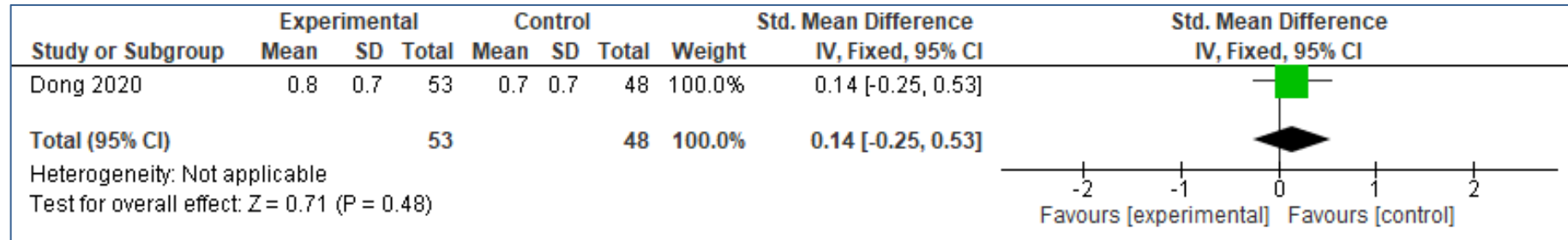
1686

1687

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA (follow-up medio: 12 mesi).

1688

Esito: Risoluzione dei sintomi locali compressivi



1689

1690

1691

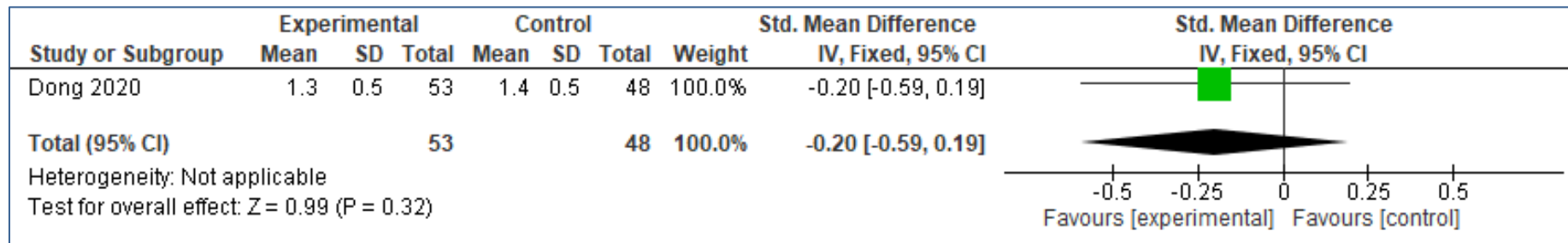
Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA (follow-up medio: 12 mesi).

1692

Risoluzione dei sintomi e segni locali estetici: tumefazione (“punteggio cosmetico” valutato dal medico: 1 = nessuna massa palpabile; 2 = massa invisibile ma palpabile;

1693

3 = massa visibile alla deglutizione; 4 = massa evidente; punteggi minori indicano miglioramento)



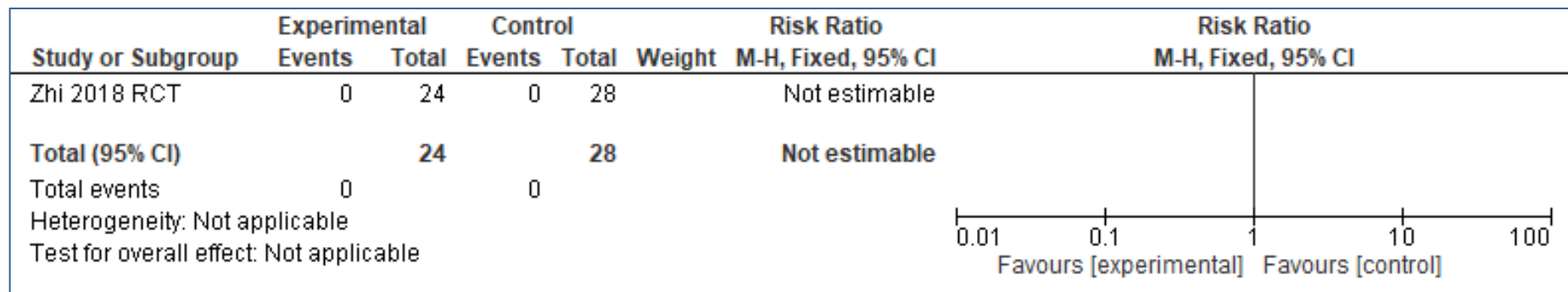
1694

1695

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA (follow-up medio: 5 giorni)

1696

Esito: Complicanze peri-procedurali maggiori (sanguinamento tale da dover sottoporre il paziente a re-intervento/decesso)



1697

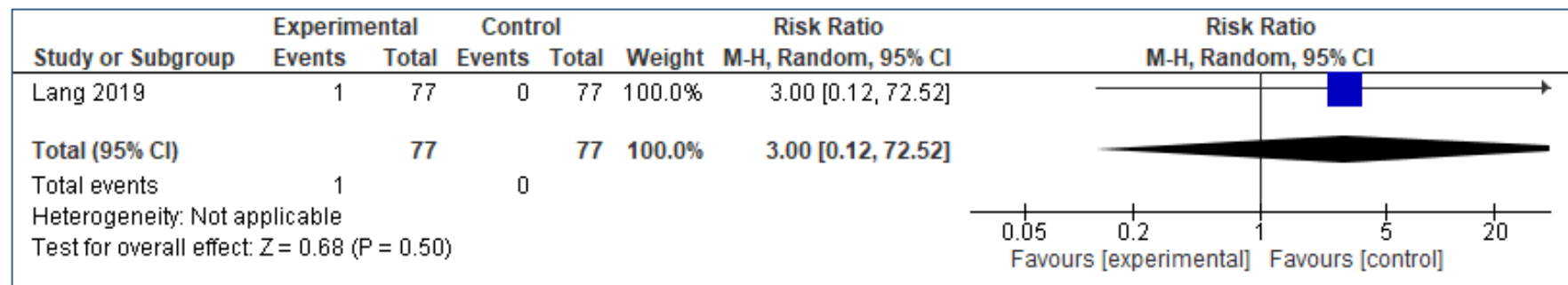
1698

1699

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con HIFU

1700

Esito: Complicanze peri-procedurali maggiori (sanguinamento tale da dover sottoporre il paziente a re-intervento nelle 3 ore successive all'intervento)



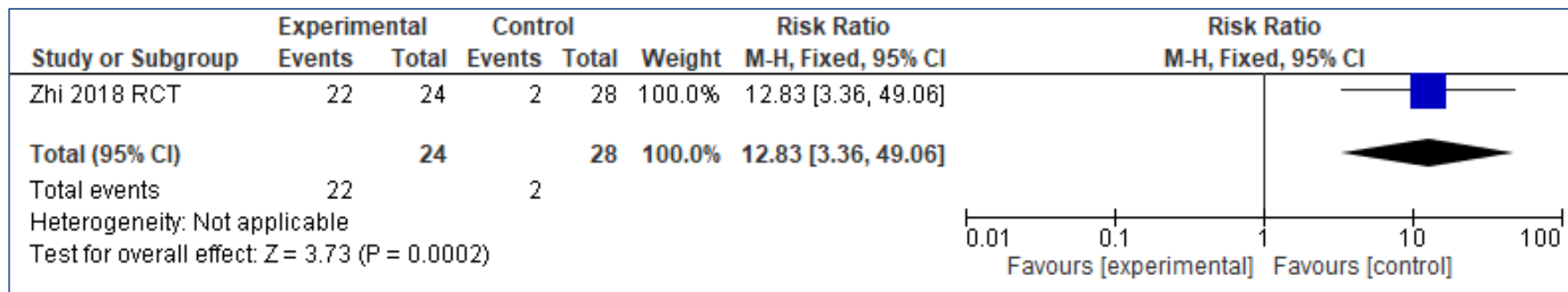
1701

1702

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA (follow-up medio: 5 giorni)

1703

Eventi avversi: dolore peri-procedurale.



1704

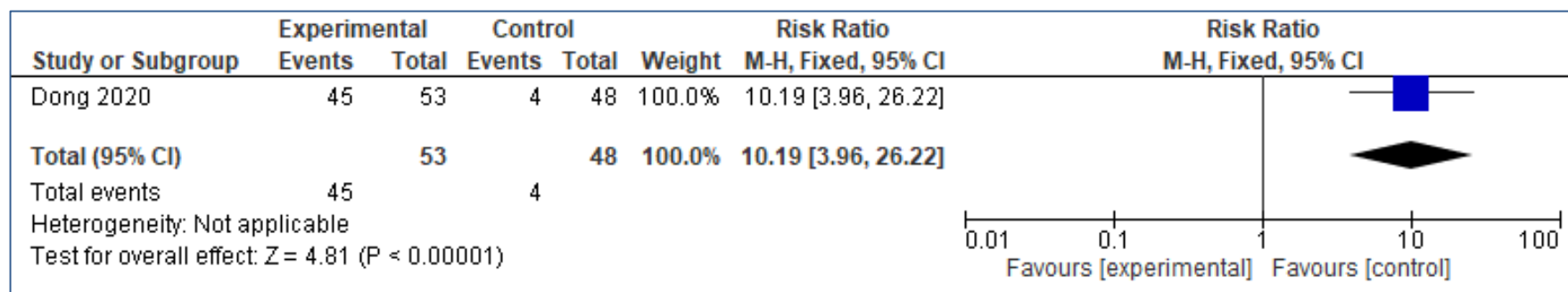
1705

1706

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA

1707

Esito: Eventi avversi (dolore peri-procedurale)



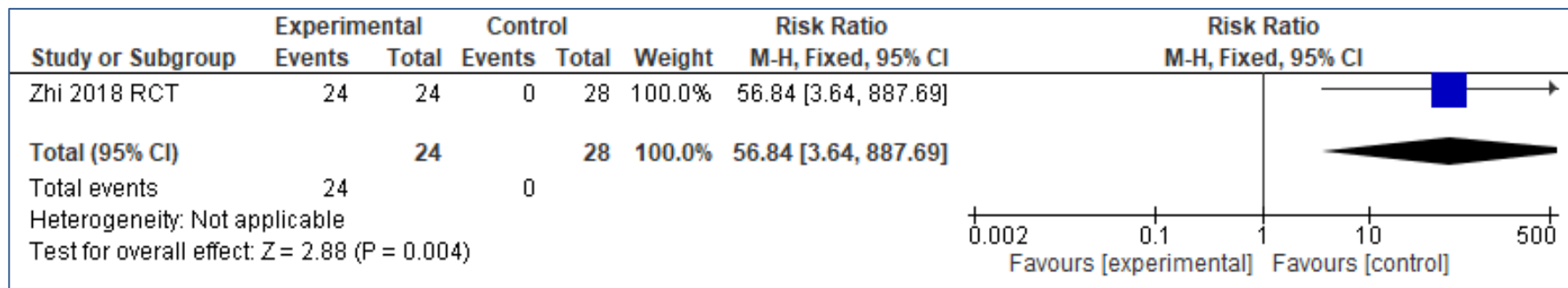
1708

1709

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA (follow-up medio: 18 mesi)

1710

Esito: Complicanze croniche (danno estetico permanente: cicatrice post-operatoria > 3 cm)



1711

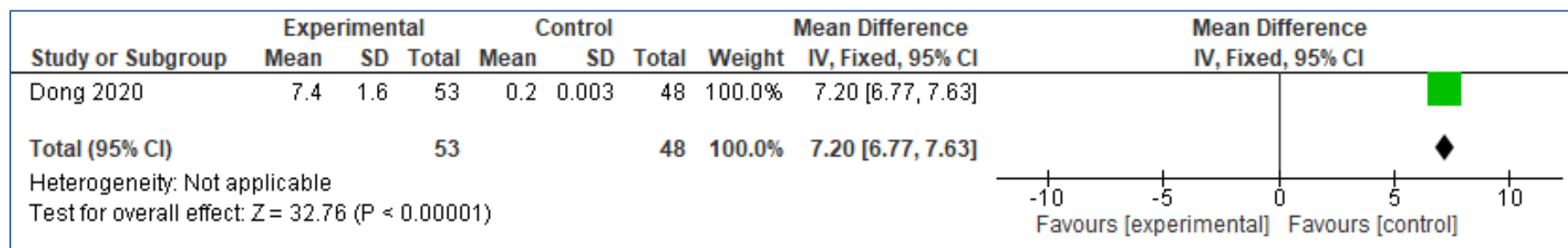
1712

1713

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA (follow-up medio: 12 mesi)

1714

Esito: Complicanze croniche (danno estetico permanente: incisione media in cm).



1715

1716

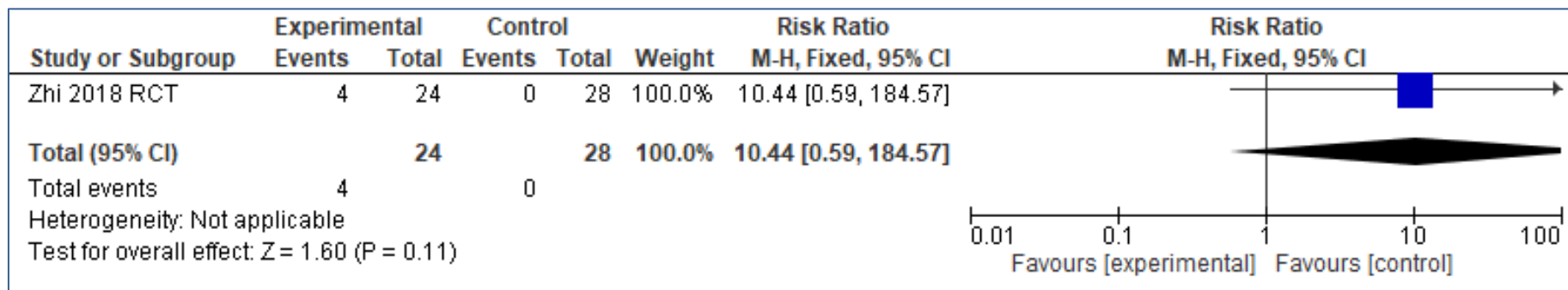
Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA (follow-up medio: 18 mesi)..

