



RBPCA pubblicata il 23 gennaio 2026



RBPCA SULLA GESTIONE DEI NODULI TIROIDEI IN ETÀ PEDIATRICA

**Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (RBPCA)
sulla gestione dei Noduli Tiroidei in età Pediatrica**



GRUPPO DI SVILUPPO DELLA RACCOMANDAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICO-ASSISTENZIALE

Coordinatore

Valeria Calcaterra, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato presso il Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica dell'Università degli Studi di Pavia e Dirigente Medico Universitario presso l'UOC di Pediatria dell'Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano

Co-coordinatore

Maria Cristina Vigone (Co-Chair), Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Responsabile dell'Ambulatorio di Patologia Tiroidea presso l' UO Pediatria e Neonatologia dell'IRCCS San Raffaele, Milano

Comitato Tecnico Scientifico

- Membro Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP): Mariacarolina Salerno, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Ordinario di Pediatria presso il Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II
 - Membro Istituto Superiore di Sanità (ISS): Antonella Olivieri, Biologa, Dirigente di Ricerca presso il Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità
 - Membro Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP): Angela Mastronuzzi, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Presidente AIEOP, Responsabile del Reparto di Neuro-oncologia, Area di Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto emopoietico, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma
 - Membro Società Italiana di Pediatria (SIP): Rino Agostiniani, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Presidente della SIP, Direttore dell'Area Pediatria e Neonatologia dell'Azienda Usl Toscana Centro e direttore della Struttura Complessa di Pediatria e Neonatologia dell'Ospedale San Jacopo di Pistoia
 - Membro Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP): Antonio D'Avino, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Presidente FIMP
- Membro Società Italiana di Endocrinologia (SIE) e Associazione Italiana Tiroide (AIT) e Rossella Elisei, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia, Presidente AIT, Professore Associato di Endocrinologia presso l'Università di Pisa, Direttore dell'UO di Endocrinologia II dell'AOUP
- Membro Associazione Medici Endocrinologi (AME): Enrico Papini, Specialista in Endocrinologia, Direttore Scientifico Lifenet-Health Group
 - Membro Italian Thyroid Cancer Observatory (ITCO): Giorgio Grani, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia, Professore Associato di Endocrinologia presso l'Università di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione.
 - Membro Associazione Italiana Basedowiani e Tiroidei (AIBAT_ETS): Annibale Versari, Medico-Chirurgo, Specialista in Medicina Nucleare, Presidente AIBAT

Panel di Esperti

- Membri SIEDP:
 1. Tommaso Aversa, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato presso l'Università degli Studi di Messina, Dirigente Medico Universitario UOC di Pediatria presso AOU Policlinico "Gaetano Martino", Messina
 2. Basilio Pintaudi (supporto metodologico), Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Altri Membri esperti delegati da SIEDP:

a) Ecografista:

(1) Sebastio Perrini, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia, Professore Associato di Medicina e Chirurgia della Libera Università Mediterranea (LUM), Direttore dell'Endocrinologia, Ospedale Generale Regionale F. Miulli, Acquaviva delle Fonti - Bari

b) Chirurghi:

(1) Riccardo Maggiore, Medico-Chirurgo, Specialista in Chirurgia generale e chirurgia endocrino, Responsabile dell'Unità Funzionale di Chirurgia Endocrina presso l'Unità di Week Surgery dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

(2) Paolo del Rio, Medico-Chirurgo, Specialista in Chirurgia generale, Direttore del Dipartimento ad attività integrata chirurgico generale e specialistico e della Struttura Complessa Clinica chirurgica generale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

c) Anatomo patologi:

(1) Claudio Bellevisine, Medico-Chirurgo, Specialista in Anatomia Patologica, Professore Associato di Anatomia Patologica dell'Università di Napoli Federico II, Napoli

(2) Mauro Papotti, Medico-Chirurgo, Specialista in Anatomia Patologica ed Oncologia, Professore Ordinario di Anatomia Patologica dell'Università di Torino, Direttore della Struttura Complessa di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera San Luigi di Orbassano, Torino

d) Genetica Molecolare:

(1) Giovanni Tallini, Medico-Chirurgo, Specialista in Anatomia Patologica, Direttore Scuola di Specializzazione in Anatomia Patologica, Professore Ordinario in Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) dell'Università di Bologna, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

e) Medicina Molecolare:

(1) Arnoldo Piccardo, Medico-Chirurgo, Specialista in Medicina Nucleare, Direttore S.C. Medicina Nucleare, Ente Ospedaliero Ospedali Galliera – Genova

(2) Arturo Chiti, Medico-Chirurgo, Specialista in Medicina Nucleare, Direttore del Dipartimento di Medicina Nucleare dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milan, Professore Ordinario di Diagnostica per Immagini e Radioterapia presso l'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, Milano

f) Bioetica:

(1) Luca Savarino, Professore Ordinario di Bioetica all'Università del Piemonte Orientale e Membro del Comitato nazionale per la bioetica.

- Membro AIEOP: Maria Debora De Pasquale, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Area di Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto emopoietico, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma

- Membro FIMP: Osama Al Jamal, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Azienda Sanitaria ASL 8 Cagliari

- Membro SIP: Chiara Mameli, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato presso l'Università di Milano e Dirigente Medico Universitario presso l'UOC di Pediatria dell'Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano

- Membri SIE:

1. Simone De Leo, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia e malattie del metabolismo, IRCCS Istituto Auxologico Italiano Milano

2. Antonio Matrone, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia e malattie del metabolismo, U.O Endocrinologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisa

- Membro AME: Andrea Frasoldati, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia e Medicina Interna, Direttore Struttura Complessa Endocrinologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

- Membro AIBAT: Emma Balducci Gazzotti, Consigliere dell'Associazione Italiana Basedowiani e Tiroidei (AIBAT)

Evidence Review Team e gruppo di scrittura

- **Esperti di revisioni:**

1. Laura Lucaccioni: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Ricercatore presso l'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, UO di Pediatria dell'AOU di Modena
2. Flavia Urbano: Medico- Chirurgo, Specialista in Pediatria, Unità Operativa di Pediatria del Policlinico di Bari Ospedale pediatrico Giovanni XXIII
3. Maria Elisabeth Street: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore di II fascia di Pediatria, Università degli Studi di Parma in convenzione con AOU di Parma (Responsabile centro Clinico e di Ricerca, Unità Metabolica, per l'endocrinologia Pediatrica)
4. Roberto Gastaldi: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, UOC Clinica Pediatrica-Endocrinologia Istituto G. Gaslini di Genova
5. Alessandra Cassio: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Alma-Mater Studiorum di Bologna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
6. Paolo Cavarzere: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, UOC di Pediatria - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
7. Luisa De Sanctis: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore di Pediatria Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino, Responsabile SSD Endocrinologia Pediatrica, presidio OIRM, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
8. Valentino Cherubini: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria ed Endocrinologia, Direttore SOD Diabetologia Pediatrica, Dipartimento per la salute della donna e del bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche, Ospedale G. Salesi, Ancona

- **Gruppo di scrittura:**

1. Gerdi Tuli: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, SSD Endocrinologia Pediatrica, presidio OIRM, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
2. Alessandro Naim: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova
3. Maddalena Petraroli: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Clinica Pediatrica dell'AOU di Parma
4. Rita Ortolano: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, UOC Pediatria, IRCCS AOU di Bologna Policlinico Sant'Orsola
5. Valentina Mancioffi: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, UOC di Pediatria B- Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
6. Valentina Tiberi: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, SOD Diabetologia Pediatrica, Dipartimento per la salute della donna e del bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche, Ospedale G. Salesi, Ancona.
7. Giorgia Pepe: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, l'Università degli Studi di Messina, UOC di Pediatria presso AOU Policlinico "Gaetano Martino", Messina
8. Virginia Rossi: Medico-Chirurgo, Specializzanda in Pediatria, UOC di Pediatria dell'Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano
9. Marco Abbate: Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, UO Pediatria e Neonatologia dell'IRCCS San Raffaele, Milano

Revisori esterni indipendenti

- Domenico Salvatore, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia, Professore Ordinario di Endocrinologia al Dipartimento di Sanità Pubblica presso l'Università degli Studi Napoli Federico II, Responsabile "Thyroid Unit" presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli
- Uberto Pagotto, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia, Direttore della Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e Prevenzione e cura del diabete, Irccs Policlinico S. Orsola, Professore Ordinario Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna

Segreteria scientifica e tecnico-organizzativa

Segreteria Operativa e Amministrativa SIEDP c/o Centro Congressi Internazionale srl a s.u. Via G. Guarini, 4- 10123 Torino. Email: info@siedp.it, Tel 011-2446911, Fax 011-2446950

INDICE

Policy per la gestione del conflitto di interesse	7
Dichiarazione potenziali conflitti di interesse	9
Elenco delle raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale	11
1. Introduzione e razionale	12
2. Obiettivi, ambiti di applicazione delle RBPCA e coinvolgimento degli stakeholder	12
3. Metodi	13
4. Sintesi delle evidenze e raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale	15
4.1. FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY (FNAB)	15
Quesito 1	15
Raccomandazione 1	33
4.2. ANALISI MOLECOLARE	34
Quesito 2	34
Raccomandazione 2	47
4.3. CHIRURGIA	48
Quesito 3	48
Raccomandazione 3	59
4.4. TERAPIA RADIOMETABOLICA	60
Quesito 4	60
Raccomandazione 4	75
4.5. FOLLOW-UP	76
Quesito 5	76
Raccomandazione 5	86
5. Revisione esterna	87
6. Applicabilità	87
7. Aggiornamento delle RBPCA	88
8. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni	88
9. Allegati	89
Referenze	90

Policy per la gestione del conflitto di interesse

La valutazione degli interessi dei membri del gruppo di lavoro delle Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (RBPCA) “Gestione dei Noduli Tiroidei in età Pediatrica” è finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della RBPCA. Questa valutazione si basa sulla policy per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle RBPCA dell’ISS descritta nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica.

Ogni singolo interesse viene valutato in base alla sua natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della RBPCA e di valore finanziario, periodo e durata. La valutazione tiene conto delle seguenti informazioni utili a determinare la misura in cui ci si potrebbe ragionevolmente attendere che l’interesse influenzi il giudizio dell’esperto:

- tipologia dell’interesse
- rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della RBPCA
- periodo e durata
- posizione dell’esperto nell’organizzazione e/o nell’attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

1. interessi economici: le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l’argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, stock options o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, copyright royalties).

All’interno di questa tipologia, si distingue fra:

- a) interesse economico personale, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per sé;
 - b) interesse economico familiare, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari;
 - c) interesse economico istituzionale, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.
2. interessi economici indiretti (o interessi intellettuali): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

- i. specifici: direttamente associati all’argomento oggetto della RBPCA
- ii. non-specifici: non direttamente associati all’argomento oggetto della RBPCA

Sulla base della valutazione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto:

- Livello 1: minimo o insignificante
- Livello 2: potenzialmente rilevante
- Livello 3: rilevante.

Ad ognuno dei tre livelli di conflitto, corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione.

Per il livello 1 le possibilità sono: a) nessuna misura (piena partecipazione ai lavori).

Per il livello 2 le possibilità sono: b) piena partecipazione ai lavori con *Disclosure* pubblica dell’interesse nel documento finale della RBPCA o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l’interesse si riferisce; c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente all’interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale).

Per il livello 3 le possibilità sono: c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente all’interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); d) esclusione totale.

L’interesse è considerato minimo o insignificante (livello 1) se è improbabile che influenzi il giudizio del soggetto. In questo caso, non è necessario intraprendere alcuna azione.

Nel caso del livello 2 (interesse potenzialmente rilevante), si indica l’applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- piena partecipazione ai lavori con disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della RBPCA o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce. Si applica per gli interessi considerati relativamente minori.

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale. È utilizzata per permettere ai membri del Panel di accedere alle conoscenze o opinioni degli esperti più qualificati, avendo però presente i loro bias potenziali. Nel caso del livello 3 (interesse rilevante), si indica l'applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale.

- esclusione totale, cioè la limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo. Si applica quando la natura dell'interesse è troppo significativa rispetto agli obiettivi generali o laddove limitare il coinvolgimento dell'esperto ad una parte dei lavori non avrebbe senso.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante (livello 2 e 3), per decidere la misura da intraprendere è stato considerato il contributo, i compiti e le funzioni dell'esperto nel Panel rispetto alla disponibilità di esperti alternativi con le competenze richieste, ed è stata commisurata la natura, il tipo e la portata dell'interesse (cioè la misura in cui ci si può ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto), all'adeguatezza delle azioni e opzioni disponibili per garantire l'indipendenza e l'integrità del processo decisionale.

Nei casi in cui l'interesse valutato sia di livello 3 è necessario indicare la motivazione per l'inclusione del membro con conflitto di interesse rilevante nel Panel.

Dichiarazione potenziali conflitti di interesse

Tutti i membri del panel e i membri dell'evidence review team hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove). Tutti i conflitti di interesse rilevati sono stati discussi collegialmente al fine di valutare il livello di conflitto che è stato, all'unanimità, giudicato di livello 1 per tutti i componenti del panel e dell'evidence review team; pertanto, tutti i membri hanno partecipato a tutte le fasi del processo di costruzione delle presenti linee guida.

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri.

Membri del panel

Valeria Calcaterra	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maria Cristina Vigone	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Mariacarolina Salerno	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Antonella Olivieri	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Angela Mastronuzzi	ha ricevuto compensi per Advisory Board da: Ipsen, Eversana
Rino Agostiniani	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Antonio D'Avino	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rossella Elisei	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giorgio Grani	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Papini Enrico	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Annibale Versari	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Tommaso Aversa	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Basilio Pintaudi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Sebastio Perrini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Riccardo Maggiore	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Paolo del Rio	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Claudio Bellevicine	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Mauro Papotti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giovanni Tallini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Arnoldo Piccardo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Arturo Chiti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Luca Savarino	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maria Debora De Pasquale	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Osama Al Jamal	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Chiara Mameli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Simone De Leo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Antonio Matrone	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Andrea Frasoldati	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Emma Balducci	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Evidence Review Team e gruppo di scrittura

Valentino Cherubini	l'istituzione presso cui lavora ha ricevuto fondi di ricerca da: Astrazeneca, Lilly, Medtronic, Sanofi, Menarini. Advisory board: Novonordisk, Sanofi, Theras, Movi. Consulenze scientifiche: Merk, Sanofi, Theras, Movi, Erbozeta
Laura Lucaccioni	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Flavia Urbano	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Maria Elisabeth Street	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Roberto Gastaldi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Alessandra Cassio	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Paolo Cavarzere	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Luisa De Sanctis	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Gerdi Tuli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Alessandro Naim	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maddalena Petraroli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rita Ortolano	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Valentina Mancioppi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Valentina Tiberi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Virginia Rossi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giorgia Pepe	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marco Abbate	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Revisori esterni

Domenico Salvatore	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Uberto Pagotto	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Elenco delle raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale

Q1. È utile eseguire biopsia per aspirazione con ago sottile - Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) - nei bambini e adolescenti con nodulo tiroideo con sospetto ecografico di malignità o è preferibile proseguire con controllo ecografico di follow-up senza esecuzione di FNAB?

R1. Nei bambini e adolescenti con noduli tiroidei ad alto ed intermedio rischio di malignità secondo la classificazione ACR-TIRADS 4-5, si suggerisce di eseguire FNAB per noduli con dimensioni pari o superiori a 1 cm o in caso di sospetto interessamento linfonodale. Per noduli con dimensioni inferiori a 1 cm, senza sospetto interessamento linfonodale, si suggerisce un follow-up presso un team multidisciplinare specializzato.

Q2. In bambini e adolescenti con nodulo tiroideo già sottoposto a FNAB e con esito indeterminato è utile effettuare analisi genetica molecolare su medesimo campione o è preferibile proseguire follow-up senza analisi genetica molecolare?

R2. In bambini e adolescenti con nodulo tiroideo già sottoposto a FNAB e con esito indeterminato, laddove possibile, si suggerisce di effettuare analisi genetica molecolare su medesimo campione, rispetto a proseguire il solo follow-up clinico e strumentale. Qualora l'analisi molecolare non fosse accessibile, si suggerisce di ripetere la FNAB con tempistica da concordare con il centro specialistico di riferimento.

Q3. È necessario eseguire la tiroidectomia totale nei bambini e adolescenti con noduli tiroidei sospetti per malignità alla citologia e candidati a chirurgia?

R3. In bambini e adolescenti con noduli tiroidei sospetti per malignità alla citologia e candidati a intervento chirurgico, si suggerisce la tiroidectomia totale in presenza di interessamento bilaterale, sospette metastasi linfonodali e/o estensione extratiroidea, al fine di ridurre il rischio di recidiva. In caso di nodulo unico, privo delle suddette caratteristiche, si suggerisce di considerare una lobo-istmectomia, previa valutazione multidisciplinare del quadro citologico, clinico e strumentale presso il centro specialistico di riferimento.

Q4. È necessario intraprendere la terapia radiometabolica nei bambini e adolescenti sottoposti a tiroidectomia totale per carcinoma differenziato a basso rischio e/o senza evidenza di malattia persistente?

R4. In bambini e adolescenti sottoposti a tiroidectomia totale per carcinoma differenziato a basso rischio e/o senza evidenza di malattia post-chirurgica non vi è vantaggio, in termini di recidiva, nell'eseguire terapia radiometabolica, rispetto alla sola chirurgia.

Nei casi a medio ed alto rischio di recidiva e/o con evidenza di malattia post-chirurgia si suggerisce di discutere l'indicazione alla terapia radiometabolica con il team multidisciplinare di riferimento.

Q5. Quale intensità di follow-up è indicato in bambini e adolescenti con presenza di noduli tiroidei a basso rischio ecografico?

R5. Non vi sono evidenze sufficienti per definire con precisione il timing del follow-up nei bambini e adolescenti con noduli tiroidei a basso rischio ecografico. Tuttavia, si suggerisce un monitoraggio ogni 12–18 mesi nei casi a basso rischio clinico, mentre nei soggetti con fattori di rischio (es. predisposizione genetica nota, trattamenti oncologici, tireopatia congenita e/o acquisita nota) si suggeriscono controlli più ravvicinati, preferibilmente ogni 6–9 mesi e comunque non oltre i 12 mesi.

1. Introduzione e razionale

Attualmente non sono disponibili linee guida italiane per la gestione dei noduli tiroidei in età pediatrica. Le differenze cliniche, istologiche e molecolari tra i noduli tiroidei in età pediatrica rispetto all'adulto impongono la necessità di istituire delle raccomandazioni specifiche per l'età evolutiva.

Il nodulo tiroideo, infatti, è poco frequente nel bambino, con una prevalenza stimata in aree iodosufficienti compresa tra l'1 e l'1,7% (più alta in aree iodocarenti) [Francis GL et al, *Thyroid* 2015; Hayashida N et al, *PLoS One* 2013; Lebbink CA et al, *ET J* 2022] e con un'incidenza che aumenta con l'età. L'incidenza di malignità in un nodulo tiroideo solitario in età pediatrica varia tra il 19 e il 26,4%, più alta rispetto all'incidenza del 5% riscontrata negli adulti [Niedziela M, *Cancer* 2006; Richman DM et al, *Radiology* 2018; Sandy JL et al, *J Paediatr Child Health*. 2022] [1]. Oltre il 90% dei tumori tiroidei in età pediatrica è rappresentato dal carcinoma papillare tiroideo (PTC), ma, a differenza dell'adulto, può essere diffusamente invasivo nella ghiandola. Il PTC frequentemente si presenta multi-focale, bilaterale e con metastasi linfonodali già alla diagnosi [Francis GL et al, *Thyroid* 2015; Lebbink CA et al, *ET J* 2022]. Molto più raro è il carcinoma follicolare, che si presenta come nodulo singolo e ha maggiore probabilità di presentazione con metastasi polmonari e ossee, ma più raramente a livello linfonodale. La maggior parte dei tumori tiroidei sono diagnosticati in modo occasionale durante indagini di imaging della regione testa e collo eseguiti per motivi non legati alla tiroide e solo più raramente si presentano come noduli palpabili asintomatici [Bauer AJ, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2019; Boucai L et al, *JAMA* 2024]. Un numero minore viene invece diagnosticato nell'ambito di accertamenti per linfadenopatie cervicali persistenti in sede latero-cervicale media o bassa (livello III o IV) [Bauer AJ, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2019]. La diagnostica ecografica riveste un ruolo chiave nel rilievo e nel follow-up delle lesioni nodulari tiroidee e, di non minore importanza, nella stratificazione del rischio di malignità, guidando il successivo iter diagnostico-terapeutico [Bauer AJ, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2019]. A differenza dell'adulto, dove le linee guida raccomandano di evitare indagini biotiche su noduli di dimensioni inferiori a un centimetro [Durante C et al, *Eur Thyroid J* 2023; Haugen BR et al, *Thyroid* 2016], in età pediatrica assumono maggiore importanza l'insieme delle caratteristiche ecografiche e il contesto clinico (ad esempio una storia di radioterapia), piuttosto che le sole dimensioni del nodulo [Lebbink CA et al, *Eur Thyroid J* 2022]. Nel tentativo di ridurre gli interventi di lobectomia tiroidea diagnostica e identificare al contempo i casi che possano essere trattati con un approccio chirurgico più conservativo, la ricerca si è focalizzata sulla valutazione di pannelli di oncogeni su campione citologico con lo scopo di implementare la stratificazione del rischio e quindi essere di ausilio nella decisione terapeutica più opportuna in particolare nei casi con citologia indeterminata (lobectomia vs tiroidectomia totale) [Bauer AJ, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2019]. Rispetto al PTC dell'adulto, in ambito pediatrico è maggiore la prevalenza di riarrangiamenti genici, ma minore quella di mutazioni puntiformi; in particolare sono frequenti i riarrangiamenti RET/PTC ma rare le mutazioni di BRAF. La mortalità in età evolutiva per carcinoma tiroideo, nonostante la maggiore diffusività, è inferiore che nell'adulto, con una maggiore sopravvivenza libera da progressione anche in caso di persistenza di malattia dopo terapia radio-metabolica [Francis GL et al, *Thyroid* 2015; Lebbink CA et al, *ET J* 2022].

2. Obiettivi, ambiti di applicazione delle RBPCA e coinvolgimento degli stakeholder

Il documento, destinato principalmente ai pediatri endocrinologi, pediatri di famiglia, endocrinologi, radiologi pediatri, medici nucleari, chirurghi otorino-laringoiatri, anatomo-patologi, genetisti, oncologi pediatri e team multidisciplinari che gestiscono pazienti pediatrici con noduli tiroidei, si propone i seguenti obiettivi:

- fornire raccomandazioni evidence-based che aiutino i clinici a prendere decisioni ottimali per la gestione dei noduli tiroidei in età pediatrica, migliorando gli esiti per i pazienti e razionalizzando le risorse sanitarie;
- indirizzare la gestione clinica dei noduli tiroidei pediatrici riducendo variabilità nei trattamenti, complicanze e recidive, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti o supportare la decisione

clinica attraverso la formulazione di raccomandazioni che aiutino i professionisti sanitari a scegliere tra diverse strategie preventive e terapeutiche;

- promuovere un utilizzo efficiente delle risorse sanitarie, riducendo i costi associati a trattamenti ripetuti attraverso un approccio basato su protocolli efficaci e appropriati;
- incoraggiare la collaborazione interdisciplinare, facilitando la condivisione di informazioni e la coordinazione tra i professionisti coinvolti nella prevenzione e nella gestione del nodulo tiroideo in età pediatrica;
- fornire indicazioni sulla sorveglianza generale e speciale per le categorie a rischio.

Lo sviluppo delle RBPCA è stato condotto da un ampio gruppo multidisciplinare di stakeholder, rappresentativi delle diverse aree di competenza necessarie per la gestione dei noduli tiroidei in età pediatrica e coinvolti in tutte le fasi del processo di sviluppo del documento, inclusi la definizione delle modalità di implementazione e di monitoraggio per verificare l'efficacia e l'aderenza alle RBPCA.