1717

Esito: Complicanze croniche (danno estetico permanente: N pazienti che ritengono di avere avuto risultati “non eccellenti” con compromissione del risultato estetico

1718

finale; *Self-assessment* dei pazienti)



1719

1720

1721

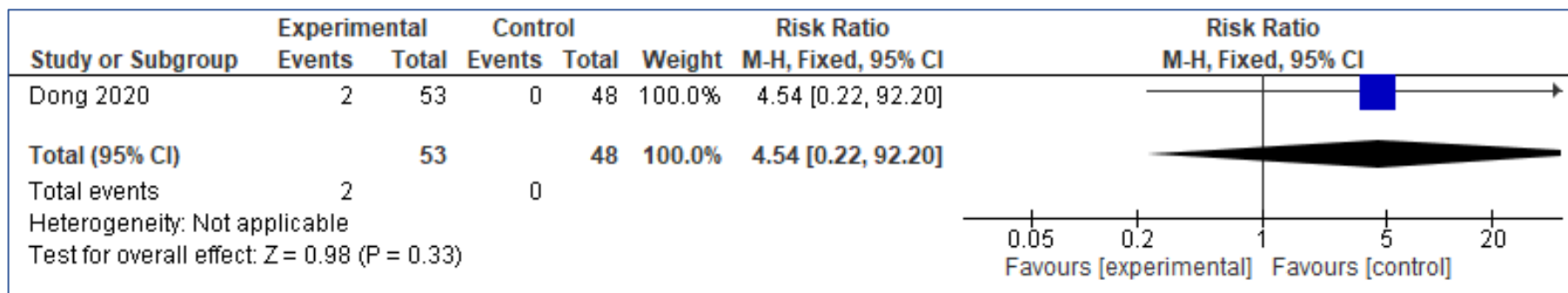
Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA (follow-up medio: 12 mesi).

1722

Esito: Complicanze croniche (danno estetico permanente: N. pazienti con risultato estetico scarso, valutato dal medico; 1 = nessuna massa palpabile; 2 = massa invisibile

1723

ma palpabile; 3 = massa visibile alla deglutizione; 4 = massa evidente).



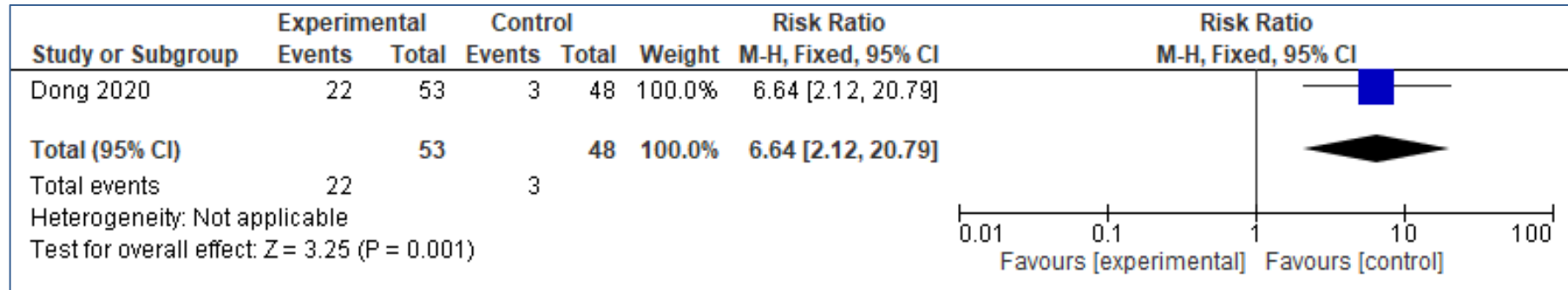
1724

1725

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA (follow-up medio: 12 mesi).

1726

Esito: Complicanze croniche (danno estetico permanente: N. pazienti con risultato estetico “scarso/accettabile”)



1727

1728

1729

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA (follow-up medio: 12 mesi).

1730

Esito: Complicanze croniche (risultato estetico con miglioramento: N. pazienti con risultato eccellente/buono)



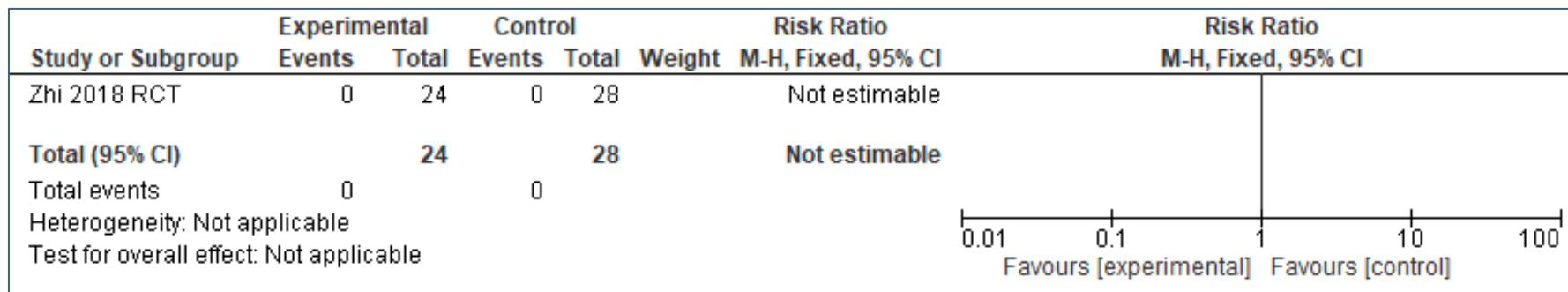
1731

1732

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA (follow-up medio: 18 mesi)

1733

Esito: Complicanze croniche (esito avversi permanenti: disfonia, ipotiroidismo con necessità di terapia sostitutiva, mortalità a 30 gg).



1734

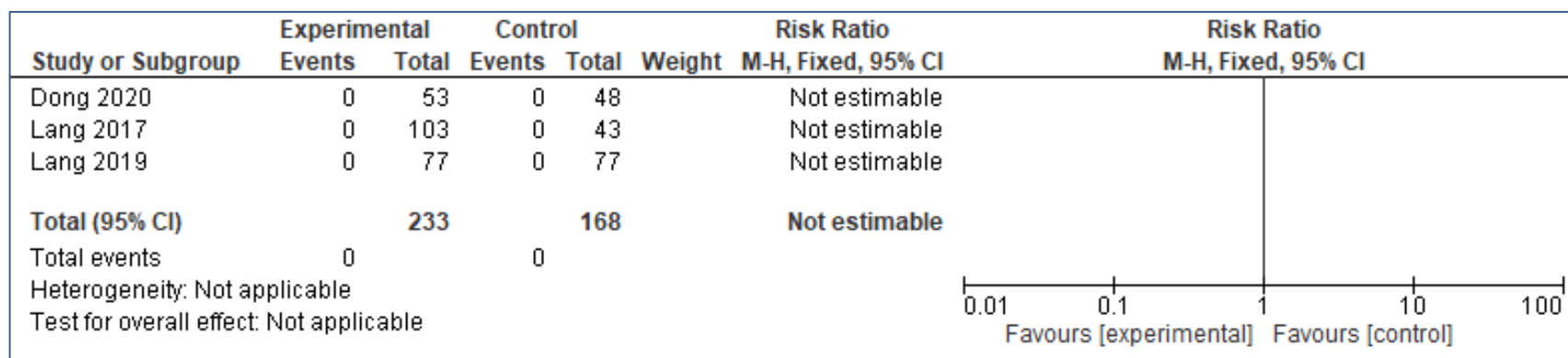
1735

1736

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con MWA o termo-ablazione con HIFU (follow-up: da 3 mesi a 6 mesi).

1737

Esito: Complicanze croniche (disfonia, danno funzionale a carico delle strutture nervose cervicali).



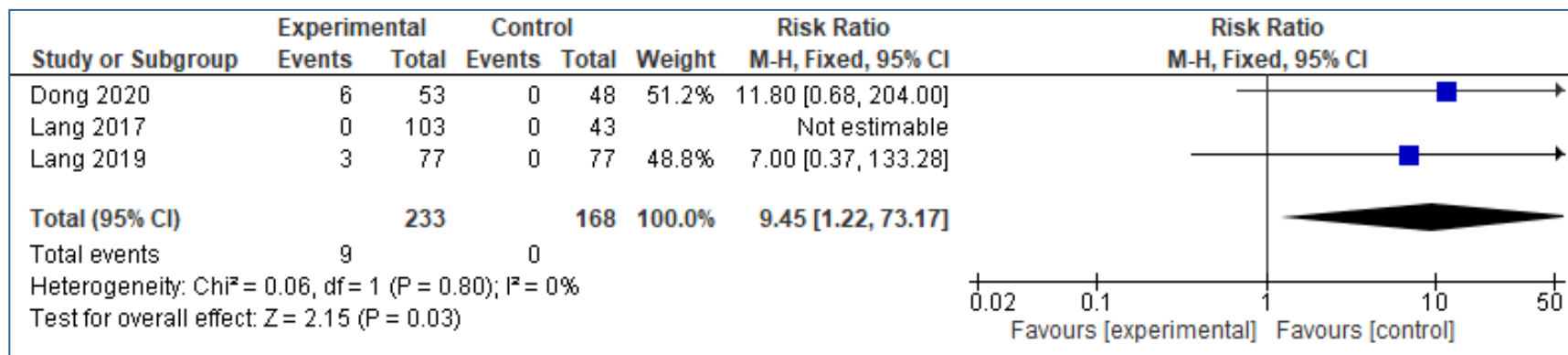
1738

1739

Forest plot confronto EMI+IST vs termo-ablazione con HIFU/termo-ablazione con MWA (follow-up: da 1 mesi a 6 mesi).

1740

Esito: Complicanze croniche (ipotiroidismo permanente che necessita di terapia sostitutiva).



1741

1742 **Appendice 6 - tabelle di evidenza GRADE**

1743

1744 **Tabella 6.1 Confronto Emitiroidectomia con istmectomia rispetto alla tiroidectomia totale o subtotale o *near-total***

1745

1746 **Intervento:** Emitiroidectomia con istmectomia

1747 **Confronto:** tiroidectomia totale o sub totale o *near-total*

Valutazione							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Emitiroidectomia con istmectomia	Tiroidectomia totale o subtotale o <i>near-total</i>	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Risoluzione non definitiva del problema (rischio di re-intervento per recidiva di malattia): N. pazienti con noduli al termine del <i>follow-up</i> valutato con: ecografia tiroidea. Confronto: TST. <i>Follow-up</i> medio: 5 anni												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante ^b	non importante	serio ^c	nessuno	41/47 (87.2%)	9/43 (20.9%)	RR 4.17 (2.31-7.53)	663 più per 1.000 (da 274 più a 1.000 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Risoluzione non definitiva del problema: rischio di re-intervento per recidiva di malattia) valutato con ecografia tiroidea. TT/TST/TNT (<i>follow-up</i> : intervallo 3-10 anni)												
3 ^{2,3,4}	studi osservazionali	serio ^d	non importante	non importante	non importante	forte associazione	409/1493 (27.7%)	491/6441 (7.7%)	RR 4.69 (4.18-5.26)	272 più per 1.000 (da 234 più a 314 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

1748

Valutazione							N° di pazienti		Effetto		Certezz a	Importanz a
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Emi-tiroidectomia con istmectomia	Tiroidectomia totale o subtotale o <i>near-total</i>	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Risoluzione non definitiva del problema: rischio di re-intervento per trasformazione del residuo tiroideo in tumore maligno, valutato con: esame clinico, ecografia, TSH, FT4 e TT3. Tomografia computerizzata e radioisotopi in casi dubbi. Confronto: TST/TNT. <i>Follow-up</i> medio: 7.9 anni												
1 ²	studi osservazionali	serio ^e	non importante ^b	non importante	serio ^f	nessuno	13/1051 (1.2%)	27/2419 (1.1%)	RR 1.11 (0.57-2.14)	1 più per 1.000 (da 5 meno a 13 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Complicanze peri-procedurali maggiori: sanguinamento locale con re-intervento. Confronto: TST. <i>Follow-up</i> : post-intervento												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante ^b	non importante	molto serio ^g	nessuno	0/47 (0.0%)	0/43 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Complicanze peri-procedurali maggiori: sanguinamento locale con re-intervento alla 7° ora dall'intervento. Confronto: TST												
1 ³	studi osservazionali	serio ^e	non importante ^b	non importante	molto serio ^h	nessuno	0/29 (0.0%)	1/64 (1.6%)	RR 0.72 (0.03-17.22)	4 meno per 1.000 (da 15 meno a 253 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