I punti di vista e le preferenze della popolazione target delle RBPCA sono stati acquisiti mediante partecipazione diretta alle attività del panel dei rappresentanti delle associazioni dei pazienti interessati dalla patologia trattata. E' stata condotta una revisione della letteratura scientifica, dove non sono stati individuati studi specifici che esplorino le preferenze e i valori di casistiche pediatriche in relazione ai quesiti delle RBPCA. In occasione di tutti gli incontri svolti dal gruppo di lavoro è stata data ampia possibilità di intervento e attiva partecipazione nella fase di valutazione delle prove disponibili e nella fase di trasferimento delle prove disponibili in raccomandazioni cliniche. Gli statement definiti come raccomandazioni sono stati infine giudicati dagli stessi rappresentanti dei pazienti in termini di potenziale impatto sulla implementazione clinica tenendo in considerazione temi legati all'equità e all'accettabilità.

Sono stati identificati i temi prioritari e i quesiti clinici da affrontare (es. diagnosi, trattamento, follow-up). È stata effettuata la formulazione secondo il modello PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome).

Il livello di agreement raggiunto sia per la valutazione dei quesiti che per la definizione delle raccomandazioni è stato del 100%.

La popolazione a cui si applicano le RBPCA sono bambini e adolescenti di entrambi i sessi con noduli tiroidei. Gli utilizzatori target delle presenti RBPCA sono pediatri endocrinologi, pediatri di famiglia, medici nucleari e radiologi pediatri, chirurghi, otorino-laringoiatri, genetisti, anatomo-patologi, endocrinologi.

3. Metodi

Il processo di sviluppo e di elaborazione della raccomandazione per le buone pratiche clinico assistenziali (RBPCA) è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le RBPCA dell'Istituto Superiore di Sanità riportato al link https://www.iss.it/documents/20126/7949265/MM-RBPCA_v1.1_dic_2024.pdf/7403db68-a963-23c3-8472-1bde3886f077?t=1737367370559.

Le diverse fasi di sviluppo sono descritte in maniera sintetica nei paragrafi seguenti.

3.1 Sviluppo dei quesiti clinici

I quesiti clinici sono stati sviluppati dal panel utilizzando l'impostazione PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome). Il panel multidisciplinare ha individuato i seguenti quesiti:

Q1. È utile eseguire biopsia per aspirazione con ago sottile - Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) - nei bambini e adolescenti con nodulo tiroideo con sospetto ecografico di malignità o è preferibile proseguire con controllo ecografico di follow-up senza esecuzione di FNAB?

Q2. In bambini e adolescenti con nodulo tiroideo già sottoposto a FNAB e con esito indeterminato è utile effettuare analisi genetica molecolare su medesimo campione o è preferibile proseguire follow-up senza analisi genetica molecolare?

Q3. È necessario eseguire la tiroidectomia totale nei bambini e adolescenti con noduli tiroidei sospetti per malignità alla citologia e candidati a chirurgia?

Q4. È necessario intraprendere la terapia radiometabolica nei bambini e adolescenti sottoposti a tiroidectomia totale per carcinoma differenziato a basso rischio e/o senza evidenza di malattia persistente?

Q.5 Quale intensità di follow-up è indicato in bambini e adolescenti con presenza di noduli tiroidei a basso rischio ecografico?

3.2 Selezione degli esiti

Il panel ha identificato e successivamente classificato in termini di importanza gli esiti mediante una votazione individuale effettuata utilizzando una scala a 9 punti:

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

Solo gli esiti categorizzati come critici sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione.

3.3 Ricerca della letteratura e valutazione della qualità delle prove

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati bibliografiche e siti internet:

- MEDLINE
- Embase

Per ciascuna banca dati sono state adottate specifiche strategie di ricerca (si veda gli specifici capitoli), a partire dai termini di ricerca utilizzati, ai limiti temporali. Sono stati inclusi lavori in lingua inglese. Sono state inoltre valutate le referenze bibliografiche degli studi acquisiti in full text per l'identificazione di ulteriori studi.

Sono state quindi condotte le seguenti attività:

- Selezione, a partire dal titolo e abstract, dei record ottenuti dalla ricerca bibliografica. Gli studi considerati potenzialmente eleggibili sono stati reperiti come full text.
- Identificazione di studi rilevanti sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione identificati a priori.
- Valutazione critica del rischio di bias degli studi usando strumenti e checklist validati, come AMSTAR 2 per le revisioni sistematiche ed i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration per gli RCT e Newcastle-Ottawa Scale per gli studi osservazionali.
- Estrazione delle caratteristiche degli studi in termini di popolazione in esame, esiti considerati e risultati. Elaborazione di tabelle di sintesi (disponibili per ogni capitolo).
- Sintesi quantitativa dei risultati per ogni esito. Come misura di effetto è stato utilizzato il Mantel- Haenzel Odd Ratio relativo per esiti dicotomici (MH-OR) e il weighted mean difference per quelli continui (WMD) con limiti di confidenza al 95%. Sono sempre stati utilizzati modelli “random- effect”; i modelli “fixed-effect”, quando impiegati, sono stati utilizzati per effettuare analisi di sensibilità.
- Valutazione della eterogeneità (Test I^2) e del bias di pubblicazione (Funnel plot).
- Valutazione della certezza/confidenza nella qualità complessiva delle prove, relativa alle misure di esito selezionate dal panel, è stata valutata utilizzando i criteri GRADE⁴ con 4 possibili tipologie di raccomandazioni: 1) Forti a favore dell'intervento; 2) Forti contro l'intervento; 3) Condizionate (deboli) a favore dell'intervento; 4) Condizionate (deboli) contro l'intervento. Sono state successivamente elaborate le tabelle di evidenza GRADE.
- Sintesi dei risultati nel framework Evidence to Decision (EtD) utilizzando lo strumento GRADEPro Guideline Development tool (<https://gradepro.org>). I framework EtD⁵ sintetizzano i risultati di revisioni sistematiche della letteratura relativamente a otto dimensioni: priorità del problema, effetti desiderabili e indesiderabili, certezza delle prove, valori e preferenze che i differenti soggetti interessati attribuiscono agli

esiti considerati. Risorse economiche necessarie, equità, accettabilità e fattibilità non sono state sistematicamente valutate, in accordo al manuale metodologico delle RBPCA.

Per le analisi statistiche è stato usato il seguente software: RevMan 5.0: metanalisi tradizionale (<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>).

Nel corso dello sviluppo della RBPCA sono state presentate al panel:

- Tabelle di evidenza per ogni capitolo
- Risultati
- EtD framework per ogni quesito clinico

Il panel ha formulato le raccomandazioni tenendo conto della qualità delle prove per ogni esito e dei risultati di sintesi della letteratura relativamente alle dimensioni considerate negli EtD. Le raccomandazioni sono state sviluppate attraverso l'applicazione della metodologia GRADE. Dalla discussione tra i membri del panel, seguita da una votazione sulle singole dimensioni e una votazione finale, sono state prodotte le raccomandazioni. Un eventuale disaccordo tra i membri del panel è stato risolto con una discussione tra i membri del panel fino al raggiungimento del consenso.

4. Sintesi delle evidenze e raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale

4.1. FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY (FNAB)

Bambini e adolescenti con noduli tiroideo sospetto per malignità (ACR-TIRADS 4-5), confronto tra pazienti sottoposti solo a follow-up clinico ed ecografico e pazienti sottoposti a FNAB.

QUESITO 1

È utile eseguire biopsia per aspirazione con ago sottile - Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) - nei bambini e adolescenti con nodulo tiroideo con sospetto ecografico di malignità o è preferibile proseguire con controllo ecografico di follow-up senza esecuzione di FNAB?

Outcomes

Critici: Malignità

Popolazione	Bambini e adolescenti con nodulo tiroideo sospetto
Intervento	FNAB
Confronto	Follow-up clinico ed ecografico
Outcome critici	Malignità

Strategia di ricerca

Range temporale della ricerca: fino al 27-05-25 non considerando una specifica data di inizio. Nella successiva fase di screening degli articoli, sono stati valutati quelli pubblicati negli ultimi 10 anni, in considerazione delle modifiche delle strategie diagnostiche e terapeutiche dell'ultimo decennio.

Disegno degli studi: indifferentemente RCT o studi osservazionali.

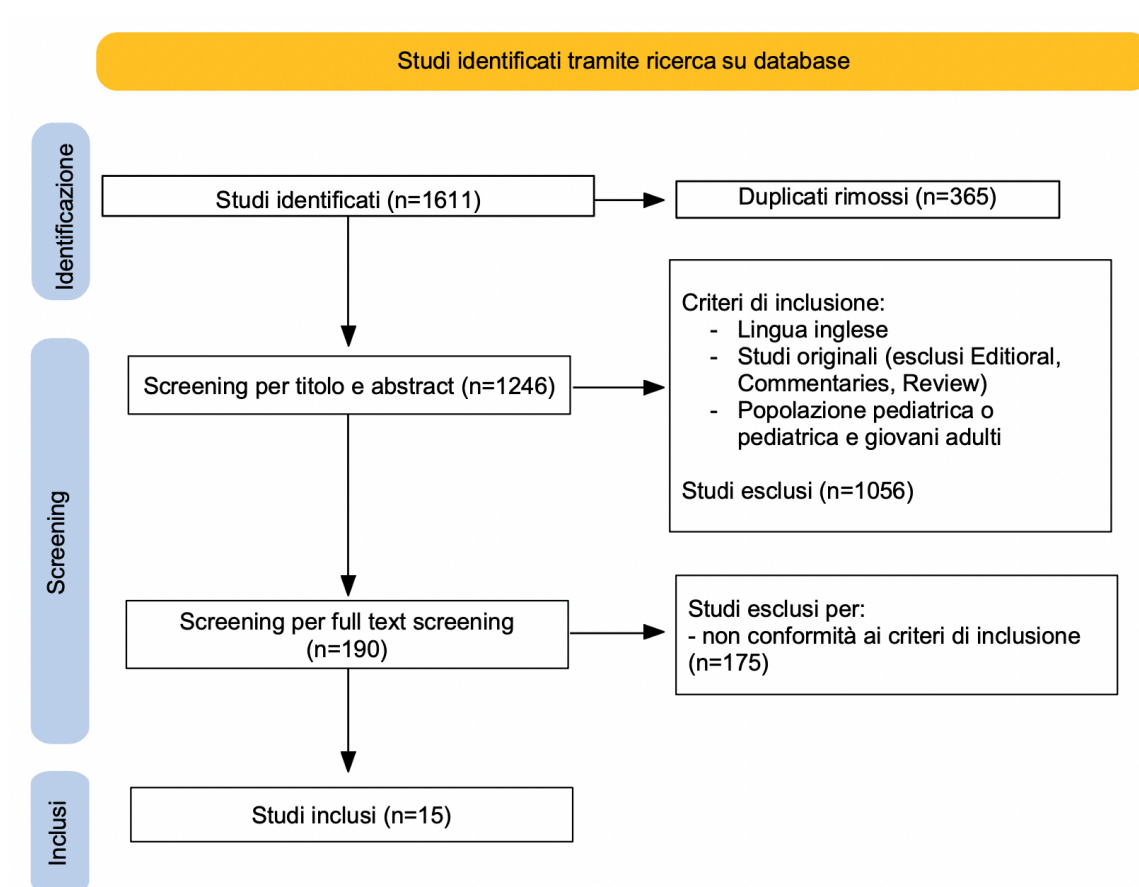
Caratteristiche degli studi: nessuna restrizione sul sample size. Da protocollo, studi con qualsiasi periodo di follow-up; studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.

Stringa di ricerca (ricerca del 27-05-2025)

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
Q1. È utile eseguire biopsia per aspirazione con ago sottile - Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) - nei bambini e adolescenti con nodulo tiroideo con sospetto ecografico di malignità o è preferibile proseguire con controllo ecografico di follow-up senza esecuzione di FNAB?	“pediatr* OR child* OR adolescent*) AND (thyroid nodule) AND (fine needle aspiration OR FNA OR biopsy OR ultrasound) AND (benign OR malign* OR carcinoma OR cancer or tumor*) AND (diagnostic accuracy OR sensitivity OR specificity”	(pediatr*.ti,ab. OR child*.ti,ab. OR adolescent*.ti,ab.) AND ("thyroid nodule"/exp OR "thyroid nodule".ti,ab.) AND ("fine needle aspiration"/exp OR FNA.ti,ab. OR biopsy.ti,ab. OR ultrasound/exp OR ultrasound.ti,ab.) AND (benign.ti,ab. OR malign*.ti,ab. OR carcinoma.ti,ab. OR cancer.ti,ab. OR tumor*.ti,ab. OR tumour*.ti,ab.) AND ("diagnostic accuracy".ti,ab. OR sensitivity.ti,ab. OR specificity.ti,ab.)

Flowchart della selezione articoli



Lavori inclusi

Articolo/anno	Studio (tipo e disegno)	Numerosità	M/F	Età media	Criteri di inclusione	Tipo di nodulo	Intervento (FNAB)	Comparatore (solo follow-up)	Durata follow-up	Esiti valutati	Risultati principali
Marzukie MS et al, Pediatr Radiol 2024	Studio osservazionale e retrospettivo	116 noduli tiroidei	Non specificato	<18 anni	Pazienti pediatriche con meno di 18 anni, sottoposti a valutazione ecografica dei noduli tiroidei, nel periodo compreso tra Gennaio 2006 e Agosto 2021 in un singolo centro di terzo livello	Classificazione secondo ACR TI-RADS™; 18 su 116 erano maligni. Sono state considerate specifiche caratteristiche come se cistico o solido, ecogenicità, margini e vascolarizzazione.	Sì	Standard vs. linee guida modificate	-	Tasso di riconoscimento di noduli maligni. Numero di FNAB eseguiti. Numero di ecografie di follow-up. Impatto del criterio dimensionale modificato in termini di riconoscimento precoce.	18 noduli maligni sono stati identificati, la maggior parte classificabili nelle categorie 4 e 5 ACR TI-RADS™. Utilizzando le linee guida per gli adulti, alcuni tumori non sarebbero stati individuati a causa del criterio dimensionale con diverse soglie dimensionali. L'adeguamento dei criteri dimensionali porterebbe all'individuazione iniziale di tutti i tumori, ma aumenterebbe notevolmente il numero di biopsie e di follow-up. Lo studio sostiene la necessità di un'ulteriore validazione multicentrica e personalizzata prima di adottare queste modifiche. Utilizzo di ACR-TI-RADS pediatrici modificati - sensibilità: 94.4% (72.7-99.9%) - specificità: 63.3% (52.9-72.8%) - accuratezza: 68.1% (58.8-76.5%)
Srivatsa S et al, J Pediatr Surg 2025	Studio osservazionale e retrospettivo multicentrico	260	55/205	14.9 anni (range 1.3–21 anni)	Pazienti di età pari o inferiore a 21 anni con noduli tiroidei identificati con l'ecografia nel periodo compreso tra gennaio 2015 e dicembre 2020. Pazienti sottoposti a biopsia con FNAB e/o esame istologico post-chirurgia, così come quelli gestiti in modo conservativo senza biopsia, con dati di	noduli valutati ecograficamente, classificati secondo ACR TI-RADS	FNAB è stato realizzato su 236 di 291 noduli	Prestazioni del sistema ACR TI-RADS e del PED TI-RADS specifico per l'età pediatrica rispetto alle attuali linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) basate sulle	Non chiaro	Accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo/negativo) Numero di raccomandazioni per FNAB Neoplasie maligne non rilevate Biopsie non necessarie evitate	L'utilizzo del sistema TI-RADS per adulti (punteggio ≥3) ha mostrato una sensibilità del 100%, ma una specificità di soli 28,5%, identificando comunque tutti i casi maligni. Utilizzando PED TI-RADS, specifico per l'età pediatrica, ha ridotto ulteriormente le biopsie non necessarie, senza mancare nessun caso di neoplasia in questa coorte. I criteri tradizionali dell'ATA raccomandavano l'esecuzione di biopsie nel 76,6% dei noduli, mentre

					imaging disponibili.			dimensioni			i criteri basati sul sistema TI-RADS le raccomandavano nel 35,1% dei casi, riducendo in modo significativo le procedure invasive senza compromettere l'identificazione delle neoplasie. Nel complesso, i sistemi TI-RADS hanno migliorato l'accuratezza diagnostica e la sicurezza nella valutazione dei noduli tiroidei pediatrici. Capacità dei criteri diagnostici nel rilevare citologie maligne o sospette (Bethesda IV, V, VI) dopo FNAB (n = 236): TI-RADS per adulti: Sensibilità: 94,6% (81,8–99,3%) Specificità: 71,9% (65,1–78,0%) Accuratezza: 75,4% (69,4–80,8%) PED TI-RADS: Sensibilità: 100% (90,5–100%) Specificità: 55,3% (48,1–62,3%) Accuratezza: 62,3% (55,8–68,5%) Linee guida ATA: Sensibilità: 97,3% (85,8–99,9%) Specificità: 20,6% (15,1–26,9%) Accuratezza: 32,6% (26,7–39,0%)
Polat YD et al, J Med Ultrasound 2019	Studio retrospettivo	106 pz con 108 noduli	35/71	Età media 11.4±4.7 anni	Pz < 18 aa Presenza di noduli tiroidei Se non presente citologico, almeno una ecografia di FU entro 12 mesi del nodulo Noduli seguiti ecograficamente nel follow up	L'istopatologia o la citologia hanno confermato lo stato benigno o maligno in 13 noduli (12 con citologia FNAB, 1 asportato chirurgicamente). I noduli rimanenti sono stati caratterizzati tramite follow-up. I tipi di noduli tiroidei	La FNAB è stata eseguita su 12 noduli con diagnosi citologica . L'istopatologia chirurgica è stata	Noduli non sottoposti a FNAB hanno eseguito follow up di 12 mesi almeno con ecografia.	Follow up almeno 12 mesi per monitorare la stabilità	Valutare le prestazioni diagnostiche e l'utilità del TI-RADS nella differenziazione tra noduli tiroidei benigni e maligni nei pazienti pediatrici. Sensibilità, specificità, valore predittivo	100 noduli (95,2%) benigni, 5 noduli (4,8%) maligni (tutti carcinoma tiroideo papillare). Tutti i noduli maligni classificati come categoria TI-RADS 5. La maggior parte dei noduli benigni si trova nelle categorie TI-RADS inferiori, con il 21% classificato come TI-RADS 4. Sensibilità del TI-RADS per rilevare la malignità: 100%. Specificità: 78,8%. Valore predittivo positivo (PPV): 19,2%.

						riportati includono noduli colloidi, noduli cistici degenerativi, noduli con citologia benigna e carcinoma papillare della tiroide nei casi maligni	effettuata su 1 nodulo. Un paziente è stato sottoposto a chirurgia senza FNAB.			positivo (PPV), valore predittivo negativo (NPV) della classificazione TI-RADS	Valore predittivo negativo (NPV): 100%. I noduli maligni mostrano spesso caratteristiche come marcata ipocogenicità (80%), forma più alta che larga (60%), presenza di focolai ecogenici puntiformi (microcalcificazioni, 80%) e margini poco definiti o extratiroidi.
Ahmad H et al, J of Ped Surg 2021	Studio retrospettivo monocentrico. Due radiologi, all'oscuro dei risultati istopatologici, hanno classificato in modo indipendente tutti i noduli tiroidei sottoposti a biopsia secondo i criteri dell'ACR TI-RADS	138 noduli tiroidei sottoposti a FNAB in 115 pazienti	90F(78.3 %)/25M	Età mediana 15.5 anni (range 5.0–20.2)	FNAB da gennaio 2015 a marzo 2019 e con immagini ecografiche disponibili per l'analisi	13 TR 1; 31 TR2; 51 TR3; 35 TR4; 8 TR5. Tot maligni 13	13 Bethesda I; 109 Bethesda II; 6 Bethesda III; 2 Bethesda 4; 2 Bethesda 5; 6 Bethesda 6	ACR TI-RADS con FNAB eseguita secondo diversi criteri: ATA, PED, TI-RADS ≥ 3 e TI-RADS ≥ 4	Non specifica to	Determinare la sensibilità, la specificità e l'accuratezza del sistema TI-RADS nella predizione della malignità tiroidea nei noduli pediatrici, e confrontarne l'accuratezza diagnostica con le attuali linee guida dell'ATA	I criteri ATA raccomandavano l'esecuzione di un FNAB sull'82.16% (114 su 138) dei noduli. In confronto, i criteri TI-RADS raccomandavano una FNAB sul 23,19% (32/138) dei noduli. ATA e TI-RADS avevano raccomandazioni diverse sul 59.42% (82 su 138) dei noduli, con la maggior parte della citologia (93,90%) non diagnostica o benigna (Bethesda I e II) quando ATA raccomandava l'FNAB e TI-RADS la sconsigliava. Utilizzando i criteri proposti per raccomandare l'FNAB in pediatria, i criteri PED TI-RADS hanno raccomandato l'FNAB nel 46,38% (64 su 138) dei noduli, i criteri TI-RADS ≥ 3 hanno raccomandato l'FNAB nel 68,12% (94 su 138) dei noduli e i criteri TI-RADS ≥ 4 hanno raccomandato l'FNAB nel 31,16% (43 su 138) dei noduli Confronto dei criteri nell'identificazione della patologia chirurgica maligna. (Solo 35 pz sono stati sottoposti a resezione chirurgica) ATA TIRADS: sensibilità 84,62%; specificità 9,52%; accuratezza