1749

Complicanze peri-procedurali maggiori: decesso. TT/TST												
2 ^{3,5}	studi osservazionali	serio ⁱ	non importante	non importante	molto serio ^h	nessuno	0/57 (0.0%)	0/226 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Complicanze croniche: disfonia permanente, danno funzionale a carico delle strutture nervose cervicali. Confronto: TST. <i>Follow-up</i> medio: 55 mesi												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante ^b	non importante	molto serio ^g	nessuno	0/47 (0.0%)	0/43 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Complicanze croniche: disfonia permanente/danno funzionale a carico delle strutture nervose cervicali, valutato con laringoscopia indiretta. Confronto: TT/TST/TNT												
4 ^{2,4,5,6}	studi osservazionali	serio ^j	non importante	non importante	non importante	nessuno	11/1562 (0.7%)	99/6486 (1.5%)	RR 0.59 (0.31-1.11)	6 meno per 1.000 (da 11 meno a 2 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Complicanze croniche: ipotiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva, valutato con TSH, FT3, FT4 + ecografia. Confronto: TST. <i>Follow-up</i> medio: 55 mesi												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante ^b	non importante	non importante	nessuno	14/47 (29.8%)	41/43 (95.3%)	RR 0.31 (0.20-0.49)	658 meno per 1.000 (da 763 meno a 486 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

1750

Complicanze croniche: ipotiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva, valutato con TSH, FT3, FT4 (+ ecografia). <i>Follow-up</i> fino a 6 mesi. Confronto: TT/TST/TNT. <i>Follow-up</i> medio: 3.5 anni												
2 ^{3,4}	studi osservazionali	serio ^d	non importante	non importante	non importante	associazione molto forte	81/442 (18.3%)	286/312 (91.7%)	RR 0.19 (0.16-0.23)	743 meno per 1.000 (da 770 meno a 706 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

1751

1752

Valutazione							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Emitiroidectomia con istmectomia	Tiroidectomia totale o subtotale o <i>near-total</i>	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Complicanze croniche: ipoparatiroidismo permanente con necessità di terapia sostitutiva, valutato con livelli sierici di paratormone, Ca, e P. Confronto: TST. <i>Follow-up</i> medio: 55 mesi												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante ^b	non importante	molto serio ^g	nessuno	0/47 (0.0%)	0/43 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Complicanze croniche: ipoparatiroidismo permanente necessità di terapia sostitutiva, valutato con calcio sierico. Confronto: TT/TST/TNT. <i>Follow-up:</i> da 1 anno a 7.9 anni												
5 ^{2,4,5,6,7}	studi osservazionali	serio ^j	non importante	non importante	non importante	forte associazione	15/1570 (1.0%)	204/6810 (3.0%)	RR 0.45 (0.27-0.74)	16 meno per 1.000 (da 22 meno a 8 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

1753

Complicanze croniche: mortalità complessiva-non specifica a 30 gg. Confronto: TT/TST												
1 ³	studi osservazionali	serio ^e	non importante ^b	non importante	molto serio ^g	nessuno	0/29 (0.0%)	0/165 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Qualità della vita: N. persone con miglioramento del punteggio dal pre- al post-intervento, valutato con EuroQoL-5D. Confronto: TT. <i>Follow-up</i> medio: 1 anno												
1 ⁶	studi osservazionali	serio ^k	non importante ^b	non importante	molto serio ^h	nessuno	13/63 (20.6%)	27/90 (30.0%)	RR 0.69 (0.39-1.23)	93 meno per 1.000 (da 183 meno a 69 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

1754

Valutazione							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Emitiroidectomia con istmectomia	Tiroidectomia totale o subtotale o <i>near-total</i>	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Qualità della vita: N. persone con peggioramento del punteggio dal pre- al post-intervento valutato con EuroQoL-5D. Confronto: E vs TT. <i>Follow-up</i> medio: 1 anno												
1 ⁶	studi osservazionali	serio ^k	non importante ^b	non importante	molto serio ^h	nessuno	9/63 (14.3%)	13/90 (14.4%)	RR 0.99 (0.45-2.17)	1 meno per 1.000 (da 79 meno a 169 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

1755

1756

1757
1758
1759
1760
1761
1762
1763
1764
1765
1766
1767
1768
1769
1770
1771
1772
1773
1774
1775
1776
1777
1778
1779
1780
1781
1782
1783
1784
1785
1786
1787

Legenda

CI: *Confidence interval*; **RR:** *Risk ratio*; **E:** Emitiroidectomia (studi che non specificano se l'emitiroidectomia è accompagnata o meno dalla istmectomia); **EI:** emitiroidectomia con istmectomia (studi che specificano emitiroidectomia con istmectomia); **TT:** tiroidectomia totale; **TST:** tiroidectomia subtotale; **TNT:** tiroidectomia *near total*.

Spiegazioni

- a. Abbassato di un livello per rischio non chiaro per "*detection bias*", "*reporting bias*" e per "*other bias*"; a rischio elevato per "*attrition bias*"
- b. Non applicabile per la presenza di un solo studio nell'esito considerato
- c. Abbassato di un livello perché il campione studiato ha una bassa numerosità campionaria (campione di ~ 50-100) e l'OIS non è raggiunto
- d. Punteggio medio alla Newcastle Ottawa *Scale*: 6.5
- e. Punteggio alla Newcastle Ottawa *Scale*: 6
- f. Abbassato di un livello perché c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che danni e l'OIS non è raggiunto
- g. Abbassato di due livelli per bassa numerosità campionaria (campione ~ 100) e perché l'OIS non è raggiunto
- h. Abbassato di due livelli perché c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni e perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione ~ 50-250) e l'OIS non è raggiunto
- i. Punteggio medio alla Newcastle Ottawa *Scale*: 5
- j. Punteggio medio alla Newcastle Ottawa *Scale*: 5.5
- k. Punteggio alla Newcastle Ottawa *Scale*: 5

Bibliografia

1. Sancho JJ, Prieto R, Dueñas JP, Ribera C, Ripollés J, Larrad A, Sitges-Serra A. A randomized trial of hemithyroidectomy versus Dunhill for the surgical management of asymmetrical multinodular goiter. *Ann Surg* 2012, 256: 846-52. DOI: [10.1097/SLA.0b013e318272df62](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318272df62).
2. Vaiman M, Nagibin A, Olevson J. Complications in primary and completed thyroidectomy. *Surg Today* 2010,40:114–8. DOI: [10.1007/s00595-008-4027-9](https://doi.org/10.1007/s00595-008-4027-9).
3. Scerrino G, Salamone G, Farulla MA, Romano G, Salamone S, Pompei G, Buscemi G. Non-toxic multinodular goitre: which surgery? *Ann Ital Chir* 2001, LXXII: 6.
4. Bauer PS, Murray S, Clark N, Pontes DS, Sippel RS, Chen H. Unilateral thyroidectomy for the treatment of benign multinodular goiter. *J Surgical Res* 2013, 184: 514-8. DOI: [10.1016/j.jss.2013.04.045](https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.04.045).
5. Cossu ML, Palermo M, Coppola M, Fais E, Ruggiu M, Noya G. Total thyroidectomy in surgical treatment of euthyroid goiter. *Minerva Chir* 1999, 54: 859-62.
6. Tabriz N, Uslar VN, Tabriz I, Weyhe D. Quality of life is not affected by thyroid surgery in nontoxic benign goitre in long-term surveillance-A prospective observational study. *Endocrinol Diab Metab* 2020, 3: e00115. DOI: [10.1002/edm2.115](https://doi.org/10.1002/edm2.115).
7. Simsek Celik A, Erdem H, Guzey D, Celebi F, Celik A, Birol S, Kaplan R. The factors related with postoperative complications in benign nodular thyroid surgery. *Indian J Surg* 2011, 73: 32-6. DOI: [10.1007/s12262-010-0172-7](https://doi.org/10.1007/s12262-010-0172-7).

1788
1789

Tabella 6.2. Confronto Emitiroidectomia con istmectomia rispetto alla Terapia ablativa
Intervento: Emitiroidectomia con istmectomia

1790

Confronto: terapia ablativa

N ^o degli studi	Valutazione						N ^o di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Emitiroidectomia con istmectomia	Terapia ablativa	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi , valutata con N. persone che indicano miglioramento alla VAS. Termo-ablazione con MWA (<i>follow-up</i> : medio 12 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante ^b	non importante	molto serio ^c	nessuno	11/24 (45.8%)	10/28 (35.7%)	RR 1.28 (0.66-2.48)	100 più per 1.000 (da 121 meno a 529 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi , valutata con N. persone con qualsiasi miglioramento: lieve, moderato, significativo. Termo-ablazione con HIFU (<i>follow-up</i> medio: 6 mesi)												
1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante ^b	non importante	serio ^d	nessuno	93/103 (90.3%)	39/43 (90.7%)	RR 1.00 (0.89-1.12)	0 meno per 1.000 (da 100 meno a 109 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Risoluzione dei sintomi e segni locali compressivi , valutata con N. persone con miglioramento significativo/eccellente. Termo-ablazione con HIFU (<i>follow-up</i> medio: 6 mesi)												
1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante ^b	non importante	non importante	nessuno	40/103 (38.8%)	29/43 (67.4%)	RR 0.58 (0.42-0.79)	283 meno per 1.000 (da 391 meno a 142 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

1791

Risoluzione dei sintomi locali compressivi , valutata con VAS (<i>range</i> 0-10; punteggi maggiori indicano peggioramento). Termo-ablazione con MWA (<i>follow-up</i> medio: 12 mesi)												
1 ³	studi osservazionali	non importante	non importante ^b	non importante	serio ^e	nessuno	53	48	-	SMD 0.14 SD maggiore (0.25 inferiore a 0.53 maggiore)	⊕○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
Risoluzione dei sintomi e segni locali estetici (tumefazione: "punteggio cosmetico"). Valutato dal medico: 1 = nessuna massa palpabile; 2 = massa invisibile ma palpabile; 3 = massa visibile alla deglutizione; 4 = massa evidente). Termo-ablazione con MWA (<i>follow-up</i> medio: 12 mesi)												
1 ³	studi osservazionali	non importante	non importante ^b	non importante	serio ^e	nessuno	53	48	-	SMD 0.2 SD inferiore (0.59 inferiore a 0.19 maggiore)	⊕○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
Complicanze peri-procedurali maggiori : sanguinamento (necessità di re-intervento/decesso). Termo-ablazione con MWA (<i>follow-up</i> medio: 5 giorni)												
1 ¹	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante ^b	non importante	molto serio ^f	nessuno	0/24 (0.0%)	0/28 (0.0%)	non stimabile ^e		⊕○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO

1792

Complicanze peri-procedurali maggiori: sanguinamento (necessità di dover sottoporre il paziente a re-intervento nelle 3 ore successive all' intervento). Termo-ablazione con HIFU												
1 ⁴	studi osservazionali	non importante	non importante ^b	non importante	molto serio ^c	nessuno	1/77 (1.3%)	0/77 (0.0%)	RR 3.00 (0.12-72.52)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
Eventi avversi: dolore peri-procedurale. Termo-ablazione con MWA (<i>follow-up</i> medio: 5 giorni)												
1 ¹	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante ^b	non importante	serio ^g	nessuno	22/24 (91.7%)	2/28 (7.1%)	RR 12.83 (3.36-49.06)	845 più per 1.000 (da 169 più a 1.000 più)	⊕○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
Eventi avversi: dolore peri-procedurale. Termo-ablazione con MWA												
1 ³	studi osservazionali	non importante	non importante ^b	non importante	serio ^g	nessuno	45/53 (84.9%)	4/48 (8.3%)	RR 10.19 (3.96-26.22)	766 più per 1.000 (da 247 più a 1.000 più)	⊕○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
Complicanze croniche: danno estetico permanente (cicatrice post-operatoria > 3 cm). Termo-ablazione con MWA (<i>follow-up</i> medio: 18 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante ^b	non importante	serio ^g	nessuno	24/24 (100.0%)	0/28 (0.0%)	RR 56.84 (3.64-887.69)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO

№ degli studi	Valutazione						№ di pazienti			Effetto		Certezza	Importanza
	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Emitiroidectomia con istmectomia	Terapia ablativa	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)			
Complicanze croniche: danno estetico permanente (incisione media in cm). Termo-ablazione con MWA (<i>follow-up</i> medio: 12 mesi)													
1 ³	studi osservazionali	non importante	non importante ^b	non importante	serio ^h	nessuno	53	48	-	MD 7.2 SD maggiore (6.77 maggiore a 7.63 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
Complicanze croniche: danno estetico permanente (valutato con N pazienti che ritengono di avere avuto risultati “non eccellenti” con compromissione del risultato estetico finale). Termo-ablazione con MWA (<i>follow-up</i> medio: 18 mesi)													
1 ¹	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante ^b	non importante	molto serio ^c	nessuno	4/24 (16.7%)	0/28 (0.0%)	RR 10.44 (0.59-184.57)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	
Complicanze croniche: danno estetico permanente (valutato con N. pazienti con risultato estetico scarso). Termo-ablazione con MWA (<i>follow-up</i> medio: 12 mesi)													
1 ³	studi osservazionali	non importante	non importante ^b	non importante	molto serio ^c	nessuno	2/53 (3.8%)	0/48 (0.0%)	RR 4.54 (0.22-92.20)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO	

1795

Complicanze croniche: danno estetico permanente (valutato con N. pazienti con risultato estetico scarso/accettabile). Termo-ablazione con MWA (<i>follow-up</i> medio: 12 mesi)												
1 ³	studi osservazionali	non importante	non importante ^b	non importante	serio ^e	nessuno	22/53 (41.5%)	3/48 (6.3%)	RR 6.64 (2.12-20.79)	353 più per 1.000 (da 70 più a 1.000 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Complicanze croniche: risultato estetico con miglioramento (N. pazienti con risultato “eccellente/buono”). Valutato dal medico: 1 = nessuna massa palpabile; 2 = massa invisibile ma palpabile; 3 = massa visibile alla deglutizione; 4 = massa evidente. Termo-ablazione con MWA (<i>follow-up</i> medio: 12 mesi).												
1 ³	studi osservazionali	non importante	non importante ^b	non importante	non importante	nessuno	31/53 (58.5%)	45/48 (93.8%)	RR 0.62 (0.49-0.79)	356 meno per 1.000 (da 478 meno a 197 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Complicanze croniche: esiti avversi permanenti (disfonia, ipotiroidismo necessità di terapia sostitutiva, mortalità a 30 gg). Termo-ablazione con MWA (<i>follow-up</i> : medio 18 mesi).												
1 ¹	studi randomizzati	molto serio ^a	non importante ^b	non importante	molto serio ^f	nessuno	0/24 (0.0%)	0/28 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Complicanze croniche: disfonia, danno funzionale a carico delle strutture nervose cervicali, valutato con ecografia trans-cutanea delle corde vocali + esame laringoscopico se necessario. Termo-ablazione con MWA o termo-ablazione con HIFU (<i>follow-up</i> : range da 3 mesi a 6 mesi).												
3 ^{2,3,4}	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ⁱ	nessuno	0/233 (0.0%)	0/168 (0.0%)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

1796

Complicanze croniche: ipotiroidismo permanente che necessita di terapia sostitutiva, valutato con: esami biochimici (bassa concentrazione FT4 < 12 pmol/L - Normale = 12–23 pmol/L; Nr in altri studi). Termo-ablazione HIFU/ Termo-ablazione con MWA (*follow-up: range* da 1 mese a 6 mesi).

3 2,3,4	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio ^j	associazione molto forte	9/233 (3.9%)	0/168 (0.0%)	RR 9.45 (1.22- 73.17)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
------------	-------------------------	-------------------	-------------------	----------------	--------------------	-----------------------------	--------------	-----------------	------------------------------------	--	------------------	---------

1797

1798

Legenda

1799

CI: *Confidence interval*; RR: *Risk ratio*; SMD: *Standardised mean difference*; MD: *Mean difference*

1800

1801

Spiegazioni

1802

a. Abbassato di due livelli per rischio non chiaro per "*performance bias*", "*detection bias*" e per "*other bias*"; a rischio elevato per "*allocation bias*" "*attrition bias*" e "*reporting bias*"

1803

1804

b. Non applicabile per la presenza di un solo studio nell'esito considerato

1805

c. Abbassato di due livelli per imprecisione, c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che danni e perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione che include ~50-100) e l'OIS non è raggiunto

1806

1807

d. Abbassato di un livello perché l'intervallo di confidenza comprende sia benefici che danni e perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione che include ~50-100)

1808

1809

e. Abbassato di un livello per gli ampi intervalli di confidenza e perché il campione studiato ha una bassa numerosità (campione di ~100-200)

1810

f. Abbassato di due livelli per bassa numerosità campionaria (campione ~50) e l'OIS non è raggiunto

1811

g. Abbassato di un livello perché c'è un ampio intervallo di confidenza e il campione studiato ha una bassa numerosità (campione di ~50) e l'OIS non è raggiunto

1812

h. Abbassato di un livello per bassa numerosità (campione di ~100)

1813

i. Abbassato di un livello perché l'OIS non è raggiunto e il campione non è sufficientemente numeroso

1814

j. Abbassato di un livello perché c'è un ampio intervallo di confidenza e perché l'OIS non è raggiunto

1815

1816

Bibliografia

1817

1. Zhi X, Zhao N, Liu Y, Liu JB, Teng C, Qian L. Microwave ablation compared to thyroidectomy to treat benign thyroid nodules. *Int J Hyperthermia* 2018, 34: 644-652. DOI: [10.1080/02656736.2018.1456677](https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1456677).

1818

1819

2. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM. Single-session high intensity focussed ablation (HIFU) versus open cervical hemithyroidectomy for benign thyroid nodule: analysis on early efficacy, safety, and voice quality. *Int J Hyperthermia* 2017, 33: 868-74. DOI: [10.1080/02656736.2017.1305127](https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1305127).

1820

1821

3. Dong P, Wu XL, Sui GQ, Luo Q, Du JR, Wang H, Teng DK. The efficacy and safety of microwave ablation versus lobectomy for the treatment of benign thyroid nodules greater than 4 cm. *Endocrine* 2021, 71: 113-121. DOI: [10.1007/s12020-020-02338-w](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02338-w).

1822

1823

4. Lang BHH, Wong CKH, Ma EPM, Woo YC, Chiu KWH. A propensity-matched analysis of clinical outcomes between open thyroid lobectomy and high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules. *Surgery* 2019, 165: 85-91. DOI: [10.1016/j.surg.2018.05.080](https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.080).

1824

1825 **Appendice 7. Report di valutazione economica**

1826

1827

1. METODI

1828 **1.1. Survey**

1829 Al fine di determinare i parametri utili alla costruzione del processo di erogazione degli interventi di:

1830 • emitiroidectomia con istmectomia;

1831 • tiroidectomia totale;

1832 • termoablazione;

1833 è stato predisposto un questionario che informasse su una serie di *driver* specifici, tra cui:

1834 • la **durata** totale dell'**intervento**;

1835 • la **tipologia di principi attivi** per l'effettuazione degli interventi:

1836 ○ di ciascun principio attivo si è altresì indagata la posologia mediamente utilizzata;

1837 • il numero e le figure professionali coinvolte:

1838 ○ di ciascun professionista si è indagato il numero di ore/die destinate all'erogazione dell'intervento;

1839 • i **materiali** utilizzati durante la somministrazione del trattamento (es. siringhe, ago-elettrodo, fibra ottica):

1840 ○ di ciascun *driver* relativo ai materiali si è indagato il tipo e la numerosità di elementi necessario
1841 all'erogazione dell'intervento;

1842 • la percentuale di pazienti assistiti, sulla base dell'esperienza clinica degli esperti coinvolti nell'indagine,
1843 da un familiare/*caregiver*, per la determinazione delle **perdite di produttività** (costi indiretti).

1844 La compilazione del questionario ha visto la partecipazione di un gruppo di clinici di comprovata esperienza
1845 nella realizzazione degli interventi oggetto della presente analisi. Al fine di informare l'analisi economica,
1846 sono stati considerati i valori medi di ciascun parametro, con l'obiettivo di poter generalizzare i risultati ottenuti
1847 nella presente analisi e renderli compatibili alla molteplicità di contesti in cui si struttura il Servizio Sanitario
1848 Nazionale Italiano (SSN).

1849 Oltre al punto di vista del SSN, l'analisi ha preso in considerazione anche quello della collettività: tale
1850 prospettiva giustifica l'indagine sul supporto dato dai *caregiver*/familiari all'erogazione degli interventi di cui
1851 si è indagato l'impatto sulle risorse assorbite.

1852 **1.2. Activity Based Costing Analysis**

1853 L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'*Activity Based Costing*. Tale strumento, utile
1854 per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno
1855 dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi:

- 1856 1. **identificazione delle risorse**, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in
1857 esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase, nonché i segmenti in cui è scomponibile il
1858 processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale
1859 utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività. Nella presenta analisi questa fase è
1860 stata realizzata mediante definizione e somministrazione di un questionario *ad-hoc*;
- 1861 2. **Misurazione dei costi**, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati,
1862 ne è effettuata la misurazione in termini di costo, facendo riferimento a fonti quali Tariffario DRG,
1863 Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica;
- 1864 3. **Valorizzazione dei risultati**: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi *driver* di costo, permettendo di
1865 determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso
1866 (1).

1867 L'analisi economica considera quattro macro-categorie di assorbimento risorse, legate all'erogazione delle
1868 terapie oggetto di analisi:

- 1869 • costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia in termini di tipologia e posologia di
1870 principi attivi impiegati per la realizzazione del trattamento;
- 1871 • costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia in termini di numero e natura dei
1872 professionisti coinvolti;
- 1873 • costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia in termini di numero e tipologia di
1874 materiali utilizzati;
- 1875 • costi indiretti relativi alle perdite di produttività del *caregiver* per il tempo destinato all'erogazione della
1876 terapia.

1877 I risultati sono dunque espressi in termini di costo pieno degli interventi di emitiroidectomia con istmectomia,
1878 tiroidectomia totale e termo-ablazione per paziente trattato.

1879

2. RISULTATI1880 **2.1. Driver di costo**1881 **2.1.1. Follow-up, struttura ed esami diagnostici**

1882 La somministrazione del questionario ha permesso l'individuazione delle procedure di pre-ospedalizzazione a
 1883 cui il paziente si sottopone prima della realizzazione degli interventi di emitiroidectomia con istmectomia,
 1884 termoablazione e tiroidectomia totale. In tabella 1 sono riportate le tariffe, estrapolate dal Tariffario delle
 1885 Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali (2) relative alle visite e agli esami diagnostici a cui si sottopone il
 1886 paziente nella fase pre-operatoria e di monitoraggio successivo all'intervento, nonché i costi di struttura
 1887 inerenti alla degenza ospedaliera (3).

1888

Tabella 1	
Tariffe per esami, visite, interventi, <i>follow-up</i>	
	Costo unitario
Visita specialistica	€ 20,66 [2]
Emocromo	€ 3,17 [2]
Fibrinogeno	€ 2,67 [2]
Creatinina	€ 1,13 [2]
Tempo di protrombina (PT)	€ 2,85 [2]
Tempo di tromboplastina parziale (PTT)	€ 2,85 [2]
Tireotropina (TSH)	€ 5,46 [2]
Tiroxina libera (FT4)	€ 6,36 [2]
Calcio totale	€ 1,13 [2]
Elettrocardiogramma	€ 11,62 [2]
Ecografia del collo	€ 28,41 [2]
Radiografia del torace	€ 15,49 [2]
Ago-aspirato tiroideo	€ 86,10 [2]
Esame citologico tiroideo	€ 33,78 [2]
Esame istologico	€ 27,17 [2]

Laringoscopia	€ 27,11 [2]
Giorno degenza ordinaria	€ 674,00 [3]

1889

1890 2.1.2. Terapia farmacologica

1891 La *survey* ha permesso di individuare le categorie farmacologiche e i principi attivi utilizzati durante la
1892 realizzazione degli interventi di emitiroidectomia con istmectomia, tiroidectomia totale e termo-ablazione. In
1893 tabella 2 sono riportati i costi di acquisizione delle alternative farmacologiche utilizzate durante l'intervento,
1894 estrapolate dalle Liste di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per i farmaci di classe A e H
1895 (4).

Tabella 2	
Costo di acquisizione delle alternative farmacologiche	
	Costo/mg
Betametasone	€ 0,1917 [4]
Calcio gluconato	€ 0,0018 [4]
Cefazolina	€ 0,0016 [4]
Ceftriaxone	€ 0,0045 [4]
Cortisone	€ 0,0184 [4]
Fentanil	€ 3,0400 [4]
Idrocortisone	€ 2,3187 [4]
Lidocaina	€ 0,0016 [4]
Midazolam	€ 0,1336 [4]
Paracetamolo	€ 0,0004 [4]
Propofol	€ 0,0148 [4]
Ramifentanil	€ 3,0400 [4]
Rocuronio	€ 0,0661 [4]
Ropivacaina	€ 0,4511 [5]
Sodio cloruro	€ 0,0002 [4]

1896

1897 **2.1.3 Professionisti sanitari e sala operatoria**

1898 In merito all'impegno da parte del personale sanitario, la *survey* ha inoltre permesso la determinazione delle
1899 figure professionali coinvolte nell'erogazione della emitiroidectomia con istmectomia, tiroidectomia totale,
1900 termo-ablazione. In particolare, le figure che generalmente intervengono nella somministrazione della terapia
1901 sono: medico, infermiere, operatore socio-sanitario e logopedista. In tabella 3 sono riportati i costi unitari per
1902 professionista sanitario che interviene durante l'erogazione degli interventi oggetto di analisi e il costo/minuto
1903 di utilizzo della sala operatoria, come estrapolati rispettivamente dal *report* annuale dell'Agenzia per la
1904 Rappresentanza Negoziale delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN) (6) e dallo studio di Rossitto et al (2016)
1905 (7).

Tabella 3	
Costo/minuto professionisti sanitari e utilizzo sala operatoria	
	Costo/minuto
Medico	€ 0,58 [6]
Infermiere	€ 0,27 [6]
Operatore socio-sanitario	€ 0,23 [6]
Logopedista	€ 0,25 [6]
Sala operatoria	€ 20,43 [7]

1906

1907

1908 **2.1.3. Materiali**

1909 In merito al consumo dei materiali necessari all'erogazione degli interventi di emitiroidectomia con
1910 istmectomia, tiroidectomia totale e termo-ablazione, è stato indagato il ricorso a ciascuna categoria di
1911 strumento utilizzato e il tasso di ricorso in termini di numerosità di ciascun *driver* per tipologia di intervento.
1912 In tabella 4 è riportato il costo unitario dei presidi e materiali utilizzati durante l'erogazione degli interventi
1913 oggetto di analisi.

Tabella 4	
Costo unitario materiali	
	Costo/unità
Ago	€ 0,06 [8]
Catetere venoso	€ 35,00 [9]
Pinza Bi-Clamp	€ 25,03 [10]
Elettro-bisturi	€ 14,34 [11]
Bisturi	€ 15,38 [23]
Lunghette	€ 0,18 [24]
Ago-elettrodo	€ 40,00 [12]
Garza	€ 0,10 [13]
Tampone chirurgico	€ 2,20 [14]
Medicazione 8x15	€ 0,54 [25]
Filo	€ 6,00 [20]
Telo	€ 2,16 [21]
Pacchetto materiale sterile	€ 24,52 [16]
Emodren a blanda aspirazione	€ 6,50 [26]
Vicryl tondo	€ 6,00 [27]
Monocryl	€ 7,25 [28]
Ice-pack	€ 6,21 [29]
Drenaggio di Jakson-Pratt	€ 3,07 [15]
Ecografo	€ 56,00 [17]
Ago-elettrodo per radiofrequenza	€ 1.240,00 [18]
Elettrodi per monitoraggio ECG	€ 0,04 [19]
Fibra ottica	€ 330,00 [22]

1915 **2.1.3. Costi indiretti**

1916 L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i pazienti e i loro
1917 *caregiver* per supportare l'erogazione della terapia. Per la realizzazione di tale analisi si è assunto che i
1918 *caregiver* dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%.