											38,24% TI-RADS: sensibilità 76,92%; specificità 71,43%; accuratezza 73.53% PED TIRADS: sensibilità 84,62%; specificità 52,38%; accuratezza 64,71% TIRADS $\geq$ 3: sensibilità 100%; specificità 42,86%; accuratezza 64,71% TIRADS $\geq$ 4: sensibilità 69,23%; specificità 76,19%; accuratezza 73,53% Quando la citologia sospetta o maligna (Bethesda IV, V, VI) è stata utilizzata come vero positivo per confrontare la sensibilità, la specificità e l'accuratezza dei diversi criteri Il confronto dei criteri nell'identificazione della citologia sospetta o maligna (Bethesda IV,V,VI) è: ATA TIRADS: sensibilità 90%; specificità 17.97%; accuratezza 23.19% TI-RADS: sensibilità 70%; specificità 80.47%; accuratezza 79.71% PED TIRADS: sensibilità 90%; specificità 57.03%; accuratezza 59.42% TIRADS $\geq$ 3: sensibilità 100%; specificità 34.38%; accuratezza 39.13% TIRADS $\geq$ 4: sensibilità 80%; specificità 72.66%; accuratezza 73.19%
Creo A et al, Horm Res Paediatr 2018	Studio retrospettivo, monocentrico	112 pz – 145 noduli	16M/96 F	15.5 $\pm$ 3.2 y	Pazienti $\leq$ 21 anni con nodulo tiroideo, eco e dg isto/ citologia con follow-up $\geq$ 1	Singolo o multipli (inclusi solo i 2 più grandi per paziente); benigni o maligni,	Sì eco-guidato	Sì, noduli con citologia benigna e follow-up	$\geq$ 1 anno	Accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità) ATA	- Tasso di malignità: 34% (50/145 noduli) - Caratteristiche eco associate a malignità: calcificazioni (OR 6.9),

					anno/follow-up eco ≥ 1 anno. Esclusi: sdr genetiche e radiazioni pregresse	variabile composizione		ecografico ≥ 1 anno		Stratificazione del rischio; OR per caratteristiche ecografiche predittive di malignità	linfonodi sospetti (OR 20.4), irregolarità >25% del margine (OR 2.7), ipocogenicità (OR 2.8), componente solida >75% (OR 2.9), aumentata vascolarizzazione (OR 2.9) ATA sensibilità 91%, specificità 54% nel rilevare malignità Valutazione radiologica: sensibilità 90%, specificità 80% Nessun dato numerico su accuratezza
Martinez-Rios C et al, Pediatr Radiol 2018	Studio retrospettivo monocentrico	124	40M/84 F	13.6 $\pm$ 3.1 anni (range 3.3–17.7)	Bambini con nodulo tiroideo sottoposti a ecografia e valutazione ATA/TI-RADS	Tutti i tipi (benigni e maligni, con conferma istologica o follow-up di 2 anni)	FNAB o follow-up clinico/istologico come standard di riferimento	2 anni di follow-up per noduli non operati	2 anni	Classificazione ecografica secondo ATA e TI-RADS; accuratezza diagnostica	ATA: 80% dei maligni classificati come "high/intermediate risk"; TI-RADS: PPV 71.7%, NPV 80.0%; nessun sistema sufficiente da solo per distinguere malignità ATA: sensibilità 75%, specificità 81% TI-RADS: sensibilità 73%, specificità 80% Nessun dato numerico su accuratezza
Lauria Pantano A et al, Eur J Endocrinol 2018	Studio cross-sectional	1077 noduli in 946 pazienti		16-88 anni (età media 56.0 $\pm$ 13.3 SD)		Noduli tiroidei ecograficamente sospetti	FNAB			Confronto tra le classificazioni ATA, AACE/ACE/AME e ACR TI-RADS US nel discriminare i noduli con citologia ad alto rischio	Le categorie citologiche di rischio sono aumentate insieme ai pattern ecografici di tutte le classificazioni ecografiche ($P < 0,001$). Il sistema di classificazione ACR TI-RADS presenta la più alta area sotto la curva ROC per l'identificazione di noduli citologici ad alto rischio. La classificazione ATA lascia i noduli "non classificati" a rischio relativamente elevato di malignità. Sensibilità ATA US per citologia maligna 41,6%, specificità 91,2%, AUC 0,711 Sensibilità AACE/ACE/AME US 77%, specificità 63,5%, AUC 0,763 Sensibilità ACR TI-RADS 41,7%,

											specificità 92,1%, AUC 0,777
Lim-Dunham JE et al Pediatr Radiol 2017	Retrospectivo osservazionale	33	21 pazienti con noduli benigni (17/21, 81% donne) e 12 con noduli maligni (11/12, 92% donne)	Mediana 16-16.5 anni (range 8–18)	Pazienti pediatriche di età pari o inferiore a 18 anni sottoposti a FNAB tra il 1996 e il 2016, con immagini ecografiche disponibili e successivi risultati istopatologici.	Noduli benigni e maligni con caratteristiche ecografiche classificate secondo le linee guida ATA 2015	FNAB, con diagnosi finale confermata dall'esame istopatologico.	Analisi comparativa delle caratteristiche ecografiche con l'istopatologia	Analisi dati su un periodo di 20 anni senza menzionare specificamente gli intervalli di follow-up	Accuratezza diagnostica delle linee guida ATA 2015 per la stratificazione del rischio ecografico; Valutazione della riproducibilità e dell'affidabilità; Identificazione di specifiche caratteristiche ecografiche associate alla malignità; Predizione del rischio di malignità basata sulle caratteristiche ecografiche	La stratificazione del rischio ecografico secondo le linee guida ATA 2015 ha mostrato una buona riproducibilità e un forte valore predittivo. Caratteristiche come la composizione solida, i margini irregolari e i foci ecogeni sono risultate predittori significativi di malignità. Gli odds ratio (OR) per la malignità erano particolarmente elevati per i margini irregolari (OR=53,2), la composizione solida (OR=10,5) e l'alto livello di sospetto (OR=8,5) Sensibilità 100% eco con alto sosp in tutti i casi maligni Specificità 38% eco con basso sospetto in 8 casi su 21 benigni Accuratezza: 60,6% (12 VP + 8 VN su 33 casi)
Kılınç Ugurlu AK et al. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2024	Retrospective, monocentrico, cross-sectional	44	3 M, 18 F	Mediana: 15.4 anni (range: 11–17.5)	Bethesda categoria 3 (AUS/FLUS) o categoria 4 (SFN) via FNAB. Tutti i pazienti inclusi sono stati sottoposti a tiroidectomia totale.	Noduli classificati secondo il sistema Bethesda, valutati con il sistema EU-TIRADS.	44 pazienti sono stati diagnosticati con categorie Bethesda 3 e 4, ma solo 21 pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico o inclusi nello studio. Dei	Follow-up con ecografia ogni 3–6 mesi dopo FNAB prima dell'intervento chirurgico. Tutti i pazienti inclusi sono stati sottoposti a tiroidectomia totale e a esame istopatologico postoperatorio. Gli esiti sono stati classificati come benigni, neoplasie a basso rischio o maligni secondo i	Non specificato	Risultati patologici postoperatori (benigni, a basso rischio, maligni). Correlazione dell'istologia postoperatoria con il punteggio EU-TIRADS preoperatorio. Prestazione diagnostica dell'EU-TIRADS nella previsione della patologia benigna vs. maligna nei noduli pediatrici	Tra i 21 pazienti: 43% (n=9) benigni, 19% (n=4) neoplasie a basso rischio, 38% (n=8) maligni. I casi maligni avevano punteggi EU-TIRADS più elevati, con il 64% classificato come EU-TIRADS 5. L'EU-TIRADS 5 ha classificato una parte significativa dei casi benigni come ad alto rischio, indicando un potenziale eccesso di biopsie. La correlazione ha mostrato che i punteggi EU-TIRADS erano più predittivi nei casi Bethesda 4 rispetto ai Bethesda 3. Lo studio ha concluso che l'EU-TIRADS ha un'affidabilità limitata nel guidare la gestione clinica dei noduli pediatrici Bethesda 3 e 4

							restanti 23, 10 sono stati persi al follow-up, 6 hanno avuto risultati benigni nelle biopsie ripetute e 7 non avevano ancora avuto follow-up.	criteri dell'OMS 2022				
Kardelen AD;Acta Endocrinol 2019	Al	Studio retrospettivo osservazionale su pazienti con noduli sottoposti a FNAB	80	28/52	13.7±2.8 aa, range 6-17.5 aa	Pazienti sottoposti a FNAB, con documentazione sonografica, istopatologica completa disponibile, riscontro di noduli naif o durante follow up per altre patologie	Noduli classificati come benigni, atipici o indeterminati, suggestivi per malignità. Noduli <10 mm biopsiati se clinicamente al alto rischio o per caratteristiche ecografiche o se storia di radiazioni	FNAB eseguito in tutti i soggetti. 23 pz sottoposti a secondo FNAB se citologia inadeguata o crescita del nodulo.	Nessun paziente senza FNAB	Secondo FNAB eseguito dopo follow up di 0.8 anni in media, ulteriore intervall o di FU non specifica to	L'accuratezza diagnostica della citologia FNA rispetto all'istopatologia nei noduli tiroidei pediatrici. Sensibilità, specificità, valori predittivi positivi e negativi, e valore diagnostico della FNA nel rilevare la malignità	Sensibilità della FNA: 96%. Specificità: 50%. Valore predittivo positivo (PPV): 90,9%. Valore predittivo negativo (NPV): 75%. Valore diagnostico: 89,2%. Malignità confermata all'istopatologia nel 75% dei SFN, nell'85,7% degli SM e nel 100% delle categorie di citologia maligna. Solo una FNA inizialmente classificata come benigna e due AUS/FLUS sono risultate maligne all'istopatologia, evidenziando la necessità di un attento follow-up. Il 30% dei pazienti presentava tiroidite autoimmune; il 10% aveva una storia di radioterapia a testa o collo con un tasso di malignità dell'87,5% in questo sottogruppo. I noduli più grandi di 10 mm vengono generalmente biopsiati; i noduli più piccoli vengono biopsiati se sono presenti fattori di rischio. Il tasso di falsi negativi era basso (circa 3,3%), ma i noduli devono essere monitorati e si deve considerare la chirurgia se sospetti nonostante una FNA benigna

Lim-Dunham J.E. et al. AJR Am J Roentgenol. 2019	Studio retrospettivo	62 pz, 74 noduli	6/56	Età media femmine 16.5 aa Età media maschi 12.5 aa	Pz con meno di 18 anni Presenza di noduli provata da citologia o istopatologia, ecografia eseguita entro 30 giorni dall'esame citologico	54 noduli benigni, 20 noduli maligni 39 noduli sottoposti a FNAB e analisi citologica BETHESDA 15 noduli sottoposti a valutazione istopatologica dopo chirurgia Diagnosi di k papillifero, k follicolare variante papillare, k follicolare tra gli altri	FNAB eseguito da radiologo esperto, noduli < 5 mm limite per FNAB	39 pz con 39 noduli non eseguita FNAB, solo follow up	Per i pazienti non sottoposti a chirurgia, i risultati citopatologici dell'FNAB sono stati considerati diagnostici. Il follow-up era presumibilmente clinico e sonografico, ma il protocollo esatto non è stato dettagliato nel testo fornito	Performance diagnostica delle categorie ACR TI-RADS nella stratificazione del rischio di malignità nei noduli tiroidei pediatrici. Valutazione delle probabilità di malignità rispetto alla categoria TI-RADS, sensibilità, specificità, valori predittivi e accordo inter-/intra-osservatore.	54 noduli benigni, 20 maligni con categoria TI-RADS mediana 4 (IQR 4–5). 19/20 (95,0%) noduli maligni classificati come categoria TI-RADS 4 o 5. Sostanziale accordo intra-osservatore (kappa 0,69–0,77) e accordo moderato inter-osservatore (kappa 0,37) per l'assegnazione della categoria TI-RADS. Analisi univariabile: ogni aumento di 1 unità nella categoria TI-RADS aumentava le probabilità di malignità di 2,63 volte (IC 95% 1,08–6,41, p=0,03), marginalmente significativo dopo aver regolato per la dimensione del nodulo (OR aggiustato 2,27, p=0,07). L'area sotto la curva (AUC) della caratteristica operativa del ricevitore (ROC) era 0,75 (IC 95% 0,64–0,86), indicando una buona discriminazione. I noduli di categoria TI-RADS 5 erano 10,44 volte più probabili di essere maligni rispetto ai noduli delle categorie 1–4 (IC 95% 2,71–40,21, p<0,0001). Limitazione notevole: alcuni falsi positivi a categorie TI-RADS alte e possibilità di falsi negativi, soprattutto con noduli subcentimetrici
Yeste Fernández DY et al. Endocrinología, Diabetes y Nutrición 2021	Studio retrospettivo	24 pazienti pediatrici con noduli tiroidei visitati presso un ospedale pediatrico universitario di terzo livello negli ultimi 15 anni (2005–	18 femmine (75%)	Età media 15.3 ± 2.2 anni	having an ultrasound study and a cytological examination obtained by FNAB	Su un totale di 31 noduli, la distribuzione per categoria EU-TIRADS è stata la seguente: 1 (3,2%), 2: 2 (6,4%), 3: 7 (22,6%), 4: 16 (51,6%) e 5: 5 (16,1%)	La distribuzione per categoria della classificazione Bethesda è stata la seguente: I: 6	FNAB con classificazione Bethesda ed ecografia con punteggio EU-TIRADS.	Non specificato	Distribuzione dei noduli secondo la classificazione EU-TIRADS e relativa correlazione con la diagnosi istologica. Distribuzione dei noduli secondo la classificazione	La classificazione EU-TIRADS ha mostrato una sensibilità del 100%, una specificità del 25%, un valore predittivo positivo del 44% e un valore predittivo negativo del 100% per il rilevamento dei noduli maligni

		2020)					(19,4%), II: 14 (45,2%), III: 5 (16,1%), IV: 2 (6,5%), V: 0 e VI: 4 (12,9%).			Bethesda e relativa correlazione con la diagnosi istologica. Risultati della classificazione EU-TIRADS rispetto alla diagnosi istologica definitiva. Risultati della classificazione Bethesda rispetto alla diagnosi istologica definitiva	
Scappaticcio et al. Cancers 2021	Retrospettivo	41 noduli in 36 pazienti pediatrici	26 femmine (72.2%) e 10 Maschi (27.8%).	mediana 15 anni (11–17).	(a) età <19 anni; (b) nodulo/i tiroideo/i con citologia/istologia benigna o diagnosi istologica finale (cioè benignità o malignità); (c) dati completi (cioè profilo ormonale e anticorpale, inclusa la calcitonina sierica; almeno due immagini ecografiche B-Mode chiare per ciascun nodulo). Criteri di esclusione: (a) precedente malignità, (b) storia di esposizione a radiazioni, (c) sindromi genetiche di predisposizione al cancro, (d) linfonodi sospetti per metastasi di carcinoma tiroideo all'ecografia, (e) storia	Dei 41 noduli tiroidei, 29 (70.7%) erano be- nigni e 12 (29.3%) ma- ligni	Non specificat o	Non solo FNAB ma anche istologia	Non specifica to	Confrontare le prestazioni dei diagnostiche dei principali sistemi di stratificazione del rischio ecografico (ovvero l'American College of Radiology (ACR), l'European (EU), il Korean (K) TI- RADS e i criteri ATA US RSS) per l'individuazione delle lesioni tiroidee maligne nei pazienti pediatrici	Per entrambi ACR TI-RADS e EU- TIRADS, sensibilità del 41,7%. Invece, per entrambi K-TIRADS e ATA US RSS, sensibilità 50%. Il tasso di malignità mancata per ACR-TIRADS ed EU-TIRADS 58,3%, mentre per K-TIRADS e ATA US RSS 50%. La prevalenza di FNA non necessarie per ACR TI- RADS ed EU-TIRADS 58,3%, mentre per K-TIRADS e ATA US RSS 76%

					familiare di carcinoma tiroideo (cioè almeno un parente), oppure (f) noduli citologicamente indeterminati senza istologia e noduli con citologia inadeguata						
Uner C., et al. Ultrasound Q. . 2020	Studio retrospettivo	64 pazienti, 68 noduli	10/58	Età media 15.15±2.66 (range 3-18 anni)	Pz con età <18 aa, pz con diagnosti disponibile con FNAB o chirurgica	Noduli < 1cm, sia benigni che maligni, (48 benigni, 20 maligni: 5 k follicolari, 115 k papillari)	FNAB eseguito in tutti i pazienti, raccomandato se TI-RADS >4 -5	Nessun paziente seguito senza FNAB	Follow up ecografico non specifico	Endpoint: -accuratezza diagnostica di TI-RADS nel predire la malignità dei noduli tiroidei, identificazione di TI-RADS ottimale per raccomandare FNAB in età pediatrica	Di 68 noduli, 20 erano maligni, 48 benigni Categoria TI-RADS 4-5 associato a rischio significativamente più alto di malignità. L'area sotto la curva (AUC) per il sistema TI-RADS era 0,89 (IC 95% 0,80–0,98), indicando un'alta efficacia diagnostica. La categoria mediana TI-RADS e il punteggio erano significativamente più alti nei noduli maligni. Il tasso di falsi negativi (benigno secondo TI-RADS ma patologia maligna) era del 7,3%, superiore alla letteratura probabilmente a causa del design retrospettivo e della dimensione del campione. Le categorie TI-RADS 4 e 5 dovrebbero indurre alla FNAB per una valutazione patologica
Dunya G et al, Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2023	Osservazionale e retrospettivo	77 pazienti	Età media 13.35 ± 3.86 (range 1.15 19.50)	Femmine n = 60, 77.9%	Età < 21 anni. Tutti i pazienti che hanno eseguito una FNA per una lesione tiroidea	54,5% noduli benigni, 22,1% lesioni sospette 23,4% lesioni maligne	77 FNA	Un radiologo pediatrico ha riesaminato le ecografie di tutti i pazienti. Successivamente ha identificato la classificazione TI-RADS e ATA senza conoscere la diagnosi finale della FNA	2010 - 2020	Confronto tra linee guida TI-RADS e ATA per le lesioni tiroidee pediatriche basate sull'ecografia.	Tutti i 77 pazienti sono stati sottoposti a FNA come raccomandato dalle linee guida ATA. Il 54,5% erano benigni, il 22,1% sospetti e il 23,4% maligni. Seguendo le linee guida TI-RADS, il 40,5% di questi pazienti avrebbe potuto evitare la FNA. Utilizzando le linee guida ATA, tutte le lesioni maligne sarebbero state sottoposte a FNA. Tuttavia, seguendo le linee guida TI-RADS, alcuni pazienti con lesioni maligne sarebbero stati ignorati (5,6%) e altri semplicemente monitorati (22,2%), mostrando nel complesso una sensibilità inferiore (75%) Le linee guida ecografiche ATA per la valutazione dei noduli tiroidei nei bambini sono più sensibili nello

											screening della malignità tiroidea ben differenziata. L'aumento della sensibilità è dovuto in parte al criterio dimensionale più restrittivo del sistema TI-RADS. Tutti i professionisti che valutano i noduli tiroidei nei bambini dovrebbero utilizzare le linee guida pediatriche ATA per evitare di non rilevare piccole malignità nei pazienti pediatrici
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabella GRADE evidence profile

Grade							Impatto	Certezza	Importanza
Nº di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Malignità (ACR TI-RADS)									
11	Osservazionali retrospettivi e prospettici	serio*	non serio	non serio	non serio	nessuna	Sensibilità: 78.1% (min 41.7%, max 100%) Specificità: 66.9% (min 25%, max 92.1%) Accuratezza: 61.8% (min 44%, max 79.7%)	⊕○○○ MOLTO BASSO	CRITICO
Malignità (PED TI-RADS)									
3	Osservazionali retrospettivi	serio*	non serio	non serio	non serio	nessuna	Sensibilità: 94.8% (min 90%, max 100%) Specificità: 58.5% (min 55.3%, max 63.3%) Accuratezza: 63.3% (min 59.4%, max 68.1%)	⊕○○○ MOLTO BASSO	CRITICO
Malignità (ATA)									
9	Osservazionali retrospettivi e prospettici	serio*	non serio	non serio	non serio	nessuna	Sensibilità: 82.3% (min 41.6%, max 100%) Specificità: 51.1% (min 20.6%, max 91.2%) Accuratezza: 48.9% (min 23.2%, max 89.2%)	⊕○○○ MOLTO BASSO	CRITICO

*Abbassato di un livello per rischio di bias per assenza di comparabilità nella maggior parte degli studi considerati e in alcuni casi per adeguatezza di follow-up per il verificarsi dell'outcome

Tabella valutazione secondo la Newcastle Ottawa Scale (NOS)

	Selezione				Comparabilità	Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio		Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Marzukie 2024	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊖	⊕	⊖	5
Srivatsa 2025	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Polat 2019	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊖	⊕	⊖	5
Ahmad 2021	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊖	6
Creo 2018	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊖	⊕	⊖	5
Martinez-Rios 2018	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊖	⊕	⊖	5
Lauria 2018	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊖	⊕	⊖	5
Lim-Dunham 2017	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊖	⊖	4
Ugurlu 2024	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊖	⊖	4
Kardelen 2019	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	6
Lim-Dunham 2019	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Fernandez 2021	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊖	⊖	4
Scappaticcio 2021	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊖	⊖	4
Uner 2020	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊖	⊖	4
Dubya 2023	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊖	⊖	4

Valutazione

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	La diagnostica ecografica riveste un ruolo fondamentale nel rilievo e follow-up delle lesioni tiroidee e nella stratificazione del rischio di malignità. Tra le diverse classificazioni ecografiche dei noduli tiroidei la più utilizzata è quella dell'American College of Radiology Thyroid Imaging e Data System (ACR TI-RADS) [Tessier FN al, J Am Coll Radiol. 2017]. È necessario tenere in considerazione come tutti gli score siano costruiti sulla popolazione adulta e non validati in età pediatrica [Lebbink CA, et al, Eur Thyroid J. 2022]. Nell'adulto i noduli con caratteristiche ecografiche che pongono il sospetto di malignità vengono sottoposti a FNAB per l'esecuzione dell'esame citologico [Bauer AJ, Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2019]. Non sussistono al momento indicazioni per bambini e adolescenti con nodulo tiroidei ad alto ed intermedio rischio di malignità secondo la classificazione ACR-TIRADS 4-5.	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	L'applicazione della FNAB per l'esecuzione dell'esame citologico in bambini e adolescenti con noduli tiroidei ad alto e intermedio rischio di malignità (ACR-TIRADS 4-5) consente di identificare la malignità con una sensibilità del 75.4%; Specificità: 76.7%; Accuratezza: 77.5%	
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabile	Non attesi. Eseguire l'agoaspirato è favorevole.	Possibili complicanze legate alla procedura: momentaneo dolore, dovuto alla stimolazione di qualche piccolo nervo; questa eventualità è poco frequente (anestesia locale) e non prevedibile.

		Infezione, emorragia, puntura della pleura e passaggio di aria nel cavo pleurico (in caso di prelievi in sede toracica) sono evenienze veramente rare; comunque, si tratta di lesioni ben curabili e non sono stati mai osservati danni permanenti.
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	Bassa per gli outcomes considerati	
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcomes principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. È giustificato l'esecuzione di FNAB per identificare una lesione maligna.	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Riconoscimento della malignità grazie all'esecuzione di FNAB	

Riassunto delle valutazioni

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☒	Variabile ☐	Non so ☐

RACCOMANDAZIONE 1

Nei bambini e adolescenti con noduli tiroidei ad alto ed intermedio rischio di malignità secondo la classificazione ACR-TIRADS 4-5, si raccomanda di eseguire FNAB per noduli con dimensioni pari o superiori a 1 cm o in caso di sospetto interessamento linfonodale. Per noduli con dimensioni inferiori a 1 cm, senza sospetto interessamento linfonodale, si suggerisce un follow-up presso un team multidisciplinare specializzato.

Grado di raccomandazione

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Motivazione della raccomandazione

Diversi studi osservazionali retrospettivi e prospettici hanno evidenziato vantaggi sul rischio di malignità quando i soggetti con noduli ad alto e intermedio rischio ecografico di dimensioni pari o superiori a 1 cm o con interessamento linfonodale partecipanti venivano sottoposti a FNAB rispetto al solo follow-up ecografico. Seppur il criterio dimensionale non è intrinseco nella classificazione, tuttavia, è indicato come limite per evitare un eccessivo numero di procedure su noduli di dimensioni inferiori almeno che non vi sia un interessamento linfonodale.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono state effettuate analisi su sottogruppi.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo della FNAB e, di contro, degli svantaggi associati al solo monitoraggio clinico ed ecografico. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Per i bambini e adolescenti con noduli tiroidei ad alto e intermedio rischio di malignità con dimensioni superiori a 1 cm o in caso di sospetto interessamento linfonodale occorre eseguire la FNAB.

Per i bambini e adolescenti con noduli tiroidei ad alto e intermedio rischio di malignità con dimensioni inferiori a 1 cm, senza sospetto interessamento linfonodale, si raccomanda un follow-up presso un team multidisciplinare specializzato.

Occorre fornire linee guida e protocolli chiari a tutti gli specialisti che gestiscono bambini e adolescenti con noduli tiroidei ad alto e intermedio rischio di malignità.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti bambini e adolescenti con noduli tiroidei ad alto e intermedio rischio di malignità sottoposti a FNAB ed esito favorevole.

Priorità di ricerca

Necessità di studi prospettici randomizzati e controllati su casistiche più ampie e solide per confrontare le metodiche.

4.2. ANALISI MOLECOLARE

Bambini e adolescenti con nodulo tiroideo a citologia indeterminata, confronto tra pazienti sottoposti a solo follow-up clinico e strumentale e pazienti sottoposti ad analisi molecolare.

QUESITO 2

In bambini e adolescenti con nodulo tiroideo già sottoposto a FNAB e con esito indeterminato è utile effettuare analisi genetica molecolare su medesimo campione o è preferibile proseguire follow-up senza analisi genetica molecolare?

Outcomes

Critici: Valutazione del grado di malignità
Tiroidectomia

Popolazione	Bambini e adolescenti con nodulo tiroideo già sottoposto a FNAB e con esito indeterminato
Intervento	Analisi molecolare
Confronto	Follow-up clinico e strumentale
Outcomes critici	Valutazione del grado di malignità, Tiroidectomia

Strategia di ricerca

Range temporale della ricerca: fino al 27-05-25 non considerando una specifica data di inizio. Nella successiva fase di screening degli articoli, sono stati valutati quelli pubblicati negli ultimi 10 anni, in considerazione delle modifiche delle strategie diagnostiche e terapeutiche dell'ultimo decennio.

Disegno degli studi: indifferentemente RCT o studi osservazionali.