1919 Si è altresì assunto che i pazienti/*caregiver* fossero distribuiti, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei
1920 dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* (29), in cui è indicata la
1921 percentuale di lavoratori afferenti a quattro macro-classi di impiego, a cui corrispondono altrettante macro-
1922 classi remunerative (tabella 5):

- 1923 • dirigenti;
1924 • manager di livello intermedio;
1925 • impiegati;
1926 • lavoratori/apprendisti.

1927

Tabella 5			
Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione <i>caregiver</i> tra le classi lavorative			
Classe lavorativa	Guadagno annuale [29]	Guadagno orario (è stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali)	% di <i>caregiver</i> di ciascuna classe lavorativa [29]
Dirigenti	€ 101.096,00	€ 48,60	1,3%
<i>Manager</i> (livello intermedio)	€ 54.136,00	€ 26,03	4,4%
Impiegato	€ 30.770,00	€ 14,79	36,0%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	€ 11,91	58,3%

1928

1929 Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei *caregiver*,
1930 considerando le macro-classi retributive riportate in tabella 5. Per la determinazione dei costi indiretti
1931 determinati dalla perdita di produttività dei *caregiver*, è stato necessario assumere un monte-ore lavorative
1932 perse per giornata di erogazione della terapia pari a cinque e che, indipendentemente dalla categoria di impiego,
1933 il numero di ore settimanali lavorative fosse pari a 40.

1934 **2.2. Tiroidectomia totale**

1935 Pesando il consumo dei *driver* considerati nell'analisi per il loro costo unitario, l'analisi ha permesso di
 1936 individuare la spesa totale delle categorie di spesa indagate in merito alla realizzazione della tiroidectomia
 1937 totale. In particolare, la tabella 6 riporta l'assorbimento delle risorse relativo alla fase di pre-ospedalizzazione.
 1938 Tale fase è associata ad un costo medio pari a € 281,80.

1939

Tabella 6		
Costo procedure di pre-ospedalizzazione – Tiroidectomia totale		
	N°	Costo/driver
Visita specialistica	1,09	€ 22,54
Emocromo	1,00	€ 3,17
Tempo di protrombina (PT)	1,00	€ 2,85
Tempo di tromboplastina parziale (PTT)	1,00	€ 2,85
Fibrinogeno	1,00	€ 2,67
Elettrocardiogramma (ECG)	1,00	€ 11,62
Visita cardiologica	1,00	€ 20,66
Visita otorinolaringoiatrica	0,90	€ 18,59
Laringoscopia	0,90	€ 24,40
Ecografia del collo	1,00	€ 28,41
Visita anestesiologicala	1,00	€ 20,66
Ago-aspirato tiroide	0,90	€ 77,49
Esame citologico tiroideo	0,90	€ 30,40
Radiografia torace	1,00	€ 15,49
Totale		€ 281,80

1940

1941 Per quanto concerne il consumo di risorse in termini di ricorso alle alternative farmacologiche, la tabella 7
 1942 riporta l'utilizzo medio per principio attivo e il costo per macro-categoria di farmaci: come è possibile
 1943 osservare, dall'analisi emerge che la classe associata al costo maggiore è quella relativa agli oppioidi, con un

1944 costo per intervento pari a € 6,30. La spesa farmacologica totale per ciascun intervento di tiroidectomia totale
 1945 risulta pari a € 11,49.
 1946

Tabella 7		
Costo terapia farmacologica impiegata durante l'intervento – Tiroidectomia totale		
	mg/intervento (medio)*	Costo/driver
Anestetici		
Midazolam	0,75	€ 0,10
Propofol	175,00	€ 2,58
Rocuronio	52,50	€ 3,47
Media		€ 1,54
Oppioidi		
Fentanyl	0,21	€ 0,62
Ramifentanil	3,94	€ 11,97
Media		€ 6,30
Antibiotici		
Ceftriaxone	1.000,00	€ 4,50
Cefazolina	556,25	€ 0,90
Media		€ 2,70
Corticosteroidi		
Cortisone	2,00	€ 0,04
Betametasone	4,00	€ 0,77
Media		€ 0,41
Altri farmaci		
Paracetamolo	1.000,00	€ 0,37
Sodio Cloruro	1.000,00	€ 0,18
Totale		€ 11,49

1947

1948 La tabella 8 riporta quanto emerso dalla conduzione della *survey* in merito al ricorso ai materiali (dispositivi,
 1949 materiale di consumo monouso, ecc) necessari per la realizzazione di un intervento di tiroidectomia totale. La
 1950 spesa media per l'erogazione di tale intervento dal punto di vista degli strumenti necessari è risultata pari a €
 1951 3.489,42, comprensivi anche del ricorso alla sala operatoria (€ 1.685,28) e della degenza ospedaliera, stimata
 1952 pari a 2,40 giorni, per un costo complessivo pari a € 1.617,60.

1953

Tabella 8		
Costo materiali/dispositivi impiegati durante l'intervento – Tiroidectomia totale		
	N°	Costo/driver
<i>Big Clamp</i>	2,33	€ 58,41
Elettro-bisturi	1,00	€ 14,34
Bisturi	2,00	€ 30,77
Lunghette	10,00	€ 1,81
Filo	2,88	€ 17,25
Garza	9,38	€ 0,93
Telo	2,50	€ 5,39
Medicazione 8x15	1,00	€ 0,54
Tampone	2,83	€ 6,23
Pacchetto materiale sterile	1,00	€ 24,52
Vicryl tondo	1,50	€ 9,00
Monocryl	2,00	€ 14,50
Drenaggio di Jakson Pratt	0,93	€ 2,85
Emodren a blanda aspirazione	2,00	€ 13,00
Sala operatoria	1,00	€ 1.685,28
Degenza ospedaliera	2,40	€ 1.617,60
Totale		€ 3.489,42

1954

1955 Infine, la tabella 9 riporta quanto emerso dalla somministrazione del questionario in termini di impegno da
 1956 parte dei professionisti sanitari che intervengono durante la realizzazione di un intervento di tiroidectomia
 1957 totale. In particolare, l'intervento prevede la partecipazione in media di due chirurghi, 1.3 infermieri, 1
 1958 anestesista, 0.8 assistenti (operatori sanitari) e un ferrista, impegnati per un tempo medio di 82.50 minuti. La
 1959 determinazione di tali parametri, pesati per il rispettivo costo unitario, ha consentito la determinazione di un
 1960 costo medio di erogazione dell'intervento in termini di impegno da parte dei professionisti pari a € 232,47.
 1961

Tabella 9		
Costo professionisti sanitari che intervengono durante l'intervento e di struttura		
Tiroidectomia totale		
	N°	Costo/driver
Medico	2,00	€ 95,58
Infermiere	1,30	€ 28,75
Anestesista	1,00	€ 47,79
Assistente (operatore sanitario)	0,80	€ 38,23
Ferrista	1,00	€ 22,11
Totale		€ 232,47

1962
 1963 Infine, l'analisi ha indagato sulla fase relativa al *follow-up* del paziente sottoposto ad intervento di
 1964 tiroidectomia totale, distinguendo tra decorso post-operatorio:

- 1965 • *standard*;
- 1966 • con complicanze acute;
- 1967 • con complicanze croniche.

1968 Come emerso dalla *survey*, è stata assegnata una frequenza pari al 93% al *follow-up standard* e al 3.5%
 1969 ciascuno per il *follow-up* dei pazienti con complicanze acute o croniche. Dall'analisi è emerso che il costo
 1970 medio annuale associato al decorso post-operatorio *standard* è pari a € 143,04 e, rispettivamente, € 258,97 e €
 1971 297,22 per il decorso post-operatorio con complicanze acute e croniche (tabella 10).

Tabella 10		
Costo <i>follow-up</i> post-operatorio – Tiroidectomia totale		
Decorso <i>standard</i>		
% pazienti con decorso operatorio <i>standard</i>		93%
	N°	Costo/driver
Visita specialistica	1,25	€ 25,83
Emocromo	0,33	€ 1,06
Calcemia	1,00	€ 1,13
Tireotropina (TSH)	1,00	€ 5,46
Tiroxina libera (FT4)	1,00	€ 6,36
Esame istologico	1,00	€ 27,17
Ecografia del collo	1,00	€ 28,41
Terapia con levotiroxina	N/A	€ 47,63
Totale		€ 143,04
Decorso con complicanze acute		
% pazienti con complicanze post-operatorie acute		3.5%
	N°	Costo/driver
Visita endocrinologica	1,88	€ 38,74
Visita chirurgica	1,5	€ 30,99
Calcemia	1,00	€ 1,13
Infusione di calcio	0,50	€ 1,78
Emocromo	1,17	€ 3,70
Ecografia del collo	1,38	€ 39,06
Esame istologico	0,78	€ 21,13
Video-laringoscopia	1,00	€ 27,11
Tiroxina libera (FT4)	1,00	€ 6,36
Terapia con levo-tiroxina	N/A	€ 47,63

Costo del re-intervento	0,01	€ 37,46
Totale		€ 258,97
Decorso con complicanze croniche		
% pazienti con complicanze post-operatorie croniche		3.5%
	N°	Costo/driver
Visita endocrinologica	2,00	€ 41,32
Visita chirurgica	1,25	€ 25,83
Rieducazione logopedica	7,5	€ 110,42
Tiroxina libera (FT4)	1,00	€ 6,36
Emocromo	1,00	€ 3,17
Esame istologico	1,00	€ 27,17
Video-laringoscopia	1,00	€ 27,11
Calcio/vitamina D	1,00	€ 3,57
Terapia con levo-tiroxina	N/A	€ 47,63
Totale		€ 297,22

1972

1973 L'analisi dei costi associati all'erogazione di una tiroidectomia totale ha, infine, incluso l'aspetto relativo alle
1974 perdite di produttività da parte del paziente e del suo *caregiver* associata alla realizzazione dell'intervento. In
1975 particolare, dall'analisi è emerso che in media il 5% dei pazienti che si sottopongono all'intervento sono
1976 assistiti da un *caregiver* e che i giorni di convalescenza successivi all'intervento sono in media pari a 11,22.
1977 Considerando l'intero periodo interessato dall'erogazione dell'intervento (13,62 giorni, di cui 2,40 di degenza
1978 ospedaliera e 11,22 di convalescenza) ed una perdita di produttività oraria pari a € 14,05, la tiroidectomia
1979 totale, risulta associata ad una perdita di produttività totale di € 1.004,68 di cui € 47,84 è la perdita di
1980 produttività a carico del *caregiver* e € 956,84 è quella a carico del paziente, assumendo un numero di ore perse
1981 per giornata di lavoro pari a 5.

1982 La tabella 11 riporta le varie voci di costo analizzate associate all'erogazione di un intervento di tiroidectomia
1983 totale. Come è possibile osservare, il costo maggiore è quello associato all'intervento (€ 3.746,39), mentre le
1984 procedure relative al *follow-up* post-operatorio incidono in maniera meno significativa sulla spesa

1985 complessiva. Il costo totale dell'intervento di tiroidectomia totale è risultato dunque pari a € 5.185,36.

1986

Tabella 11	
Costo totale intervento – Tiroidectomia totale	
Pre-ospedalizzazione	€ 281,80
Intervento	
Terapia farmacologica	€ 11,49
Materiali	€ 199,54
Professionisti sanitari	€ 232,47
Sala operatoria	€ 1.685,28
Degenza ospedaliera	€ 1.617,60
Sub-totale	€ 3.746,39
Follow-up	
Decorso <i>standard</i>	€ 133,03
Con complicanze acute	€ 9,06
Con complicanze croniche	€ 10,40
Sub-totale	€ 152,50
Perdita di produttività	€ 1.004,68
Costo totale intervento	€ 5.185,36

1987

1988

1989 2.3. Termo-ablazione

1990 Pesando il consumo dei *driver* considerati nell'analisi per il loro costo unitario, l'analisi ha permesso di
1991 individuare la spesa totale delle categorie di spesa indagate in merito all'intervento di termo-ablazione. In
1992 particolare, la tabella 12 riporta l'assorbimento delle risorse relativo alla fase di pre-ospedalizzazione. Tale
1993 fase è associata ad un costo medio pari a € 321,09.

Tabella 12		
Costo procedure di pre-ospedalizzazione – Termo-ablazione		
	N°	Costo/driver
Visita specialistica	1,00	€ 20,66
Visita otorinolaringoiatrica	0,70	€ 14,46
Laringoscopia	0,11	€ 3,01
Emocromo	2,10	€ 6,65
Elettrocardiogramma (ECG)	0,70	€ 8,13
Ecografia del collo	1,00	€ 28,41
Ago-aspirato tiroideo	2,00	€ 172,20
Esame citologico tiroideo	2,00	€ 67,56
Totale		€ 321,09

1995

1996 Per quanto concerne il consumo di risorse in termini di ricorso alle alternative farmacologiche, la tabella 13
 1997 riporta l'utilizzo medio per principio attivo e il costo per macro-categoria di farmaci: come è possibile
 1998 osservare, dall'analisi emerge che la classe associata al costo maggiore è quella relativa ai farmaci anestetici,
 1999 con un costo per intervento pari a € 1,34. La spesa farmacologica totale per ciascun intervento di termo
 2000 ablazione risulta pari a €1,69.

2001

Tabella 13		
Costo terapia farmacologica impiegata durante l'intervento – Termo-ablazione		
	mg/intervento (medio)*	Costo/driver
Anestetici		
Lidocaina	67,50	€ 0,11
Midazolam	4,00	€ 0,53
Ropivacaina cloridrato monoidrato	7,50	€ 3,38
Media		€ 1,34

Corticosteroidi		
Cortisone	9,33	€ 0,17
Media		€ 0,17
Antibiotici		
Ceftriaxone	0,33	€ 0,00
Altri farmaci		
Sodio cloruro	400,00	€ 0,07
Paracetamolo	500,25	€ 0,19
Totale		€ 1,69

2002

2003 La tabella 14 riporta quanto emerso dalla conduzione della *survey* in merito al ricorso ai materiali (dispositivi,
2004 materiale di consumo monouso, ecc) necessari per la realizzazione di un intervento di termo-ablazione. La
2005 spesa media per l'erogazione di tale intervento dal punto di vista degli strumenti necessari è risultata pari a €
2006 744,15, comprensivi della degenza ospedaliera stimata pari a 0,25 giorni, per un costo complessivo pari a €
2007 168,50.

2008

Tabella 14		
Costo materiali/dispositivi impiegati durante l'intervento – Termo-ablazione		
	N°	Costo/driver
Garza	7,38	€ 0,73
Telo	2,00	€ 4,32
Tampone	2,40	€ 5,28
Pacchetto materiale sterile	0,89	€ 21,80
Fibre laser	2,00	€ 330,00*
Ago-elettrodo per radiofrequenza	1,00	€ 620,00*
Ecografo	1,00	€ 56,00
<i>Ice-pack</i>	2,00	€ 12,42
Ago per anestesia	1,00	€ 0,06

Elettrodi per monitoraggio ECG	1,00	€ 0,04
Degenza ospedaliera	0,25	€ 168,50
Totale		€ 755,15

2009 (*) è stato assunto un ricorso del 50% rispettivamente alle fibre laser e all'ago-elettrodo per radiofrequenza

2010

2011 Infine, la tabella 15 riporta quanto emerso dalla somministrazione del questionario in termini di impegno da
2012 parte di professionisti sanitari che intervengono durante la realizzazione di un intervento di termo-ablazione.

2013 In particolare, l'intervento prevede la partecipazione in media di 1.3 medici chirurgi, un infermiere, 0.83
2014 assistenti (operatori sanitari), impegnati per un tempo medio di 23.50 minuti. La determinazione di tali
2015 parametri, pesati per il rispettivo costo unitario, ha consentito la determinazione di un costo medio di
2016 erogazione dell'intervento in termini di impegno da parte dei professionisti pari a € 35,34.

2017

Tabella 15		
Costo professionisti sanitari che intervengono durante l'intervento e di struttura		
Termo-ablazione		
	N°	Costo/driver
Medico	1,30	€ 17,70
Infermiere	1,00	€ 6,30
Assistente (operatore sanitario)	0,83	€ 11,34
Totale		€ 35,34

2018

2019 Infine, l'analisi ha indagato sulla fase relativa al *follow-up* del paziente sottoposto ad intervento di termo-
2020 ablazione distinguendo tra decorso post-operatorio:

- 2021 • *standard*;
- 2022 • con complicanze acute;
- 2023 • con complicanze croniche.

2024 Come emerso dalla *survey*, è stata assegnato una frequenza pari al 93% al *follow-up standard* e al 3.5%
2025 ciascuno per il *follow-up* dei pazienti con complicanze acute o croniche. Dall'analisi è emerso che il costo
2026 medio annuale associato al decorso post-operatorio *standard* è pari a € 97,97 e, rispettivamente, a € 226,62 e

2027 € 275,89 per il decorso post-operatorio con complicanze acute e croniche (tabella 16).

2028

Tabella 16		
Costo <i>follow-up</i> post-operatorio – Termo-ablazione		
Decorso <i>standard</i>		
% pazienti con decorso operatorio <i>standard</i>		93%
	N°	Costo/driver
Visita specialistica	1,73	€ 35,69
Tireotropina (TSH)	1	€ 5,46
Ecografia del collo	2	€ 56,82
Totale		€ 97,97
Decorso con complicanze acute		
% pazienti con complicanze post-operatorie acute		3.5%
	N°	Costo/driver
Visita endocrinologica	2,88	€ 59,40
Visita chirurgica	1	€ 20,66
Visita otorinolaringoiatra	1	€ 20,66
Laringoscopia	1	€ 27,11
Emocromo	0,17	€ 0,53
Ceftriaxone (5 fiale)	5	€ 22,50
Ecografia del collo	2,67	€ 75,76
Totale		€ 226,62
Decorso con complicanze croniche		
% pazienti con complicanze post-operatorie croniche		3.5%
	N°	Costo/driver
Visita endocrinologica	2,71	€ 56,08
Visita chirurgica	0,86	€ 17,71
Visita otorinolaringoiatra	1	€ 20,66
Riabilitazione logopedica	7,5	€ 110,42
Ecografia del collo	2,5	€ 71,03
Totale		€ 275,89

2029

2030 L'analisi dei costi associati all'erogazione di un intervento di termo-ablazione ha, infine, incluso l'aspetto
 2031 relativo alle perdite di produttività da parte del paziente e del suo *caregiver*. In particolare, dall'analisi è emerso
 2032 che in media il 10% dei pazienti che si sottopongono all'intervento sono assistiti da un *caregiver* e che i giorni

2033 di convalescenza successivi all'intervento sono in media pari a 1.82. Considerando l'intero periodo interessato
 2034 dall'erogazione dell'intervento (2.07 giorni, di cui 0.25 di degenza ospedaliera e 1.82 di convalescenza) ed una
 2035 perdita di produttività oraria pari a € 14,05, la termo-ablazione risulta associata ad una perdita di produttività
 2036 totale di € 159,80 di cui € 14,53 è la perdita di produttività a carico del *caregiver* e € 145,27 è quella a carico
 2037 del paziente, assumendo un numero di ore perse per giornata di lavoro pari a 5.

2038 La tabella 17 riporta le varie voci di costo analizzate associate all'erogazione di un intervento di termo-
 2039 ablazione comprensive di una percentuale di pazienti pari al 15% che necessita di sottoporsi nuovamente
 2040 all'intervento di termo-ablazione. Come è possibile osservare, il costo maggiore è quello associato
 2041 all'intervento (€ 898,34), mentre le procedure relative al *follow-up* post-operatorio incidono in maniera meno
 2042 significativa sulla spesa complessiva. Il costo totale dell'intervento di termo-ablazione è risultato dunque pari
 2043 a € 1.560,06.

Tabella 17	
Costo totale intervento – Termo-ablazione	
Pre-ospedalizzazione	€ 369,25
Intervento	
Terapia farmacologica	€ 1,94
Materiali	€ 661,98
Professionisti sanitari	€ 40,64
Degenza ospedaliera	€ 193,78
Sub-totale	€ 898,34
Follow-up	
Decorso standard	€ 91,11
Complicanze acute	€ 7,93
Complicanze croniche	€ 9,66
Sub-totale	€ 108,70
Perdita di produttività	€ 183,77
Costo totale intervento	€ 1.560,06

2044

2045 **2.4 Emitiroidectomia con istmectomia**

2046 Infine, pesando il consumo dei *driver* considerati nell'analisi per il loro costo unitario, l'analisi ha permesso
 2047 di individuare anche la spesa totale delle categorie di spesa indagate in merito alla realizzazione della
 2048 emitiroidectomia con istmectomia. In particolare, la tabella 18 riporta l'assorbimento delle risorse relativo alla
 2049 fase di pre-ospedalizzazione. Tale fase è associata ad un costo medio pari a € **281,80**.

2050

Tabella 18		
Costo procedure di pre-ospedalizzazione		
Emitiroidectomia con istmectomia		
	N°	Costo/driver
Visita specialistica	1,09	€ 22,54
Emocromo	1,00	€ 3,17
Tempo di protrombina (PT)	1,00	€ 2,85
Tempo di tromboplastina parziale (PTT)	1,00	€ 2,85
Fibrinogeno	1,00	€ 2,67
Elettrocardiogramma (ECG)	1,00	€ 11,62
Visita cardiologica	1,00	€ 20,66
Visita otorinolaringoiatrica	0,90	€ 18,59
Laringoscopia	0,90	€ 24,40
Ecografia del collo	1,00	€ 28,41
Visita anestesiologicala	1,00	€ 20,66
Ago-aspirato tiroideo	0,90	€ 77,49
Esame citologico tiroideo	0,90	€ 30,40
Radiografia torace	1,00	€ 15,49
Totale		€ 281,80

2051

2052 Per quanto concerne il consumo di risorse in termini di ricorso alle alternative farmacologiche, la tabella 19
 2053 riporta l'utilizzo medio per principio attivo e il costo per macro-categoria di farmaci: come è possibile

2054 osservare, dall'analisi emerge che la classe associata al costo maggiore è quella relativa ai farmaci oppioidi,
 2055 con un costo per intervento pari a € 6,30. La spesa farmacologica totale per ciascun intervento di
 2056 emitiroidectomia con istmectomia risulta pari a € 12,08.

Tabella 19		
Costo terapia farmacologica impiegata durante l'intervento		
Emitiroidectomia con istmectomia		
	mg/intervento (medio)*	Costo/driver
Anestetici		
Midazolam	1,50	€ 0,20
Propofol	175,00	€ 2,58
Rocuronio	52,50	€ 3,47
Media		€ 1,56
Oppioidi		
Fentanyl	0,21	€ 0,62
Ramifentanil	3,94	€ 11,97
Media		€ 6,30
Antibiotici		
Cefazolina	2.000,00	€ 3,24
Media		€ 3,24
Corticosteroidi		
Cortisone	4,00	€ 0,07
Betametasone	4,00	€ 0,77
Media		€ 0,42
Altri farmaci		
Paracetamolo	1.000,00	€ 0,37
Sodio Cloruro	1.000,00	€ 0,18
Totale		€ 12,08

2057

2058 La tabella 20 riporta quanto emerso dalla conduzione della *survey* in merito al ricorso ai materiali (dispositivi,
 2059 materiale di consumo monouso, ecc) necessari per la realizzazione di un intervento di emitiroidectomia con
 2060 istmectomia. La spesa media per l'erogazione di tale intervento dal punto di vista degli strumenti necessari è
 2061 risultata pari a € 2.854,95, comprensiva del costo di utilizzo della sala operatoria (€ 1.356,98) e della degenza
 2062 ospedaliera, stimata pari a 2,00 giorni, per un costo complessivo pari a € 1.348,00.
 2063

Tabella 20		
Costo materiali/dispositivi impiegati durante l'intervento		
Emitiroidectomia con istmectomia		
	N°	Costo/driver
<i>Big Clamp</i>	3,00	€ 75,10
Elettro-bisturi	1,00	€ 14,34
Filo	3,00	€ 18,00
Garza	13,00	€ 1,28
Telo	3,25	€ 7,01
Tampone	3,25	€ 7,15
Pacchetto materiale sterile	1,00	€ 24,52
Drenaggio di Jakson Pratt	0,83	€ 2,56
Sala operatoria	1,00	€ 1.356,98
Degenza ospedaliera	2,00	€ 1.348,00
Totale		€ 2.854,95

2064
 2065 Infine, la tabella 21 riporta quanto emerso dalla somministrazione del questionario in termini di impegno da
 2066 parte dei professionisti sanitari che intervengono durante la realizzazione di un intervento di emitiroidectomia
 2067 con istmectomia. In particolare, l'intervento prevede la partecipazione in media di 2.14 medici chirurghi, 1.14
 2068 infermieri, 1 anestesista, 0.67 assistenti (operatori sanitari) ed un ferrista impegnati per un tempo medio di
 2069 66.43 minuti. La determinazione di tali parametri, pesati per il rispettivo costo unitario, ha consentito la
 2070 determinazione di un costo medio di erogazione dell'intervento in termini di impegno da parte dei
 2071 professionisti pari a € 184,75.

Tabella 21		
Costo professionisti sanitari che intervengono durante l'intervento e di struttura – Emitiroidectomia con istmectomia		
	N°	Costo/driver
Medico	2,14	€ 82,46
Infermiere	1,14	€ 20,35
Anestesista	1,00	€ 38,48
Assistente (operatore sanitario)	0,67	€ 25,65
Ferrista	1,00	€ 17,81
Totale		€ 184,75

2072

2073 Infine, l'analisi ha indagato sulla fase relativa al *follow-up* del paziente sottoposto ad intervento di
 2074 emitiroidectomia con istmectomia distinguendo tra decorso post-operatorio:

- 2075 • *standard*;
- 2076 • con complicanze acute;
- 2077 • con complicanze croniche.

2078 Come emerso dalla *survey*, è stata assegnato una frequenza pari al 93% al *follow-up standard* e al 3.5%
 2079 ciascuna per il *follow-up* dei pazienti con complicanze acute o croniche. Dall'analisi è emerso che il costo
 2080 medio annuale associato al decorso post-operatorio standard è pari a € 113,26 e, rispettivamente, a € 227,91 e
 2081 € 259,13 per il decorso post-operatorio con complicanze acute e croniche (tabella 22).