Caratteristiche degli studi: nessuna restrizione sul sample size. Da protocollo, nel caso di un numero di articoli maggiore di 10 per ogni tipo di intervento è stato stabilito di escludere gli studi con sample size inferiore a 100; studi con qualsiasi periodo di follow-up; studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

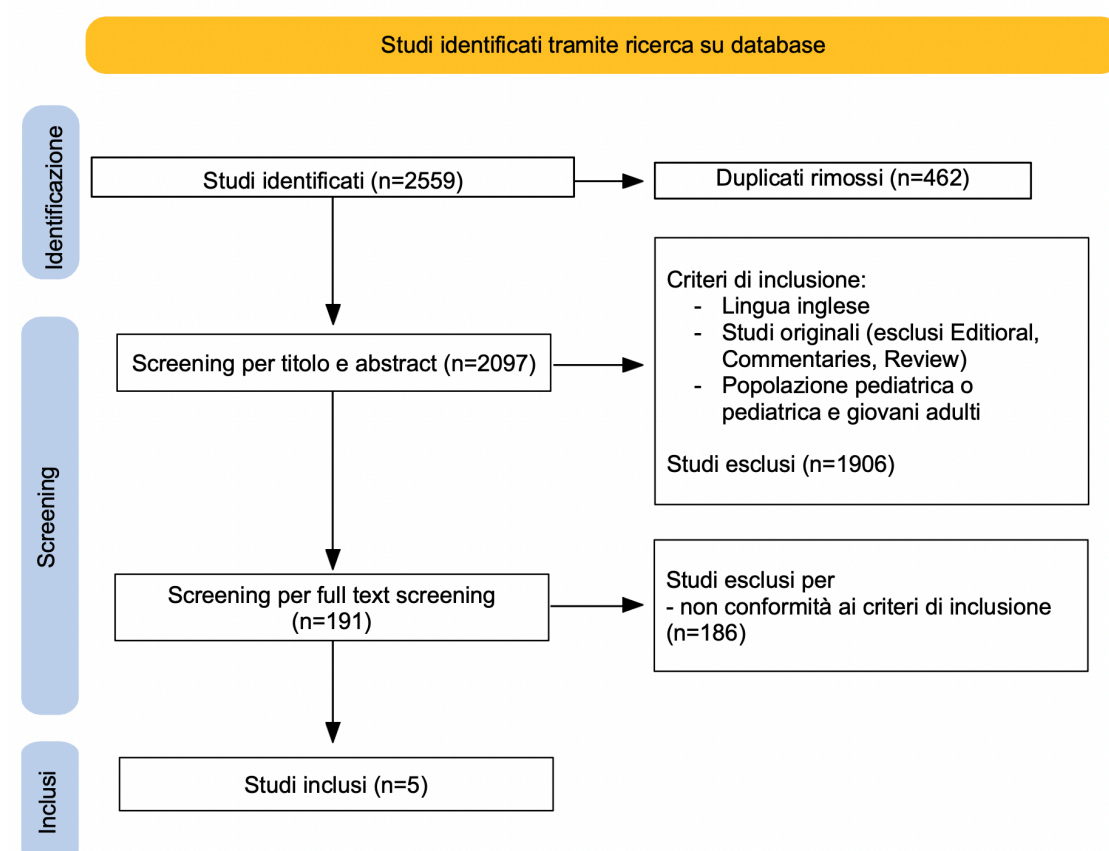
Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.

Stringa di ricerca (ricerca del 27-05-2025)

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
Q2. In bambini e adolescenti con nodulo tiroideo già sottoposto a FNAB e con esito indeterminato è utile effettuare analisi genetica molecolare su medesimo campione o è preferibile proseguire follow-up senza analisi genetica molecolare?	"pediatr* OR child* OR adolescent*) AND (thyroid nodule) AND (TIR3 OR indeterminate cytology OR indeterminate category OR Bethesda III OR Bethesda IV OR suspicious for malignancy OR molecular testing OR genetic analysis OR mutation analysis OR somatic mutation OR ultrasound) AND (malignancy OR cancer risk stratification OR diagnostic	(pediatr*.ti,ab. OR child*.ti,ab. OR adolescent*.ti,ab.) AND ("thyroid nodule"/exp OR "thyroid nodule".ti,ab.) AND (TIR3.ti,ab. OR "indeterminate cytology".ti,ab. OR "indeterminate category".ti,ab. OR "Bethesda III".ti,ab. OR "Bethesda IV".ti,ab. OR "suspicious for malignancy".ti,ab. OR

	accuracy OR unnecessary surgery OR total thyroidectomy OR partial thyroidectomy OR lobectomy OR surgical decision-making OR timing of follow-up OR malignancy progression OR histological malignancy OR cancer evolution"	"molecular testing".ti,ab. OR "genetic analysis".ti,ab. OR "mutation analysis".ti,ab. OR "somatic mutation".ti,ab. OR ultrasound/exp OR ultrasound.ti,ab.) AND (malignancy.ti,ab. OR "cancer risk stratification".ti,ab. OR "diagnostic accuracy".ti,ab. OR "unnecessary surgery".ti,ab. OR "total thyroidectomy".ti,ab. OR "partial thyroidectomy".ti,ab. OR lobectomy.ti,ab. OR "surgical decision-making".ti,ab. OR "timing of follow-up".ti,ab. OR "malignancy progression".ti,ab. OR "histological malignancy".ti,ab. OR "cancer evolution".ti,ab.)
--	---	--

Flowchart della selezione articoli



Lavori inclusi

Articolo/anno	Studio (tipo e disegno)	Numerosità	M/F	Età media (anni)	Criteri di inclusione	Popolazione mista non distinguibile: SI/NO	Durata Follow-up	Monitoraggio clinico	Monitoraggio ecografico	Monitoraggio citologico	Altro tipo di monitoraggio	Analisi Genetica	Outcome
Baran JA et al, Horm Res Paediatr 2022	Studio retrospettivo	126 pz (69 noduli Tir3 In 64/126 pz)	30/96 Su 52/64 pz con Tir3 operati: 13/39	14.9	Età<19 anni, dati completi su cartelle, avere eseguito FNAB presso il Centro nel periodo in esame (gennaio 2010- dicembre 2021)	NO	62.4	SI	NO	Si	NO	ThyroSeq v3 o ThyroSeq v2 su FNAB. Comprehensive Solid Tumor Panel (CSTP) del Children's Hospital of Philadelphia su campioni post-chirurgici.	Tiroidectomia totale: 24/52 pz con tir3 Tiroidectomia parziale: 28/52 Completamento :2/52 Diagnosi: 37/52 benigni 15/52 maligni (13 PTC, 2 FTC) Analisi molecolare: 15/52 pz operati (8 benigni, 7 maligni). 5/8 benigni con mutazioni a basso rischio (es. NRAS, PTEN), 3 neg. 6/7 maligni con mutazioni ad alto rischio (es V600E BRAF) ma alcuni anche con mutazioni a basso rischio (es. NRAS, DICER1). Lo studio raccomanda

													TIR3 con: mutazioni a basso a rischio su FNAB → lobectomia, mutazioni ad altro rischio → tiroidectomia totale Genetica negativa → ripetere FNAB
Spaulding SL et al, J Pediatr Surg 2024	Studio retrospettivo	85/164 sottoposti a test molecolari: 41 Tir3 (Bethesda III e IV) 24/41 Tir3 con caratterizzazione molecolare	19/66	16.5 (6-21 aa)	Pz con età <22 anni, che avevano subito una resezione chirurgica di un nodulo tiroideo nel periodo tra febbraio 2002 e luglio 2020 presso il Centro con dati disponibili sui risultati dei test genetici molecolari (precoci o tardivi)	SI (56/85 pz < 18 anni)	NA	SI	SI	Si	No	Test BRAF V600E, pannelli ngs: Thyroseq, Thyroseq 2, Thyroseq 3 e Thygenx	Il piano chirurgico (tiroidectomia anziché lobectomia) è stato condizionato dall'esito dei test molecolari in 8/24 TIR3: 22 Noduli Bethesda III: 15/22 BRAF- su FNA → 7/15 sottoposti a ulteriori test: 1/7 Thyroseq+ era maligno 19 Noduli Bethesda IV: 9/19 BRAF- su FNA → 9/19 sottoposti a ulteriori test → 6 Positivi (3 DICER1, 2 PAX8-PPARG, NTRK-TPNR) risultati maligni, 1/10 che non era stato

													ulteriormente testato era maligno (NRAS eseguito tardivamente) 1/19 non testato per BRAF ma sottoposto a NGS: ETV-NTRK+ era maligno. I risultati dei test tardivi hanno mostrato: NRAS: Solo 1/4 pazienti con una mutazione NRAS aveva un nodulo maligno. Fusioni e Mutazioni DICER1: si sono concentrate nei noduli Bethesda IV. In particolare, le mutazioni DICER1 sono state associate a malignità (PTC e FTC). BRAF V600E: oltre il 95% in noduli Bethesda V e VI: 31 (37%) e sono state associate al carcinoma
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

													papillare della tiroide (PTC).
Rodriguez EF et al, Acta Cytol 2025	Studio retrospettivo	118 pz 43 noduli sottoposti a FNAB 19 Tir3: -13 Beth. III -6 Beth. IV) Test molec: 9/13 Beth III 5/9 Beth IV	28/90	17	Pz con noduli tiroidei sottoposti a FNAB, di età <21 aa nel periodo esaminato presso il centro, con informazioni complete nelle cartelle.	NO	1-35 mesi	SI	SI	SI	NO	Afirma, ThyroSeq	Chirurgia: 6/13 Beth. III: -4 PTC (pz >15 aa) -2 Benigni 3/6 Beth. IV -3 PTC (pz >15 aa) -3 Benigni Test molecolare 9 Beth. III: - 2 positivi, - 4 sospetti - 2 Benigni - 1 negativo 5 Beth. IV: - 1 positivi, - 2 sospetti - 1 Benigni - 1 negativo 14/16 noduli sottoposti a test molecolari Tir3. 10 Afirma, 6 Thyroseq: 4 veri positivi e 2 veri negativi, 1 falso positivo (NRAS). Non viene esplicitato se i pz con noduli negativi/benign i ai test molecolari (3 per Bethesda III, e 2 per Bethesda IV), abbiano evitato la chirurgia a seguito di tale

													risultato.
Ixchel Sanchez S et al, Am J Clin Pathol 2025.	Studio retrospettivo	302 pazienti, 378 noduli	57/253	17	Noduli tiroidei pediatrici (età 1-21), FNA, follow-up istologico	NO	NR	SI	SI	SI		Afirma GEC/GSC, Xpression Atlas, Thyroseq	ROM più alto in AUS; Afirma sospetto nel 47%, PTC nel 64% con follow-up
Heider A, et al, Diagn Cytopathol. 2019	Retrospettivo	46 casi (30 FLUS, 10 SFN, 6 SFM)	0.21	15,1 (11.20)	Bethesda III-IV	no	≥6 mesi	si	si	si		Afirma	L'istologia ha rivelato carcinomi nel 36% dei casi FLUS, nel 20% di SFN e nel 100% di SFM; adenomi follicolari nel 32% dei casi FLUS e nell'80% di SFN; e noduli benigni nel 32% dei casi FLUS. 5 casi FLUS trattati non chirurgicamente e sono stati considerati benigni in base a FNA/Afirma/follow-up clinico/radiologico.

Tabella GRADE evidence profile

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
Ne di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Evoluzione del grado di malignità									
5	Osservazionali retrospettivi e prospettici	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	Nel caso di utilizzo di test Thyroseq (due studi disponibili) si è osservato un riscontro di positività di lesione effettivamente maligna in media nel 81.7% dei casi (min 77.8%, max 85.7%). Nel caso di utilizzo di test Thyroseq abbinato ad Afirma (uno studio disponibile) si è osservato un riscontro di positività di lesione effettivamente maligna nel 66.7% dei casi. Nel caso di utilizzo di test comprendente un pannello completo con Thyroseq, GEC/GSC, Xpression, Atlas (uno studio disponibile) si è osservato un riscontro di positività di lesione effettivamente maligna nel 100% dei casi. Nel caso di utilizzo di solo test Afirma (uno studio disponibile) si è osservato un riscontro di positività di lesione effettivamente maligna nel 36% dei casi	BASSO	CRITICO
Tiroidectomia									
3	Osservazionali retrospettivi	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	Uno studio raccomanda di eseguire una lobectomia nel caso di mutazioni a basso rischio, una tiroidectomia totale nel caso di mutazioni ad alto rischio, la ripetizione di FNAB nel caso di genetica negativa. In uno studio il piano chirurgico (tiroidectomia anziché lobectomia) è stato condizionato dall'esito dei test molecolari nel 33.3% dei casi. Uno studio non riporta se l'esito del test molecolare abbia permesso di evitare la procedura chirurgica.	BASSO	CRITICO

Tabella valutazione secondo la Newcastle Ottawa Scale (NOS)

	Selezione				Comparabilità	Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio		Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Baran 2022	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	6
Spaulding 2024	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Rodriguez 2025	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Ixchel Sanchez 2025	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Heider 2019	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	6

Valutazione

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Le linee guida dell'età adulta consigliano l'analisi molecolare su campione citologico in caso di noduli con citologia di significato indeterminato (TIR3a e 3b/Bethesda III e IV), per i quali la positività di mutazioni correlate ad aggressività tumorale dovrebbe essere considerata nell'orientare timing e approccio chirurgico [Durante C et al, Eur Thyroid J 2023]. Le evidenze in letteratura per considerare l'utilizzo di routine di pannelli genici nella popolazione pediatrica sono invece ancora scarse, per cui le attuali linee guida pediatriche limitano la loro applicazione a setting di ricerca [Lebbink CA et al, Eur Thyroid J. 2022; Haugen BR et al, Thyroid 2016]. In particolare, le linee guida europee considerano l'analisi molecolare della mutazione <i>BRAF V600E</i> su citologico nell'ausilio per la diagnosi di carcinoma papillare della tiroide, mentre per la scarsità di evidenze, suggerisce di lasciare l'analisi degli altri oncogeni in setting di ricerca [Lebbink CA et al, Eur Thyroid J. 2022]. L'uso di tali pannelli genetici è pertanto al momento per lo più limitato all'ambito di ricerca, mancando dati consistenti per il suo uso nella pratica clinica che ne consenta l'integrazione nelle linee guida. Inoltre, non ci sono dati sufficienti per considerare un determinato profilo genetico su tessuto citologico di carattere indeterminato come predittore di benignità istologica [Bauer AJ, Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2019].	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	<i>Valutazione del grado di malignità</i> Nel caso di utilizzo di test Thyroseq (due studi disponibili) si è osservato un riscontro di positività di lesione effettivamente maligna in media nel 81.7% dei casi (min 77.8%, max 85.7%). Nel caso di utilizzo di test Thyroseq abbinato	

	ad Afirma (uno studio disponibile) si è osservato un riscontro di positività di lesione effettivamente maligna nel 66.7% dei casi. Nel caso di utilizzo di test comprendente un pannello completo con Thyroseq, GEC/GSC, Xpression, Atlas (uno studio disponibile) si è osservato un riscontro di positività di lesione effettivamente maligna nel 100% dei casi. Nel caso di utilizzo di solo test Afirma (uno studio disponibile) si è osservato un riscontro di positività di lesione effettivamente maligna nel 36% dei casi. <i>Tiroidectomie</i> Uno studio raccomanda di eseguire una lobectomia nel caso di mutazioni a basso rischio, una tiroidectomia totale nel caso di mutazioni ad alto rischio, la ripetizione di FNAB nel caso di genetica negativa. In uno studio il piano chirurgico (tiroidectomia anziché lobectomia) è stato condizionato dall'esito dei test molecolari nel 33.3% dei casi. Uno studio non riporta se l'esito del test molecolare abbia permesso di evitare la procedura chirurgica.	
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Non ipotizzabili effetti sfavorevoli.	
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Bassa per gli outcomes critici considerati	Il numero esiguo dei dati in letteratura e la natura degli studi (nessun trial randomizzato e controllato), dovuti alla rarità della patologia tumorale tiroidea in età evolutiva, potrebbero condizionare negativamente il basso grado dell'evidenza.
Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. È giustificato l'esecuzione del test genetico su agoaspirato nei noduli a citologia indeterminata già sottoposti a FNAB per identificare una lesione maligna e orientare il piano chirurgico.	

Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Riconoscimento della malignità e orientamento del piano chirurgico grazie all'esecuzione di test genetici su campioni a citologia indeterminata alla FNAB.	

Riassunto delle valutazioni

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☒	Variabile ☐	Non so ☐

RACCOMANDAZIONE 2

In bambini e adolescenti con nodulo tiroideo già sottoposto a FNAB e con esito indeterminato, laddove possibile, si suggerisce di effettuare analisi genetica molecolare su medesimo campione, rispetto a proseguire il solo follow-up clinico e strumentale. Qualora l'analisi molecolare non fosse accessibile, si raccomanda di ripetere la FNAB con tempistica da concordare con il centro specialistico di riferimento.

Grado di raccomandazione

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Motivazione della raccomandazione

Diversi studi osservazionali retrospettivi e prospettici hanno evidenziato vantaggi dell'analisi genetica nei soggetti con nodulo tiroideo a citologia indeterminata nell'identificare l'evoluzione del grado di malignità e sulla scelta del piano chirurgico da adoperare, rispetto al solo follow-up clinico e strumentale. Qualora il test molecolare non sia accessibile è opportuno valutare la ripetizione della FNAB a distanza di alcuni mesi [Durante C et al. *Eur Thyroid J* 2023].

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono state effettuate analisi su sottogruppi.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'applicazione dell'analisi molecolare su noduli già sottoposti a FNAB e a citologia indeterminata e, di contro, degli svantaggi associati al solo follow-up clinico e strumentale. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Per i bambini e adolescenti con nodulo già sottoposto a FNAB e risultato a esito indeterminato, laddove è possibile, è utile effettuare analisi genetica molecolare. L'analisi genetica molecolare, pur non essendo attualmente inclusa nei livelli essenziali di assistenza (LEA) e quindi non rimborsata dal SSN, può fornire informazioni utili in specifici contesti clinici, qualora il paziente desideri e possa sostenerne i costi.

Occorre fornire linee guida e protocolli chiari a tutti gli specialisti che gestiscono bambini e adolescenti con noduli tiroidei già sottoposti a FNAB e con esito indeterminato.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione possono essere condotti valutando la proporzione di lesioni tiroidee a citologia indeterminata positive all'analisi molecolare risultate effettivamente maligne.

Priorità di ricerca

Necessità di studi prospettici randomizzati e controllati su casistiche più ampie.

4.3. CHIRURGIA

Bambini e adolescenti con nodulo tiroideo a citologia indeterminata, confronto tra pazienti sottoposti a solo follow-up clinico e strumentale e pazienti sottoposti ad analisi molecolare.

QUESITO 3

E' necessario eseguire la tiroidectomia totale nei bambini e adolescenti con noduli tiroidei sospetti per malignità alla citologia e candidati a chirurgia?

Outcomes

Critici: Recidiva
Complicanze post-operatorie
Re-intervento
Qualità di vita

Popolazione	Bambini e adolescenti con noduli tiroidei sospetti per malignità alla citologia e candidati a chirurgia
Intervento	Tiroidectomia totale
Confronto	Lobectomia
Outcomes critici	Recidiva, complicanze post-operatorie, re-intervento, qualità di vita

Strategia di ricerca

Range temporale della ricerca: fino al 27-05-25 non considerando una specifica data di inizio. Nella successiva fase di screening degli articoli, sono stati valutati quelli pubblicati negli ultimi 10 anni, in considerazione delle modifiche delle strategie diagnostiche e terapeutiche dell'ultimo decennio.

Disegno degli studi: indifferentemente RCT o studi osservazionali.

Caratteristiche degli studi: nessuna restrizione sul sample size. Da protocollo, nel caso di un numero di articoli maggiore di 10 per ogni tipo di intervento è stato stabilito di escludere gli studi con sample size inferiore a 100; studi con qualsiasi periodo di follow-up; studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

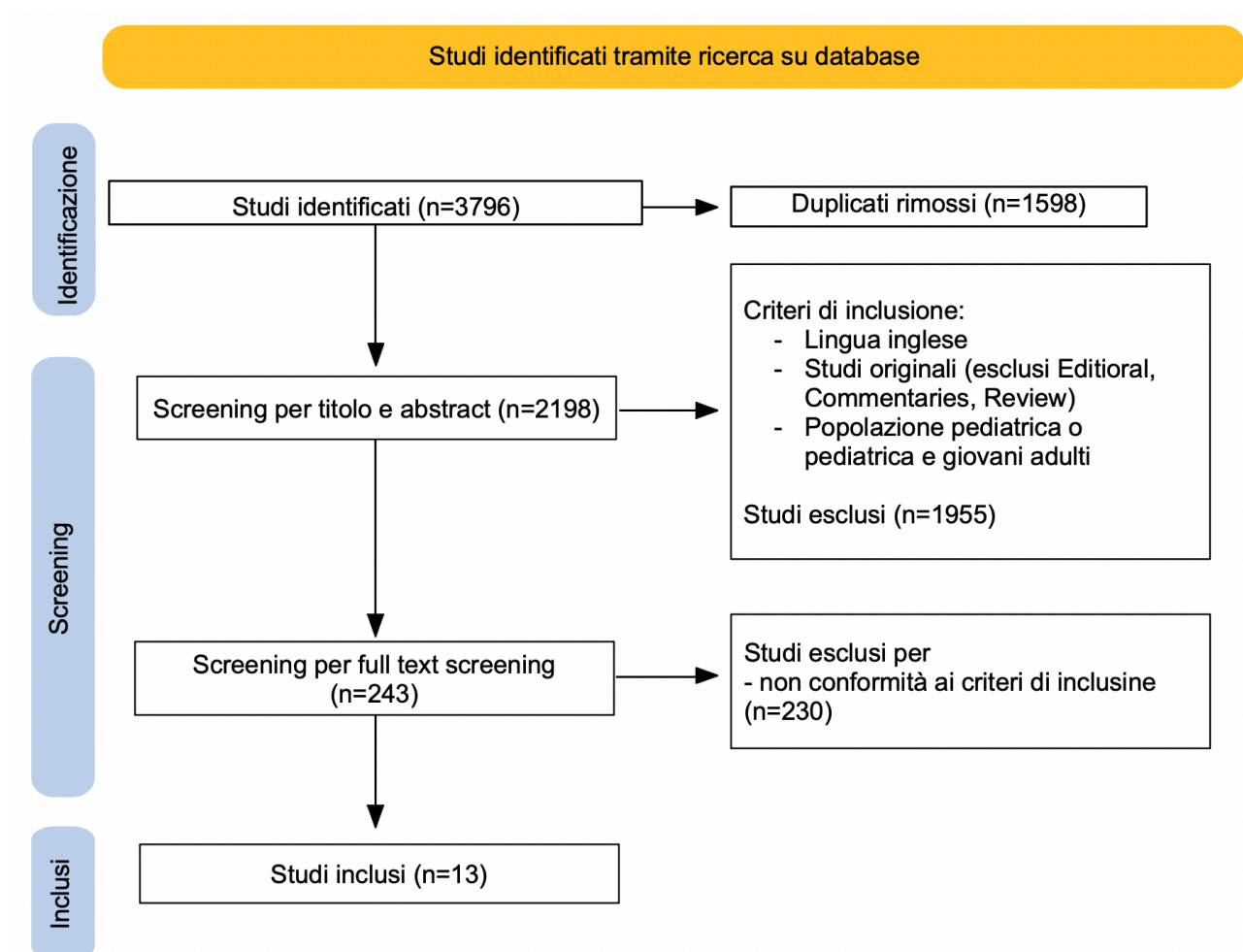
Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.

Stringa di ricerca (ricerca del 27-05-2025)

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
Q3. E' necessario eseguire la tiroidectomia totale nei bambini e adolescenti con noduli tiroidei sospetti per malignità alla citologia e candidati a chirurgia?	"pediatr* OR child* OR adolescent*) AND (thyroid nodule OR thyroid cancer OR thyroid carcinoma OR thyroid microcarcinoma OR papillary thyroid cancer OR papillary thyroid carcinoma) AND (total thyroidectomy OR partial thyroidectomy OR lobectomy) AND	(pediatr*.ti,ab. OR child*.ti,ab. OR adolescent*.ti,ab.) AND ("thyroid nodule"/exp OR "thyroid cancer"/exp OR "thyroid carcinoma".ti,ab. OR "thyroid microcarcinoma".ti,ab. OR

	(recurrence OR reoperation OR surgical complications OR hypocalcemia OR hypoparathyroidism OR recurrent laryngeal nerve injury OR bleeding OR hemorrhage OR quality of life"	"papillary thyroid cancer".ti,ab. OR "papillary thyroid carcinoma".ti,ab.) AND ("total thyroidectomy".ti,ab. OR "partial thyroidectomy".ti,ab. OR lobectomy.ti,ab.) AND (recurrence.ti,ab. OR reoperation.ti,ab. OR "surgical complications".ti,ab. OR hypocalcemia.ti,ab. OR hypoparathyroidism.ti,ab. OR "recurrent laryngeal nerve injury".ti,ab. OR bleeding.ti,ab. OR hemorrhage.ti,ab. OR "quality of life".ti,ab.)
--	--	---

Flowchart della selezione articoli



Lavori inclusi

Autore (anno)	Disegno dello studio	Numero di pazienti	Sesso (M/F)	Età media (anni)	Criteri di inclusione	Tipo di nodulo/ diagnosi pre-operatoria	Tipo di chirurgia eseguita	Durata del follow-up	Complicanze riportate	Recidiva / Reintervento	Esiti endocrini / Trattamento sostitutivo (es. LT4)
Staubitz JJ et al, Langenbecks Arch Surg. 2020	Studio retrospettivo monocentrico	155	117F/38M	4 (range 3–20)	Chirurgia tiroidea per diagnosi sospetta o maligna (classificazione Bethesda)	Pre-op non-maligni (n = 45) Pre-op maligni (n = 110)	100 tiroidectomia totale (TT) tiroidectomia parziale/subtotale (PT) 46 lobectomia Pre-op maligni TT 60/110; PT 2/110; lobectomia 45/110 Pre-op non maligni TT 40/110; lobectomia 1/110	Media 517 (range 1–4985 days)	TT Ipotiroidismo transitorio 33.6% e permanente 1.9% Pre-operatorie maligni: 1.4% ipoparatiroidismo permanente 0.9% infezione cutanea Pre-operatorie non maligni: 2.7% ipoparatiroidismo permanente nei non maligni 2.3% Paralisi transitoria corda vocale 2.3%	0% recidive n=8 completament o TT	Non specificato
Fridman M et al, Eur J Surg Oncol. 2019	Studio prospettico osservazionale	509	168M/341 F	≤18 anni 55% (280 adolescenti 15-18 anni e 34.4% (175 peri-puberali 11-14 anni)	PTC in età pediatrica post-esposizione a radiazioni	PTC	TT + svuotamento centrale/bilaterale	7 -28 anni (mediana, 19.6 anni)	13.8% (70/509) Complicanze permanenti Ipoparatiroidismo (n 1/4 51/77; 66%), paralisi ricorrente (unilaterale [n 1/4 16] o bilaterale [n 1/4 8]) (n 1/4 24/77; 31%), danno glossofaringeo (n 1/4 2/77; 3%) 10.7% Complicanze Transitoria Ipoparatiroidismo (61/77; 79%), 9 paralisi ricorrente (7 unilaterale 2 bilaterale, 9/77; 12%), 3 infezioni cutanee (3/77; 4%).	Recidiva 2.75% (14/509) Sopravvivenza libera da recidiva migliorata [a 10-anni è 97.2% (95% CI, 95.8e98.7]	Non specificato

Almosallam OI et al, Ann Saudi Med. 2020	Studio retrospettivo	103 (112 interventi)	22M/81F	13.2 anni (range 2-18).	Pazienti ≤18 anni con chirurgia tiroidea	FNA positivo nel 94%	50% TT, 17% emitiroidectomia (ET) 31% completamento TT	71.7 mesi (range 9-148 mesi)	Ipocalcemia (22%), Paralisi ricorrente (6%)	15% (n=10) recidiva nei tumori maligni 31% delle ET reintervento di completamento	Non specificato
Mahajan P et al, Pediatr Blood Cancer. 2025	Studio retrospettivo multicentrico	216	165F/51	14.8 [4.1–21.0]	Carcinoma tiroideo differenziato <21 anni	carcinoma tiroideo differenziato	Tiroidectomia totale (n = 170, 78.7%) Tiroidectomia parziale (n = 1, 0.5%), lobectomia (n = 43, 19.9%), Procedura Sistrunk per DTC ectopici (n = 2, 0.9%).	1-anno follow-up (mediana follow-up 14 mesi)	ipoparatiroidismo (n = 42, 19.4%) paralisi ricorrente (n = 7, 3.2%).	Progressione in 6 (5%), 2 (7%), and 18 (2%) nei gruppi basso-, intermedio- e alto-rischio Reintervento per completamento o asportazione in 37 (86%) delle lobectomie	LT4 dopo tiroidectomia totale
Divarci E et al, J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017	Studio retrospettivo	103	31/72	13.1±3.6 anni	Nodulo tiroideo pediatrico (US/FNAB)		26 pz totale, 32 pz parziale	6-12 mesi	Ipocalcemia transitoria (8%), permanente (1.7%), paralisi monolaterale corde vocali (1.7%).	no	Non specificato
Scholfield DW et al, J Clin Endocrinol Metab. 2023	Studio retrospettivo osservazionale	299	69/230	19 (tutti <21aa secondo AAP)	PTC	Studio retrospettivo, inclusi solo PTC	233 TT + 66 ET	68 mesi	-	3 recidive in ET/ 4 reinterventi in ET	Non differenze significative in lobectomia per malattia unifocale o multifocale
Matsumoto Y et al, Thyroid. 2024	Studio retrospettivo osservazionale	220	85/145	18,6	220 con diagnosi istologica di k tiroideo sottoposti a chirurgia	Dg citoistologica	199 ET 21 TT	-	ET: -1 sanguinamento (0,5%) -6 paralisi transitoria ricorrente (3%) TT: -1 paralisi transitoria ricorrente (4,7%) -8 ipoparatiroidismo < 90 giorni (38,1 %) -2 ipoparatiroidismo > 90 giorni (9,5%)	-	
Zbitou A et al, Int J Pediatr	Uno studio basato sulla popolazione	774 pz	561 F/ 213 M	490 (63,3%) di età	Dati del Registro nazionale francese dei	Istologia post-operatoria	Papillare n = (su 579)	Non specificato	Non specificato	La chirurgia in due fasi (tiroidectomia	Non specificato

Otorhinolaryngol. 2022	è stato condotto tra il 2000 e il 2018 su bambini e adolescenti di età inferiore ai 17 anni con una diagnosi di tumore alla tiroide.			compresa tra 0 e 14 anni (gruppo o bambini) e diagnosticati dal 2000 al 2018 e 284 (36,7%) di età compresa tra 15 e 17 anni (gruppo o adolescenti) e diagnosticati dal 2011 al 2018. L'età media alla diagnosi si era di 10,6 (3,6) anni per i bambini e di 16,2 (0,8) anni per gli adolescenti.	tumori infantili (RNCE), che registra i casi di tumori pediatrici solidi nei bambini (0-14 anni) dal 2000 e negli adolescenti (15-17 anni) dal 2011. Sono stati inclusi tutti i casi di tumore tiroideo (gruppo XI.b secondo la terza versione della Classificazione Internazionale dei tumori infantili (ICCC-3) tra 0 e 17 anni e diagnosticati in Francia tra il 2000 e il 2018.	Papillare n = 579 Follicolare n = 83 Midollare n = 111	tiroidectomia parziale 18, tiroidectomia totale 552, non specificato 9. Follicolare n = (su 83) tiroidectomia parziale 6, tiroidectomia totale 77. Midollare n = (su 111) Non chirurgia 2 (per metastasi), tiroidectomia totale 109.			in due fasi o seconda fase per la dissezione del collo) è stata osservata nel 27,6% dei pazienti (non specificata per 10 bambini). La maggior parte degli interventi in un unico stadio sono stati eseguiti in pazienti con MTC o PTC, rispettivamente: 97,2% e 71,5%, mentre i bambini con FTC sono stati sottoposti più frequentemente a interventi in due fasi (65,1%, p < 0,01).	
Spinelli C. et al. J Pediatr Surg 2019	Retrospectivo multicentrico	30 FTC	8 M (27%) e 22 F (73%)	13.73 ± 3.83 (range 5-18)	Pazienti ≤18 anni con FTC trattati chirurgicamente	FTC (Minimally o Widely invasive)	21 ET (poi 11 completion con TT dopo istologia)	72.8 ± 34.62 mesi (6-120 mesi)	7/31 (23%) TT: 5 (71.4%)	TT: 0% recidiva	Terapia soppressiva post-op in tutti

							9 TT		ET: 2 (28.6%) Ipocalcemia transitoria (57%), lesioni nervo ricorrente (15%)	ET: In 11/21 ET reintervento di completamento	
Zong Y et al. J Pediatr Surg 2018	Studio retrospettivo	35 (inclusi nel follow-up 13)	25F/10M	Mediana 9.5 anni (range 4-14)	Carcinoma tiroideo unilaterale pediatrico	1 follicular adenocarcinoma 34 cases papillary carcinoma.	N=6 TL N=7 TT	lobectomia mediana 3.75 years (range = 1.2-4.3) tireodectomia totale mediana 3.8 years (1.3-7)	N=3 LT ipocalcemia transitoria 5N= TT ipocalcemia transitoria	N=1 in TT N=2 in TL	Tutti supplementati post-TT
Elgendy A, et al. World J Surg Oncol. 2022	Studio retrospettivo monocentrico su 10 aa 2011-2021	32	6/26	Età media 14 aa range 5-18	Bambini e adolescenti con k tiroideo No maggiorenni o patologia benigna	81.2% noduli palpabili 47% unifocali, 53% multifocali, diametro medio circa 3 cm, 68.7% una sola lesione, 31.7% lesioni bilaterali Non metastasi FNAC preoperatorio secondo Bethesda: Maligno: 31.75% Sospetto: 37.5% Sospetto k follicolare 18.7% Atipico: 9% Benigno 3%	Tiroidectomia totale 25 pz (78%) Emitiroidectomia 7 pz 1 pz completamento Chirurgia conservativa in noduli <1.5 cm, nessuna estensione extratiroidica, k differenziato, nessun linfonodo sospetto	Follow up medio 54 mesi, 5 aa di sopravvivenza totale 100% sopravvivenza priva di eventi 87.5%	Occorse in 8 pazienti (25%) Tutti dopo tiroidectomia totale: ipoparatiroidismo transitorio Danno transitorio ai nervi laringei Perdita di peso 1 pz	4 pz recidiva dopo tiroidectomia totale Altri 2 casi ripresa di malattia nella sede del k operato trattata con RAI 1 pz completamento tiroidectomia per revisione patologica	no
Samuels SL; et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018	Retrospettivo monocentrico	18	6/12	14	Dg di FVPTC (follicular variant papillary thyroid cancer)	Esclusi: lesioni < 1 cm; istologia papillare classica; istologia follicolare <50% con architettura solida prevalente	TT 13 e ET 5	4,5 aa	-	5 su 5 fatto poi TT	
Castellanos LE, et al. Clin Endocrinol Metab. 2025	Retrospettivo monocentrico	93	12/81	16	Dg di PTC senza RAI e FU di almeno 1 anno	PTC, studio retrospettivo	TT 69 e ET 20	5,5 aa	-	3 in TT e 2 in ET	Buoni risultati senza RAI

Tabella GRADE evidence profile

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
Nº di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Recidiva									
8	Osservazionali retrospettivi e prospettici	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	Nel caso di tiroidectomia totale si è verificata una recidiva in media nel 12.3% dei casi (min 0%, max 27.8%)	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO
Re-intervento									
7	Osservazionali retrospettivi	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	Nel caso di tiroidectomia parziale è stato necessario eseguire un re-intervento in media nel 28.7% dei casi (min 3.1%, max 86%)	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO
Complicanze (sequele) post-operatorie									
9	Osservazionali retrospettivi e prospettici	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	Nel caso di tiroidectomia (cumulativamente sia parziale che totale) gli studi evidenziano il verificarsi di ipotiroidismo transitorio nel 39.7% dei casi (min 8%, max 79%), ipotiroidismo permanente nel 20.1% dei casi (min 1.7%, max 66%), infezione cutanea nel 2.4% dei casi (min 0.9%, max 4%), paralisi del ricorrente nel 11.9% dei casi (min 1.7%, max 31%), ipocalcemia transitoria nel 39.9% dei casi (min 22.8%, max 57%). Per la paralisi del ricorrente solo uno studio riportava percentuali separate per emitiroidectomia (3%) e tiroidectomia totale (4.7%). Solo uno studio, riguardante l'emitiroidectomia, riportava le percentuali di sanguinamento (0.5%)	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO

Per l'outcome qualità di vita non sono state reperite informazioni specifiche negli studi considerati.

Tabella valutazione secondo la Newcastle Ottawa Scale (NOS)

	Selezione				Comparabilità	Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio		Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Staubitz 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Fridman 2019	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Almosallam 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Mahajan 2025	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Divarci 2017	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Scholfield 2023	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕ ⊕	⊕	⊕	⊕	9
Matsumoto 2024	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Zbitou 2022	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕ ⊕	⊕	⊕	⊕	9
Spinelli 2019	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊖	6
Zong 2018	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊖	6
Elgendy 2022	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊖	5
Samuels 2018	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊖	5
Castellanos 2025	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊖	5

Valutazione

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>	
Giudizio	Evidenza
Sì	Le linee guida in età adulta per la gestione chirurgica del nodulo tiroideo sono consolidate [Durante C et al, Eur Thyroid J. 2023], tuttavia i dati della letteratura in età pediatrica sono scarsi e non sono disponibili studi controllati randomizzati o trial clinici specifici. In età adulta la lobo-istmectomia è raccomandata nel caso di un singolo nodulo Bethesda II o nodulo Bethesda II limitato a un singolo lobo (compressivo, estetico, desiderio del paziente...), Bethesda III (su 2 FNAB) o IV, e ≤ 2 cm Bethesda V o VI senza criteri aggressivi, senza linfadenopatia sospetta e senza un grande nodulo controlaterale [MacKinney EC et al, Surgery 2022; Rajjoub SR et al, Surgery 2018]. Il tasso di complicanze postoperatorie è due volte più alto dopo tiroidectomia totale rispetto alla lobectomia/istmectomia (20,4% contro 10,8%, $p < 0,0001$), con un rischio maggiore di ematoma da compartimento [Colombo C et al, Ann Surg Oncol 2021; Fan C et al, BMC Surg. 2019] paresi definitiva del nervo laringeo ricorrente (RLN) (1,33% contro 0,59%) e ipoparatiroidismo definitivo (1,3 a 10 contro 0%). La lobectomia è anche più gestibile in regime ambulatoriale. Inoltre, la tiroidectomia totale richiede una sostituzione ormonale a vita in tutti i casi, rispetto a un rischio del 30% dopo lobectomia (per un obiettivo TSH < 2 mIU/mL). I fattori predittivi per l'ipotiroidismo dopo lobectomia comprendono un elevato TSH preoperatorio, la presenza di infiltrato linfocitario, la presenza di anticorpi anti-perossidasi e un basso volume tiroideo residuo [Li Z et al, Endocrine 2020]. Infine, i pochi studi che confrontano la qualità della vita (QoL) dopo Tiroidectomia rispetto a Lobectomia negli adulti sembrano mostrare che, mentre la QoL è migliore dopo Lobectomia nel breve termine, la differenza diminuisce nel tempo [Bongers PJ et al. Surgery 2020; Chen W et al, JAMA Surg 2022]. Le evidenze in letteratura per quanto riguarda l'età pediatrica sono ancora scarse, tuttavia in bambini e adolescenti con noduli tiroidei sospetti per patologia maligna e candidati a intervento chirurgico, è indicata la tiroidectomia totale al fine di ridurre il rischio di recidiva. In caso di nodulo unico, in assenza di localizzazioni linfonodali o estensione extratiroidea della malattia, si può invece considerare una lobectomia.
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>	
Giudizio	Evidenza
Grande	<i>Recidiva</i> Nel caso di tiroidectomia totale si è verificata una recidiva media nel 12.3% dei casi (min 0%, max 27.8%) <i>Re-intervento</i> Nel caso di tiroidectomia parziale è stato necessario eseguire un re-intervento in media nel 28.7% dei casi (min 3.1%, max 86%) <i>Complicanze post-operatorie</i> Nel caso di tiroidectomia (cumulativamente sia parziale che totale) gli studi

	evidenziano il verificarsi di ipotiroidismo transitorio nel 39.7% dei casi (min 8%, max 79%), ipotiroidismo permanente nel 20.1% dei casi (min 1.7%, max 66%), infezione cutanea nel 2.4% dei casi (min 0.9%, max 4%), paralisi del ricorrente nel 11.9% dei casi (min 1.7%, max 31%), ipocalcemia transitoria nel 39.9% dei casi (min 2.8%, max 57%). Per la paralisi del ricorrente solo uno studio riportava percentuali separate per lobo-istmectomia (3%) e tiroidectomia totale (4.7%). Solo uno studio, riguardante l'emitiroidectomia, riportava le percentuali di sanguinamento (0.5%). <i>Qualità di vita</i> Per l'outcome qualità di vita non sono state reperite informazioni specifiche negli studi considerati.
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>	
Giudizio	Evidenza
Bassa	Non ipotizzabili effetti sfavorevoli
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>	
Giudizio	Evidenza
Bassa	Bassa per gli outcomes critici considerati
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>	
Giudizio	Evidenza
Non rilevante	Non vi sono studi che restituiscono dati sulla QoL dei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia.
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>	
Giudizio	Evidenza
A favore dell'intervento	La tiroidectomia totale riduce il rischio di re-intervento, riduce il rischio di recidive, consente di utilizzare la tireoglobulina come marker di follow up. La lobo-istmectomia riduce il rischio di effetti collaterali permanenti, quello di eseguire terapia sostitutiva <i>quoad vitam</i> .

Riassunto delle valutazioni

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☒	Trascurabili ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☒	Variabile ☐	Non so ☐

RACCOMANDAZIONE 3

In bambini e adolescenti con noduli tiroidei sospetti per malignità alla citologia e candidati a intervento chirurgico, si raccomanda la tiroidectomia totale in presenza di interessamento bilaterale, sospette metastasi linfonodali e/o estensione extratiroidea, al fine di ridurre il rischio di recidiva. In caso di nodulo unico, privo delle suddette caratteristiche, si suggerisce di considerare una lobo-istmectomia, previa valutazione multidisciplinare del quadro citologico, clinico e strumentale presso il centro specialistico di riferimento.

Grado di raccomandazione

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Motivazione della raccomandazione

Diversi studi osservazioni retrospettivi e prospettici hanno evidenziato la possibilità di eseguire in sicurezza la lobo-istmectomia in condizioni specifiche nonostante il carcinoma tiroideo nei bambini abbia una aggressività maggiore rispetto agli adulti. La tiroidectomia totale resta maggiormente utilizzata, anche per i noduli a citologia indeterminata, e i rischi di complicanze in età pediatrica sono considerate ancora accettabili.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Non sono state effettuate analisi su sottogruppi.

Considerazioni sull'implementazione

L'esperienza del chirurgo pediatrico che si occupa di tiroidectomia deve essere salvaguardata e implementata per favorire la sicurezza dell'intervento e l'appropriatezza dello stesso.

Occorre fornire linee guida e protocolli chiari a tutti gli specialisti che gestiscono bambini e adolescenti con noduli tiroidei, per una presa in carico multidisciplinare che miri alla migliore scelta chirurgica in base alle caratteristiche del nodulo e alla citologia dello stesso.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione possono essere condotti valutando la percentuale di lesioni tiroidee sottoposte a chirurgia totale o a lobectomia in età pediatrica, confrontando le due popolazioni rispetto alla comparsa di effetti collaterali della terapia chirurgica, rispetto alla qualità della vita, rispetto alla necessità di re-intervento con controlli periodici clinici e laboratoristico-strumentali periodici.

Priorità di ricerca

Necessità di studi prospettici randomizzati e controllati su casistiche più ampie.

4.4. TERAPIA RADIOMETABOLICA

Bambini e adolescenti con nodulo tiroideo a citologia indeterminata, confronto tra pazienti sottoposti a sola tiroidectomia e pazienti sottoposti a tiroidectomia e terapia radiometabolica.

QUESITO 4

È necessario intraprendere la terapia radiometabolica nei bambini e adolescenti sottoposti a tiroidectomia totale per carcinoma differenziato a basso rischio e/o senza evidenza di malattia persistente?

Outcomes

Critici:

- Recidiva
- Effetti avversi a breve e a lungo termine
- Eutiroidismo
- Qualità di vita

Popolazione	Bambini e adolescenti sottoposti a tiroidectomia totale per carcinoma differenziato a basso rischio e/o senza evidenza di malattia persistente
Intervento	Terapia chirurgica con terapia radiometabolica
Confronto	Terapia chirurgica senza terapia radiometabolica
Outcome critici	Recidiva, effetti avversi a breve e a lungo termine, eutiroidismo, qualità di vita

Strategia di ricerca

Range temporale della ricerca: fino al 27-05-25 non considerando una specifica data di inizio. Nella successiva fase di screening degli articoli, sono stati valutati quelli pubblicati negli ultimi 10 anni, in considerazione delle modifiche delle strategie diagnostiche e terapeutiche dell'ultimo decennio.

Disegno degli studi: indifferentemente RCT o studi osservazionali.

Caratteristiche degli studi: nessuna restrizione sul sample size. Da protocollo, studi con qualsiasi periodo di follow-up; studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

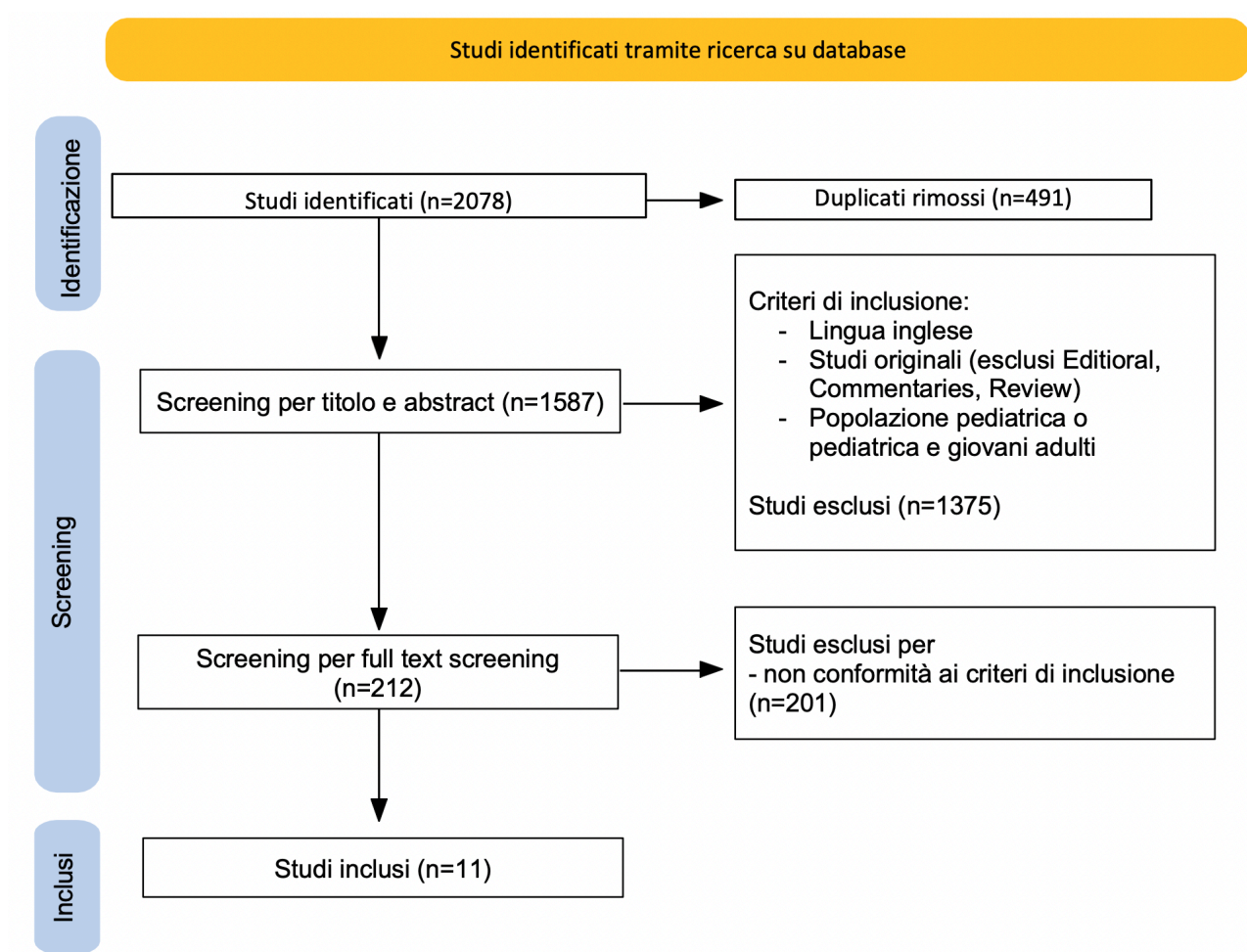
Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.