Tabella 22		
Costo <i>follow-up</i> post-operatorio – Emitiroidectomia con istmectomia		
Decorso <i>standard</i>		
% pazienti con decorso operatorio <i>standard</i>		93%
	N°	Costo/driver
Visita specialistica	1,5	€ 30,99
Emocromo	0,25	€ 0,79
Calcemia	2,00	€ 2,26
Tireotropina (TSH)	2,00	€ 10,92
Tiroxina libera (FT4)	2,00	€ 12,73
Esame istologico	1,00	€ 27,17
Ecografia del collo	1,00	€ 28,41
Totale		€ 113,26
Decorso con complicanze acute		
% pazienti con complicanze post-operatorie acute		3.5%
	N°	Costo/driver
Visita specialista (endocrinologica/otorino, ...)	2,4	€ 49,58
Visita chirurgica	1,8	€ 37,19
Calcemia	2,00	€ 2,26
Infusione di calcio	0,50	€ 1,78
Emocromo	1,17	€ 3,17
Tireotropina (TSH)	1,00	€ 5,46
Ecografia del collo	1,6	€ 45,46
Esame istologico	1,00	€ 27,17
Video-laringoscopia	1,00	€ 27,11
Costo del re-intervento	0,01	€ 30,75
Totale		€ 227,91

Decorso con complicanze croniche		
% pazienti con complicanze post-operatorie croniche		3.5%
	N°	Costo/driver
Visita endocrinologica	2,8	€ 57,85
Visita chirurgica	1,6	€ 33,06
Rieducazione logopedica	7,5	€ 110,42
Calcemia	1	€ 1,13
Tireotropina (TSH)	2	€ 10,92
Esame istologico	1,00	€ 27,17
Ecografia	1,20	€ 18,59
Totale		€ 259,13

2082

2083 L'analisi dei costi associati all'erogazione di una emitiroidectomia con istmectomia ha, infine, incluso l'aspetto
2084 relativo alle perdite di produttività da parte del paziente e del suo *caregiver*. In particolare, dall'analisi è emerso
2085 che in media il 2.50% dei pazienti che si sottopongono all'intervento sono assistiti da un *caregiver* e che i
2086 giorni di convalescenza successivi all'intervento sono in media pari a 8.50. Considerando l'intero periodo
2087 interessato dall'erogazione dell'intervento (10.50 giorni, di cui 2.00 di degenza ospedaliera e 8.50 di
2088 convalescenza) ed una perdita di produttività oraria pari a € 14.05, l'emitiroidectomia con istmectomia risulta
2089 associata ad una perdita di produttività totale di € 755,97, di cui € 18,44 è la perdita di produttività a carico del
2090 *caregiver* e € 737,53 è quella a carico del paziente, assumendo un numero di ore perse per giornata di lavoro
2091 pari a 5.

2092 La tabella 23 riporta le varie voci di costo analizzate associate all'erogazione di un intervento di
2093 emitiroidectomia con istmectomia. Come è possibile osservare, il costo maggiore è quello associato
2094 all'intervento (€ 3.051,77) mentre le procedure relative al follow-up post-operatorio sono quelle che incidono
2095 in maniera meno significativa sulla spesa complessiva. Il costo totale dell'intervento di emitiroidectomia con
2096 istmectomia è risultato dunque pari a € 4.211,92.

Tabella 23	
Costo totale intervento – Emitiroidectomia con istmectomia	
Pre-ospedalizzazione	€ 281,80
Intervento	
Terapia farmacologica	€ 12,08
Materiali	€ 149,97
Professionisti sanitari	€ 184,65
Sala operatoria	€ 1.356,98
Degenza ospedaliera	€ 1.348,00
Sub-totale	€ 3.051,77
Follow-up	
Decorso <i>standard</i>	€ 105,34
Con complicanze acute	€ 7,98
Con complicanze croniche	€ 9,07
Sub-totale	€ 49,79
Perdita di produttività	€ 755,97
Costo totale intervento	€ 4.211,92

2097

2098

2099

3. CONCLUSIONI

2100 La presente analisi ha cercato di determinare, al livello più alto di accuratezza, i costi associati all'erogazione
 2101 di interventi chirurgici di tiroidectomia e termo-ablazione dei noduli tiroidei. A tale scopo sono stati utilizzati
 2102 i risultati di una *survey* somministrata ad un *pool* di clinici di comprovata esperienza clinica all'interno del
 2103 *setting* assistenziale italiano. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse medio per paziente gestito
 2104 mediante tiroidectomia totale, termo-ablazione ed emitiroidectomia con istmectomia è pari, rispettivamente, a
 2105 € 5.185,36, € 1.560,06 e € 4.211,92. Dal punto di vista della perdita di produttività da parte del paziente e del
 2106 suo *caregiver*, il ricorso agli interventi analizzati implica un assorbimento di risorse pari, rispettivamente, a €
 2107 1.004,68, € 183,77 e € 755,97.

2108 I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego di tale strategia derivano dalla
2109 somministrazione di una *survey* in cui si sono indagati i farmaci, i materiali, i professionisti sanitari coinvolti
2110 nel processo di cura e l'apporto da parte del *caregiver*/familiare alla somministrazione della terapia.
2111 Tra quelle considerate nell'analisi, la voce di costo associata all'assorbimento di risorse maggiore è risultata,
2112 per tutte le alternative, quella relativa all'intervento, che costituisce il 72.24%, il 57.58% e il 72.45% del costo
2113 del trattamento erogato, rispettivamente, per tiroidectomia totale, termo-ablazione ed emitiroidectomia con
2114 istmectomia.
2115 Da segnalare che la voce di costo relativa al personale è da interpretarsi alla stregua di un "costo-opportunità",
2116 ovvero l'opportunità di impiego delle risorse, in questo caso il tempo dei professionisti sanitari, a cui si deve
2117 rinunciare dal momento che si sta decidendo di impiegare il personale per la gestione del paziente mediante le
2118 strategie terapeutiche considerate. Il personale, infatti, dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale è
2119 comunque stipendiato a prescindere dalla scelta o meno di erogare la prestazione oggetto di analisi. Il costo
2120 "vivo", considerando anche la prospettiva della società, ovvero i costi indiretti, che si attiva nel momento in
2121 cui si decida di erogare effettivamente la prestazione, è dato dal costo totale individuato al netto del costo del
2122 personale, pari, rispettivamente, a € 4.952,90, € 1.519,42 e € 4.027,17 per tiroidectomia totale, termo-ablazione
2123 ed emitiroidectomia con istmectomia.

2124

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

2125

2126 La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi consiste nelle scarse prove disponibili in
2127 letteratura relative alle modalità di erogazione delle terapie oggetto di analisi, soprattutto nel contesto italiano.
2128 Di conseguenza, nella presente analisi è stato fatto ricorso ad una *survey*, che ha visto coinvolti un *pool* di
2129 clinici al fine di rendere disponibile un primo riferimento in termini di spesa associata alla realizzazione degli
2130 interventi qui trattati. Dovrebbero essere condotti altri studi per colmare le lacune riscontrate nella letteratura
2131 scientifica.

2132 **Bibliografia**

- 2133 1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab
2134 versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease. Glob Reg Health Technol Assess
2135 2017, 4: e88-e99. DOI: [org/10.33393/grhta.2017.382](https://doi.org/10.33393/grhta.2017.382).
- 2136 2. Ministero della Salute. Nomenclatore dell'Assistenza Specialistica Ambulatoriale. 2017.
- 2137 3. Ministero dell'Economia e della Finanza. Commissione tecnica per la finanza pubblica. Libro Verde sulla
2138 spesa pubblica. 2007. disponibile a: [http://www.astrid-](http://www.astrid-online.it/static/upload/protected/Libr/Libro_Verde_Spesa_Pubblica.pdf)
2139 [online.it/static/upload/protected/Libr/Libro_Verde_Spesa_Pubblica.pdf](http://www.astrid-online.it/static/upload/protected/Libr/Libro_Verde_Spesa_Pubblica.pdf).
- 2140 4. AIFA. Lista di Trasparenza, Farmaci di Fascia H.
- 2141 5. Ropivacaina Molteni. [https://mediately.co/it/drugs/9N6pTJqwTJUqZX2g09ir4fUxSpV/ropivacaina-](https://mediately.co/it/drugs/9N6pTJqwTJUqZX2g09ir4fUxSpV/ropivacaina-molteni-5-mg-ml-soluzione-iniettabile)
2142 [molteni-5-mg-ml-soluzione-iniettabile](https://mediately.co/it/drugs/9N6pTJqwTJUqZX2g09ir4fUxSpV/ropivacaina-molteni-5-mg-ml-soluzione-iniettabile).
- 2143 6. Agenzia per la Rappresentanza Negoziante delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN). Dati statistici.
2144 Disponibile a: <https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html>.
- 2145 7. Rossitto C, Gueli Alletti S, Romano F, et al. Use of robot-specific resources and operating room times: the
2146 case of Telelap Alf-X robotic hysterectomy. Int J Med Rob 2016, 12: 613-619. DOI: [10.1002/rcs.1724](https://doi.org/10.1002/rcs.1724).
- 2147 8. Centrale Acquisti Pubblica Amministrazione Italiana (CONSIP). Gara a procedura aperta per la fornitura
2148 di Aghi e Siringhe e dei servizi connessi per le PA. 2019. Disponibile a: [https://www.consip.it/bandi-di-](https://www.consip.it/bandi-di-gara/gare-e-avvisi/gara-aghi-e-siringhe)
2149 [gara/gare-e-avvisi/gara-aghi-e-siringhe](https://www.consip.it/bandi-di-gara/gare-e-avvisi/gara-aghi-e-siringhe).
- 2150 9. Sistema Sanitario Regionale ASL Roma 6. Gara comunitaria a procedura aperta, ai sensi dell'art. 60 del
2151 D. LGS. N° 50/2016 E S.M.I., per l'affidamento della fornitura di accessi venosi per le esigenze dell'ASL
2152 ROMA 6. Disponibile a: [https://www.aslroma6.it/documents/20143/923294/00+-](https://www.aslroma6.it/documents/20143/923294/00+-+Capitolato+Tecnico.pdf)
2153 [+Capitolato+Tecnico.pdf](https://www.aslroma6.it/documents/20143/923294/00+-+Capitolato+Tecnico.pdf).
- 2154 10. Azienda Ospedaliera Brotzu. Fornitura di materiale di consumo dedicato per sintesi vascolare. 2016.
2155 Disponibile a: http://www.aobrotzu.it/documenti/9_339_20160310170249.pdf.
- 2156 11. Azienda Sanitaria Locale CN2 Alba-Bra. Modulo offerta elettrobisturi. 2018. Disponibile a:
2157 <https://www.aslcn2.it/media/2018/02/Allegato-C-Modulo-Offertaelettrobisturidel10042018.pdf> .
- 2158 12. Regione Lombardia - ASST Valtellina e Alto Lario. Disponibile a: [2160 \[174\]\(https://www.asst-val.it/en/aggregatore-atto?p_p_id=CustomSearchPortlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_CustomSearchPortlet_mvcPath=/view_content.jsp&_CustomSearchPortlet_redirect=https://www.asst-</p></div><div data-bbox=\)](https://www.asst-val.it/en/aggregatore-atto?p_p_id=CustomSearchPortlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_CustomSearchPortlet_mvcPath=/view_content.jsp&_CustomSearchPortlet_redirect=https://www.asst-
2159 <a href=)

2161 val.it/en/aggregatore-
2162 atto?p_p_id=CustomSearchPortlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_CustomSe
2163 archPortlet_cur=68&_CustomSearchPortlet_keywords=&_CustomSearchPortlet_singleSearchType=324
2164 9977&_CustomSearchPortlet_orderByCol=dataInizioPubblicazioneAtto&_CustomSearchPortlet_search
2165 PrimaryKeys=&_CustomSearchPortlet_keywords_filter_numero_atto=&_CustomSearchPortlet_delta=7
2166 5&_CustomSearchPortlet_tipoRicercaAtto=attoInPubblicazione&_CustomSearchPortlet_classTypeIdOt
2167 her=0&_CustomSearchPortlet_tipoStatoAtto=&_CustomSearchPortlet_tipoAtto=&_CustomSearchPortl
2168 et_keywords_filter_atto=&_CustomSearchPortlet_scope=this-
2169 site&_CustomSearchPortlet_dataAttoPubblicazioneDal=&_CustomSearchPortlet_dataAttoPubblicazione
2170 Al=&_CustomSearchPortlet_mvcPath=/search.jsp&_CustomSearchPortlet_mvcPath=/search.jsp&_Cust
2171 omSearchPortlet_tipoSitoEnte=ASST&_CustomSearchPortlet_isSingleSearchAsset=true&_CustomSear
2172 chPortlet_isSingleSearchAsset=true&_CustomSearchPortlet_isSingleSearchAsset=true&_CustomSearch
2173 Portlet_formDate=1580867683515&_CustomSearchPortlet_format=&_CustomSearchPortlet_structureI
2174 d=3249977&_CustomSearchPortlet_resetCur=false&_CustomSearchPortlet_classTypeId=&_CustomSe
2175 archPortlet_orderByTypePrevious=rel&_CustomSearchPortlet_keywords_filter_ente=&_CustomSearch
2176 Portlet_orderByType=asc&_CustomSearchPortlet_assetEntryId=8969084&_CustomSearchPortlet_type
2177 =content&inheritRedirect=true

2178 13. Ente Ospedaliero Ospedali Galliera. Fornitura di tamponi di cellulosa sbiancata a strappo. Disponibile a:
2179 [2182 14. ASL AL - Regione Piemonte; Disponibile a:
2183 <https://www.aslal.it/bandi/ALLEGATO%205%20SCHEMA%20OFFERTA%20%20DRENAGGI%20E%20SISTEMI%20ASPIRAZIONE.xls>.](https://www.galliera.it/bandi/bandi-ed-esiti-di-gara-d-lgs-50-2016-1/avviso-per-manifestazione-di-
2180 interesse-a-partecipare-alla-procedura-ex-art-36-d-lgs-n-50-2016-per-laffidamento-tramite-me-p-a-della-
2181 fornitura-di-tamponi-di-cellulosa-sbiancata-a-strappo/esito-procedura/at_download/allegatoFileBando.</p></div><div data-bbox=)

2185 15. ASL AL - Regione Piemonte; disponibile a:
2186 https://www.aslto4.piemonte.it/FileBAndi/CAPITOLATO%20SPECIALE%20APPALTO%20RETTIFICATO%202015_1_1440.pdf.