Stringa di ricerca (ricerca del 27-05-2025)

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
Q4. È necessario intraprendere la terapia radiometabolica nei bambini e adolescenti sottoposti a chirurgia tiroidea totale per carcinoma differenziato a basso rischio e/o senza evidenza di malattia post-chirurgica?	“pediatr* OR child* OR adolescent*) AND (thyroid cancer OR thyroid carcinoma OR papillary thyroid cancer OR papillary thyroid carcinoma) AND (radioiodine therapy OR radioactive iodine OR I-131 OR radioiodine ablation) AND (thyroid hormone replacement OR levothyroxine OR T4 therapy OR recurrence OR adverse effects OR side effects OR salivary gland	(pediatr*.ti,ab. OR child*.ti,ab. OR adolescent*.ti,ab.) AND ("thyroid cancer"/exp OR "thyroid carcinoma".ti,ab. OR "papillary thyroid cancer".ti,ab. OR "papillary thyroid carcinoma".ti,ab.) AND ("radioiodine therapy"/exp OR "radioactive iodine".ti,ab. OR I-131.ti,ab. OR "radioiodine ablation".ti,ab.) AND

	damage OR fertility OR metabolic control OR TSH OR free T4 OR quality of life"	("thyroid hormone replacement".ti,ab. OR levothyroxine.ti,ab. OR "T4 therapy".ti,ab. OR recurrence.ti,ab. OR "adverse effects".ti,ab. OR "side effects".ti,ab. OR "salivary gland damage".ti,ab. OR fertility.ti,ab. OR "metabolic control".ti,ab. OR TSH.ti,ab. OR "free T4".ti,ab. OR "quality of life".ti,ab.)
--	--	---

Flowchart della selezione articoli



Articoli inclusi

Articolo/anno	Studio (tipo e disegno)	Numero sit�	M/F	Et� media	Criteri di inclusione	Durata Follow-up	Tipo di chirurgia	Esito chirurgia (resezione macro vs no)	Categoria ATA	Tipo di stadiazione (prechir vs postchir)	Sospensione LT4 vs TSH ricombinante	Dose RAI	Numero sedute RAI	Timing di follow up clinico	Timing follow-up ormonale	Timing follow-up radiologico	Effetti avversi RAI	Outcome
Chiapponi C et al, J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2023	Studio retrospettivo osservazionale monocentrico	23	5/18	16	Tutti pz pediatrici con DTC	60.7 mesi	Tiroidectomia totale	3 reinterventi per recidive linfonodali	Non assegnata	Post-chirurgica	sospensione	72.9	Non riportato	Ogni 6 mesi per 5 anni	Ogni 6 mesi per 5 anni AbHTG, TG + profilo ormonale	Ogni 6 mesi per 5 anni con eco. I131 WBS solo se clinicamente indicati	Non riportati	19 pazienti erano "free-of disease" dal punto di vista biochimico e strutturale a 60.7 mesi dalla RAI. In 3 casi � stato necessario reintervento per recidiva linfonodale. Un paziente � deceduto per evento correlato al DTC
Klein Hesslink MS et al, J Clin Endocrinol Metab. 2016	Studio di coorte retrospettivo monocentrico	105	17/88	15.6	pz pediatrici DTC	162	Tiroidectomia totale in tutti. + 20 dissezioni e linfonodali centrale, 72 dissezioni e linfonodali centrale + laterale			Pre-chirurgica								85 remissione, 9 persistenza di malattia, 8 ricorrenza
Lazar L et al, J Clin	Studio di coorte retrospettivo monocentrico	54	12/42	13	pz pediatrici DTC	105,6	Tiroidectomia totale		29 basso, 6 intermedio, 16 alto			10-180	27 una seduta, 15 due	4-6 mesi	4-6 mesi	4-6 mesi		30 remissione, 13

Endocrinol Metab. 2016							tutti + 39 dissezion e linfonoda le centrale, 11 dissezion e linfonoda le centrale + unilateral + 4 dissezion e linfonoda le centrale bilaterale						sedute, 6 tre o maggiore					persistenza, 8 ricorrenza
Albano D et al, Pediatr Blood Cancer. 2017	Studio retrospettivo	105	28/77	15 (4-18)	Tutti i pazienti con DTC <18 anni con TT e RAI nel periodo 1980-2015	150, range 8–348	Tiroidectomia totale in tutti o subtotale	60 carcinoma papillare della tiroide (57%); 13 variante follicolare del papillare 28 (27%); carcinoma follicolare della tiroide; altri 4 (4%)	-	-	Sospensione 40 giorni prima + dieta povera di iodio per 20 giorni	Singolo trattamento: 1.1 to 11.1 GBq (media 5.55 GBq)	1-14	Ogni 6 mesi	Non riportato	Non riportato	127 complicazioni precoci 20 complicazioni tardive	Eventi avversi precoci: nausea/emesis, sialoadenite, tiroidite, secchezza delle fauci, soppressione del midollo osseo Eventi avversi tardive: sialoadenite, soppressione del midollo osseo, fibrosi polmonare, neoplasie secondarie, alterazioni

																		della fertilità
Persons EM et al, Cancers 2025	Studio di coorte retrospettivo multicentrico	5318	877/4441	<22 aa (2 gruppi)	DTC in <21 anni	Studio retrospettivo (SEER databas e che copre il 34,6% della popolazione statunitense (2000-2019 periodo)	Tiroidectomia totale	PTC: 4918; 92,5%)	Vedi Tab. 1	Non indicato	Non indicato	2973 pz: RAI	Non indicato	Non indicato	Non indicato	Non indicato	Non indicato	Verificare la mortalità da tumore tiroideo. Outcome secondari: ricorrenza, seconda recidiva primaria e tempo di sopravvivenza RAI vs non-RAI: più giovani (età <12 aa: 8,6 vs 5,5%) Tumori più grossi (dimensione media 27,7 vs 20,4 mm) Stadio più avanzato (T3/4 35,8% vs 15,3% N1 60,7% vs 28,8%) Metastasi a distanza (M1: 2,7 vs 0,9%) e avevano ricevuto tp sistemica (/0,6 vs 43,2%) Non ci sono differenze significative nella sopravvivenza

																		za a lungo termine tra i gruppi RAI e non RAI (p > 0,05), con i pazienti afroamericani che hanno un rischio maggiore di mortalità (HR = 3,81; p = 0,038).
Chen J et al, Gland Surg. 2019	Studio retrospettivo, monocentrico	90 PTC (carcinoma papillare della tiroide)	21m 69 f	14.61 ±2.84	(I) conferma istologica di PTC; (II) nessun tipo di variante aggressiva di PTC; (III) più di due focolai tumorali; (IV) età inferiore a 20 anni al momento della diagnosi; e (V) consenso informato.	Il tempo medio di follow-up è stato di 54,28 mesi, con un range compreso tra 6,10 e 141,27 mesi.	Lobectomia 11 (12,22%) Totale/su totale 79 (87,78%) Livello VI 79 (87,78%)		-	Post-chirurgica Stadio N, n (%) N1A 14 (15,56) N1B 74 (82,22) Stadio M, n (%) M0 (stadio I) 85 (94,44) M1 (stadio II) 5 (5,56)	Sospensione	Non specificato	Non specificato	62.36±32.67	Non specificato	Non specificato	Non specificato	L'invasione linfovascolare e l'estensione extratiroidea sono state associate a una riduzione della sopravvivenza libera da recidiva. Tuttavia, non è stata riscontrata alcuna differenza nelle curve di sopravvivenza libera da recidiva nei pazienti, indipendentemente dal trattamento ricevuto, lobectomia o tiroidectomia totale, RAI o meno.
Tuli G et al, Endocrine	Studio di coorte retrospettivo	43	14 categori	Trattati 14.9 ±	pz pediatrici	69.6 ± 5.04	Tiroidectomia		Totale 43: 13 alto	Post chirurgico	Sospensione	1.5 ± 0.2						Assenti differenze

2025	monocentrico		a a basso rischio: 7 M/7F	1.2, non trattati 15.1 ± 0.7	i DTC		totale 14		rischio, 16 rischio intermedio, 14 rischio basso			mCi/kg						tra gruppo trattato e non. Nel gruppo RAI 1 recidiva e 1 persistenza, 0 nel gruppo non trattato
Nasser T et al, Cureus. 2024	Studio di coorte retrospettivo monocentrico	17	3/14	16	pz pediatrici DTC	82.8	Totale pazienti 17: 11 tiroidectomia totale, 3 tiroidectomia subtotale e poi totale al II intervento, 6 rimozione noduli	Carcinoma follicolare minimamente invasivo 1; Carcinoma papillare classico 11; Carcinoma papillare variante follicolare 4; Neoplasia follicolare non invasiva della tiroide con caratteristiche nucleari simil-papillari (NIFTP) 1	Basso rischio 4, rischio intermedio 7, alto rischio 6	Non specificato	Non specificato	130 - 150 mCi.	17 pz 1 dose, 2 pz 2 dosi, 1 pz 3 dosi	3-6 mesi i primi 3 aa, poi annuale	3-6 mesi i primi 3 aa, poi annuale	3-6 mesi i primi 3 aa, poi annuale	2 pz sialadenite acuta, 1 secchezza fauci	tasso remissione completa: 82% (14) e tasso sopravvivenza 100%. 18% dei pazienti (3) malattia persistente o ricorrente. Complicanze transitorie.
Majeed AK et al, J Clin Endocrinol Metab. 2023	Studio di coorte retrospettivo monocentrico	176	60/116	15	pz pediatrici DTC	127,2	104 tiroidectomia totale, 54 tiroidectomia subtotale,		51 basso, 72 intermedio, 53 alto	Post-chirurgica	Sospensione	Mediana 100 mCi; intervallato 30-200 mCi	143 pz 1 dose, altri fino a 4 dosi	6-12 mesi i primi 5 aa, poi 1 volta anno	6-12 mesi i primi 5 aa, poi 1 volta anno	6-12 mesi i primi 5 aa, poi 1 volta anno	2 pz parotite, 1 pz ipoparatiroidismo permanente	r. eccellente 143 pz, r. indeterminata 15 pz, r. incompleta strutturale 11 pz, risposta

							14 emitiroid ectomia, 4 nodulecto mia											incompleta biochimica 7 pz. Sopravviven za 100%
Negre Busó M et al, J Pediatr Endocrinol Metab. 2020	Studio di coorte retrospettivo monocentrico	70	23/47	14	pz pediatrici DTC	91,3 ± 56,8 mesi	69, tiroidecto mia totale o subtotale	24 con complicanz e post- chirurgiche (ipocalcem ia, 14 danno del nervo laringeo ricorrente in 2 casi bilaterale con necessità di tracheotom ia)	-/	Post chirurgica	sospension e	30 con protocoll o a dose frazionat a 415 ± 282 mCi, 38 con il protocoll o a dose singola	52 pz 1 seduta, 23 pz 2 sedute, 5 pz più di 2	6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 e 120 mesi dopo la diagnosi	6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 e 120 mesi dopo la diagnosi	6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 e 120 mesi dopo la diagnosi. Scintigrafia a 6 e 12 mesi, poi ogni 1-2 anni	2 pz sialoadeni te transitoria, 1 pz soppressio ne del midollo, 2 pz nausea lieve	72 pz senza malattia, 3 recidiva, 5 malattia persistente
Nimmagadda A et al, Nucl Med Commun. 2025	Studio retrospettivo	88 pz	64 F/ 24 M	Età media of 15 ± 2.68 anni (range: 6–18 anni)	(1) I pazienti inclusi nello studio erano quelli con diagnosi di DTC a un'età inferiore o uguale a 18 anni, sottopost	Il follow- up variava da 60 a 153 mesi, con una media di 112,5 ± 26,5 mesi.	Il trattament o standard iniziale per i pazienti con DTC prevedev a la chirurgia seguita dalla RAIT. Un totale di 76	-	Gruppo a basso rischio: 20 Gruppo a rischio intermedio: 54 Gruppo ad alto rischio: 14	Carcinoma papillare della tiroide 71; Carcinoma follicolare della tiroide 4; Variante follicolare del carcinoma papillare della tiroide 9, Altri 4	I pazienti sono stati seguiti dopo 6 mesi, garantendo una sospension e della levotiroxin a di 1 mese prima del test.	Le dosi di iodio radioatti vo sono state determin ate empirica mente: 84-100 mCi per i pazienti senza metastas i, 120-	Dopo 6 mesi, i pazienti sono stati seguiti a 1 anno per 5 anni e successi vamente ogni 2 anni, a condizio ne che avessero una risposta			La stratificazio ne dinamica del rischio è uno strumento prezioso per prevedere la malattia persistente e ricorrente nel DTC pediatrico, affinando le categorie di rischio oltre		

					i a intervent o chirurgic o seguito da RAIT. (2) Sono stati esclusi i pazienti con meno di 5 anni di follow-up.		pazienti su 88 (86,3%) è stato sottopost o a dissezion e linfonoda le insieme alla tiroidecto mia totale.					150 mCi per quelli con metastas i linfonod ali e 150-200 mCi per i pazienti con metastas i a distanza.		eccellent e. Il resto dei pazienti è stato seguito ogni 6 mesi fino a 1 anno, con indagini simili con o senza D-WBS.				la stratificazio ne ATA. Fornisce a un approccio più personalizza to, migliorando potenzialme nte gli esiti grazie all'identifica zione di individui ad alto rischio per un trattamento e un follow-up personalizza ti.
--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	---	--	---	--	--	--	--

Tabella GRADE evidence profile

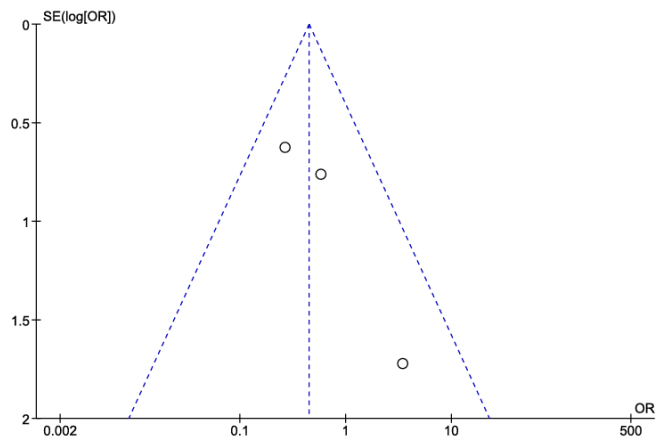
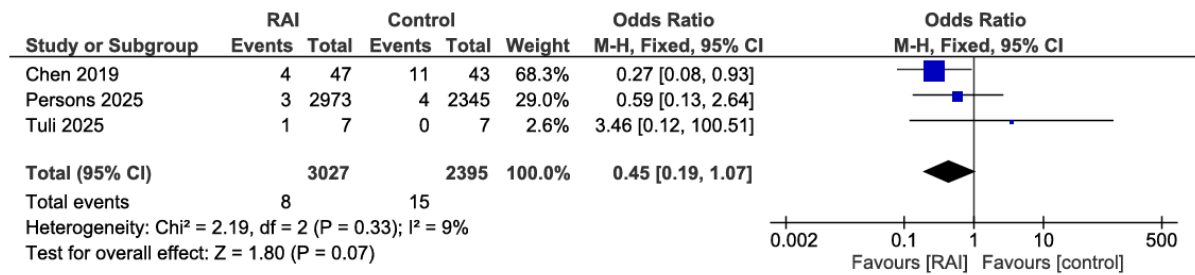
Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Recidiva									
6	Osservazionali retrospettivi e prospettici	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	A seguito di terapia radiometabolica nei bambini e adolescenti sottoposti a chirurgia tiroidea totale per carcinoma differenziato si è verificata una recidiva in media nel 9.7% dei casi (min 4.3%, max 14.8%)	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO
Recidiva nel confronto RAI si vs. RAI no									
3	Osservazionali retrospettivi e prospettici	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	La terapia radiometabolica non si associa ad una riduzione del rischio di recidiva dopo intervento di tiroidectomia totale (OR 0.45, IC95% 0.19-1.47).	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO
Effetti avversi									
3	Osservazionali retrospettivi	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	A seguito di terapia radiometabolica nei bambini e adolescenti sottoposti a chirurgia tiroidea totale per carcinoma differenziato si sono verificati effetti avversi legati alla terapia in media nel 8.8% dei casi (min 1.7%, max 17.6%)	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO

Per gli outcomes qualità di vita ed eutiroidismo non sono state reperite informazioni specifiche negli studi considerati.

Tabella valutazione secondo la Newcastle Ottawa Scale (NOS)

	Selezione				Comparabilità	Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio		Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Chiapponi 2023	⊕	⊖	⊕	⊖	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊖	4
Hesselink 2016	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊕	⊕	⊕	⊕	8
Lazar 2016	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊕	⊕	⊕	⊕	8
Albano 2017	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Persons 2025	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊖	6
Chen 2019	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊕	8
Tuli 2025	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊖	6
Nasser 2024	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊖	6
Majeed 2023	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Negre 2020	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊖	6
Nimmagadda 2025	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊕	7

Effetto della terapia radiometabolica sul rischio di recidiva.



Valutazione

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Le linee guida della European Thyroid Association (ETA) del 2022 per l'età pediatrica consigliano l'impiego della terapia radiometabolica in tutti i pazienti pediatrici affetti da carcinoma differenziato della tiroide [Lebbink CA et al, Eur Thyroid J 2022]. Le linee guida della American Thyroid Association del 2015 e della British Thyroid Association del 2022 sottolineano che in presenza di alcuni criteri prestabiliti, la terapia radiometabolica dopo l'intervento chirurgico non è necessaria [Francis GL et al, Thyroid Cancer Thyroid. 2015; Howard SR et al, Endocr Relat Cancer. 2022], In assenza di evidenze significative in relazione agli effetti avversi a breve e lungo termine della terapia radiometabolica, è importante che tale indicazione abbia dei criteri ben stabiliti nell'età pediatrica.	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	Recidiva A seguito di terapia radiometabolica nei bambini e adolescenti sottoposti a chirurgia tiroidea totale per carcinoma differenziato si è verificata una recidiva in media nel 9.7% dei casi (min 4.3%, max 14.8%). La terapia radiometabolica non si associa ad una riduzione del rischio di recidiva dopo intervento di tiroidectomia totale (OR 0.45, IC 95%, 0.19-1.47). Per gli outcomes qualità di vita ed eutiroidismo non sono state reperite informazioni specifiche negli studi considerati.	
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	<i>Effetti avversi a breve e lungo termine</i>	

	A seguito di terapia radiometabolica nei bambini e adolescenti sottoposti a chirurgia tiroidea totale per carcinoma differenziato si sono verificati effetti avversi legati alla terapia in media nel 8.8% dei casi (min 1.7%, max 17.6%).	
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Bassa per gli outcomes critici considerati	Il numero esiguo dei dati in letteratura e la natura degli studi (nessun trial randomizzato e controllato), dovuti alla rarità della patologia tumorale tiroidea in età evolutiva, potrebbero condizionare negativamente il basso grado dell'evidenza.
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. È giustificato l'utilizzo della terapia radiometabolica nei soggetti con alto rischio di recidiva o malattia persistente dopo l'intervento chirurgico.	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Riduzione del rischio di recidiva nei soggetti ad alto rischio che sono giudicati guariti dopo l'intervento chirurgico. Riduzione della probabilità di progressione della malattia o remissione o stabilità della malattia persistente nei soggetti giudicati non guariti dopo la terapia chirurgica.	

Riassunto delle valutazioni

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☒	Grandi ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☒	Trascurabili ☐		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☒	A favore ☐	Variabile ☐	Non so ☐

RACCOMANDAZIONE 4

In bambini e adolescenti sottoposti a tiroidectomia totale per carcinoma differenziato a basso rischio e/o senza evidenza di malattia persistente non vi è vantaggio, in termini di recidiva, nell'eseguire terapia radiometabolica, rispetto alla sola chirurgia.

Nei casi a medio ed alto rischio di recidiva e/o con evidenza di malattia post-chirurgia si suggerisce di discutere l'indicazione alla terapia radiometabolica con il team multidisciplinare di riferimento.

Grado di raccomandazione

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Motivazione della raccomandazione

Diversi studi osservazionali retrospettivi hanno evidenziato il vantaggio di eseguire la terapia radiometabolica nei bambini e adolescenti sottoposti a chirurgia tiroidea totale per carcinoma differenziato ad alto rischio di recidiva o considerati non-guariti dopo chirurgia.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

Nei bambini e adolescenti sottoposti a chirurgia tiroidea totale per carcinoma differenziato a basso rischio di recidiva e considerati guariti dopo chirurgia, non vi è vantaggio in termini di recidiva ad eseguire la terapia radiometabolica

Considerazioni sull'implementazione

Per poter fornire le indicazioni precise in merito all'utilizzo della terapia radiometabolica diventa fondamentale una corretta valutazione post-chirurgica analizzando i dati clinici, istologici e radiologici.

I bambini e adolescenti sottoposti a chirurgia tiroidea totale per carcinoma differenziato ad alto rischio di recidiva o considerati non-guariti dopo chirurgia traggono vantaggio ad eseguire la terapia radiometabolica in termini di recidiva.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione possono essere condotti valutando il tasso di recidiva nelle popolazioni sottoposte a terapia radiometabolica dopo l'intervento chirurgico e nelle popolazioni sottoposte unicamente ad intervento chirurgico.

Priorità di ricerca

Necessità di studi prospettici randomizzati e controllati su casistiche più ampie.

4.5. FOLLOW-UP

Bambini e adolescenti con presenza di nodulo tiroideo, indicazioni sull'intensità del follow-up

QUESITO 5

Quale intensità di follow-up è indicato in bambini e adolescenti con presenza di noduli tiroidei a basso rischio ecografico?

Outcomes

Critici: Diagnosi tempestiva del tumore
Mortalità
Morbilità

Popolazione	Bambini e adolescenti con presenza di noduli tiroidei a basso rischio ecografico
Intervento	Follow-up intensificato
Confronto	Sorveglianza generale standard
Outcome critici	Diagnosi tempestiva del tumore, mortalità, morbidità

Strategia di ricerca

Range temporale della ricerca: fino al 27-05-25 non considerando una specifica data di inizio. Nella successiva fase di screening degli articoli, sono stati valutati quelli pubblicati negli ultimi 10 anni, in considerazione delle modifiche delle strategie diagnostiche e terapeutiche dell'ultimo decennio.

Disegno degli studi: indifferentemente RCT o studi osservazionali).