2188 16. Sistema Sanitario Regionale ASL Roma 6. Gare e appalti attivi. Disponibile a:
2189 <https://www.aslroma6.it/bandi-e-concorsi/bandi-e-avvisi-di-gara-attivi>.

- 2190 17. Bernardi S, Dobrinja C, Fabris B, Bazzocchi G, Sabato N, Ulcigrai V, Giacca M, Barro E, De Manzini N,
2191 Stacul F. Radiofrequency ablation compared to surgery for the treatment of benign thyroid nodules. Int J
2192 Endocrinol 2014, 2014: 934595. DOI: [10.1155/2014/934595](https://doi.org/10.1155/2014/934595).
- 2193 18. Azienda Sanitaria Locale CN2 Alba-Bra. Affidamento fornitura di elettrodi monouso per ECG.
2194 Disponibile a: [https://www.aslcn2.it/bandi-gara-contratti/affidamento-fornitura-di-elettrodi-monouso-](https://www.aslcn2.it/bandi-gara-contratti/affidamento-fornitura-di-elettrodi-monouso-per-ecg-procedura-negoziata-ai-sensi-dellart-36-del-dlgs-50-2016-a-ditte-varie-per-un-periodo-di-36-mesi-richiesta-di-rinnovo-lotto-1-td-mepa-16/)
2195 [per-ecg-procedura-negoziata-ai-sensi-dellart-36-del-dlgs-50-2016-a-ditte-varie-per-un-periodo-di-36-](https://www.aslcn2.it/bandi-gara-contratti/affidamento-fornitura-di-elettrodi-monouso-per-ecg-procedura-negoziata-ai-sensi-dellart-36-del-dlgs-50-2016-a-ditte-varie-per-un-periodo-di-36-mesi-richiesta-di-rinnovo-lotto-1-td-mepa-16/)
2196 [mesi-richiesta-di-rinnovo-lotto-1-td-mepa-16/](https://www.aslcn2.it/bandi-gara-contratti/affidamento-fornitura-di-elettrodi-monouso-per-ecg-procedura-negoziata-ai-sensi-dellart-36-del-dlgs-50-2016-a-ditte-varie-per-un-periodo-di-36-mesi-richiesta-di-rinnovo-lotto-1-td-mepa-16/).
- 2197 19. Azienda Sanitaria Locale (ASL) Cuneo CN1. Fili di sutura sintetici. Disponibile a:
2198 <https://docplayer.it/57196334-Fili-di-sutura-sintetici.html>.
- 2199 20. Azienda Tutela Salute (ATS) Cagliari. Capitolato speciale della procedura aperta per la fornitura di D.M.
2200 per protezione: teli sterili in TNT. Disponibile a:
2201 https://www.aslcagliari.it/documenti/8_44_20110322095820.pdf.
- 2202 21. Sistema Sanitario Regionale ASL Roma 5. Disponibile a: [https://www.aslroma5.info/amministrazione-](https://www.aslroma5.info/amministrazione-trasparente/index.php?r=1600368622&function=show_file&file_type=generic_file&tablename=00018&tablename_original=00018&file_field_name=Download&master_table_name=&is_items_table=0&where_field=N&where_value=51)
2203 [trasparente/index.php?r=1600368622&function=show_file&file_type=generic_file&tablename=00018&](https://www.aslroma5.info/amministrazione-trasparente/index.php?r=1600368622&function=show_file&file_type=generic_file&tablename=00018&tablename_original=00018&file_field_name=Download&master_table_name=&is_items_table=0&where_field=N&where_value=51)
2204 [tablename_original=00018&file_field_name=Download&master table name=&is items table=0&wher](https://www.aslroma5.info/amministrazione-trasparente/index.php?r=1600368622&function=show_file&file_type=generic_file&tablename=00018&tablename_original=00018&file_field_name=Download&master_table_name=&is_items_table=0&where_field=N&where_value=51)
2205 [e_field=N&where_value=51](https://www.aslroma5.info/amministrazione-trasparente/index.php?r=1600368622&function=show_file&file_type=generic_file&tablename=00018&tablename_original=00018&file_field_name=Download&master_table_name=&is_items_table=0&where_field=N&where_value=51).
- 2206 22. Azienda Unità Sanitaria Locale – Piacenza. Procedura aperta per la fornitura di “Lame monouso sterili per
2207 bisturi e bisturi monouso sterili”. Disponibile a:
2208 http://www.ausl.pc.it/bandi_concorsi/uploader/DataFile.asp?FileID=3815&nomeFile=DISCIPLINARE
2209 [%2DCAPITOLATO+SOPRASOGLIA%2Epdf](http://www.ausl.pc.it/bandi_concorsi/uploader/DataFile.asp?FileID=3815&nomeFile=DISCIPLINARE).
- 2210 23. Sistema Sanitario Regionale ASL Roma 1. Fornitura di materiale di medicazione classica. 2017.
2211 Disponibile a: https://www.aslroma1.it/uploads/files/44_23_Deliberazione_n.234_del_09.03.2017.pdf.
- 2212 24. Azienda USL Roma 3. Medicazioni classiche. Disponibile a:
2213 <http://www.aslromad.it/PDFView.aspx?Comunicazione=2653&Progressive=5>.
- 2214 25. Azienda Tutela Salute (ATS) Sardegna. Dispositivi di drenaggio e raccolta liquidi. Disponibile a:
2215 http://www.aslcarbonia.it/documenti/7_49_20180418152900.pdf.
- 2216 26. Azienda Sanitaria Locale (ASL) Cuneo CN1. Fili di sutura. Disponibile a: [https://docplayer.it/57196334-](https://docplayer.it/57196334-Fili-di-sutura-sintetici.html)
2217 [Fili-di-sutura-sintetici.html](https://docplayer.it/57196334-Fili-di-sutura-sintetici.html).
- 2218

- 2219 27. ASL AL - Regione Piemonte. Fornitura di filo di sutura Monocryl. Disponibile a:
2220 <https://www.aslal.it/bandi/Determina%20n.%201634%20del%2008.10.2020.pdf>.
- 2221 28. Farmarisparmio. Instant ice. [https://www.farmarisparmio.it/Home/Prodotto/7044/dispositivi-medici-](https://www.farmarisparmio.it/Home/Prodotto/7044/dispositivi-medici-instant-ice-gh-istant-spr)
2222 [instant-ice-gh-istant-spr](https://www.farmarisparmio.it/Home/Prodotto/7044/dispositivi-medici-instant-ice-gh-istant-spr).
- 2223 29. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L’analisi del mercato retributivo Italiano – dati
2224 aggiornati al secondo semestre 2018. Disponibile a: [https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-](https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/)
2225 [2019-prima-edizione/](https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/).

2226 **Appendice 8. Altra documentazione**

2227

2228 **9.1. votazione**

2229 Il *Panel* ha effettuato le votazioni con una valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in
2230 oggetto, tramite EtD e discussione, votando a maggioranza la forza della raccomandazione relativa al quesito
2231 clinico posto. Nei casi in cui la maggioranza non è stata ottenuta in prima battuta, la votazione è stata ripetuta
2232 dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze, fino a un livello soddisfacente di adesione e
2233 accordo.

2234

2235

2236 **8.2. Dichiarazioni**

2237 **LEA**

2238 La segreteria scientifica di questa LG dichiara che la LG stessa è in linea con le Leggi italiane vigenti, con
2239 norme e regolamenti delle Agenzie Regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni
2240 relative ai Livelli Essenziali di Assistenza. Informazioni più dettagliate sono descritte nel capitolo "Conformità
2241 delle raccomandazioni cliniche della Linea Guida con norme e LEA"

2242

2243 **Altre Dichiarazioni**

2244 La segreteria scientifica di questa LG si impegna a:

- 2245 • non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del
2246 processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la
2247 specifica LG comunicate al CNEC;
- 2248 • fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta,
2249 inerente uno o più dei punti sopra delineati.



AGREE
REPORTING CHECKLIST

Dimensione 1	OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE
Dimensione 2	COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS
Dimensione 3	RIGORE METODOLOGICO
Dimensione 4	CHIAREZZA ESPOSITIVA
Dimensione 5	APPLICABILITÀ
Dimensione 6	INDIPENDENZA EDITORIALE

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
1. OBIETTIVI <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida.</i> <i>I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento , ecc.) <input checked="" type="checkbox"/> Target (es. paziente, popolazione, società) <input checked="" type="checkbox"/> Benefici o risultati attesi	Paragrafo scopo, pg 16
2. QUESITI <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target <input checked="" type="checkbox"/> Interventi o esposizioni <input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se appropriati) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome <input checked="" type="checkbox"/> Setting o contesto assistenziale	Paragrafo scopo, pg 16 Appendice 1 – Quesito clinico e criteri di inclusione, pg 103
3. POPOLAZIONE <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target, genere ed età <input checked="" type="checkbox"/> Condizioni cliniche (se rilevanti) <input checked="" type="checkbox"/> Severità/stadio della malattia (se rilevante) <input checked="" type="checkbox"/> Comorbidità (se rilevanti) <input checked="" type="checkbox"/> Popolazioni escluse (se rilevanti)	Paragrafo scopo, pg 16 Appendice 1, pg 103

2258

Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
<p>4. MEMBRI DEL GRUPPO <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Nome e cognome <input checked="" type="checkbox"/> Professione (es. medico, ostetrico, economista) <input checked="" type="checkbox"/> Specialità (es. neurochirurgo, oncologo) <input checked="" type="checkbox"/> Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital) <input checked="" type="checkbox"/> Area geografica (es. Seattle, WA) <input checked="" type="checkbox"/> Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	Paragrafo gruppo di sviluppo della LG, pg 11
<p>5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET <i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze) <input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group). <input checked="" type="checkbox"/> Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini <input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	Capitolo 7 metodologia, paragrafo sviluppo delle raccomandazioni, pg 45
<p>6. UTILIZZATORI TARGET <i>Riportare gli utilizzatori target della linea guida</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker) <input checked="" type="checkbox"/> Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, ecc.)	Paragrafo scopo e obiettivi della linea guida, pg 16

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA <i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL) <input checked="" type="checkbox"/> Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016) <input checked="" type="checkbox"/> Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , ecc.) <input checked="" type="checkbox"/> Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	Appendice 2, pg 106 Capitolo 7 metodologia (paragrafo ricerca della letteratura), pg 44 Appendice 3, pg 113
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il razionale, se opportuno.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Disegno di studio <input checked="" type="checkbox"/> Interventi (o esposizioni) <input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se rilevante) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome <input type="checkbox"/> Lingua di pubblicazione (se rilevante) <input type="checkbox"/> Contesto assistenziale (se rilevante)	Appendice 1, pg 103
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE <i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Disegno degli studi inclusi <input checked="" type="checkbox"/> Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati <input checked="" type="checkbox"/> Rilevanza degli outcome primari e secondari <input checked="" type="checkbox"/> Consistenza dei risultati tra i diversi studi <input checked="" type="checkbox"/> Direzione dei risultati tra i diversi studi <input checked="" type="checkbox"/> Entità dei benefici rispetto ai rischi <input checked="" type="checkbox"/> Applicabilità al contesto assistenziale reale	Appendice 5 – <i>Forest plot</i> , pg 118 Appendice 6 - tabelle GRADE, pg 135 Cap 5 paragrafo applicabilità, pg 39
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. <i>step</i> del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, ecc.) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, ecc.) <input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, ecc.)	Capitolo 7 metodologia (paragrafo sviluppo delle raccomandazioni), pg 45

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
11. BENEFICI E RISCHI <i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto <input checked="" type="checkbox"/> Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	Appendice 6: tabelle GRADE, pg 135 Capitolo 6 raccomandazioni, pg 40

	<input checked="" type="checkbox"/> Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni <input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	
12. LEGAME ESPlicito TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni <input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche) <input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabelle delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	Capitolo 6 raccomandazioni (pg 40) e capitolo 8 analisi della letteratura (pg 48)
13. REVISIONE ESTERNA <i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, ecc.) <input checked="" type="checkbox"/> Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte) <input checked="" type="checkbox"/> Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, ecc.) <input checked="" type="checkbox"/> Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali) <input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	Capitolo 7 metodologia, paragrafo revisori esterni, pg 47 Paragrafo gruppo di sviluppo della LG, pg 11
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata <input checked="" type="checkbox"/> Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	Capitolo 7, metodologia - paragrafo aggiornamento, pg 47

Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazione <input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, ecc.) <input checked="" type="checkbox"/> Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, ecc.) <input checked="" type="checkbox"/> Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata) <input checked="" type="checkbox"/> Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	Singola raccomandazione, pg 18
16. OPZIONI DI GESTIONE <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle varie opzioni <input checked="" type="checkbox"/> Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	Singola raccomandazione, pg 18
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi <input checked="" type="checkbox"/> Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	Capitolo 6 raccomandazioni (pg 40) + paragrafo lista sintetica raccomandazioni (pg 18)

Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
<p>18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i>, sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni</p>	<p>Capitolo 5 implementazione e monitoraggio, pg 39</p>
<p>19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sommario dei documenti della linea guida ○ Link a checklist e algoritmi ○ Link a manuali <i>how-to</i> ○ Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) ○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida 	<p>Capitolo 5 implementazione, pg 39</p>

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
<p>20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, ecc.)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, ecc.)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni</p>	<p>Appendice 7 (pg 147) + capitolo 5 (pg 39)</p>
<p>21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori</p>	<p>Capitolo 5, pg 39</p>

2267

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
22. ENTE FINANZIATORE <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento <input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	Capitoli 3 (finanziamenti, pg 35) e 4 (implicazioni economiche, pg 36)
23. CONFLITTI DI INTERESSE <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di conflitti di interessi considerate <input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei conflitti di interesse <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	Capitolo 2 (pg 33) e capitolo 3 (pg 35)