Caratteristiche degli studi: nessuna restrizione sul sample size. Da protocollo, nel caso di un numero di articoli maggiore di 10 per ogni tipo di intervento è stato stabilito di escludere gli studi con sample size inferiore a 100; studi con qualsiasi periodo di follow-up; studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

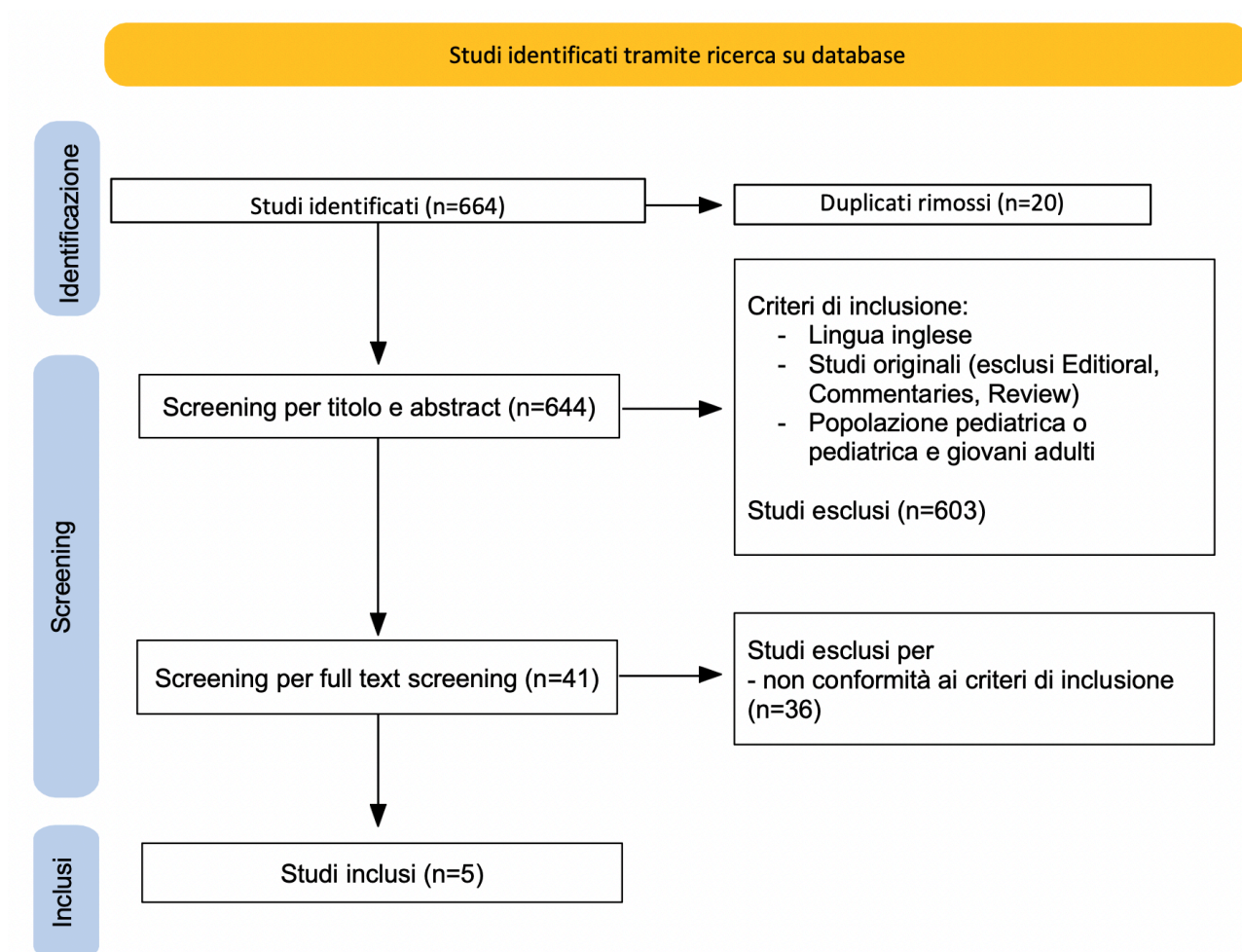
Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.

Stringa di ricerca (ricerca del 27-05-2025)

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
Q.5 Quale intensità di follow-up è indicato in bambini e adolescenti con presenza di noduli tiroidei a basso rischio ecografico?	"pediatr* OR child* OR adolescent*) AND (thyroid nodule OR thyroid cancer OR thyroid carcinoma OR papillary thyroid cancer OR papillary thyroid carcinoma) AND (high risk OR risk factors OR radiation exposure OR suspicious ultrasound OR family history OR rapid growth OR genetic predisposition)	(pediatr*.ti,ab. OR child*.ti,ab. OR adolescent*.ti,ab.) AND ("thyroid nodule"/exp OR "thyroid cancer"/exp OR "thyroid carcinoma".ti,ab. OR "papillary thyroid cancer".ti,ab. OR "papillary thyroid carcinoma".ti,ab.) AND ("high risk".ti,ab. OR "risk factors".ti,ab. OR "radiation exposure".ti,ab. OR "suspicious

	AND (intensive follow-up OR close monitoring OR active surveillance OR early diagnosis OR ultrasound surveillance) AND (thyroid cancer OR thyroid carcinoma) AND (early detection OR mortality OR cancer-related death OR morbidity OR tumor progression"	ultrasound".ti,ab. OR "family history".ti,ab. OR "rapid growth".ti,ab. OR "genetic predisposition".ti,ab.) AND ("intensive follow-up".ti,ab. OR "close monitoring".ti,ab. OR "active surveillance".ti,ab. OR "early diagnosis".ti,ab. OR "ultrasound surveillance".ti,ab.) AND ("thyroid cancer".ti,ab. OR "thyroid carcinoma".ti,ab.) AND ("early detection".ti,ab. OR mortality.ti,ab. OR "cancer-related death".ti,ab. OR morbidity.ti,ab. OR "tumor progression".ti,ab.)
--	---	--

Flowchart della selezione articoli



Lavori inclusi

Articolo/anno	Studio (tipo e disegno)	Numerosità	M/F	Età media (anni)	Criteri di inclusione	Durata Follow-up (mesi)	Fattori di rischio	Monitoraggio ormonale	Monitoraggi o clinico	Monitoraggio ecografico	Monitoraggio citologico	Analisi Genetica	Outcome
Hess J et al, Support Care Cancer 2020	Studio retrospettivo osservazionale monocentrico	225	128/97	8,1	Età pediatrica, anamnesi di radioterapia nella regione del collo, testa, torace o TBI	ND	Radioterapia	no	si	si	no	no	16 DTC a distanza media di 9.7 anni. Sensibilità dell'ecografia 100% vs 12.5 % del monitoraggio clinico
Suh J et al, Eur J Pediatr 2020	Studio retrospettivo osservazionale monocentrico	275	19/126	14,5	Nodulo tiroidei in età pediatrica	ND	no	si	si	si	si	no	101 casi di DTC. Fattori associati a malignità: noduli ipocogeni, presenza di microcalcificazioni, coinvolgimento linfonodale e margini irregolari
Oudin C et al, Haematologica 2016	Studio retrospettivo	502	284/218	7.4	Per i casi: pz trattati con irradiazione del sistema nervoso centrale (CNS) e/o trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) e sottoposti ad almeno una valutazione ecografica per tumore tiroideo Per i controlli: pz trattati con irradiazione del sistema nervoso centrale (CNS) e/o trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) che non avevano ricevuto alcuna valutazione ecografica per tumore tiroideo	148.8	Irradiazione del sistema nervoso centrale (craniale o cranio-spinale), dose (18 versus 24 Grays). Trapianto di Cellule staminali (Total body irradiation, agenti alchilanti)	SI	SI	SI	SI	NO	Noduli: 162/502 (32.3%). 56/162 sottoposti a FNAB: 26 CPT. 26/502 (5.2%). 2/26 non irradiati (possibile ruolo degli agenti alchilanti). Età media alla diagnosi di CPT: 20 aa. Le F presentavano un rischio + alto dei M (HR 4.74: P0.002). Il tipo di Leucemia, età e tipo di trapianto, tipo e dose di RT non hanno mostrato alcun impatto sul cancro alla tiroide. Nessun paziente deceduto per carcinoma tiroideo.
Baran JA et al, Horm Res Paediatr 2024	Studio retrospettivo osservazionale monocentrico	150 Pazienti divisi in 3 gruppi sulla base del	NA	Paz diagnosi ≤ 3 anni dalla RT: 15.7 anni	Cancer survivors < 21 anni trattati con RT per tumore non tiroideo, sindrome da insufficienza midollare trattata con total	ND	Tutti pazienti sono cancer survivors trattati con RT, total body irradiation (TBI) e/o 131-I-metaiodobenzilguanidine	NA	NA	Si	Si (55/150)	Si (12)	55 paz fatto FNAB: 31 lesione benigna 24 lesione maligna (classificazione Bethesda: 3/24 TBSRTC

		timing di riscontro del nodulo a distanza dalla radioterapia (RT) fatta: 1) ≤ 3 anni (41/150) 2) > 3 e ≤ 10 anni (84/150) 3) > 10 anni (25/150)		(range 6.0-21.0) Paz diagnosi > 3 e ≤ 10 anni dalla RT: 17.3 anni (range 10.2-27.4) Paz diagnosi > 10 anni dalla RT: 22.1 anni (range 14.8-29.7)	body irradiation (TBI) pre trapianto o survivors di neuroblastoma ad alto rischio trattati precedentemente con 131-I-metaiodobenzilguanidine		.						II, 2/24 TBSRTC III, 1/24 TBSRTC IV, 2/24 TBSRTC V, 16/24 TBSRTC VI). 44 pazienti tiroidectomia, di cui 28 diagnosi carcinoma tiroideo differenziato (27/28 tiroidectomia totale, 1/28 lobectomia/istmectomia. 26/28 carcinoma papillare tiroideo, 2/28 carcinoma follicolare.
Plamper M, et al. Eur J Pediatr. 2018	Retrospettivo osservazionale monocentrico	16	9/7	5,7	Mutazione PTEN	ND	si	si	si	si	si	si	2 pz con TA, 8 pz con tiroidectomia di cui 3 struma nodulare, 3 adenoma follicolare, 1 microCa papillifero e 1 Ca follicolare 2/16 carcinomi

Tabella GRADE evidence profile

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
Ne di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Diagnosi del tumore									
5	Osservazionali retrospettivi e prospettici	non serio	non serio	non serio	non serio	nessuna	Uno studio ha evidenziato come il 7.1% dei bambini sopravvissuti a neoplasia infantile ad alto rischio o a trapianto di midollo osseo ha sviluppato una successiva neoplasia tiroidea mediamente a 9.7 anni dalla radioterapia. La sensibilità dell'ecografia nell'identificare la neoplasia era superiore al solo monitoraggio clinico (100% vs. 12.5%). In un secondo studio una successiva neoplasia tiroidea si è verificata in 101 casi su 275 pazienti (36.7%). I fattori associati a malignità erano i noduli ipoecogeni, la presenza di microcalcificazioni, il coinvolgimento linfonodale ed i margini irregolari. Uno studio ha dimostrato come in bambini trattati con irradiazione del sistema nervoso centrale e/o trapianto di cellule staminali emopoietiche che venivano sottoposti ad almeno una valutazione ecografica per tumore tiroideo, confrontati con i bambini che non avevano ricevuto alcuna valutazione ecografica, si erano potuti riscontrare noduli tiroidei nel 32.3% (162/502). Di questi il 34.6% (56/162) era stato sottoposto a FNAB e nel 46.4% (26/56) dei casi è stato possibile diagnosticare una neoplasia. Uno studio ha concluso che lo screening ecografico ha permesso di riscontrare la presenza di noduli tiroidei nel 49% (150/306) dei bambini sopravvissuti a neoplasia che avevano ricevuto radioterapia. Di questi il 29.3% (44/150) è stato sottoposto ad intervento chirurgico e il 63.6% (28/44) ha avuto diagnosi di neoplasia tiroidea. Un ulteriore studio condotto su 16 pazienti affetti da sindrome PTEN correlata ha evidenziato la presenza di anomalie tiroidee nel 75% (12/16) dei pazienti. In 7 pazienti su 12 erano già presenti al primo screening ecografico, mentre in 5 casi si sono manifestate durante il follow-up. Otto pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia. L'esame istopatologico ha evidenziato un microcarcinoma papillare in un bambino di sei anni e un carcinoma follicolare in una bambina di tredici anni. Due pazienti presentavano una malattia tiroidea autoimmune.	 BASSO	CRITICO

Non sono stati reperite informazioni su due outcomes (mortalità e morbidità) ritenuti critici.

Tabella valutazione secondo la Newcastle Ottawa Scale (NOS)

	Selezione				Comparabilità	Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio		Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Hess 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕ ⊕	⊕	⊕	⊕	9
Suh 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕ ⊕	⊕	⊕	⊕	9
Oudin 2016	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕ ⊕	⊕	⊕	⊕	9
Baran 2024	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖ ⊖	⊕	⊕	⊕	6
Plamper 2018	⊕	⊖	⊕	⊖	⊖ ⊖	⊕	⊖	⊖	3

Valutazione

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	La patologia nodulare della ghiandola tiroidea in età pediatrica è una condizione rara ma è associata ad un elevato rischio di malignità (di circa 15-25%) rispetto all'età adulta (5-10%) [Francis GL et al, <i>Thyroid Cancer Thyroid</i>. 2015]. In alcune popolazioni pediatriche ad alto rischio (esposti a radiazioni ionizzanti nella regione della testa/collo, fattori genetici predisponenti e familiarità, tireopatie congenite e/o acquisite note) [Ben-Skowronek I et al <i>J Clin Med</i>. 2021; Kitahara CM et al. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2021] questo rischio è incrementato e pertanto possono necessitare di una strategia di sorveglianza specifica [Lebbink CA <i>Eur Thyroid J</i> 2022]. Su popolazione pediatriche con noduli tiroidei e senza fattori di rischio predisponenti, non vi è evidenza scientifica di specifiche strategie di monitoraggio.	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	<i>Diagnosi tempestiva del tumore</i> Uno studio ha evidenziato come il 7.1% dei bambini sopravvissuti a neoplasia infantile ad alto rischio o a trapianto di midollo osseo ha sviluppato una successiva neoplasia tiroidea mediamente 9.7 anni dopo la radioterapia. La sensibilità dell'ecografia nell'identificare la neoplasia era superiore al solo monitoraggio clinico (100% vs 12.5%). In un secondo studio una successiva neoplasia tiroidea si è verificata in 101 casi su 275 pazienti (36.7%). I fattori associati a malignità erano i noduli ipoecogeni, la presenza di microcalcificazioni, il coinvolgimento linfonodale ed i margini irregolari.	

	Uno studio ha dimostrato come in bambini trattati con irradiazione del sistema nervoso centrale e/o trapianto di cellule staminali emopoietiche che venivano sottoposti ad almeno una valutazione ecografica per tumore tiroideo, confrontati con bambini che non avevano ricevuto alcuna valutazione ecografica, si erano potuti riscontrare noduli tiroidei nel 32.3% (162/502). Di questi il 34.6% (56/162) era stato sottoposto a FNAB e nel 46.4% (26/56) dei casi è stato possibile diagnosticare una neoplasia. Uno studio ha concluso che lo screening ecografico ha permesso di riscontrare la presenza dei noduli tiroidei nel 49% (150/306) dei bambini sopravvissuti a neoplasia che avevano ricevuto radioterapia. Di questi il 29.3% (44/150) è stato sottoposto ad intervento chirurgico e il 63.6% (28/44) ha avuto diagnosi di neoplasia tiroidea. Uno studio su 16 pazienti con sindrome PTEN correlata ha riscontrato anomalie tiroidee nel 75% dei casi (12/16): in 7 pazienti al primo screening ecografico e in 5 durante il follow-up. Otto pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia; l'esame istopatologico ha rilevato un microcarcinoma papillare e un carcinoma follicolare. Due pazienti presentavano inoltre una malattia tiroidea autoimmune. Non sono stati reperite informazioni su due outcomes (mortalità e morbidità) ritenuti critici.	
Effetti sfavorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Non ipotizzabili effetti sfavorevoli.	
Grado di evidenza		
<i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Bassa per gli outcomes critici considerati	Il numero esiguo dei dati in letteratura e la natura degli studi (nessun trial

		randomizzato e controllato), dovuti alla rarità della patologia tumorale tiroidea in età evolutiva, potrebbero condizionare negativamente il basso grado dell'evidenza.
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. È giustificato l'utilizzo di strategie di sorveglianza intensificate nei soggetti con alto rischio di sviluppo di patologia nodulare tiroidea.	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Tempestiva e/o precoce diagnosi di patologia nodulare tiroidea nei soggetti ad alto rischio	

Riassunto delle valutazioni

	GIUDIZIO						
Problema	No ☐	Probab. No ☐	Probab. Si ☐	Si ☒		Variabile ☐	Non so ☐
Effetti favorevoli	Trascurabili ☐	Piccoli ☐	Moderati ☐	Grandi ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Effetti sfavorevoli	Grandi ☐	Moderati ☐	Piccoli ☐	Trascurabili ☒		Variabili ☐	Non so ☐
Grado di evidenza	Molto bassa ☐	Bassa ☒	Moderata ☐	Alta ☐			Nessuno studio ☐
Valore	Molto rilevante ☐	Probab. rilevante ☐	Probab. non rilevante ☐	Non rilevante ☒			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore ☐	Probab. a sfavore ☐	Neutrale ☐	Probab. a favore ☐	A favore ☒	Variabile ☐	Non so ☐

RACCOMANDAZIONE 5

Non vi sono evidenze sufficienti per definire con precisione il timing del follow-up nei bambini e adolescenti con noduli tiroidei a basso rischio ecografico. Tuttavia, si suggerisce un monitoraggio ogni 12–18 mesi nei casi a basso rischio clinico, mentre nei soggetti con fattori di rischio (es. predisposizione genetica nota, trattamenti oncologici, tireopatia congenita e/o acquisita nota) si raccomandano controlli più ravvicinati, preferibilmente ogni 6–9 mesi e comunque non oltre i 12 mesi.

Grado della raccomandazione

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

Motivazione della raccomandazione

Diversi studi osservazionali retrospettivi hanno evidenziato il vantaggio di utilizzare strategie di sorveglianza più intensificate nei soggetti con fattori di rischio che hanno condotto ad una diagnosi precoce di patologia nodulare e neoplasia della tiroide.

Considerazioni su sottogruppi di pazienti

I bambini e adolescenti considerati ad alto rischio sono quelli con predisposizione genetica nota o sottoposti a trattamenti oncologici, specialmente radioterapia per pregressa neoplasia, o con tireopatia congenita e/o acquisita nota.

Considerazioni sull'implementazione

Per poter fornire le indicazioni precise in merito alle strategie di sorveglianza intensificate nelle popolazioni ad alto rischio per lo sviluppo di patologia nodulare tiroidea e neoplasia tiroidea occorre valutare e identificare correttamente questo sottogruppo di popolazione pediatrica che trae vantaggio da queste strategie in termini di diagnosi tempestiva.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione possono essere condotti valutando l'incidenza della patologia nodulare tiroidea e delle neoplasie nelle popolazioni ad alto rischio sottoposte a strategie di sorveglianza intensificate e nelle popolazioni sottoposte a strategia di sorveglianza standard.

Priorità di ricerca

Necessità di studi prospettici randomizzati e controllati su casistiche più ampie.

5. Revisione esterna

Al termine dell'intero processo di ricerca e analisi della letteratura e di formulazione e condivisione del panel delle raccomandazioni, il testo integrale, corredato delle relative appendici, è stato sottoposto alla revisione da parte di due esperti esterni indipendenti, con competenze cliniche e metodologiche. I revisori hanno espresso osservazioni e commenti sui contenuti del documento, con particolare riferimento alla coerenza tra evidenze e raccomandazioni, alla formulazione e all'applicabilità di queste ultime. Il feedback dei revisori è stato condiviso con il panel e non ha condotto a modifiche di rilievo del documento.

6. Applicabilità

Le strategie preventive e terapeutiche oggetto delle raccomandazioni sono conformi con le leggi italiane vigenti, le norme e i regolamenti delle agenzie regolatorie e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza e sono indirizzate a ridurre la variabilità clinica e a migliorare l'utilizzo delle risorse.

6.1 Indicatori di monitoraggio

Raccomandazione 1 - FNAB nei noduli tiroidei
• FNAB eseguito quando indicato: % di noduli con criteri per FNAB effettivamente sottoposti a FNAB, sul totale dei noduli con criteri per FNAB. • Conferma istologica dopo FNAB sospetto: % diagnosi di carcinoma confermate istologicamente su noduli sottoposti a FNAB sospetto, sul totale dei noduli sottoposti a FNAB sospetto. • Appropriatezza follow-up: % di noduli <1 cm a basso rischio seguiti con follow-up (e non sottoposti a FNAB), sul totale dei noduli <1 cm a basso rischio • Riduzione di FNAB non necessari: % di FNAB eseguiti su noduli <1 cm a basso rischio, sul totale dei FNAB eseguiti.
Raccomandazione 2 - FNAB indeterminato e test molecolare
• Esecuzione del test molecolare quando disponibile: % di FNAB indeterminati sottoposti ad analisi molecolare, sul totale dei FNAB indeterminati eseguiti nei centri che dispongono del test. • Riclassificazione diagnostica: % di noduli indeterminati riclassificati (alto/basso rischio) grazie al test molecolare, sul totale dei noduli indeterminati analizzati con test molecolare. • Ripetizione FNAB se molecolare non accessibile: % di pazienti con citologia indeterminata nei quali è stata eseguita una nuova FNAB, sul totale dei pazienti con citologia indeterminata e test molecolare non disponibile. • Concordanza con istologia: % di casi classificati a “alto rischio” dal test molecolare confermati maligni all'esame istologico, sul totale dei casi classificati a “alto rischio” dal test molecolare. • Riduzione chirurgia diagnostica non necessaria: % di interventi chirurgici evitati (in cui l'istologia sarebbe risultata benigna) grazie al test molecolare, sul totale dei pazienti con citologia indeterminata.
Raccomandazione 3 - Chirurgia (tiroidectomia vs lobo-istmectomia)
• Complicanze chirurgiche: % di ipoparatiroidismi permanenti e di paralisi del nervo laringeo ricorrente, sul totale dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico tiroideo. • Appropriatezza dell'indicazione chirurgica: % di tiroidectomie totali eseguite solo nei casi con bilateralità, sospetto linfonodale o estensione extratiroidea, sul totale delle tiroidectomie totali eseguite. • Appropriatezza della lobo-istmectomia: % di pazienti con nodulo unico e senza criteri maggiori trattati con chirurgia limitata, sul totale dei pazienti con nodulo unico e senza criteri maggiori. • Adeguatezza terapeutica: % di pazienti trattati con tiroidectomia totale che presentavano effettivamente criteri maggiori (bilateralità, linfonodi, estensione extratiroidea), sul totale dei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale.

Raccomandazione 4 - Terapia radiometabolica
• Discussione multidisciplinare: % di pazienti valutati in team specialistico per la decisione sulla terapia radiometabolica, sul totale dei pazienti candidabili a tale trattamento. • Riduzione di trattamenti non necessari: % di pazienti a basso rischio che hanno evitato la terapia radiometabolica, sul totale dei pazienti classificati a basso rischio. • Appropriatezza dell'indicazione: % i pazienti a basso rischio senza evidenza di malattia persistente non trattati con radioiodio, sul totale dei pazienti a basso rischio senza malattia persistente. • Adeguatezza terapeutica nei casi ad alto rischio: % di pazienti con criteri di alto rischio che hanno ricevuto effettivamente la terapia radiometabolica, sul totale dei pazienti con criteri di alto rischio.
Raccomandazione 5 - Follow-up noduli a basso rischio
• Stabilità dei noduli a basso rischio: % di pazienti che mantengono noduli stabili (senza crescita significativa >20% in due diametri), sul totale dei pazienti con noduli a basso rischio monitorati nel tempo. • Follow-up programmato: % di pazienti con noduli a basso rischio con un piano di follow-up documentato in cartella clinica, sul totale dei pazienti con noduli a basso rischio. • Aderenza al follow-up: % di pazienti che hanno rispettato le tempistiche di controllo (entro 12-18 mesi o ≤ 12 mesi nei casi a rischio), sul totale dei pazienti con indicazione al follow-up. • Gestione dei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi: % di pazienti con predisposizione genetica, pregressi trattamenti oncologici o tireopatie seguiti con controlli ogni 6-9 mesi (e comunque ≤ 12 mesi), sul totale dei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi.

6.2 Ostacoli all'applicazione

- Variabilità nei contesti organizzativi (es. differenze regionali, disponibilità di risorse, carico di lavoro).
- Possibile resistenza al cambiamento da parte degli operatori in assenza di formazione specifica.
- Possibile necessità di personalizzazione a seconda dell'età evolutiva dei pazienti pediatrici
- Limitata disponibilità di sistemi strutturati per il monitoraggio degli esiti e dell'aderenza alle raccomandazioni.

6.3 Suggerimenti e strumenti per l'implementazione

- Integrazione delle raccomandazioni nei protocolli locali, nei PDTA e nelle cartelle cliniche informatizzate.
- Realizzazione di eventi formativi e workshop multidisciplinari per medici ospedalieri e territoriali.
- Attivazione di audit clinici periodici e feedback di performance ai team di endocrinologi pediatri.

Le priorità di ricerca per ogni singolo tema riguardante le raccomandazioni sono riportate all'interno dei singoli capitoli.

7. Aggiornamento delle RBPCA

È previsto un aggiornamento del documento entro tre anni dalla sua pubblicazione sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità. Qualora, nel corso di tale periodo, emergano nuove evidenze che modifichino la forza e/o la direzione anche di una sola raccomandazione, sarà necessario procedere all'aggiornamento della stessa attraverso riconvocazione del gruppo di lavoro dedicato all'elaborazione delle RBPCA.

8. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni

Nessun finanziamento è stato impiegato per la stesura di questa RBPCA.

Tutti componenti del gruppo di sviluppo delle presenti RBPCA hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse (vedi Allegati), che il CTS non ha ritenuto, in alcun caso, potenzialmente o palesemente rilevanti. Pertanto, tali conflitti non hanno influenzato il processo di sviluppo delle RBPCA, la procedura di raccolta del consenso e la formulazione delle raccomandazioni.

9. Allegati

1. Dichiarazione di conformità delle raccomandazioni con le leggi italiane vigenti, le norme e i regolamenti delle agenzie regolatorie e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza;
2. Moduli, debitamente compilati, firmati e aggiornati, per la dichiarazione dei conflitti di interesse di tutti i componenti del gruppo di sviluppo delle RBPCA.

Referenze

- Ahmad H, Al-Hadidi A, Bobbey A, Shah S, Stanek J, Nicol K, Hoffman RP, Aldrink JH. Pediatric adaptations are needed to improve the diagnostic accuracy of thyroid ultrasound using TI-RADS. *J Pediatr Surg*. 2021 Jun;56(6):1120-1125. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.02.034. PMID: 33745740.
- Albano D, Bertagna F, Panarotto MB, Giubbini R. Early and late adverse effects of radioiodine for pediatric differentiated thyroid cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Nov;64(11). doi: 10.1002/pbc.26595. PMID: 28436606.
- Almosallam OI, Aseeri A, Alhumaid A, AlZahrani AS, Alsobhi S, AlShanafey S. Thyroid surgery in 103 children in a single institution from 2000-2014. *Ann Saudi Med*. 2020 Jul-Aug;40(4):316-320. doi: 10.5144/0256-4947.2020.316. PMID: 32757990; PMCID: PMC7410218.
- Amer Heider, Stacy Arnold, Madelyn Lew, Judy Pang, Raja Rabah, Steven Bruch, Inas Thomas, Ram Menon, Richard Cantley, Robertson Davenport, Xin Jing. Malignant risk of indeterminate pediatric thyroid nodules—An institutional experience. *Diagn Cytopathol* 2019 Oct;47(10):993-998. [https://doi: 10.1002/dc.24266](https://doi.org/10.1002/dc.24266).
- Baran JA, Halada S, Bauer AJ, Li Y, Isaza A, Patel T, Sisko L, Ginsberg JP, Kazahaya K, Adzick NS, Mostoufi-Moab S. Thyroid Ultrasound Screening in Childhood Cancer Survivors following Radiotherapy. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(3):243-253. doi: 10.1159/000531241. PMID: 37722360; PMCID: PMC11151990.
- Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019 Oct;26(5):266-274. doi: 10.1097/MED.0000000000000495. PMID: 31361657.
- Bongers PJ, Greenberg CA, Hsiao R, Vermeer M, Vriens MR, Lutke Holzik MF, Goldstein DP, Devon K, Rotstein LE, Sawka AM, Pasternak JD. Differences in long-term quality of life between hemithyroidectomy and total thyroidectomy in patients treated for low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2020 Jan;167(1):94-101. doi: 10.1016/j.surg.2019.04.060. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31623853.
- Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. *JAMA*. 2024 Feb 6;331(5):425-435. doi: 10.1001/jama.2023.26348. PMID: 38319329.
- Castellanos LE, Zafereo ME, Sturgis EM, Wang JR, Ying AK, Waguespack SG. Pediatric Papillary Thyroid Carcinoma: Outcomes After Surgery Without Adjuvant Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Jan 21;110(2):e208-e217. doi: 10.1210/clinem/dgae576. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Jan 21;110(2):e556. doi: 10.1210/clinem/dgae717. PMID: 39163248.
- Chen J, Huang N, Ji Q, Wang Y, Zhu Y, Li D. Multifocal papillary thyroid cancer in children and adolescents: 12-year experience in a single center. *Gland Surg*. 2019 Oct;8(5):507-515. doi: 10.21037/gs.2019.09.03. PMID: 31741881; PMCID: PMC6842758.
- Chen W, Li J, Peng S, Hong S, Xu H, Lin B, Liang X, Liu Y, Liang J, Zhang Z, Ye Y, Liu F, Lin C, Xiao H, Lv W. Association of Total Thyroidectomy or Thyroid Lobectomy With the Quality of Life in Patients With Differentiated Thyroid Cancer With Low to Intermediate Risk of Recurrence. *JAMA Surg*. 2022 Mar 1;157(3):200-209. doi: 10.1001/jamasurg.2021.6442. PMID: 34935859; PMCID: PMC8696698.
- Chiapponi C, Hartmann MJM, Decarolis B, Simon T, Bruns CJ, Faust M, Schultheis AM, Schmidt M, Alakus H. Differentiated Thyroid Cancer in Adolescents: Single Center Experience and Considerations for Surgical Management and Radioiodine Treatment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2023 Aug 23;15(3):257-263. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-1-16. PMID: 36987773; PMCID: PMC10448561.
- Colombo C, De Leo S, Di Stefano M, Trevisan M, Moneta C, Vicentini L, Fugazzola L. Total Thyroidectomy Versus Lobectomy for Thyroid Cancer: Single-Center Data and Literature Review. *Ann Surg Oncol*. 2021 Aug;28(8):4334-4344. doi: 10.1245/s10434-020-09481-8. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33566240; PMCID: PMC8253713.
- Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, Thomas K, Kolbe A, Pittock ST. Ultrasonography and the American Thyroid Association Ultrasound-Based Risk Stratification Tool: Utility in Pediatric and Adolescent Thyroid Nodules. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(2):93-101. doi: 10.1159/000490468. PMID: 30021204.

- Divarçacı E, Çeltik Ü, Dökümcü Z, Ergün O, Özok G, Özen S, Şimşek DG, Darcan Ş, Çetingül N, Oral A, Ertan Y, Demirağ B, Çelik A. Management of Childhood Thyroid Nodules: Surgical and Endocrinological Findings in a Large Group of Cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Sep 1;9(3):222-228. doi: 10.4274/jcrpe.4272. PMID: 28387647; PMCID: PMC5596803.
- Dunya G, Dance L, Grimmer JF. Comparing ATA guidelines vs TI-RADS for evaluation of pediatric thyroid lesions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023 Jan;164:111411. doi: 10.1016/j.ijporl.2022.111411. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36565549.
- Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, Soares P, Solymosi T, Papini E. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023 Aug 14;12(5):e230067. doi: 10.1530/ETJ-23-0067. PMID: 37358008; PMCID: PMC10448590.
- Elgendy A, Shehata EM, Shehata SM. Outcome and complications after surgery for thyroid carcinoma in pediatric age-an evaluation of practice. *World J Surg Oncol*. 2022 Sep 14;20(1):293. doi: 10.1186/s12957-022-02757-1. PMID: 36104749; PMCID: PMC9472417.
- Fan C, Zhou X, Su G, Zhou Y, Su J, Luo M, Li H. Risk factors for neck hematoma requiring surgical re-intervention after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2019 Jul 24;19(1):98. doi: 10.1186/s12893-019-0559-8. PMID: 31340806; PMCID: PMC6657038.
- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinanuer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S; American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):716-59. doi: 10.1089/thy.2014.0460. PMID: 25900731; PMCID: PMC4854274.
- Fridman M, Krasko O, Branovan DI, Dabryian S, Pisarenko A, Lo CY, Lam AK. Factors affecting the approaches and complications of surgery in childhood papillary thyroid carcinomas. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Nov;45(11):2078-2085. doi: 10.1016/j.ejso.2019.07.032. PMID: 31395293.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
- Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H et al. Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: Aomori, Yamanashi and Nagasaki. *PLoS One* 2013; 8: e83220.
- Hess J, Schafernak K, Newbern D, Vern-Gross T, Foote J, Van Tassel D, Jamshidi R, Walsh A. Ultrasound is superior to palpation for thyroid cancer detection in high-risk childhood cancer and BMT survivors. *Support Care Cancer*. 2020 Nov;28(11):5117-5124. doi: 10.1007/s00520-020-05340-0. PMID: 32043175.
- Howard SR, Freeston S, Harrison B, Izatt L, Natu S, Newbold K, Pomplun S, Spoudeas HA, Wilne S, Kurzwinski TR, Gaze MN. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocr Relat Cancer*. 2022 Sep 7;29(11):G1-G33. doi: 10.1530/ERC-22-0035. PMID: 35900783; PMCID: PMC9513650.
- Ixchel Sanchez S, Abbasi S, Robinson MT, Maleki Z. Pediatric thyroid nodules: A comprehensive study of cytology, histology, molecular findings, and risk of malignancy with emphasis on atypia of undetermined significance category. *Am J Clin Pathol*. 2025 May 7;aqaf034. doi: 10.1093/ajcp/aqaf034. PMID: 40328656.
- Kardelen Al AD, Yılmaz C, Poyrazoglu S, Tunca F, Bayramoglu Z, Bas F, Bundak R, Gilse Senyurek Y, Ozluk Y, Yegen G, Yeşil S, Darendeliler F. The role of thyroid fine-needle aspiration cytology in the treatment and follow-up of thyroid nodules in the pediatric population. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019 Jul-Sep;15(3):333-341. doi: 10.4183/aeb.2019.333. PMID: 32010352; PMCID: PMC6992398.
- Kılınç Uğurlu A, Bitkay A, Gürbüz F, Karakuş E, Bayram İlkan G, Damar Ç, Şahin S, Kıran MM, Gülaldı N, Azılı MN, Şenel E, Ergürhan İlhan İ, Boyraz M. Evaluating Postoperative Outcomes and Investigating the Usefulness of EU-TIRADS Scoring in Managing Pediatric Thyroid Nodules Bethesda 3 and 4. *J Clin Res*

- Pediatr Endocrinol. 2024 May 31;16(2):160-167. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2024.2023-8-12. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38238968; PMCID: PMC11590722.
- Kitahara CM, Slettebø Daltveit D, Ekbom A, et al. Maternal health, in-utero, and perinatal exposures and risk of thyroid cancer in offspring: a Nordic population-based nested case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 94–105
 - Klein Hesselink MS, Nies M, Bocca G, Brouwers AH, Burgerhof JG, van Dam EW, Havekes B, van den Heuvel-Eibrink MM, Corssmit EP, Kremer LC, Netea-Maier RT, van der Pal HJ, Peeters RP, Schmid KW, Smit JW, Williams GR, Plukker JT, Ronckers CM, van Santen HM, Tissing WJ, Links TP. Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma in The Netherlands: A Nationwide Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 May;101(5):2031-9. doi: 10.1210/jc.2015-3290. PMID: 26963949.
 - Krasner JR, Alyouha N, Pusztaszeri M, Forest VI, Hier MP, Avior G, Payne RJ. Molecular mutations as a possible factor for determining extent of thyroid surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Oct 17;48(1):51. doi: 10.1186/s40463-019-0372-5. PMID: 31623671; PMCID: PMC6796357.
 - Lauria Pantano A, Maddaloni E, Briganti SI, Beretta Anguissola G, Perrella E, Taffon C, Palermo A, Pozzilli P, Manfrini S, Crescenzi A. Differences between ATA, AACE/ACE/AME and ACR TI-RADS ultrasound classifications performance in identifying cytological high-risk thyroid nodules. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jun;178(6):595-603. doi: 10.1530/EJE-18-0083. PMID: 29626008.
 - Lazar L, Lebenthal Y, Segal K, Steinmetz A, Strenov Y, Cohen M, Yaniv I, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M. Pediatric Thyroid Cancer: Postoperative Classifications and Response to Initial Therapy as Prognostic Factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 May;101(5):1970-9. doi: 10.1210/jc.2015-3960. PMID: 26930182.
 - Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, Krude H, Lorenz K, Luster M, Newbold K, Piccardo A, Sobrinho-Simões M, Takano T, Paul van Trotsenburg AS, Verburg FA, van Santen HM. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022 Nov 29;11(6):e220146. doi: 10.1530/ETJ-22-0146. PMID: 36228315; PMCID: PMC9716393.
 - Li Z, Qiu Y, Fei Y, Xing Z, Zhu J, Su A. Prevalence of and risk factors for hypothyroidism after hemithyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020 Nov;70(2):243-255. doi: 10.1007/s12020-020-02410-5. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32638212.
 - Lim-Dunham JE, Erdem Toslak I, Alsabban K, Aziz A, Martin B, Okur G, Longo KC. Ultrasound risk stratification for malignancy using the 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Pediatr Radiol*. 2017 Apr;47(4):429-436. doi: 10.1007/s00247-017-3780-6. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28127634.
 - Lim-Dunham JE, Toslak IE, Reiter MP, Martin B. Assessment of the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System for Thyroid Nodule Malignancy Risk Stratification in a Pediatric Population. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Jan;212(1):188-194. doi: 10.2214/AJR.18.20099. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403525.
 - MacKinney EC, Kuchta KM, Winchester DJ, Khokar AM, Holoubek SA, Moo-Young TA, Prinz RA. Overall survival is improved with total thyroidectomy and radiation for male patients and patients older than 55 with T2N0M0 Stage 1 classic papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2022 Jan;171(1):197-202. doi: 10.1016/j.surg.2021.08.025. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34666913.
 - Mahajan P, May SB, Shekar M, Werny D, Patterson BC, Chan CM, Aldrink JH, Horvath KZ, Hawkins DS, Olson TA, Venkatramani R. Multicenter Retrospective Analysis of Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma: Treatment Practices and Outcomes Prior to Pediatric American Thyroid Association Guidelines Implementation. *Pediatr Blood Cancer*. 2025 Apr;72(4):e31545. doi: 10.1002/pbc.31545. PMID: 39821955.
 - Majeed AK, Satapathy S, Ballal S, Bal C. Dynamic Risk Stratification for Predicting Long-term Outcomes in Pediatric Differentiated Thyroid Cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 May 17;108(6):e208-e215. doi: 10.1210/clinem/dgac731. PMID: 36577747.

- Martinez-Rios C, Daneman A, Bajno L, van der Kaay DCM, Moineddin R, Wasserman JD. Utility of adult-based ultrasound malignancy risk stratifications in pediatric thyroid nodules. *Pediatr Radiol*. 2018 Jan;48(1):74-84. doi: 10.1007/s00247-017-3974-y. PMID: 28983667.
- Marzukie MS, Shapira-Zaltsberg G, Martinez-Rios C. Assessment of the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS™) with modification of the management recommendations for pediatric thyroid nodules. *Pediatr Radiol*. 2024 Aug;54(9):1476-1485. doi: 10.1007/s00247-024-05982-w. Epub 2024 Jul 10. PMID: 38981907.
- Matsumoto Y, Kobashi Y, Yamaya Y, Sekino M, Suzuki E, Shio K, Ozaki A, Suzuki S, Shimura H, Yokoya S, Hashimoto Y, Ohira T, Furuya F, Suzuki S. Clinicopathological Findings of 220 Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients with Thyroid Cancer in Fukushima Medical University Hospital. *Thyroid*. 2024 Dec;34(12):1495-1502. doi: 10.1089/thy.2024.0226. PMID: 39397568.
- Nasser T, Altirkistani BA, Bougis SM, Abu Ghasham AH, Nafadi IB. Outcomes of Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents at King Abdulaziz Medical City, Jeddah. *Cureus*. 2024 Aug 2;16(8):e65992. doi: 10.7759/cureus.65992. PMID: 39100815; PMCID: PMC11295254.
- Negre Busó M, García Burillo A, Simó Perdigo M, Galofré Mora P, Boronat de Ferrater M, Cuberas Borrós G, Sábado Álvarez C, Castell Conesa J. Long-term follow-up of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Nov 26;33(11):1431-1441. doi: 10.1515/jpem-2020-0194. PMID: 32877364.
- Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr. Relat. Cancer* 2006; 13: 427–53
- Nimmagadda A, Abubacker ZA, Bikkina P, C B V, Paladugula LP. Outcomes of I-131 therapy in pediatric and adolescent differentiated thyroid cancer: a long-term follow-up of a single-center Indian cohort. *Nucl Med Commun*. 2025 Jul 1;46(7):613-619. doi: 10.1097/MNM.0000000000001981. PMID: 40165680.
- Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, Chastagner P, Kanold J, Poirée M, Thouvenin S, Ducassou S, Plantaz D, Tabone MD, Dalle JH, Gandemer V, Lutz P, Sirvent A, Villes V, Barlogis V, Baruchel A, Leverger G, Berbis J, Michel G. Late thyroid complications in survivors of childhood acute leukemia. An L.E.A. study. *Haematologica*. 2016 Jun;101(6):747-56. doi: 10.3324/haematol.2015.140053. PMID: 26969082; PMCID: PMC5013950.
- Plamper M, Schreiner F, Gohlke B, Kionke J, Korsch E, Kirkpatrick J, Born M, Aretz S, Woelfle J. Thyroid disease in children and adolescents with PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS). *Eur J Pediatr*. 2018 Mar;177(3):429-435. doi: 10.1007/s00431-017-3067-9. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29273943.
- Persons EM, Hussein MH, Herrera M, Pinion D, Webster A, Pineda E, Fawzy MS, Toraih EA, Kandil E. The Impact of Radioactive Iodine on Outcomes Among Pediatric and Adolescent Thyroid Cancer Patients: A SEER Database Analysis. *Cancers (Basel)*. 2025 Jan 1;17(1):107. doi: 10.3390/cancers17010107. PMID: 39796737; PMCID: PMC11720182.
- Polat YD, Öztürk VS, Ersoz N, Anik A, Karaman CZ. Is Thyroid Imaging Reporting and Data System Useful as an Adult Ultrasonographic Malignancy Risk Stratification Method in Pediatric Thyroid Nodules? *J Med Ultrasound*. 2019 Jul 1;27(3):141-145. doi: 10.4103/JMU.JMU_35_19. PMID: 31867177; PMCID: PMC6905278.
- Rajjoub SR, Yan H, Calcaterra NA, Kuchta K, Wang CE, Lutfi W, Moo-Young TA, Winchester DJ, Prinz RA. Thyroid lobectomy is not sufficient for T2 papillary thyroid cancers. *Surgery*. 2018 May;163(5):1134-1143. doi: 10.1016/j.surg.2017.12.026. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29426618.
- Richman DM, Benson CB, Doubilet PM et al. Thyroid nodules in pediatric patients: Sonographic characteristics and likelihood of cancer. *Radiology* 2018; 288: 591–9
- Rodriguez EF, Fortes PAV, Lee V, Goldstein JD, Moatamed NA. Comprehensive Study of Thyroid Fine Needle Aspiration in Pediatric and Young Adults. *Acta Cytol*. 2025 Apr 21:1-8. doi: 10.1159/000546006. PMID: 40258349.

- Samuels SL, Surrey LF, Hawkes CP, Amberge M, Mostoufi-Moab S, Langer JE, Adzick NS, Kazahaya K, Bhatti T, Baloch Z, LiVolsi VA, Bauer AJ. Characteristics of Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma in a Pediatric Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Apr 1;103(4):1639-1648. doi: 10.1210/jc.2017-02454. PMID: 29438531; PMCID: PMC6436765.
- Sandy JL, Titmuss A, Hameed S, Cho YH, Sandler G, Benitez-Aguirre P. Thyroid nodules in children and adolescents: Investigation and management. *J Paediatr Child Health.* 2022 Dec;58(12):2163-2168. doi: 10.1111/jpc.16257. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36382588; PMCID: PMC10099987.
- Scappaticcio L, Maiorino MI, Iorio S, Docimo G, Longo M, Grandone A, Luongo C, Cozzolino I, Piccardo A, Trimboli P, Miraglia Del Giudice E, Esposito K, Bellastella G. Exploring the Performance of Ultrasound Risk Stratification Systems in Thyroid Nodules of Pediatric Patients. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 22;13(21):5304. doi: 10.3390/cancers13215304. PMID: 34771467; PMCID: PMC8582568.
- Scholfield DW, Lopez J, Eagan A, Antal Z, Tuttle RM, Ghossein R, LaQuaglia M, Shaha AR, Shah JP, Wong RJ, Patel SG, Ganly I. Is Multifocality a Predictor of Poor Outcome in Childhood and Adolescent Papillary Thyroid Carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Nov 17;108(12):3135-3144. doi: 10.1210/clinem/dgad369. PMID: 37350510; PMCID: PMC10655537.
- Spaulding SL, Maayah M, Dinauer CA, Prasad M, Darbinyan A, Morotti R, Christison-Lagay ER. Molecular Genetics Augment Cytopathologic Evaluation and Surgical Planning of Pediatric Thyroid Nodules. *J Pediatr Surg.* 2024 May;59(5):975-980. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2024.01.001. PMID: 38246817.
- Spinelli C, Rallo L, Morganti R, Mazzotti V, Inserra A, Cecchetto G, Massimino M, Collini P, Strambi S. Surgical management of follicular thyroid carcinoma in children and adolescents: A study of 30 cases. *J Pediatr Surg.* 2019 Mar;54(3):521-526. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.05.017. Epub 2018 May 29. PMID: 29935896.
- Srivatsa S, Al-Hadidi A, Stanek J, Horvath K, Parsons L, Martinez-Rios C, Hopp A, Engle S, Plunk M, Shapira-Zaltsberg G, Nagar S, Masters S, Al-Katib S, Tucker R, Atweh LA, Shah S, Bobbey A, Hoffman R, Aldrink JH. Assessing the Diagnostic Accuracy of TI-RADS in Pediatric Thyroid Nodules: A Multi-institutional Review. *J Pediatr Surg.* 2025 Jan;60(1):161924. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2024.161924. PMID: 39358076.
- Staubitz JI, Bode J, Poplawski A, Watzka F, Pohlenz J, Lang H, Musholt TJ. Thyroid surgery in children and young adults: potential overtreatment and complications. *Langenbecks Arch Surg.* 2020 Jun;405(4):451-460. doi: 10.1007/s00423-020-01896-x. PMID: 32462478; PMCID: PMC7359175.
- Suh J, Choi HS, Kwon A, Chae HW, Kim HS. Adolescents with thyroid nodules: retrospective analysis of factors predicting malignancy. *Eur J Pediatr.* 2020 Feb;179(2):317-325. doi: 10.1007/s00431-019-03507-4. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31741093.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, Cronan JJ, Beland MD, Desser TS, Frates MC, Hammers LW, Hamper UM, Langer JE, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017 May;14(5):587-595. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046. Epub 2017 Apr 2. PMID: 28372962.
- Tuli G, Munarin J, De Sanctis L. "Radioactive iodine therapy in low-risk pediatric thyroid cancer: universal standard or selective indication?". *Endocrine.* 2025 May 23. doi: 10.1007/s12020-025-04284-x. PMID: 40410630.
- Uner C, Aydin S, Ucan B. Thyroid Image Reporting and Data System Categorization: Effectiveness in Pediatric Thyroid Nodule Assessment. *Ultrasound Q.* 2020 Mar;36(1):15-19. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000476. PMID: 31725067.
- Yeste Fernández D, Vega Amenabar E, Coma Muñoz A, Arciniegas Vallejo L, Clemente León M, Planes-Conangla M, Iglesias Felip C, Sábado Álvarez C, Guillén Burrieza G, Campos-Martorell A. Ultrasound criteria (EU-TIRADS) to identify thyroid nodule malignancy risk in adolescents. Correlation with cyto-histological findings. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2021 Dec;68(10):728-734. doi: 10.1016/j.endien.2020.11.006. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34924161.

- Zbitou A, Desandes E, Guissou S, Mallebranche C, Lacour B. Thyroid cancers in children and adolescents in France: Incidence, survival and clinical management over the 2000-2018 period. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022 Nov;162:111325. doi: 10.1016/j.ijporl.2022.111325. PMID: 36195013.
- Zong Y, Li K, Dong K, Yao W, Liu G, Xiao X. The surgical choice for unilateral thyroid carcinoma in pediatrics: Lobectomy or total thyroidectomy? *J Pediatr Surg.* 2018 Dec;53(12):2449-2453. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.027. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30282585.